



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Jakavi (ruksolitynib)
we wskazaniu: **przewlekła choroba układu**
wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.153.2020

Data ukończenia: 09.12.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Europharm Limited

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Europharm Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-HCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplantation)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	poprawa kliniczna
CI	przedział ufności
DIPSS	skala prognostyczna <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>
DIPSS-plus	skala prognostyczna <i>Dynamic International Prognostic Scoring System - Plus</i>
ET	nadpłytkowość samoistna (ang. essential thrombocythemia)
FACT-Lym	kwestionariusz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma</i>
GF	niepowodzenie/nieprzyjęcie się przeszczepu (ang. graft failure)
HCT	przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic cell transplantation)
IPSS	skala prognostyczna dla pierwotnej mielofibrozy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
IWG-MRT	International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment
JAK 2	kinaza Janusowa 2 (ang. Janus kinase 2)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MF	włóknienie szpiku, mielofibroza (ang. myelofibrosis)
MFSAF	kwestionariusz oceniający nasilenie objawów choroby, wykorzystywany do oceny jakości życia (ang. <i>The Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne
MPN-SAF TSS	formularz <i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NR	brak odpowiedzi
NRM	śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby
PD	progresja choroby
PEG-IFNα-2A	peginterferon alfa-2a
PET-MF	wtórne włóknienie szpiku w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (ang. post essential thrombocythemia myelof brosis)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. Progression Free Survival)
PMF	pierwotna mielofibroza (ang. Primary Myelofibrosis)
PPV-MF	wtórne włóknienie szpiku w przebiegu czerwienicy prawdziwej (ang. post polycythemia vera myelofibrosis)
PR	odpowiedź częściowa
PV	czerwienica prawdziwa (ang. polycythemia vera)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RIC-ASCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku poprzedzony kondycjonowaniem o ograniczonej intensywności (ang. reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation)
RUX	ruksolitynib
SD	choroba stabilna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia.....	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	19
3.2. Dodatkowe informacje.....	39
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	50
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	51
6. Konkurencyjność cenowa	54
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	55
8. Piśmiennictwo	56
9. Załączniki.....	58
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	58

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.11.2020 r., znak PLD.4530.3529.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 16.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Jakavi (ruksolitynib) we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Do zlecenia MZ załączono opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii (prof. dr hab. n. med. Mirosława Markiewicza) oraz opis stanu klinicznego pacjenta.

Najważniejsze informacje z opinii Konsultanta i opisu stanu klinicznego pacjenta:

- *Pacjent lat 30 w stanie ogólnym dobrym*
- *Nadpłytkowość samoistną rozpoznano w 2014 r., w jej leczeniu stosowano Thromboreductin i Anagrelide*
- *W 12.2018 r. rozpoznano wtórne włóknienie szpiku (po nadpłytkowości samoistnej)*
- *W badaniach kariotypu (maj 2019 r.): prawidłowy, bez ASXL-1, bez BCR/ABL*
- *W 01.2020 r. wykryto mutację wysokiego ryzyka ASXL-1 i zakwalifikowano pacjenta do allo-HCT*
- *Jako leczenie pomostowe przed allo-HCT rozpoczęto stosowanie pegylowanego interferonu alfa 2A, jednak optymalnym leczeniem pomostowym u tego młodego chorego jest zastosowanie przed allo-HCT ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT, jednak nie można go choremu podać w ramach programu lekowego z powodu braku splenomegalii stanowiącej kryterium włączenia.*

Problem zdrowotny

ICD10: D47.1 – przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku

Włóknienie szpiku, czyli mielofibroza (MF, Myelofibrosis), to łańcuch zdarzeń patogenetycznych prowadzących do zwiększenia liczby włókien retikuliny w szpiku kostnym, który może powstać *de novo* z nieznanymi przyczynami (PMF) lub wtórnie w przebiegu innych nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN), w tym PV (PPV-MF) lub ET (PET-MF).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdz. dotyczącym problemu zdrowotnego niniejszego opracowania można uznać, że do najpoważniejszych skutków następstw ocenianej choroby należy ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej oraz przedwczesny zgon.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Salit 2019

Dwudziestu ośmiu pacjentów z pierwotną i wtórną mielofibrozą zostało włączonych do części 1 (terapia RUX) i 2 (przebieg HCT) badania. Wszyscy włączeni pacjenci musieli spełniać kryteria włączenia, jednak kryterium powiększenia śledziony (splenomegalia) czy obecność ogólnoustrojowych objawów ze strony śledziony nie było wymagane.

Skuteczność

Przy medianie follow-up wynoszącej 13 miesięcy, przeżycie całkowite (OS) po przeszczepie wynosiło 93% (95% CI: 0,73; 0,98) po 1 roku i 86% (95% CI: 0,61; 0,96) po 2 latach.

Dwóch pacjentów zmarło z przyczyn związanych z leczeniem. Obaj pacjenci otrzymali kondycjonowanie fludarabiną / melfalanem. U dwóch pacjentów doszło do nawrotu choroby.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 13 (zakres 1,6-35,7) miesięcy ostrą GVHD II-IV obserwowano u 21 z 27 ocenianych pacjentów (78%), 15 ze stopniem II (55%) i 6 (22%) z chorobą III-IV stopnia.

Shahnaz 2018

Do badania włączono 159 pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej lub wtórnej mielofibrozy poddanych RIC-ASCT. Spośród włączonych, 46 pacjentów otrzymało ruksolitynib przed przeszczepem. Mediana ekspozycji na

ruksolitynib przed przeszczepem wyniosła 4,9 miesiący (zakres: 0,4-39,1). Mediana follow-up wyniosła 61,6 miesiący (zakres: 6,2-183,9). Z badania wykluczono chorych, u których nastąpiła transformacja leukemiczna.

Skuteczność

W trakcie follow-up zmarło 58 pacjentów. Główne przyczyny zgonów były nie związane z progresją (n=40). Najczęstszymi z nich były GVHD (n=17) i powikłania infekcyjne (n=16).

Nawrót lub progresja choroby doprowadziły do zgonu 15 pacjentów. 2-letnia NRM wyniosła 23%. Nie stwierdzono istotnej różnicy w 2-letniej NRM między grupami ruksolitynibu oraz kontrolnej [22,9% (95% CI: 13,1-40,2) vs 23% (95% CI: 16,7-32,9), p=0,688].

Mediana czasu do zaszczepienia leukocytów wyniosła 14 dni w obu grupach (zakres dla ruksolitynibu: 9-32; zakres bez ruksolitynibu: 7-37). Nie stwierdzono różnicy w zaszczepieniu płytek między grupami. Całkowity chimeryzm osiągnięto u 95,7% w grupie ruksolitynibu w porównaniu do 75,2% w grupie bez ruksolitynibu (p=0,005).

Odsetek reaktywacji CMV ogółem oraz w 100 pierwszych dniach po przeszczepie był istotnie wyższy w grupie ruksolitynibu (ogółem: 30,4% vs 12,4%, p=0,008; 100 dni po przeszczepie: 21,7% vs 10,5%, p=0,066).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla skumulowanych zapadalności na ostre i przewlekłe GVHD między grupami ruksolitynibu i kontrolnej. Skumulowane zapadalności w grupach ruksolitynibu i kontrolnej wyniosły odpowiednio: 37% vs. 38,9% (p=0,86) dla ostrej GVHD stopnia 2 i 4; 18,6% vs 28,3% (p=0,15) dla ostrej GVHD stopnia 3 i 4; 52,2% vs 58,7% (p=0,59) dla przewlekłej GVHD.

Jaekel 2014

Z kohorty 47 pacjentów z objawami MF i / lub objawową splenomegalią leczonych ruksolitynibem 14 pacjentów otrzymało allogeniczny HCT (11 – PMF, 2 – PPV-MF, 1 – PET-MF). Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres 33–68). Śledziona była wyczuwalna u 11 (78,6%) pacjentów.

Skuteczność (wynik po allo-HCT)

Nie odnotowano żadnych znaczących objawów odstawienia, a kondycjonowanie było ogólnie dobrze tolerowane bez nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Zaszczepienie (ang. engraftment) po allo-HCT zaobserwowano u 13 (93%) pacjentów, po medianie 20 (zakres 9–51) dni.

Ostra GvHD wystąpiła u 6 (43%) pacjentów (stopień II u 4 (28,6%), a stopień III u 2 (14%) pacjentów). Po medianie obserwacji trwającej 9 (zakres 4–34) miesiący po allogenicznym HCT, 11 (78,6%) pacjentów przeżyło, a 9 (64%) pacjentów było wolnych od zdarzeń (ang. event free). Umieralność związana z przeszczepieniem (TRM, Transplant Related Mortality) wyniosła 7%. Ogólne prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wyniosło 50%.

U wszystkich trzech pacjentów, którzy nie mieli splenomegalii na początku badania obserwowano trwanie odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem do allo-HCT oraz remisję choroby.

Kröger 2018

Do badania włączono 12 pacjentów z zaawansowaną mielofibrozą zakwalifikowanych do allo-HCT, będących w trakcie przyjmowania ruksolitynibu. Mediana ekspozycji na ruksolitynib przed ALLO-HCT wyniosła 163 dni (zakres: 61-1268). Mediana follow-up wyniosła 17 miesiący (zakres: 12-18).

Skuteczność

Nie zaobserwowano niepowodzenia przeszczepu u żadnego pacjenta. Mediana czasu do zaszczepienia leukocytów wyniosła 12 dni (zakres: 11-18 dni). Ostłą postać GVHD stwierdzono u 2 pacjentów (zapadalność w 100 dniu wyniosła 8%). Po 100 dniu od przeszczepu, 4 pacjentów wykształciło ostrą GVHD. Całkowity chimeryzm stwierdzono u 11 pacjentów.

W trakcie follow-up nie zareportowano zgonu żadnego z pacjentów.

Reaktywację CMV stwierdzono u 5 pacjentów (41%). Mediana czasu do reaktywacji CMV wyniosła 22 dni.

Gupta 2019

Badanie prospektywne, wielośrodkowe, II fazy oceniające skuteczność leczenia ruksolitynibem w schemacie o zmniejszonej intensywności u pacjentów z mielofibrozą (MF) poddawanych przeszczepowi. Do badania włączono 21 pacjentów. Mediana wieku uczestników badania wynosiła 59 lat (zakres od 39 do 70 lat). 52% pacjentów miało MF po PV lub ET. 17 pacjentów miało wyczuwalne powiększenie śledziony. Ośmiu pacjentów (40%) miało mutację ASXL-1. Większość pacjentów (81%) w momencie włączenia do badania nie otrzymywała wcześniej ruksolitynibu.

Skuteczność

Mediana czasu obserwacji po HCT wynosiła 24 miesiące (zakres od 9 do 33 miesięcy). Pacjentów podzielono na 2 grupy: otrzymujących przeszczepy od spokrewnionych dawców (RD, 7 pacjentów) i otrzymujących przeszczepy od niespokrewnionych dawców (URD, 14 pacjentów). U 19 z 21 zakwalifikowanych do badania pacjentów dawka ruksolitynibu została skutecznie zmniejszona przed HCT bez znaczących skutków ubocznych (2 pacjentów nie zakwalifikowano do HCT). Częstość występowania GF, NRM, ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD) i przewlekłej GVHD po 24 miesiącach wyniosła odpowiednio 16%, 28%, 64% i 76%. 2-letnie przeżycie całkowite wyniosło 61% w grupie RD i 70% w grupie URD. PFS po 2 latach wynosiło odpowiednio 59% (95% CI, 40% do 86%), 51% (95% CI, 24% do 100%) i 63% (95% CI, 42% do 95%) dla wszystkich pacjentów, w ramieniu RD i w ramieniu URD. Nie zaobserwowano różnicy w przeżywalności między pacjentami, u których wystąpiła 1 mutacja HMR, a pacjentami bez HMR ($p = 0,99$).

Jakość życia

Znaczącą poprawę wyniku mierzzonego kwestionariuszem MPN-SAF zaobserwowano u 9 pacjentów (47%), w tym u 6 pacjentów > 50% redukcji symptomów, u 3 pacjentów 25% do 50% redukcji symptomów.

Bezpieczeństwo

Po HCT gorączkę podczas neutropenii / posocznicy lub zapalenia płuc obserwowano u 8 z 19 pacjentów (42%). Ciężką hepatotoksyczność zaobserwowano u 4 pacjentów (21%), co było przyczyną zgonu u 2 pacjentów, zgony uznano za związane z leczeniem. Inne objawy toksyczności 3. stopnia związane ze schematem leczenia obejmowały zaburzenia elektrolitowe, hiperglikemię, zaburzenia czynności serca i nerek, zgłaszane odpowiednio u 26%, 16%, 5% i 5% pacjentów.

JUMP

Do badania włączono 2 233 pacjentów z diagnozą pierwotnej lub wtórnej mielofibrozy. Do badania kwalifikowano pacjentów z grupy ryzyka Int-1 (gdą stwierdzono u nich wyczuwalne powiększenie śledziony), natomiast pacjenci z grup Int-2 i High kwalifikowani byli niezależnie od powiększenia śledziony.

Skuteczność

Mediana czasu follow-up wyniosła 13,8 (zakres: <0,1-60,6) miesięcy. W badaniu stwierdzono 205 (9,2%) zgonów w trakcie leczenia lub podczas 28-dniowego follow-up. Szacowane prawdopodobieństwo OS wyniosło 94% (95% CI, 92-95%) w 48 tygodniu oraz 87% (CI, 85-89%) w 96 tygodniu. Szacunkowe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji do AML wyniosło 85% (95% CI, 83-87%) w 96 tygodniu. Ogółem 45 pacjentów wykształciło AML w trakcie trwania leczenia lub w ciągu 28 dni od zaprzestania leczenia (mediana follow-up wyniosła 60 tygodni).

W grupie 51 pacjentów bez wyczuwalnego powiększenia śledziony na początku badania, u większości śledziona nie była wyczuwalna także w trakcie badania. U 94% z nich, śledziona była niewyczuwalna w 24 tygodniu. Na końcu badania, u 4 z 30 (13,3%) możliwych do oceny pacjentów stwierdzono wyczuwalne powiększenie śledziony.

Jakość życia

W grupie pacjentów bez wyczuwalnego powiększenia śledziony, średnie wyniki FACT-Lym TS i FACIT-Fatigue wyniosły odpowiednio 110,4 i 31,7 (117,0 i 32,7 w grupie pacjentów z powiększeniem śledziony). Poprawę odnotowano u ok. 50-60% i ok. 40-50% w każdym punkcie czasowym w odpowiednio w skalach FACT-Lym TS i FACIT-Fatigue.

Bezpieczeństwo

Do najczęściej raportowanych AE o podłożu hematologicznym w badaniu należały: anemia (ogółem: 59,5%; stopnia 3/4: 34,8%) i trombocytopenia (ogółem: 53,5%; stopnia 3/4: 19,3%). W grupie o niskim bazowym poziomie płytek były to: pogarszająca się trombocytopenia (ogółem: 73,2%; stopnia 3/4: 54,3%) i anemia (ogółem: 52,9%; stopnia 3/4: 35,5%). Z powodu zdarzeń o podłożu hematologicznym, leczenie przerwano u 121 pacjentów (trombocytopenia: 77; anemia: 44).

Najczęstsze zdarzenia o podłożu nie-hematologicznym (stopnia 1 i 2): gorączka (16,0%), astenia (15,4%), biegunka (12,5%) i zmęczenie (10,0%). Najczęściej raportowanym zdarzeniem stopnia 3/4 było zapalenie płuc (4,7%), które doprowadziło do przerwania leczenia u 10 pacjentów. Infekcje ogółem doprowadziły do przerwania leczenia u 59 pacjentów (2,6%). Inne nowotwory stwierdzono u 137 pacjentów (6,1%).

Do najczęściej raportowanych SAE należały: zapalenie płuc (5,5%), anemia (4,2%), gorączka (3,5%), niewydolność serca (1,9%), duszność (1,6%), sepsa (1,4%), ból brzucha (1,3%), niewydolność oddechowa (1,2%), trombocytopenia (1,1%) i infekcja układu moczowego (1,0%).

Gill 2020

Do badania włączono 46 pacjentów z MF, z których 32 (70%) miało powiększoną śledzionę w momencie włączenia do badania.

Wybór terapii konwencjonalnej (hydroksymocznik i anagrelid), PEG-IFN α -2A lub ruksolitynibu, opierał się na obowiązujących wytycznych klinicznych, wyborze lekarza i preferencjach pacjenta.

Skuteczność

Żaden z pacjentów w porównywanych grupach nie osiągnął CR. W grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem (n=23) poprawę kliniczną (CI) osiągnęło 16 (70%) pacjentów, SD – 6 (26%), PD – 1 (4%) pacjent. Żaden pacjent nie osiągnął PR. W grupie pacjentów leczonych PEG-IFN α -2A (n=19) PR obserwowano u 2 pacjentów (4%), CI u 6 pacjentów (32%), SD u 10 (53%), a PD u 1 (5%) pacjenta. W grupie pacjentów leczonych hydroksymocznikiem (n=4) CR, PR, CI oraz PD nie uzyskał żaden pacjent, natomiast 4 pacjentów (100%) uzyskało SD. Nie było znaczących różnic w czasie do uzyskania najlepszych odpowiedzi między porównywanymi grupami leczenia (p = 0,39). Pacjenci leczeni ruksolitynibem w porównaniu do reszty grup osiągnęli istotnie lepsze wyniki w odniesieniu do CI (p = 0,018) ale mieli istotnie niższy poziom hemoglobiny i hematokrytu od 6 do 18 miesiąca, ze stopniowym powrotem do poziomu wyjściowego po 18 miesiącach leczenia.

Jakość życia

U pacjentów leczonych ruksolitynibem obserwowano znacznie lepszą poprawę jakości życia w porównaniu z terapią konwencjonalną i PEG-IFN α -2A (p <0,001). Wyrażna poprawa jakości życia u pacjentów leczonych ruksolitynibem była widoczna w ciągu 3 miesięcy terapii i utrzymywała się przez całe badanie. Wyższość ruksolitynibu nad konwencjonalną terapią i PEG-IFN α -2A obserwowano we wszystkich ocenianych domenach.

Bezpieczeństwo

Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 (hydroksymocznik 44%; PEG-IFN α -2A 61%; ruksolitynib 20%). Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia były rzadkie. W przypadku ruksolitynibu, oprócz niedokrwistości (20%), odnotowano infekcje *Mycobacterium tuberculosis* u 2 pacjentów (6%) oraz zakażenie płuc *Mycobacterium avium complex* u 1 pacjenta (3%) oraz reaktywację wirusologiczną zakażenia HBV u 4 z 15 (27%) pacjentów z utajonym zakażeniem HBV. Szacowana częstość reaktywacji HBV po 6 i 12 miesiącach wynosiła 8% i 31%. Trzech pacjentów (9%) przerwało leczenie ruksolitynibem z powodu zdarzeń niepożądanych, wszyscy z powodu infekcji 3-4. stopnia.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Jakavi jest zarejestrowany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Natomiast przedmiotowa ocena dotyczy leczenia dorosłego pacjenta (z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną), u którego nie występuje powiększenie śledziony.

Zgodnie z raportem EMA korzyści ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z MF przeważają nad ryzykiem. Wskazano, że obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Jakavi zmniejszenie rozmiaru śledziony i ograniczenie objawów jest klinicznie istotne, natomiast pozostaje niewiadome czy niniejsze czynniki mają wpływ na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od białaczki lub przeżycia całkowitego. Zaznaczono również, że jakość życia pacjentów leczonych produktem Jakavi uległa poprawie. W zakresie bezpieczeństwa uznano, że ryzyko zakażeń jest akceptowalne, a jednocześnie wymaga dalszego monitorowania.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ruksolitynibu w ocenianym wskazaniu nie ma technologii alternatywnej.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta produktem Jakavi wynosi ████████ PLN (netto) / ████████ PLN (brutto). Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 58 921,77 PLN (brutto).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych niemożliwe jest oszacowanie wielkości populacji docelowej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 16.11.2020 r., znak PLD.4530.3529.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 16.11.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Jakavi, ruksolitynib, tabletki 20 mg, we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Do zlecenia MZ załączono opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Mirosława Markiewicza:

„Opinia w sprawie wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku ruksolitynib (Jakavi) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej dla pacjenta chorego na wtórne włóknienie szpiku po nadpłytkowości samoistnej: nadpłytkowość samoistną rozpoznano w 2014 r., w jej leczeniu stosowano Thromboreductin i Anagrelide.

W 12.2018 r. rozpoznano włóknienie szpiku, a w 01.2020 wykryto mutację wysokiego ryzyka, ASXL-1 i zakwalifikowano pacjenta do allo-HCT. Jako leczenie pomostowe przed allo-HCT rozpoczęto stosowanie pegylowanego interferonu alfa 2A, jednak optymalnym leczeniem pomostowym u tego młodego chorego jest zastosowanie przed allo-HCT ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT, jednak nie można go choremu podać w ramach programu lekowego z powodu braku splenomegalii stanowiącej kryterium włączenia. Dlatego wniosek o umożliwienie choremu leczenia ruksolitynibem (Jakavi) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadniony.”

Załączono także opis stanu klinicznego pacjenta:

„Pacjent lat 30 w stanie ogólnym dobrym.

Nadpłytkowość samoistna rozpoznana na podstawie morfologii krwi obwodowej w 2014 r. Nieleczona przez 6 miesięcy, następnie Thromboreductin, następnie Anagrelide (od lipca 2018). Od zmiany leku na Anagrelide stopniowo coraz gorsze samopoczucie. W grudniu 2018 r. wykonano po raz pierwszy rozmaz manualny, w nim zaobserwowano lezkwate erytrocyty.

Z powodu powiększającego się LDH, pogorszającego się samopoczucia na życzenie pacjenta wykonano trepanobiopsję (grudzień 2018). Rozpoznano samoistne włóknienie szpiku. W badaniach kariotypu (maj 2019 r.): prawidłowy, bez ASXL-1, bez BCR/ABL. W ponownej ocenie trepanobiopsjatu (IHIT) mielofibroza de novo, zmiany oceniono na zaawansowane. Włóknienie retikulino podścieliska MF-3. W badaniach morfologii bez niedokrwistości, leukocytozy, odmłodzenia w leukogramie, liczba PLT prawidłowa.

W USG j. brzusznej z 16.02.19 wątroba niepowiększona, śledziona 13.2 x 5.5 cm. Zalecono wykonanie badanie NGS w kierunku innych niż ASXL-1 mutacji wysokiego ryzyka molekularnego w celu określenia wskazań do alogenicznej transplantacji szpiku.

W badaniu NGS 21.01.2020 wykryto dwa warianty ASXL-1, mutację Jak-2 (VAF: 26.98) oraz genu BCORL. Wobec uzyskania wyników molekularnych potwierdzających obecność patogennej mutacji wysokiego ryzyka - genu ASXL-1 zalecane jest przeprowadzenie alogenicznej transplantacji.

Pacjenta zakwalifikowano do alogenicznej transplantacji szpiku. Zdecydowano o rozpoczęciu leczenia preparatem Pegazys (Peginterferon Alfa 2A) jako leczenie pomostowe przed transplantacją. Wskazane jest podanie leku Jakavi.

Pacjenta nie można włączyć do Programu Lekowego: Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD10: D47.1) ponieważ nie spełnia kryteriów kwalifikacji (brak powiększenia śledziony).

Ze względu na bardzo młody wiek pacjenta oraz z uwagi na to, że lek Jakavi zastosowany przed transplantacją poprawia rokowania po tej procedurze wystąpiono z wnioskiem RDTL z prośbą o możliwość finansowania terapii ze środków publicznych.”

Niniejszy produkt leczniczy był dotychczas przedmiotem oceny Agencji sześciokrotnie:

- w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.4) w ramach programu lekowego (BIP 047/2014),
- w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD-10 D47.4) w ramach programu lekowego (BIP 135/2016),
- we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna Ph- (ICD-10: C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 009/2018),
- we wskazaniu: przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ICD-10: D84.8) z obecnością mutacji STAT1 oraz NCF1, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (BIP 044/2020),
- we wskazaniu: mielofibroza (ICD10: D47.1) – wznowa po transplantacji komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 199/2020),
- we wskazaniu: włóknienie szpiku poprzedzone nadpłytkowością samoistną (ICD-10: D47) – leczenie pacjentów pediatrycznych w wieku 7 lat i więcej, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 248/2020).

Jakavi jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD10: D47.1)”. Pacjent nie może zostać zakwalifikowany do tego programu, ponieważ nie spełnia kryteriów kwalifikacji - brak powiększenia śledziony.

2.1. Problem zdrowotny

ICD10: D47.1 – Przewlekła choroba mieloproliferacyjna

Mielofibroza (z metaplazją szpikową)

Choroba mieloproliferacyjna, nieokreślona

Mieloskleroza (megakariocytowa) z metaplazją szpikową

Definicja

Pierwotna mielofibroza (PMF, Primary Myelofibrosis) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych BCR-ABL1(-). W jej przebiegu dochodzi do klonalnego rozrostu wywodzącego się z nowotworowo zmienionej komórki macierzystej. Atypowe megakariocyty wydzielają cytokiny powodujące włóknienie szpiku, objawy ogólne i kacheksję. Wtórnie do niewydolności prawidłowej hematopoezy rozwija się hematopoeza pozaszpikowa, zlokalizowana przede wszystkim w śledzionie i wątrobie, prowadząca do znacznego powiększenia tych narządów. Mielofibroza (MF, Myelofibrosis) może rozwijać się również na podłożu czerwienicy prawdziwej (PV, Polycythemia Vera) i **nadpłytkowości samoistnej** (ET, Essential Thrombocythemia) jako PPV-MF i **PET-MF**.

Pierwotną mielofibrozę należy odróżnić od włóknienia szpiku w przebiegu innych chorób. W przebiegu PV i ET u kilku procent chorych dochodzi do transformacji w MF. Rokowanie i postępowanie u pacjentów z PET-MF i PPV-MF nie różni się od dotyczącego chorych na PMF i zależy od stopnia zaawansowania określonego w odpowiedniej skali prognostycznej.

Za czynnik bezpośrednio odpowiedzialny za rozwój choroby uważa się występowanie pewnych mutacji somatycznych. U 50-60% pacjentów stwierdza się obecność mutacji genu kinazy tyrozynowej JAK2 V617F (ekson 14.). Około 10% chorych charakteryzuje się mutacją genu MPL W515L/K w receptorze dla trombopoetyny (TPO). W 2013 roku zidentyfikowano mutacje genu kodującego białko - kalretikulinę (CALR, calreticulin), które występują u około 80% pacjentów z PMF bez stwierdzonej mutacji JAK2 i MPL. Wszystkie trzy mutacje powodują konstytutywną aktywację szlaku JAK-STAT. Spośród klasycznych MPN BCR-ABL1(-) PMF charakteryzuje szczególnie złożony obraz molekularny. Poza omówionymi zmianami genetycznymi w patogenezie tego nowotworu istotną rolę odgrywają mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (**ASXL-1**, częstość 10-35%; **EZH-2**, częstość 7-10%), metylacji DNA (**TET2**, **DNMT3A**, **IDH1/2**), splicingu mRNA (**SRFS2**, **SRF3B1**) oraz procesach naprawy DNA (**TP53**).

Źródło: PTOK 2020

Wskaźniki i czynniki prognostyczne

Zaproponowany w 2009 roku przez IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) wskaźnik prognostyczny **IPSS** (International Prognostic Scoring System) ma zastosowanie przy rozpoznaniu choroby i uwzględnia 5 czynników ryzyka:

- 1) wiek powyżej 65 lat;
- 2) obecność objawów ogólnych;
- 3) stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl;
- 4) leukocytozę przekraczającą 25 G/l;
- 5) odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 1%.

Modyfikacją tego wskaźnika jest dynamiczny IPSS (**DIPSS**, Dynamic International Prognostic Scoring System), który uwzględnia te same parametry, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale także w trakcie przebiegu choroby. Zależnie od liczby czynników chorzy są kwalifikowani do 4 grup ryzyka: niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 lub wysokiego, różniących się istotnie czasem przeżycia. Najnowszą modyfikacją jest skala **DIPSS plus**, która uwzględnia 3 dodatkowe czynniki: zapotrzebowanie na przetoczenia koncentratów krwinek czerwonych (kkcz), liczbę płytek krwi (PLT, platelets) poniżej 100 G/l oraz niekorzystny kariotyp (kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23). Zależnie od liczby zgromadzonych punktów pacjentów kwalifikuje się do jednej z 4 grup ryzyka zgonu (niskie, pośrednie-1, pośrednie-2, wysokie).

Szczegóły dotyczące stosowanych skal prognostycznych zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1. Czynniki ryzyka uwzględnione w skalach prognostycznych dla mielofibrozy pierwotnej i wtórnej (powstałej wskutek transformacji z czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej). Skala IPSS jest stosowana w momencie rozpoznania, a DIPSS i DIPSS plus są wykorzystywane w trakcie przebiegu choroby

Czynniki prognostyczne	Punktacja IPSS	Punktacja DIPSS	Punktacja DIPSS plus
Wiek > 65 lat	1	1	1
Objawy ogólne	1	1	1
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl	1	2	1
Liczba leukocytów > 25 G/l	1	1	1
Blasty we krwi obwodowej ≥ 1%	1	1	1
Zależność od przetoczeń kkcz	–	–	1
Niekorzystny kariotyp*	–	–	1
Liczba PLT < 100 G/l	–	–	1

*Do niekorzystnego kariotypu zaliczają się: kariotyp złożony, trisomia 8, monosomia 7/7q-, i(17q), inv(3), monosomia 5/5q-, 12p-, rearanżacja 11q23; **kkcz** – koncentrat krwinek czerwonych; **PLT** – płytki krwi (platelets)

Tabela 2. Grupy ryzyka i mediana przeżycia w skalach prognostycznych dla mielofibrozy pierwotnej i wtórnej

Skala	Kategoria ryzyka	Mediana czasu przeżycia (mies.)
IPSS	0	Niskie
	1	Pośrednie-1
	2	Pośrednie-2
	> 3	Wysokie
DIPSS	0	Niskie
	1–2	Pośrednie-1
	3–4	Pośrednie-2
	5–6	Wysokie
DIPSS plus	0	Niskie
	1	Pośrednie-1
	2–3	Pośrednie-2
	≥ 4	Wysokie

Obecność niekorzystnego kariotypu, zwłaszcza monosomalnego, i(17q) lub inv(3), zmniejszona liczba PLT oraz odsetek blastów we krwi obwodowej co najmniej 2% są czynnikami zwiększającymi ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML, acute myeloid leukemia).

Analiza przebiegu MF u pacjentów z obecnością mutacji CALR wykazała, że w porównaniu z chorymi JAK2(+) i MPL(+) charakteryzują się oni niższą leukocytozą, większą liczbą PLT, a ponadto cechuje ich istotnie dłuższy OS. W przypadku MF szczególnie źle rokują pacjenci tak zwani potrójnie negatywni, tj. bez mutacji JAK2, CALR i MPL. Cechują się oni istotnie skróconym OS i zwiększonym ryzykiem transformacji białaczkowej.

Guglielmelli i wsp. stwierdzili, że obecności przynajmniej jednej mutacji: **ASXL-1**, EZH2, SRSF2, IDH1/2, warunkuje tak zwane wysokie ryzyko molekularne (HMR, high-molecular risk) i wiąże się z krótszym OS i wyższym ryzykiem transformacji blastycznej.

Źródło: PTOK 2020, Cervantes 2009

Epidemiologia

Zapadalność na PMF wynosi 0,5-1/100 tys. Mediana wieku zachorowania to 65 lat. U około 10% pacjentów choroba jest rozpoznawana poniżej 45. roku życia.

Źródło: PTOK 2020

Zapadalność na PV wynosi około 2,5/100 000 osób/rok. Obserwuje się niewielką przewagę zachorowalności wśród mężczyzn. Mediana wieku zachorowania wynosi 60–65 lat, tylko u około 5% pacjentów chorobę rozpoznaje się przed 40. rokiem życia.

Źródło: PTOK 2020 PV

Rokowanie

Rokowanie u chorych na PMF, w tym MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, jest złe, z medianą przeżycia wynoszącą około 5 lat. Ze względu na heterogenny przebieg choroby bardzo ważna jest ocena stopnia ryzyka choroby u indywidualnego pacjenta; czas przeżycia różni się istotnie, osiągając ponad 10 lat w przypadku osób z grupy niskiego ryzyka i tylko kilkanaście miesięcy u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. U 10–20% pacjentów PMF transformuje do AML.

Źródło: PTOK 2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Brak jest opinii ekspertów odnośnie populacji określonej we wniosku załączonym do zlecenia MZ, tj.:

- *rozpoznanie: wtórne włóknienie szpiku (po nadpłytkowości samoistnej)*
- *mutacja wysokiego ryzyka ASXL-1 i kwalifikacja do allo-HCT*
- *brak powiększenia śledziony.*

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Jakavi]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Jakavi, ruksolitynib, tabletki 20 mg
Wnioskowane wskazanie	Przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Włóknienie szpiku (ang. Myelofibrosis, MF)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną.</p> <p><u>Czerwienica prawdziwa (ang. Polycythaemia vera, PV)</u> Produkt leczniczy Jakavi jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem.</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 tabletki 20 mg na dobę

Droga podania	podanie doustne
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Źródło: Zlecenie MZ, ChPL Jakavi (data ostatniej aktualizacji: 16.11.2020 r.)

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu we wnioskowanym wskazanej populacji pacjentów wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.11.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z wtórnym włóknieniem szpiku, u których brak jest powiększenia śledziony	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ruksolitynib	
Komparator (C)	Dowolny	
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	<p>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

U pacjenta, którego dotyczy wniosek załączony do zlecenia MZ, stwierdzono:

- wtórne włóknienie szpiku (po nadpłytkowości samoistnej)
- brak powiększenia śledziony.

W związku z powyższym do analizy włączano badania, w których przynajmniej część pacjentów z mielofibrozą nie miała powiększonej śledziony (lub powiększenie śledziony nie było kryterium włączenia):

- **Salit 2019** – jednoramienne badanie prospektywne, jednośrodkowe, II fazy oceniające efekty terapii ruksolitynibem przed przeszczepem HCT na uzyskane wyniki po przeprowadzeniu HCT u pacjentów z mielofibrozą.
- **Shahnaz 2018** – badanie retrospektywne oceniające skuteczność terapii ruksolitynibem u pacjentów z diagnozą mielofibrozy pierwotnej lub wtórnej poddanych RIC-ASCT.
- **Jaekel 2014** – badanie oceniające skuteczność ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą (MF) poddawanych przeszczepowi (allo-HCT).
- **Kröger 2018** – badanie oceniające ruksolitynibu u pacjentów z mielofibrozą (MF) poddawanych przeszczepowi (allo-HCT).
- **Gupta 2019** – badanie prospektywne, wielośrodkowe, II fazy oceniające skuteczność leczenia ruksolitynibem w schemacie o zmniejszonej intensywności u pacjentów z mielofibrozą (MF) poddawanych przeszczepowi.

- **Gill 2020** – badanie prospektywne, kohortowe, typu real-world data oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PEG-IFN α -2A, ruksolitynibu i hydroksymocznika w kohortach pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym mielofibrozą,
- **JUMP*** – badanie jednoramienne fazy III, wieloośrodkowe, niezaślepienie, „expanded access” oceniające ruksolitynib w mielofibrozie pierwotnej i wtórnej (w wyniku czerwienicy prawdziwej lub samoistnej nadpłytkowości).

W ramach „dodatkowych informacji” przedstawiono wyniki dwóch 2 badań randomizowanych (rejestracyjnych) przeprowadzonych w populacji pacjentów z powiększoną śledzioną:

- **COMFORT-I*** i **COMFORT-II*** – dwa badania RCT, III fazy, dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w porównaniu do placebo lub najlepszego dostępnego leczenia w populacji pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną, u których występowało powiększenie śledziony.

* uwzględniono wyniki z najnowszych publikacji

Tabela 5. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Salit 2019</p> <p>Źródło finansowania: grant NIH/NCI Cancer Center Support P30 CA015704</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prospektywne - jednoośrodkowe - II fazy <p>Cel badania: prospektywna ocena efektów terapii ruksolitynibem (RUX) przed przeszczepem HCT w celu uzyskania lepszych wyników leczenia po zastosowaniu HCT u pacjentów z MF.</p> <p>Interwencja: ruksolitynib</p> <p>Lekarz prowadzący pacjenta ustalał dawkę początkową RUX. Następnie dawka RUX była zmniejszana o 5 mg co 3 dni, proces kontynuowano do 4 dnia przed infuzją komórek dawcy.</p> <p>Mediana czasu leczenia: pre-HCT 7 (zakres 2-36) miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat • potwierdzona pierwotna mielofibroza (PMF) zgodnie z definicją World Health z 2008 roku lub MF wtórna potwierdzona zgodnie z definicją IWG dla Myeloproliferative Neoplasms Research • Grupa ryzyka Int-1, Int-2 lub High wg DIPSS w momencie kwalifikacji pacjenta do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna infekcja <p>Do badania włączano pacjentów niezależnie od występowania powiększenia śledziony (splenomegalia) czy ogólnoustrojowych objawów ze strony śledziony.</p> <p>Kryteria włączenia do HCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik Karnofsky'ego ≥ 70; • klirens kreatyniny > 60 ml / min, • bilirubina < 3 mg / dl, • brak objawów marskości wątroby; • wynik badania zdolności dyfuzji gazów w płucach $> 60\%$ • prawidłowa frakcja wyrzutowa lewej komory $> 40\%$; • indeks chorób współistniejących HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation - Comorbidity Index) < 5 na czas oceny przed przeszczepem <p>Kryteria wykluczenia do HCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niekontrolowane infekcje wirusowe lub bakteryjne, nosicielstwo wirusa HIV • transformacja w AML podczas leczenia RUX. <p>Liczba pacjentów: 18 mężczyzn i 10 kobiet z</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotną mielofibrozą (N = 15) • wtórną mielofibrozą (N = 13) 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-letnie przeżycie całkowite <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowanie niepowodzenia / odrzucenia przeszczepu, • czas do wszczepienia neutrofilii (pierwsze 3 dni z bezwzględną liczbą neutrofilii (ANC) $> 0,5 \times 10^9 / l$), • śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (NRM) w dniu 100 i po 1 rok, • częstość nawrotów po 1 roku • częstość i ciężkość choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD)
<p>Gill 2020</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Badanie typu real-word:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kohortowe - prospektywne <p>Cel badania: ocena odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa i zmiany w jakości życia u pacjentów z</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z PV, ET, PMF, mielofibroza po PV (PPV-MF) i mielofibroza po ET (PET-MF) zdiagnozowani wg kryteriów 	<p>Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie ○ odpowiedź częściowa (PR); ○ choroba stabilna (SD);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN)</p> <p>Pacjentów z czerwienią prawdziwą (PV), trombocytemią samoistną (ET) i mielofibrozą (MF) podzielono na 3 kohorty w zależności od otrzymywanej interwencji.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydroksymocznik i anagrelid (konwencjonalna terapia), nie podano dawkowania • PEG-IFNα-2A, 135 μg podskórnym, początkowo co 2 tygodnie, a następnie co tydzień • ruksolitynib, 10 mg dwa razy na dobę, dawka była zwiększana o 10 mg na dobę co 4 tygodnie do maksymalnie 25 mg dwa razy na dobę. <p>Mediana czasu obserwacji: 36 miesięcy (zakres: 19-42)</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 miesięcy (zakres: 2–24) dla hydroksymocznika - 16 miesięcy (zakres: 1,5–24) dla PEG-IFNα-2A - 12 miesięcy (zakres: 1,1–24) dla ruksolitynibu 	<p>Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2016 r</p> <p>Kryteria wykluczenia: nie podano</p> <p>Liczba pacjentów: 70 mężczyzn i 55 kobiet z</p> <ul style="list-style-type: none"> • czerwienią prawdziwą (N = 23) • trombocytemią samoistną (N = 56) • mielofibrozą (N = 46) <ul style="list-style-type: none"> o 23 otrzymało ruksolityn b, o 19 otrzymało PEG-IFNα-2A, o 4 otrzymało terapię konwencjonalną. 	<ul style="list-style-type: none"> o poprawa kliniczna (CI); o progresja choroby (PD); o brak odpowiedzi (NR) <p>zostały zdefiniowane zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez European LeukemiaNet (ELN) i International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane • jakość życia (określona na podstawie formularza MPN-SAF TSS – Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score)
<p>Shahnaz 2018</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie oceniające pacjentów z diagnozą MF, PET-MF oraz PPV-MF poddanych RIC-ASCT</p> <p>Okres analizowanych danych: Data rozpoczęcia: grudzień 2000</p> <p>Data zakończenia: październik 2015</p> <p>Interwencja: Ruksolitynib w dawce 10-40 mg na dobę (mediana: 30 mg)</p> <p>Czas trwania terapii (zakres): 0,4 do 39,1 miesięcy (mediana: 4,9).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek \geq 18 lat • Diagnoza PMF, PPV-MF lub PET-MF • Poddanie allo-HCT poprzedzonemu kondycjonowaniu o obniżonej intensywności (RIC-ASCT) <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wystąpienie transformacji leukemicznej <p>Liczba pacjentów: Grupa ruksolitynibu = 46 Grupa kontrolna = 113</p>	<p>Punkt końcowy: Wynik po allo-HCT (outcome after HCT)</p>
<p>Jaekel 2014</p> <p>Źródło finansowania: brak (autorzy zgłosili brak konfliktu interesów)</p>	<p>Rodzaj badania: kohortowe badanie przeprowadzone w 1 ośrodku oceniającej pacjentów z diagnozą MF, PET-MF oraz PPV-MF</p> <p>Okres analizowanych danych: grudzień 2009 r. – czerwiec 2012 r.</p> <p>Interwencja: Ruksolitynib w zależności o liczby płytek krwi (15-40 mg na dzień)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z objawami MF i / lub objawową splenomegalią <p>Kryteria wykluczenia: bd.</p> <p>Liczba pacjentów: 14 pacjentów leczonych ruksolitynibem zakwalifikowanych do HCT.</p>	<p>Punkt końcowy: Wynik po allo-HCT (outcome after HCT)</p>
<p>Kröger 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji (1 autor zgłosił otrzymanie grantu od firmy Novartis)</p>	<p>Rodzaj badania: Retrospektywne badanie oceniające pacjentów z zaawansowaną mielofibrozą otrzymujących już ruksolityn b i zakwalifikowanych do allo-HCT</p> <p>Okres analizowanych danych: Data rozpoczęcia: grudzień 2000 Data zakończenia: październik 2015</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie zaawansowanej mielofibrozy • kwalifikacja do allo-HCT <p>Kryteria wykluczenia: bd.</p> <p>Liczba pacjentów: 12</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaszczepienie (ang. engraftment) • zapadalność na ostrą GVHD

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja: Ruksolitynib w dawce 10 – 40 mg na dobę (mediana: 30mg) Czas trwania terapii (zakres): 0,4 do 39,1 miesiący (mediana: 4,9).</p>		
<p>Gupta 2019 Źródło finansowania: MPD-RC, projekt programu finansowany przez National Cancer Institute i Bloodwise.</p>	<p>Badanie: - wieloośrodkowe - prospektywne - II fazy Cel badania: ocena skuteczności leczenia ruksolitynibem w schemacie o zmniejszonej intensywności (RIC) u pacjentów z mielofibrozą (MF) poddawanych przeszczepowi Interwencja: ruksolitynib. Początkową dawkę ruksolitynibu ustalono na podstawie wyjściowej liczby płytek krwi każdego pacjenta. Pacjenci otrzymywali tolerowane przez nich dawki przez co najmniej 56 dni, następnie zmniejszano dawkę przez kolejne 4 dni, a następnie przerywano leczenie 1 do 2 dni przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego. Terapia kondycjonująca obejmowała i.v. fludarabina (40 mg / m² dziennie przez 4 dni) i i.v. busulfan (2,0 mg / kg dziennie przez 4 dni) od 2 do 5 dnia po RUX. W profilaktyce GVHD stosowano inh bitor kalcyneuryny, cyklosporynę lub takrolimus, oraz metotreksat w dawce 10 mg / m² w 1 dniu i 5 mg / m² w 3 i 6 dniu po przeszczepie. Dawki cyklosporyny i takrolimusu dostosowywano na podstawie ich stężenia we krwi i utrzymywano odpowiednio na poziomie 200 do 400 mg / l i 8 do 12 ng / ml. Inhibitor kalcyneuryny podawano przez 6 miesięcy, a dawkę zmniejszano przy braku GVHD. Mediana czasu obserwacji po przeszczepie: 24 miesiące (zakres od 9 do 33 miesięcy)</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana pierwotna MF (PMF), wtórna MF po ET lub po PV • wiek od 18 do 70 lat • ocena choroby Int-2 / wysokiego ryzyka wg kryteriów DIPSS lub Int-1 z co najmniej 1 z następujących dodatkowych czynników: <ul style="list-style-type: none"> ○ zależność od transfuzji krwinek czerwonych, ○ niekorzystny kariotyp, ○ trombocytopenia, ○ <20% (później zmienione do <10%) procent blastów we krwi obwodowej (PB) lub w szpiku kostnym (BM) ○ liczba płytek krwi >50 X 10⁹ / l. <p>Pacjenci mogli uprzednio stosować ruksolitynib, ale co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania. Dawka RUX musiał być stała i pacjenci musieli wykazywać brak utraty odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczne lub laboratoryjne objawami marskości wątroby, • czynne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu A, B lub C, • leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 przed włączeniem do badania. <p>Liczba pacjentów: 10 mężczyzn i 11 kobiet</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite i brak niepowodzenia przeszczepu (GF) 100 dni po HCT <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprawa hematologiczna, • niepowodzenie przeszczepu, • śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (NRM) • hepatotoksyczność • choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD) • PFS • jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy: The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF), Brief Fatigue Inventory (BFI), Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant, Patient Global Impression of Change
<p>JUMP Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania Wieloośrodkowe, jednoramienne, niezaślepienie badanie „expanded access” oceniające ruksolitynib w pierwotnej mielofibrozie, mielofibrozie w wyniku czerwienicy prawdziwej oraz mielofibrozie w wyniku samoistnej nadpłytkowości. Okres analizowanych danych: Data rozpoczęcia: 16 sierpnia 2011 Data zakończenia: 26 stycznia 2017 Interwencja: INC424 (ruksolitynib) w dawce 5-25 mg dwa razy na dobę. Czas trwania terapii (zakres): leczenie kontynuowano do 24 miesięcy po pierwszej wizycie ostatniego pacjenta lub do</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat, • Diagnoza PMF, PPV-MF lub PET-MF zgodnie z International Standard Criteria z 2008, niezależnie od statusu mutacji JAK2 • Grupa ryzyka High, Int-2 lub Int-1 u pacjentów z diagnozą PMF • Powiększenie śledziony ≥5cm poniżej łuku żebrowego u pacjentów z grupy ryzyka Int-1 • Status sprawności 0-2 wg ECOG <p>(wybrane) Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kwalifikacja do przeszczepu komórek macierzystych szpiku z dopasowanym dawką • Historia nowotworu złośliwego w ciągu 3 lat przed kwalifikacją 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo (liczba pacjentów z AE lub SAE) <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z ≥50% zmniejszeniem długości śledziony • Liczba pacjentów z „best overall response” w odniesieniu do długości śledziony • Zmiana w ECOG Performance Status • Zmiana w wyniku: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-TOI, FACT-G)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia lub do komercyjnej dostępności leku	<ul style="list-style-type: none"> Obecność schorzeń kardiologicznych które w opinii badacza mogą narazić bezpieczeństwo pacjenta Nieadekwatna rezerwa szpiku (neutrofile $\leq 1000\mu/L$; PLT $< 50000/\mu/L$ osiągnięte bez wykorzystania czynników wzrostu, czynników trombopoetycznych lub transfuzji płytek) <p>Liczba pacjentów: 2 233</p>	<p>oraz FACT-Lymphoma (FACT-Lym) mierzona w 48 tygodniu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Czas do pierwszej poprawy wyn ki w FACT-Lym, FACIT-Fatigue Score and ECOG Performance Status Zużycie zasobów medycznych
Badania włączone do „Dodatkowych informacji”			
<p>COMFORT-I</p> <p>Źródło finansowania: Incyte Corporation</p>	<p>Rodzaj badania</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie oceniające inh bitor JAK (INCB018424) w leczeniu PMF, PPV-MF oraz PET-MF.</p> <p>Okres analizowanych danych:</p> <p>Data rozpoczęcia: Sierpień 2009</p> <p>Data zakończenia: Październik 2015</p> <p>Interwencja:</p> <p>Ramię eksperymentalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib (RUX) w dawce 15-25 mg dwa razy na dobę doustnie, w zależności od bazowego poziomu płytek <p>Ramię placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Placebo - dwa razy na dobę. Zwiększono dawkę zgodnie z wytycznymi dla ruksolitynibu. Pacjenci z grupy placebo mieli szansę na cross-over do ramienia eksperymentalnego <p>Czas trwania terapii (zakres):</p> <p>leczenie kontynuowano do 24 miesięcy po pierwszej wizycie ostatniego pacjenta lub do spełnienia jednego z kryteriów wykluczenia lub do komercyjnej dostępności leku</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat, Diagnoza PMF, PPV MF lub PET-MF zgodnie z kryteriami WHO z 2008 Grupa ryzyka High, Int-2 u pacjentów z mielofibrozą Status sprawności 0-3 wg. ECOG Powiększenie śledziony ≥ 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym Brak wcześniejszego leczenia inh bitorem JAK <p>(wybrane) Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przewidywana długość życia krótsza niż 6 miesięcy Nieadekwatna rezerwa szpiku kostnego Nieadekwatna czynność nerek lub wątroby Aktywny nowotwór złośliwy stwierdzony w okresie 5 lat przed rozpoczęciem badania Stwierdzenie ciężkich schorzeń kardiologicznych Naświetlanie śledziony w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania <p>Liczba pacjentów:</p> <p>Ramię eksperymentalne (RUX): 155</p> <p>Ramię placebo (PLC): 154</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów u których stwierdzono $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony do 24 tygodnia terapii <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania redukcji objętości śledziony $\geq 35\%$ zmniejszenie wskaźnika nasilenia objawów klinicznych (TSS) ogółem i $\geq 50\%$ ocenione z wykorzystaniem kwestionariusza MFSAF przeżycie całkowite (OS) - analizę przeżycia zaktualizowano o dodatkowe dane z 4-miesięcznego okresu obserwacji po planowanym granicznym dniu zbierania danych (planowane zakończenie dla mediany 32 tygodnia) ocena bezpieczeństwa <p>Eksploracyjne punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> niezależność od przetoczeń krwi jakość życia oceniana przez pacjenta za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i skal: PROMIS Fatigue Scale i PGIC.
<p>COMFORT-II</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, nie-zaślepione badanie fazy III, porównujące inhibitor JAK (RUX) z BAT w leczeniu PMF, PPV-MF oraz PET-MF.</p> <p>Okres analizowanych danych:</p> <p>Data rozpoczęcia: Sierpień 2009</p> <p>Data zakończenia: Październik 2015</p> <p>Interwencja:</p> <p>Ramię eksperymentalne (RUX):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib w dawce 15 – 25 mg dwa razy na dobę doustnie, 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat, Mielofibroza pierwotna lub wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, Przewidywana długość życia co najmniej 6 miesięcy, Powiększenie śledziony ≥ 5 cm, stwierdzone w badaniu palpacyjnym, Grupa ryzyka pośredniego-2 (Int-2) i wysokiego (High) wg IPSS, Stan sprawności 0-3 wg ECOG, Pacjenci z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego, Brak wcześniejszego leczenia inhibitorem JAK, 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% w 24 i 48 tyg. leczenia, ocenione za pomocą MRI lub CT <p>Drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania redukcji objętości śledziony $\geq 35\%$ czas do uzyskania zmniejszenia objętości śledziony $\geq 35\%$

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>w zależności od bazowego poziomu płytek</p> <p>Ramię kontrolne</p> <ul style="list-style-type: none"> Najlepsza komercyjnie dostępna terapia, podawana doustnie lub parenteralnie zgodnie z zaleceniami producenta Pacjenci z grupy kontrolnej mieli szansę na cross-over do grupy ruksolitynibu po pierwotnej analizie w styczniu 2011 roku Wszyscy pacjenci pozostający w badaniu otrzymali ruksolitynib w fazie przedłużonej <p><u>Czas trwania terapii (zakres):</u></p> <p>W badaniu przeprowadzono fazę randomizowanej terapii oraz fazę przedłużoną. Faza randomizowanej terapii trwała 48 tygodni. Faza przedłużona maksymalnie do 5 roku od włączenia do badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci niekwalifikujący się do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Występująca wcześniej liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ lub absolutna liczba neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$, za wyjątkiem okresu leczenia cytostatykami, Choroba nowotworowa w przebiegu 5 lat z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, Zaburzona praca nerek lub wątroby, Radioterapia śledziony w przebiegu 12 miesięcy przed randomizacją. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Ramię eksperymentalne RUX: 146 Ramię BAT: 73</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od białaczki (LFS – ang. leukemia-free survival) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS – ang. progression free survival), gdzie progresję choroby zdefiniowano jako powiększenie objętości śledziony $\geq 25\%$ od najniższego poziomu, konieczność radioterapii śledziony, wystąpienie transformacji białaczkowej lub zgon przeżycie całkowite (OS) ocena bezpieczeństwa <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena objawów choroby i jakości życia za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym.

Ograniczenia badań i analizy

- Brak badań randomizowanych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku, u których brak jest powiększenia śledziony, a którzy kwalifikują się do allo-HCT.**
- Mała liczba pacjentów z wtórną mielofibrozą biorących udział w badaniach: Salit 2019 (PET-MF/PPV-MF=13), Jaekel 2014 (N=47, PET-MF=1), Kröger 2018 (MF=12), Gupta 2019 (N=21, PET-MF=8).
- W badaniach Salit 2019, Shahnaz 2018 oraz Gupta 2019 pacjenci mogli otrzymywać RUX przed włączeniem do badania.
- W badaniach Kröger 2018 i Gill 2020 nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z wtórną mielofibrozą. Wyniki były przedstawiane łącznie dla wszystkich pacjentów z MF.
- W obu badaniach randomizowanych ruksolitynibu (COMFORT-I i COMFORT-II) pierwszym punktem końcowym było zmniejszenie objętości śledziony o co najmniej 35% po 24 lub 48 tygodniach leczenia. Wskazany we wniosku pacjent nie ma powiększonej śledziony.
- Analiza przeżycia całkowitego w obu badaniach randomizowanych (COMFORT-I i COMFORT-II) jest utrudniona, z uwagi na przejście pacjentów z grupy kontrolnej do grupy ruksolitynibu (ang. cross-over) w przypadku wystąpienia progresji choroby.
- W odnalezionych badaniach randomizowanych (COMFORT-I i COMFORT-II) nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z wtórną mielofibrozą. Wyniki były przedstawiane łącznie dla wszystkich pacjentów z MF (wyniki przedstawiono tylko w podziale na grupy ryzyka).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

U pacjenta, którego dotyczy wniosek załączony do zlecenia MZ, stwierdzono:

- rozpoznanie: wtórne włóknienie szpiku (po nadpłytkowości samoistnej)
- brak powiększenia śledziony
- mutację wysokiego ryzyka ASXL-1 i kwalifikacja do allo-HCT.

Do analizy włączano badania, w których przynajmniej część pacjentów nie miała powiększonej śledziony (lub powiększenie śledziony nie było kryterium włączenia). Z włączonych badań nie jest możliwe wyodrębnienie wyników dla pacjentów, którzy by spełniali wszystkie powyższe kryteria.

Poniżej przedstawiono wyniki badań, które najbardziej odpowiadają wnioskowanej populacji (lub w których uczestniczy subpopulacja zbieżna z populacją wnioskowaną) lub dostarczają najwięcej informacji dot. leczenia ruksolitynibem pacjentów z wtórnym włóknieniem szpiku:

- badanie jednoramienne II fazy **Salit 2019** – pacjenci z pierwotną (n=15) i wtórną mielofibrozą (n=13) leczeni ruksolitynibem przed przeszczepieniem (pre-HCT) (N=28). Brak informacji na temat występowania powiększenia śledziony u pacjentów (nie było to kryterium włączenia).
- badanie retrospektywne **Shahnaz 2018** – pacjenci z pierwotną (n=108) i wtórną mielofibrozą (n=51) poddanych RIC-ASCT. Ruksolitynib podano u 46 pacjentów. Brak informacji na temat występowania powiększenia śledziony u pacjentów (nie było to kryterium włączenia).
- badanie **Jaekel 2014** – pacjenci z pierwotną (n=11) i wtórną mielofibrozą (n=3) z objawami MF i / lub objawową splenomegalią leczeni ruksolitynibem przed HCT. 3 pacjentów nie miało splenomegalii na początku badania.
- badanie **Kröger 2018** – pacjenci z zaawansowaną mielofibrozą (N=12), zakwalifikowanych do allo-HCT oraz przyjmujących już ruksolitynib. Brak informacji na temat rodzaju MF (PMF, PET-MF czy PPV-MF). Brak informacji na temat występowania powiększenia śledziony u pacjentów (nie było to kryterium włączenia).
- badanie **Gupta 2019** – pacjenci z pierwotną (n=10) i wtórną mielofibrozą (n=11) leczeni ruksolitynibem i poddawani HCT. Czterech pacjentów nie miało wyczuwalnego powiększenia śledziony. Ośmiu pacjentów (40%) miało mutację ASXL-1.
- badanie jednoramienne III fazy **JUMP** – pacjenci z pierwotną i wtórną mielofibrozą leczeni ruksolitynibem (N=2 233). W badaniu uczestniczyło 51 pacjentów bez wyczuwalnego powiększenia śledziony na początku badania. „Kwalifikacja do przeszczepu komórek macierzystych szpiku oraz dopasowany dawca” była kryterium wyłączenia z badania¹.
- badanie prospektywne typu real-world data **Gill 2020** – pacjenci z nowotworami mieloproliferacyjnymi, w tym mielofibrozą (N=46) leczeni ruksolitynibem (n=23), PEG-IFN α -2A (n=19) i hydroksymocznikiem (n=4). 32 pacjentów (70%) miało powiększoną śledzionę w momencie włączenia do badania. Brak informacji na temat kwalifikacji lub wykonania HCT. U 12 pacjentów (26%) z MF występowała mutacja ASXL-1.

W ramach „dodatkowych informacji” przedstawiono wyniki dwóch 2 badań randomizowanych:

- badanie randomizowane III fazy **COMFORT-I** – pacjenci z pierwotną i wtórną mielofibrozą otrzymujący ruksolitynib (n=155) lub placebo (n=154). Do badania włączono pacjentów zakwalifikowanych do grupy prognostycznej Int-2 lub High, u których stwierdzono wyczuwalne powiększenie śledziony.
- badanie randomizowane III fazy **COMFORT-II** – pacjenci z pierwotną i wtórną mielofibrozą leczeni ruksolitynibem (n=146) lub najlepszym dostępnym leczeniem (BAT) (n=73). U wszystkich pacjentów w badaniu było stwierdzone powiększenie śledziony ≥ 5 cm w trakcie kwalifikacji.

Salit 2019

Metodyka badania

Badanie składało się z 2 części. Do 1 części (terapia RUX) włączono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. Do drugiej części (przeciep HCT) włączono tylko pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.

Dwudziestu ośmiu pacjentów (18 mężczyzn i 10 kobiet) w wieku 34-68 lat (mediana 56 lat) zostało włączonych do części 1 i 2 badania prowadzonego pomiędzy 2015-2018 r., dodatkowych sześciu pacjentów zostało włączonych do części 1, ale nie kwalifikowało się do części 2 (trzech pacjentów nie spełniało kryteriów kwalifikujących do przeszczepu, trzech miało transformację choroby do AML podczas leczenia RUX). Piętnastu pacjentów miało pierwotną mielofibrozą (PMF), 13 pacjentów wtórne MF. Wszyscy włączeni pacjenci musieli spełniać kryteria włączenia opisane w tabeli 5 (powyżej), jednak kryterium powiększenia śledziony (splenomegalia) czy obecność ogólnoustrojowych objawów ze strony śledziony nie było wymagane. Dziewiętnastu pacjentów miało mutację JAK2 (V617F), ośmiu miało CALR, a jeden miał mutację MPL. Mediana czasu leczenia RUX pre-HCT wynosiła 7 (zakres 2-36) miesięcy.

¹ Zgodnie z informacjami ze strony clinicaltrials.gov: „Main Exclusion Criteria: Patients eligible for hematopoietic stem cell transplantation (suitable candidate and a suitable donor is available). (...)”

źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01493414>

Wyniki

Dwudziestu trzech pacjentów otrzymało kondycjonowanie mieloablacyjne, pięciu pacjentów otrzymało kondycjonowanie, ale o zmniejszonej intensywności. Czternastu pacjentów otrzymało przeszczep od spokrewnionej osoby, 11 od niespokrewnionej, a 3 osoby podwójne przeszczepy krwi pępowinowej (ang. umbilical cord blood). Trzech pacjentów przeszło splenektomię przed przeszczepem.

U żadnego pacjenta nie wystąpił zespół uwalniania cytokin po odstawieniu preparatu RUX. Wszyscy pacjenci osiągnęli trwale wszczepienie (ang. sustained engraftment). Odnowa neutrofilii po przeszczepie $\geq 0,5 \times 10^9 / l$ nastąpiła przy medianie wynoszącej 19 (zakres 14–35) dni. Odnowa płytek krwi $> 20 \times 10^9 / l$ wystąpiła po medianie wynoszącej 20 dni. Chimeryzm dawcy CD33 w dniu 80 wyniósł 100% u wszystkich biorców, a chimeryzm CD3 wyniósł 65-100% (mediana 88%). W 100 dniu po przeszczepie u 2 pacjentów nie zanotowano odnowy płytek krwi, a pięciu pacjentów nadal wymagało transfuzji czerwonych krwinek. Jednakże wszyscy oceniani pacjenci byli niezależni od transfuzji płytek krwi i czerwonych krwinek podczas ich rocznej wizyty kontrolnej.

Przy medianie obserwacji wynoszącej 13 (zakres 1,6-35,7) miesięcy ostrą GVHD II – IV obserwowano u 21 z 27 ocenianych pacjentów (78%), 15 ze stopniem II (55%) i 6 (22%) z chorobą III – IV stopnia. Spośród 15 pacjentów z GVHD stopnia II, 7 pacjentów miało tylko GVHD w górnym odcinku przewodu pokarmowego stopnia IIa. W momencie przeprowadzania analizy przewlekła GVHD rozwinęła się u 7 z 17 badanych pacjentów (41%) i była łagodna u 1, umiarkowana u 3 i ciężka u 3 pacjentów. W 100 dniu po przeszczepie 24 z 26 ocenianych pacjentów miało przetrwałe zwłóknienie szpiku (ang. persistent fibrosis).

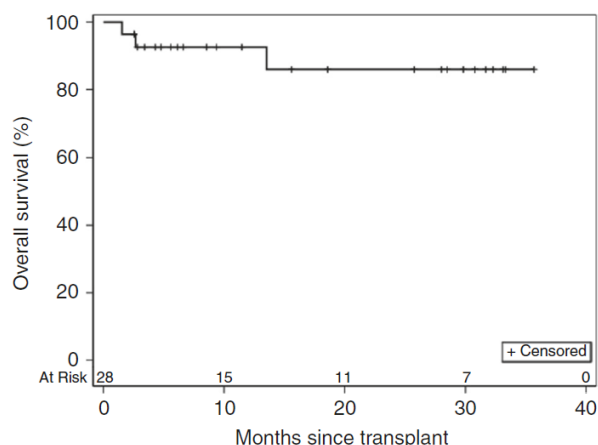
Follow-up; months	Median (range): 12.5 (1.6, 35.7)
Cytokine release syndrome	None
ANC engraftment (no graft failures)	Median Day 19 (range 14–35)
Plt engraftment $>20,000$	Median Day 20 (range 10–not reached)
Day 80 Chimerism	Median 100% CD33 (100–100) Median 88% CD3 (65–100)
Acute GVHD II–IV	19 of 27 (70%)
Acute GVHD III–IV	4 of 27 (15%)
Chronic GVHD	6 of 17 evaluable (35%)
Mild	1
Moderate	3
Severe	2
TRM	2 (Day 81 and Day 54) both on Flu/MeI Arm (both age 64)
Relapse	2 (6 months with marrow blasts and one with myeloid sarcoma at 2 years)

Rysunek 1. Wyniki pacjentów po przeszczepie

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii, **Plt** - płytki krwi, **GVHD** - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, **TRM** - śmiertelność związana z leczeniem

Dwóch pacjentów zmarło z przyczyn związanych z leczeniem – jeden w 54 dniu (z powodu rozlanego krwotoku pęcherzykowego), a drugi w 81 dniu (z powodu odpornej na steroidy GVHD). Obaj pacjenci mieli 64 lata i otrzymali kondycjonowanie fludarabiną / melfalanem. U dwóch pacjentów doszło do nawrotu choroby, u jednego w 180 dniu (blasty w szpiku), a u drugiego po 2 latach (mięsak szpikowy szczęki). Pierwszy pacjent zmarł na mukormykozę po przejściu chemioterapii reindukcyjnej. U drugiego pacjenta ponownie uzyskano remisję choroby stosując chemioterapię.

Przy medianie follow-up wynoszącej 13 miesięcy, przeżycie całkowite (OS) po przeszczepie wynosiło 93% (95% CI: 0,73; 0,98) po 1 roku i 86% (95% CI: 0,61; 0,96) po 2 latach.



Rysunek 2. Całkowite przeżycie (OS)

OS post-HCT wyniosło 93% (95% CI: 0,73, 0,98) po 1 roku i 86% (95% CI: 0,61, 0,96) po 2 latach

Wnioski autorów badania

Uzyskane wyniki wskazują, iż stosowanie RUX przed przeprowadzeniem HCT jest bezpieczne, a równoczesne podawanie RUX z chemioterapią kondycjonującą nie powoduje nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, niepowodzenia przeszczepu lub zespołu uwalniania cytokin. Zastosowanie terapii RUX pre-HCT może poprawić wyniki przeszczepu. Niezbędne są większe prospektywne badania z randomizacją dotyczące wpływu RUX lub innych inhibitorów JAK stosowanych w leczeniu pre-HCT na post-HCT.

Shahnaz 2018

Metodyka

Retrospektywna ocena pacjentów poddanych RIC-ASCT (ang. reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation; allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych szpiku poprzedzony kondycjonowaniem o ograniczonej intensywności) z diagnozą pierwotnej mielofibrozy (108 pacjentów; 67,9%), mielofibrozy w wyniku samoistnej nadpłytkowości (29 pacjentów; 18,2%) oraz mielofibrozy w wyniku czerwienicy prawdziwej (22 pacjentów; 13,8%), w ośmiu ośrodkach w Niemczech, między grudniem 2000 a październikiem 2015 roku.

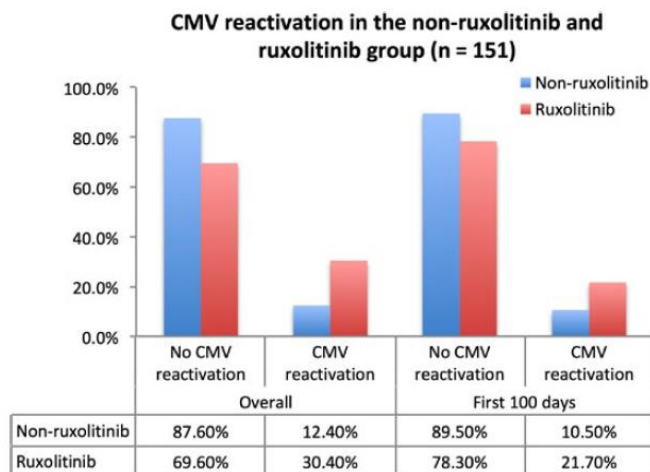
Włączono 159 pacjentów. Mediana wieku w dniu przeszczepu wyniosła 59 lat (zakres: 28-74). Ryzyko oceniano w skalach IPSS oraz DIPSS. 36 pacjentów (22,6%) zakwalifikowano do grupy ryzyka High, 72 (45,3%) do Int-2, 36 (22,6%) do Int-1, 2 do Low (1,3%). Dla 12 pacjentów nie znana była ocena ryzyka. Ruksolitynib podano u 46 pacjentów, w dawce 10 do 40 mg na dobę (mediana: 30 mg na dobę). Mediana ekspozycji na ruksolitynib przed przeszczepem wyniosła 4,9 miesięcy (zakres: 0,4-39,1). Spośród 46 pacjentów, którym podano ruksolitynib, 11 przyjmowało ruksolitynib wcześniej i przerwało ze względu na brak skuteczności lub utratę odpowiedzi. Mediana follow-up wyniosła 61,6 miesięcy (zakres: 6,2-183,9). Z badania wykluczono chorych, u których nastąpiła transformacja leukemiczna.

Odpowiedź na ruksolitynib była oceniana na podstawie zmniejszenia wielkości śledziona. U 4 pacjentów nie było możliwości oceny wielkości śledziona. Pacjentów podzielono na 4 grupy: grupa 1 – brak odpowiedzi śledziona lub utrata odpowiedzi; grupa 2 – postępująca choroba; grupa 3 – odpowiedź na poziomie 25-50%; grupa 4 – odpowiedź > 50%. Pacjenci z odpowiedzią $\geq 25\%$ zostali zgrupowani jako „responders”, pozostali jako „non-responders”.

Wyniki

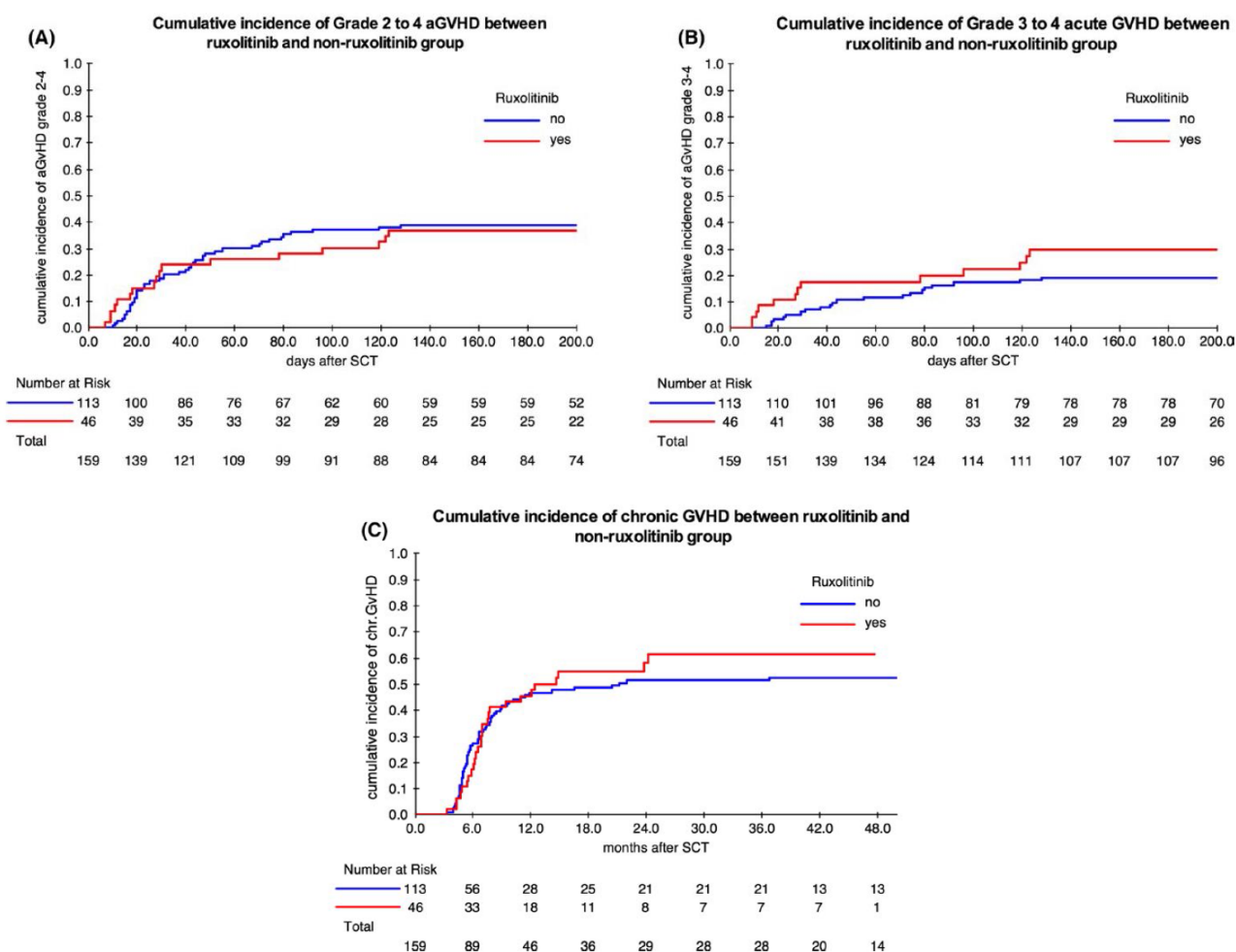
Pierwotną niewydolność przeszczepu (graft failure) raportowano u dwóch pacjentów w grupie ruksolitynibu oraz u 3 w grupie bez ruksolitynibu. Wtórna niewydolność przeszczepu wystąpiła u dwóch pacjentów.

Odsetek reaktywacji CMV był istotnie wyższy w grupie ruksolitynibu (30,4% vs 12,4%, $p=0,008$). W okresie 100 dni po przeszczepie, odnotowano wyższą częstość reaktywacji CMV w grupie ruksolitynibu (21,7% vs 10,5%, $p=0,066$), niezwiązaną z wysokim ryzykiem CMV.



Rysunek 3. Reaktywacja CMV w grupach w okresie 100 dni po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych szpiku

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy dla skumulowanych zapadalności na ostrą i przewlekłą GVHD między grupami ruksolitynibu i kontrolnej. Skumulowana zapadalność dla ostrej GVHD stopnia II-IV wyniosła 37% w grupie ruksolitynibu oraz 38,9% w grupie bez ruksolitynibu ($p=0,86$). Skumulowana zapadalność dla ostrej GVHD stopnia III-IV wyniosła 18,6% vs 28,3% odpowiednio w grupach ruksolitynibu i kontrolnej ($p=0,15$). Zapadalność dla przewlekłej GVHD wyniosła 52,2% w grupie ruksolitynibu oraz 58,7% w grupie kontrolnej ($p=0,59$).



Rysunek 4. Skumulowane zapadalności na GVHD wg. ekspozycji na ruksolitynib. (A) Ostra GVHD stopnia II-IV; (B) ostra GVHD stopnia III-IV; (C) przewlekła GVHD

W trakcie follow-up zmarło 58 pacjentów. Główne przyczyny zgonów były nie związane z progresją (n=40). Najczęstszymi z nich były GVHD (n=17) i powikłania infekcyjne (n=16).

Nawrót lub progresja choroby doprowadziły do zgonu 15 pacjentów. 2-letnia NRM (Nonrelapse Mortality) wyniosła 23%. Nie stwierdzono istotnej różnicy w 2-letniej NRM między grupami ruksolitynibu oraz kontrolnej [22,9% (95% CI: 13,1-40,2) vs 23% (95% CI: 16,7-32,9), p=0,688].

2-letni CIR (Cumulative Incidence of Relapse) wyniósł 14,8%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w pomiędzy grupami: ruksolitynibu 8,7% (95% CI: 3,4-22,4) vs kontrolną 17,2% (95% CI: 11,4-25,9), p=0,214.

Tabela 6. 2-letni NRM oraz 2-letni CIR

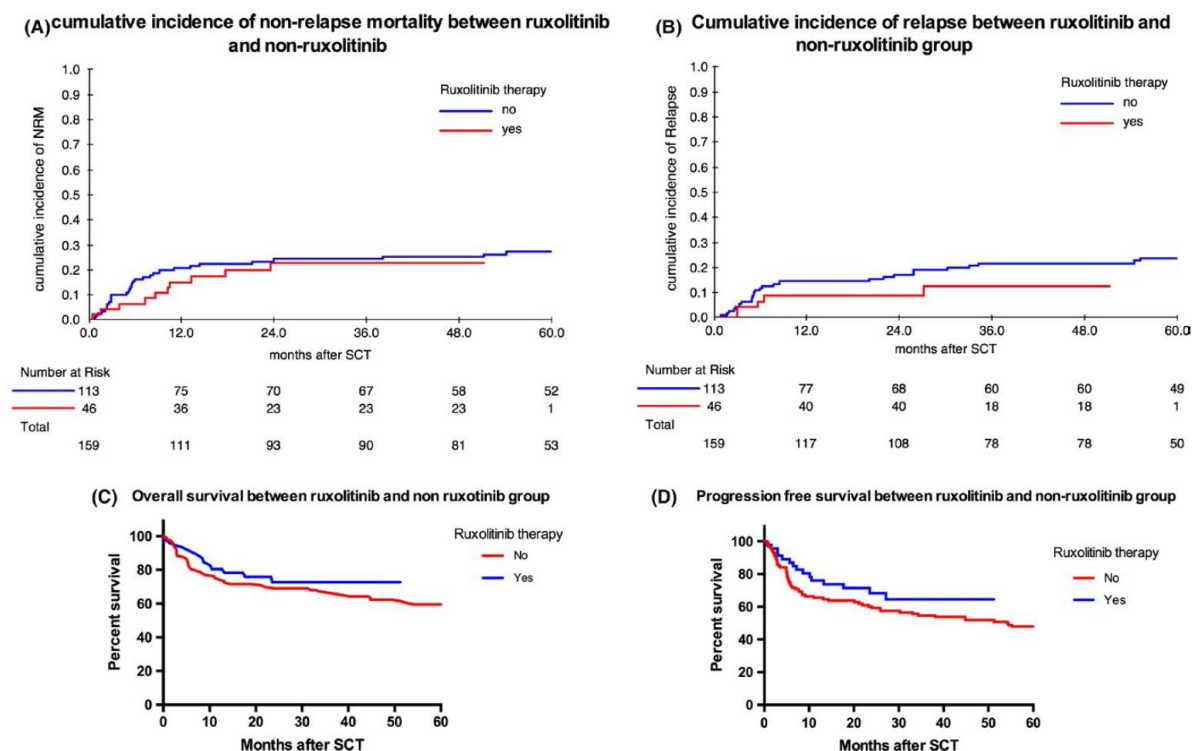
		2-letni NRM (95% CI)	p	2-letni CIR (95% CI)	p
Diagnoza	PMF	20,3 (11,6;35,5)	0,43	22,3 (13,1;37,8)	0,312
	PPV/PET-MF	24,4 (17,4;34,1)	-	11,3 (6,6;19,4)	-
Wiek	≤55	9,0 (3,9;20,9)	0,001	16,3 (8,9;29,9)	0,659
	>55	31,0 (23,1;41,6)	-	14,0 (8,6;22,8)	-
Ruksolitynib	Nie	23,4 (16,7;32,9)	0,688	17,2 (11,4;25,9)	0,214
	Tak	22,9 (13,1;40,2)	-	8,7 (3,4;22,4)	-
Odpowiedź na ruksolitynib	Non-responders	29,8 (13,7;64,9)	0,708	6,5 (0,8;39,4)	0,604
	Responders	16,9 (6,8;42,4)	-	12,5 (4,2;37)	-
IPSS	Low/Int-1	10,5 (2,7;40,6)	0,322	5,3 (0,7;37,4)	0,924
	Int-2/high	22,8 (16,3;31,8)	-	16,1 (10,6;24,3)	-
DIPSS	Low/Int-1	16,3 (7,8;34,3)	0,623	12,5 (4,2;37)	0,486
	Int-2/high	22,7 (13,1;4,2)	-	8,7 (3,4;22,4)	-

Szacunkowy 2-letni PFS wyniósł 70,9% (95% CI: 63,8%-78,0%); 2 letni OS: 83,1% (95% CI: 76,8%-89,4%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami ruksolitynibu oraz kontrolnej OS: 72,7% vs 69,9%; p = 0,4; PFS: 68,4% vs 60,1%; p = 0,793).

Tabela 7. 2-letni OS oraz 2-letni PFS

		2-letni OS (95% CI)	p	2-letni PFS (95% CI)	p
Ogółem		85,5 (80,0; 91,0)	-	62,2 (54,4; 70,0)	
Rozpoznanie	PMF	70,3 (61,7; 78,9)	0,675	64,6 (55,6; 73,6)	0,821
	PPV-MF	77 (59,4; 94,6)	-	58,7 (37,9; 79,5)	-
	PET-MF	68,6 (51,5; 85,7)	-	58,1 (39,9; 76,3)	-
Wiek	≤55	87,4 (78,6; 96,2)	<0,05	74,7 (63,1; 86,3)	0,009
	>55	61,9 (52,5; 71,3)	-	55,9 (46,3; 65,5)	-
Ruksolitynib	Tak	72,7 (59,4; 86,0)	0,4	68,4 (54,5; 82,3)	0,203
	Nie	69,9 (61,5; 78,3)	-	60,1 (51,1;69,1)	-
Odpowiedź na ruksolitynib	Responders	63,3 (36,3;90,3)	0,871	50,6 (19,8; 81,6,0)*	0,818
	Non-responders	74,2 (53,8; 94,6)	-	69,4 (50,2;88,6)	-
IPSS	Low/Int-1	89,5 (75,8; 103,2)	0,105	84,2 (67,7; 100,7)	0,324
	Int-2/high	71,8 (62,2; 81,4)	-	61,8 (53,2; 70,4)	
DIPSS	Low/Int-1	81,4 (69,1; 93,7)	0,344	70,9 (56,4; 85,4)	0,98
	Int-2/high	71,1 (62,5; 79,7)	-	63,4 (54,2;72,6)	-

* zapis z publikacji



Rysunek 5. (A) Skumulowana zapadalność dla NRM; (B) skumulowana zapadalność dla nawrotu choroby; (C) Overall Survival; (D) Progression free survival

Jaekel 2014

Metodyka

Z kohorty 47 pacjentów z objawami MF i / lub objawową splenomegalią leczonych ruksolitynibem na Uniwersytecie w Lipsku (od grudnia 2009 r. do czerwca 2012 r.) 14 pacjentów otrzymało allogeniczny HCT (11 pacjentów z PMF, 2 – PPV-MF, 1 – PET-MF). Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres 33-68). Śledzona była wyczuwalna u 11 (78,6%) pacjentów z medianą 11,5 (zakres 7-25) cm poniżej łuku żeberowego. Objawy uogólnienia się choroby według IPSS (utrata masy ciała, niewyjaśniona gorączka i nocne poty) wystąpiły u 11 (79%) pacjentów. Ponadto często występujące objawy zmęczenia, bólu kości i świądu (związane z MF) występowały odpowiednio u 11 (79%), 5 (36%) i 4 (29%) pacjentów.

Wyniki

Odpowiedź na ruksolitynib przed allogenicznym HCT

Leczenie ruksolitynibem rozpoczęto u wszystkich pacjentów z powodu powiększenia śledziony i / lub ciężkich objawów związanych z MF.

Objawy związane z MF uległy szybkiej poprawie z medianą zmniejszenia wyniku sześciu ocenianych objawów o 52,5% (zakres 0–100%), które wystąpiły między 4. a 8. tygodniem leczenia. Złagodzenie objawów związanych z MF zgodnie z założeniami badania (tj. zmniejszenie o przynajmniej 50% od wartości początkowej) wystąpiło u 11 (78,6%) pacjentów i trwało aż do allogenicznego HCT u 10 (71,4%) pacjentów. U jednego chorego (pacjent nr 12) ruksolitynib musiał zostać odstawiony po 10 tygodniach i wymagane było zastosowanie chemioterapii indukcyjnej z powodu szybko postępującej leukocytozy.

W trakcie leczenia, u 9 (82%) z 11 pacjentów ze splenomegalią (przed zastosowaniem ruksolitynibu) wystąpiło średnie zmniejszenie palpacyjnie wyczuwalnej śledziony poniżej łuku żeberowego o 41% (zakres 20-100%). Maksymalna odpowiedź została udokumentowana po medianie 12 tygodni i utrzymywała się do alogenicznego HCT u siedmiu pacjentów. U jednego pacjenta (pacjent nr 5) z grupy ryzyka Int-1 odpowiedź wystąpiła w 8. tygodniu, utrzymywała się przez 4 miesiące i ustąpiła w momencie transformacji do białaczki (LT, leukemic transformation). U drugiego pacjenta (pacjent nr 12) obserwowano 20% redukcję wielkości śledziony w 8. tygodniu, ale ruksolitynib został odstawiony 2 tygodnie później (z powodu szybko postępującej leukocytozy).

Spośród dwóch pacjentów ze splenomegalią bez odpowiedzi – u jednego (pacjent nr 2) rozpoznano LT w 8. tygodniu leczenia, a u drugiego (pacjent nr 11) obserwowano zmniejszenie objawów związanych z MF o 33%,

ale bez redukcji wielkości śledziony. Oprócz dwóch pacjentów z LT, nowe niekorzystne czynniki prognostyczne przeżycia zostały udokumentowane u trzech pacjentów otrzymujących ruksolitynib przed allogenicznym HCT – niedokrwistość zależna od transfuzji po 8 miesiącach leczenia ruksolitynibem (pacjent nr 4), 5% blastów we krwi obwodowej (pacjent nr 12), postępująca małopłytkowość nieodpowiadająca na zmniejszenie dawki ruksolitynibu po 8 miesiącach leczenia (pacjent nr 3).

Z wyłączeniem trzech pacjentów, którzy przerwali leczenie ruksolitynibem i otrzymali chemioterapię indukcyjną (z powodu LT lub postępującej leukocytozy), leczenie ruksolitynibem (w zmniejszającej się dawce) kontynuowano do dnia poprzedzającego rozpoczęcie leczenia kondycjonującego, aby zminimalizować ryzyko potencjalnych objawów odstawienia po przerwaniu leczenia ruksolitynibem.

Wynik po allogenicznym HCT

Rodzaj leczenia przygotowującego stosowanego przed przeszczepieniem (tzw. leczenie kondycjonujące) zależał od wieku i wcześniejszych zabiegów. Kondycjonowanie mieloablacyjne zaproponowano trzem pacjentom w wieku ≥ 50 lat (pacjenci nr 9, 13, 14).

Aby zminimalizować toksyczność kondycjonowania, trzem pacjentom, którzy byli leczeni chemioterapią indukcyjną (IC) po ruksolitynibie (pacjenci nr 2, 5, 12) oraz pacjentowi, który otrzymał bezskuteczną IC (pacjent 10) podano RIC (Reduced Intensity Conditioning) na bazie fludarabiny w skojarzeniu z 2 Gy TBI (Total Body Irradiation). U pozostałych siedmiu pacjentów (50%) zastosowano RIC na bazie fludarabiny w połączeniu z 8 mg / kg busulfanu (BU) doustnie przez 2 dni.

Nie odnotowano żadnych znaczących objawów odstawienia, a kondycjonowanie było ogólnie dobrze tolerowane bez nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych. Zaszczepienie (ang. engraftment) po allo-HCT zaobserwowano u 13 (93%) pacjentów, po medianie 20 (zakres 9–51) dni.

Ostra GvHD wystąpiła u 6 (43%) pacjentów (stopień II u 4 (28,6%), a stopień III u 2 (14%) pacjentów). Po medianie obserwacji trwającej 9 (zakres 4–34) miesięcy po allogenicznym HCT, 11 (78,6%) pacjentów przeżyło, a 9 (64%) pacjentów było wolnych od zdarzeń (ang. event free). Umieralność związana z przeszczepieniem (TRM, Transplant Related Mortality) wyniosła 7%. Ogólne prawdopodobieństwo przeżycia po 1 roku wyniosło 50%.

U wszystkich trzech pacjentów (pacjenci nr 4, 6, 7), którzy nie mieli splenomegalii na początku badania obserwowano trwanie odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem do allo-HCT oraz remisję choroby.

Tabela 8. Przyczyna rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem, odpowiedź na leczenie i wynik po allo-HCT u pacjentów z MF bez powiększenia śledziony na początku badania

Pacjent	Przyczyna rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem		Najlepsza odpowiedź na leczenie		Trwałość odpowiedzi leczenia ruksolitynibem do allo-HCT	Wynik po allogenicznym HCT
	Splenomegalia (cm)	Objawy związane z MF	Redukcja wielkości śledziony (cm)	Złagodzenie objawów związanych z MF		
Nr 4	Nie	Tak	–	66%	Tak	Remisja
Nr 6	Nie	Tak	–	100%	Tak	Remisja
Nr 7	Nie	Tak	–	50%	Tak	Remisja

Kröger 2018

Metodyka

Do badania włączono dwunastu pacjentów (6 mężczyzn i 6 kobiet) z zaawansowaną mielofibrozą, zakwalifikowanych do allo-HCT oraz przyjmujących już ruksolitynib. Do leczenia kondycjonującego wykorzystano busulfan w skojarzeniu z fludarabiną.

Wraz z leczeniem kondycjonującym kontynuowano podaż ruksolitynibu w dawce 2 razy 5 mg, do momentu osiągnięcia stabilnego zaszczepienia. Dawka ruksolitynibu była zmniejszana w okolicy 20 dnia po przeszczepie do 5 mg. Leczenie ruksolitynibem przerywano w okolicy 28 dnia po przeszczepie. Dalsza profilaktyka przeciw GVHD składała się z cyklosporyny A od dnia -1 oraz mykofenolanu mofetylu od dnia +1 do dnia +28.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata (zakres: 43-71). Ryzyko w skali DIPSS zaklasyfikowano jako: Int-1 u 1 pacjenta, Int-2 u 9 pacjentów oraz High u 2 pacjentów. Mediana ekspozycji na ruksolitynib przed allo-HCT wyniosła 163 dni (zakres: 61-1268). U wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę w zakresie wielkości śledziony i objawów. Status serologiczny CMV (cytomegalowirus) był pozytywny u 6 pacjentów. Nie stwierdzono istotnej toksyczności w trakcie leczenia kondycjonującego.

Wyniki

Nie zaobserwowano niepowodzenia przeszczepu u żadnego pacjenta. Mediana czasu do zaszczepienia leukocytów wyniosła 12 dni (zakres: 11-18 dni). Ostrą postać GVHD stwierdzono u 2 pacjentów (II stopnia u jednego oraz I stopnia u jednego). Zapadalność na ostrą GVHD stopnia 2-4 w 100 dniu wyniosła 8%.

Reaktywację CMV stwierdzono u 5 pacjentów (41%), u jednego z nich również cytomegalowirusowe zapalenie jelita grubego. U wszystkich przypadków infekcję zwalczono z wykorzystaniem gancykłowiru. Mediana czasu do reaktywacji CMV wyniosła 22 dni.

U dwóch pacjentów zaprzestano podawania ruksolitynibu (w dniu 17 oraz 18) ze względu na cytopenię po zaszczepieniu. Po 100 dniu od przeszczepu 4 pacjentów wykształciło ostrą GVHD (jeden stopnia I, dwóch stopnia II, oraz jeden stopnia III) po zmniejszeniu dawki cyklosporyny A.

Mediana follow up wyniosła 17 miesięcy (zakres: 12-18). W trakcie follow-up nie zareportowano zgonu żadnego z pacjentów.

Gupta 2019

Metodyka

Do badania włączono 21 pacjentów. Mediana wieku uczestników badania wyniosła 59 lat (zakres od 39 do 70 lat). Prawie połowa (48%) pacjentów miała pierwotne MF, a 52% miało MF po PV lub ET (PET-MF – 8 (38%), PPV-MF – 3 (14%). 17 pacjentów miało wyczuwalne powiększenie śledziony. Mutacje wysokiego ryzyka molekularnego (HMR), definiowane jako obecność genów ASXL-1, SRSF-2, EZH-2 lub IDH-1 / 2, zaobserwowano u 10 pacjentów (50%). Ośmiu pacjentów (40%) miało mutację ASXL-1. Większość pacjentów (81%) w momencie włączenia do badania nie otrzymywała wcześniej ruksolitynibu. Wszyscy pacjenci mieli otrzymać przeszczep.

Pacjentów podzielono na 2 grupy: otrzymujących przeszczepy od spokrewnionych dawców (RDs) i otrzymujących przeszczepy od niespokrewnionych dawców (URD). W pierwszym etapie badania planowano zakwalifikować 11 pacjentów do każdego z ramion RD i URD. Pacjenci, którzy nie osiągnęli etapu przeszczepu z powodu toksyczności leczenia ruksolitynibem, progresji choroby lub którzy wymagali splenektomii przed HCT, byli wliczani do grupy pacjentów, u których zanotowano niepowodzenie leczenia. Mediana czasu obserwacji po HCT wyniosła 24 miesiące (zakres od 9 do 33 miesięcy).

Wyniki

Pacjenci otrzymujący przeszczep od spokrewnionych dawców (RDs)

Siedmiu pacjentów zostało włączonych do ramienia RD, w którym biorcy otrzymywali przeszczep od spokrewnionych dawców (RD). U 3 pacjentów w tej grupie stwierdzono niepowodzenie leczenia. Grupa RD nie spełniła z góry określonych kryteriów do kontynuowania badania (niepowodzenie leczenia u ≥ 3 pacjentów) dlatego to ramię badania zostało zamknięte. Dwóch z tych 3 pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia nie otrzymało HCT, jak pierwotnie planowano. Pierwszy pacjent miał 10% blastów w krwi obwodowej w momencie włączenia, niekorzystny kariotyp i transformację choroby do AML podczas otrzymywania ruksolitynibu. U drugiego pacjenta leczonego ruksolitynibem nastąpił nagły zgon z nieznaną przyczyną. U trzeciego pacjenta niepowodzenie leczenia było spowodowane wystąpieniem GF w 30 dniu po HCT.

UPN	Age, yr	Donor Type	DIPSS	Time of Failure	Primary Cause of Failure	Comment
01	41	Related	Intermediate-1 with complex cytogenetics	45 days after ruxolitinib	Progressed to AML	Baseline PB blasts 10%, increased to 39% on ruxolitinib therapy. Taken off study to pursue treatment with decitabine.
9	61	Related	Intermediate-2	Day 30 after HCT	Primary GF	No response to ruxolitinib for spleen or symptoms pre-HCT; additional post-transplantation complications included hepatic toxicity.
19	59	Related	High	1 day after ruxolitinib	Sudden death	Unknown cause of death
02	62	Unrelated	Intermediate-2	Day 60 after HCT	Secondary GF	9/10 MUD; HCT complicated by hepatic toxicity, GVHD, and infections; counts dropped after initial recovery, and a second HCT was performed.
07	60	Unrelated	Intermediate-1 with thrombocytopenia	Day 100 after HCT	Secondary GF	Hepatic toxicity grade 3; counts dropped after initial recovery.
08	53	Unrelated	High risk	Death at < 100 days	Intracranial hemorrhage	Spinal epidural hematoma, grade III acute GVHD, platelet count 36×10^9 /L, and no clotting abnormalities at the time of hematoma
11	70	Unrelated	Intermediate-2	Death at < 100 days	Infectious complications	Respiratory syncytial virus pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and multiorgan failure

Rysunek 6. Podsumowanie określonych w protokole niepowodzeń leczenia od momentu włączenia do badania do 100 dni po HCT UPN oznacza unikalny numer pacjenta

Pacjenci otrzymujący przeszczep od niespokrewnionych dawców (URD)

U wszystkich 14 pacjentów włączonych do ramienia URD wykonano HCT. W tej grupie zanotowano cztery niepowodzenia leczenia, w tym 2 z powodu wtórnego GF i 2 z powodu śmierci w ciągu pierwszych 100 dni po HCT. Grupa URD spełniła określone w protokole kryteria przejścia do II etapu badania, jednak ze względu na kumulację parametrów świadczących o pogorszeniu stanu zdrowia pacjentów, związanych ze stosowaniem przedłużonej terapii ruksolitynibem przed HCT, zdecydowano o wstrzymaniu dalszych etapów badania.

Terapia ruksolitynibem przed HCT (n = 21)

Na 21 pacjentów włączonych do badania u dwóch pacjentów z grupy RD (1 z powodu progresji do AML pre-HCT, a drugi z powodu nagłej śmierci z nieznaną przyczyną) nie wykonano HCT. U wszystkich 19 pacjentów poddawanych HCT zmniejszono dawkę ruksolitynibu przed HCT, nie zanotowano uwalniania cytokin, objawów odstawienia lub nawrotowej splenomegalii. Po odstawieniu ruksolitynibu nie było opóźnień w planowanym HCT u żadnego z pacjentów. Niedokrwistość 3. stopnia wystąpiła u 8 z 19 pacjentów (42%), trombocytopenia u 5 (26%). U jednego pacjenta wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane związane z zapaleniem płuc spowodowane przez *Legionella pneumonia* i wymagające przyjęcia do szpitala.

Informacje o wynikach kwestionariusza MPN-SAF były dostępne dla wszystkich 19 pacjentów poddawanych HCT w momencie włączenia do badania i przed rozpoczęciem kondycjonowania. Znaczącą poprawę wyniku MPN-SAF zaobserwowano u 9 pacjentów (47%), w tym u 6 pacjentów > 50% redukcji symptomów, u 3 pacjentów 25% do 50% redukcji symptomów. Czterech pacjentów miało niewyczuwalną śledzionę na początku badania. Spośród 11 pacjentów poddawanych HCT z dostępnymi danymi dotyczącymi śledziony, u 4 pacjentów nastąpiło > 50% zmniejszenie wielkości śledziony, u 1 pacjenta zmniejszenie wielkości śledziony od 25% do 50%, a 6 pacjentów brak poprawy w wielkości śledziony w porównaniu do wartości początkowej.

Wyniki po HCT

Regeneracja hematologiczna i GF

Mediana czasu do regeneracji neutrofilii i płytek krwi wynosiła odpowiednio 23 dni (95% CI: 13-31) i 30 dni (95% CI: 18-57). Mediana chimeryzmu dawcy w krwi obwodowej wyniosła 97% (zakres 65-100%), 90% (zakres 44-100%) i 98% (zakres 57-100%) odpowiednio w 30, 60 i 100 dniu. Trzech pacjentów doświadczyło GF; 1 pacjent pierwotny GF, 2 pacjentów wtórny GF. Skumulowana częstość występowania GF po 24 miesiącach wyniosła 16% (95% CI: 5-46%). U jednego chorego z pierwotnym GF nie stwierdzono poprawy w odniesieniu do wielkości śledziony ani poprawy jakości życia w skali MPN-SAF. U dwóch pacjentów z GF zanotowano poprawę wielkości śledziony i poprawę wyniku w kwestionariuszu MPN-SAF.

aGVHD i cGVHD

Ogółem u 12 pacjentów wystąpiła ostra GVHD (aGVHD), w tym u 3 z aGVHD stopnia I, u 6 z stopnia II i 3 aGVHD stopnia III. Skumulowana częstość występowania aGVHD stopnia I / II i stopnia III po 24 miesiącach wyniosła odpowiednio 48% (95% CI, 29% do 79%) i 16% (95% CI: 5% do 46%). Żaden pacjent nie miał aGVHD stopnia IV ani opornego na steroidy.

Spośród 16 pacjentów, którzy przeżyli 100 dni, u 11 wystąpiła cGVHD. U sześciu cGVHD rozwinęła się z aGVHD, a u pozostałych 5 wystąpiła cGVHD *de novo*. Skumulowana częstość występowania cGVHD po 24 miesiącach wynosiła 76% (95% CI, 50% do 100%). Wśród 11 pacjentów z cGVHD było 8 z łagodną cGVHD i 3 z umiarkowaną cGVHD. Nie zaobserwowano przypadków ciężkiej cGVHD.

NRM, OS i PFS

U dwóch z 19 pacjentów poddanych HCT wystąpił nawrót choroby. Skumulowana częstość występowania NRM u pacjentów poddawanych HCT wynosiła 16% (95% CI: 5% do 46%) po 100 dniach i 28% (95% CI: 13% do 63%) po 2 latach. 2-letnie OS wyniosło 63% (95% CI: 45% do 90%) dla wszystkich uczestników badania (n = 21), 51% (95% CI: 24% do 100%) w ramieniu RD (n = 7) i 70% (95% CI: 49% do 100%) w ramieniu URD (n = 14). PFS po 2 latach wynosiło odpowiednio 59% (95% CI, 40% do 86%), 51% (95% CI: 24% do 100%) i 63% (95% CI, 42% do 95%) dla wszystkich pacjentów, w ramieniu RD i w ramieniu URD. Nie zaobserwowano różnicy w przeżywalności między pacjentami, u których wystąpiła 1 mutacja HMR, a pacjentami bez HMR (p = 0,99). Dla pacjentów, którzy przeszli HCT 2-letnie OS wyniósł 66% (95% CI: 46% do 93%) dla wszystkich pacjentów, 60% (95% CI: 29% do 100%) dla ramienia RD i 70% (95% CI: 49% do 100%) w ramieniu URD.

Jakość Życia

Kwestionariusz MPN-SAF i BFI

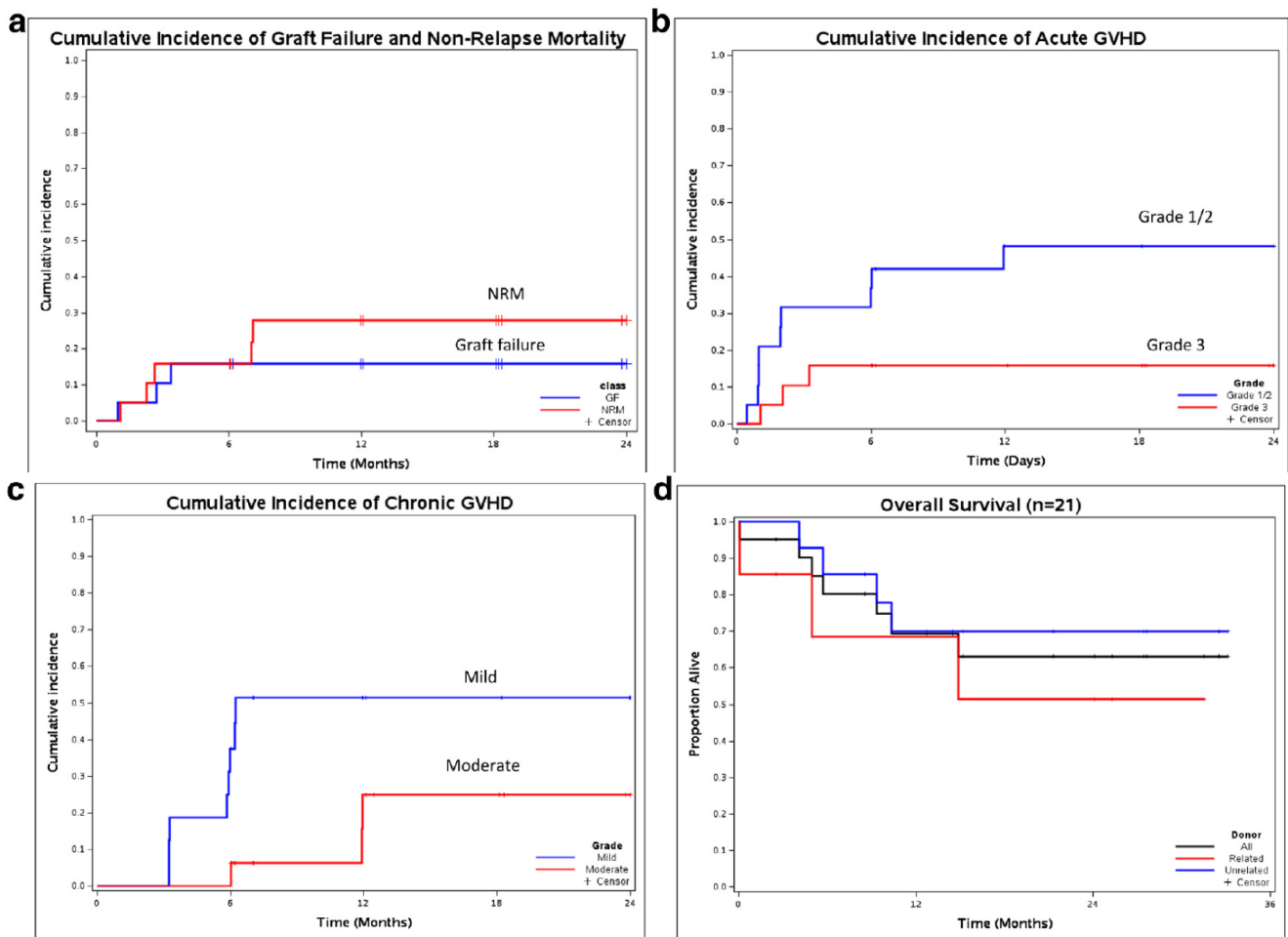
Istotne zmiany w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowano w kwestionariuszu BFI dla najsilniejszego zmęczenia wywołanego po 30 dniach od HCT (średnia 1,7; 95% CI: 0,25 do 3,08; p = 0,03). Dla MPN-SF Total Symptom Score (TSS) nie zaobserwowano żadnych znaczących zmian w stosunku do wartości wyjściowej. Zaobserwowano trend w kierunku dłuższego przeżycia u pacjentów, u których wystąpiła 25% poprawa w MPN-SAF TSS w porównaniu z pacjentami z <25 % poprawy (77% [95% CI: 53% do 100%] w porównaniu z 56% [95% CI: 31% do 100%]; p = 0,27).

Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant

Pacjenci zgłaszali znaczące (pogarszające się) zmiany samopoczucia we wszystkich punktach czasowych po przeszczepie oraz pogorszenie samopoczucia fizycznego po 30 dniach i po 1 roku.

Kwestionariusz Patient Global Impression of Change

Po 30 dni od HCT 11 z 18 pacjentów (61%) zgłosiło jako „gorszy” („trochę gorszy”, „umiarkowanie gorszy” lub „dużo gorszy”) zarówno stan fizyczny, jak i ogólną jakość życia w porównaniu z wartością wyjściową.

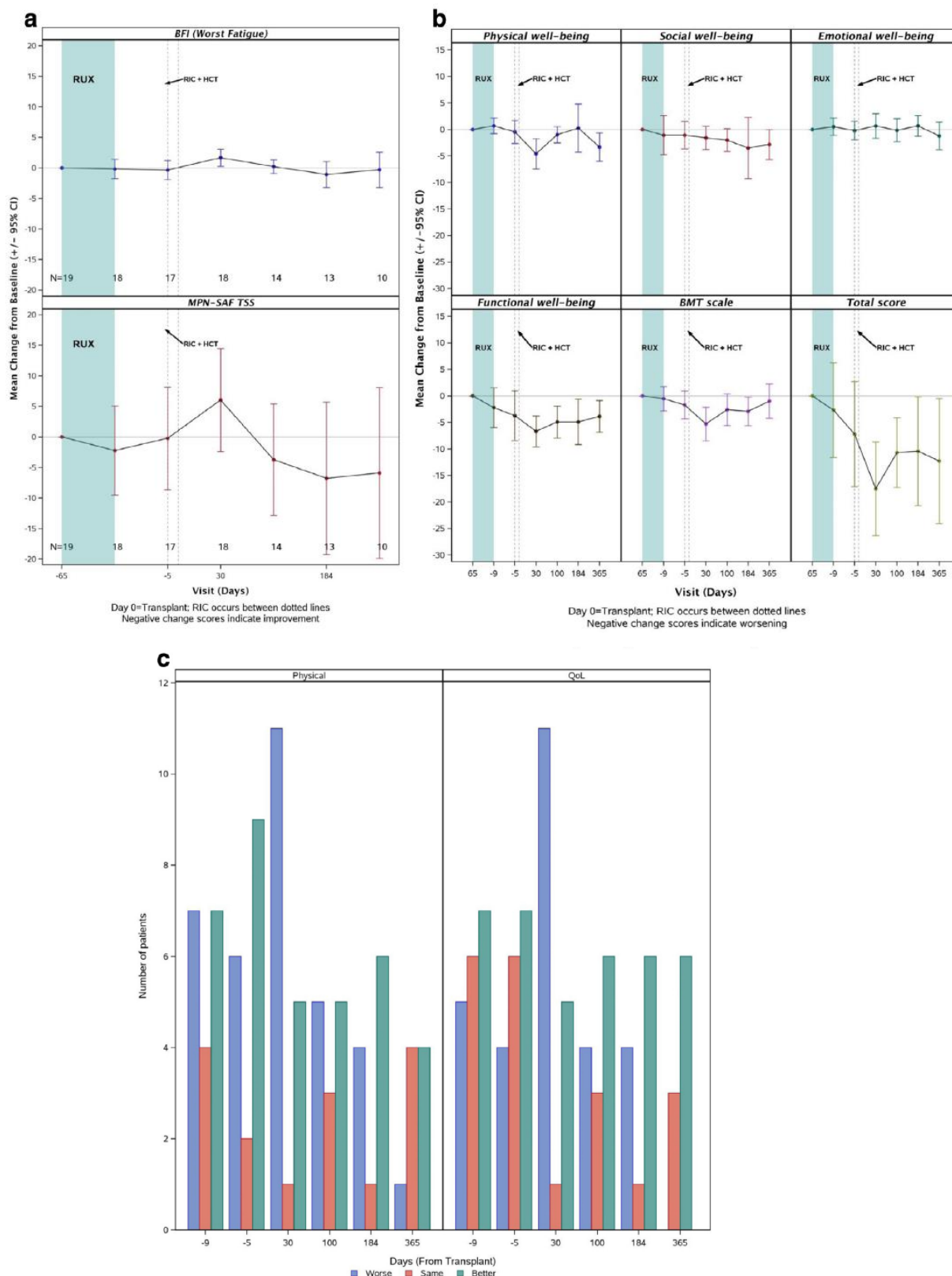


Rysunek 7. Wyniki po HCT. (A) Częstość występowania GF (16%) i NRM (28%) po 2 latach. (B) Częstość występowania aGVHD stopnia I/II (48%) i stopnia III (16%). (C) Częstość występowania łagodnej (55%) i umiarkowanej (21%) cGVHD. (D) OS po 2 latach, dla wszystkich pacjentów (63%), pacjentów poddawanych HCT z RD (51%) i poddawanych HCT z URD (70%)

Bezpieczeństwo

Zakaźne i niezakaźne powikłania w ciągu pierwszych 100 dni po HCT

Gorączkę podczas neutropenii / posocznicy lub zapalenia płuc obserwowano u 8 z 19 pacjentów (42%). U jednego pacjenta rozwinęło się zapalenie płuc wywołane syncytialnym wirusem oddechowym, powodując ostrą niewydolność oddechową, spowodowało to niewydolność wielonarządową i zgon. Dwoch pacjentów miało poważne powikłania krwotoczne, a u jednego z nich wystąpił samoistny krwiak nadwardówkowo-rdzeniowy. Ciężką hepatotoksyczność zaobserwowano u 4 pacjentów (21%), co było przyczyną zgonu u 2 pacjentów, zgony uznano za związane z leczeniem. Inne objawy toksyczności 3. stopnia związane ze schematem leczenia obejmowały zaburzenia elektrolitowe, hiperglikemię, zaburzenia czynności serca i nerek, zgłaszane odpowiednio u 26%, 16%, 5% i 5% pacjentów.



Rysunek 8. Wyniki zgłaszane przez pacjentów w kwestionariuszach, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej. (A) BFI i MPN SAF, (B) Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant, (C) Patient Global Impression of Change

Wnioski autorów badania

Ruksolitynib może być podawany jako terapia przed przeszczepem u pacjentów z MF. Strategia stopniowego zmniejszania dawki RUX przed HCT jest bezpieczna i umożliwia pacjentom rozpoczęcie terapii kondycjonującej

do HCT przy zmniejszonym nasileniu objawów. Jednakże konieczne są dalsze badania pozwalające zrozumieć mechanizm powstawania GF u tych pacjentów.

JUMP

Metodyka

Do badania włączono 2 233 pacjentów ≥ 18 r.ż. z diagnozą pierwotnej lub wtórnej mielofibrozy wg kryteriów IWG-MRT oraz zakwalifikowanych przez badacza jako High, Int-2 lub Int-1 wg kryteriów IPSS (aby umożliwić porównania między populacjami MF wykorzystano również kryteria DIPSS). Pacjenci z grupy ryzyka Int-1 kwalifikowani byli gdy stwierdzono u nich wyczuwalne powiększenie śledziony (≥ 5 cm od łuku żebrowego). Pacjenci z grup wysokiego ryzyka (High) oraz pośredniego-2 (Int-2) kwalifikowani byli niezależnie od powiększenia śledziony.

Początkowe dawkowanie ruksolitynibu ustalane było na podstawie bazowego poziomu płytek: 5 mg dwa razy na dobę (≥ 50 to $<100 \times 10^9/l$), 15 mg dwa razy na dobę ($100-200 \times 10^9/l$), lub 20 mg dwa razy na dobę ($>200 \times 10^9/l$). W trakcie badania dawka była stopniowo zwiększana do maksymalnie 25 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci w badaniu leczeni byli maksymalnie do 24 miesięcy po pierwszej wizycie ostatniego pacjenta, lub do wystąpienia jednego z kryteriów wyłączenia. Pacjenci byli poddani obserwacji przez 28 dni po wizycie kończącej leczenie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było bezpieczeństwo ruksolitynibu (częstotliwość, czas trwania oraz dotkliwość zdarzeń niepożądanych). Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem wyczuwalnej długości śledziony, przeżycie wolne od progresji, przeżycie bez progresji do AML, przeżycie całkowite oraz punkty końcowe raportowane przez pacjenta.

Włączono 2 233 pacjentów do leczenia w 279 ośrodkach w 26 krajach. Pacjenci byli z Europy (n=1 831), Ameryki Południowej (n=190), Ameryki Północnej (n=53) oraz innych (n=159). Mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lat (zakres: 18-89 lat). Średnia długość śledziony u pacjentów wyniosła 13,3 cm (SD: 6,74).

Większość pacjentów była zakwalifikowana do grupy Int-1 (37,4%) lub Int-2 (33,8%) wg. DIPSS. Spośród włączonych pacjentów 374 miało PET-MF (zwłóknienie szpiku w wyniku samoistnej nadpłytkowości).

Spośród pacjentów włączonych do badania u 138 stwierdzono bazowy poziom PLT $<100 \times 10^9/l$ (1 pacjent [0,7%]: $\geq 50 \times 10^9/l$, 28 pacjentów [20,3%]: ≥ 50 do $<75 \times 10^9/l$, 109 pacjentów [79,0%]: ≥ 75 do $<100 \times 10^9/l$); u pozostałych 2 095 stwierdzono poziom płytek $\geq 100 \times 10^9/l$.

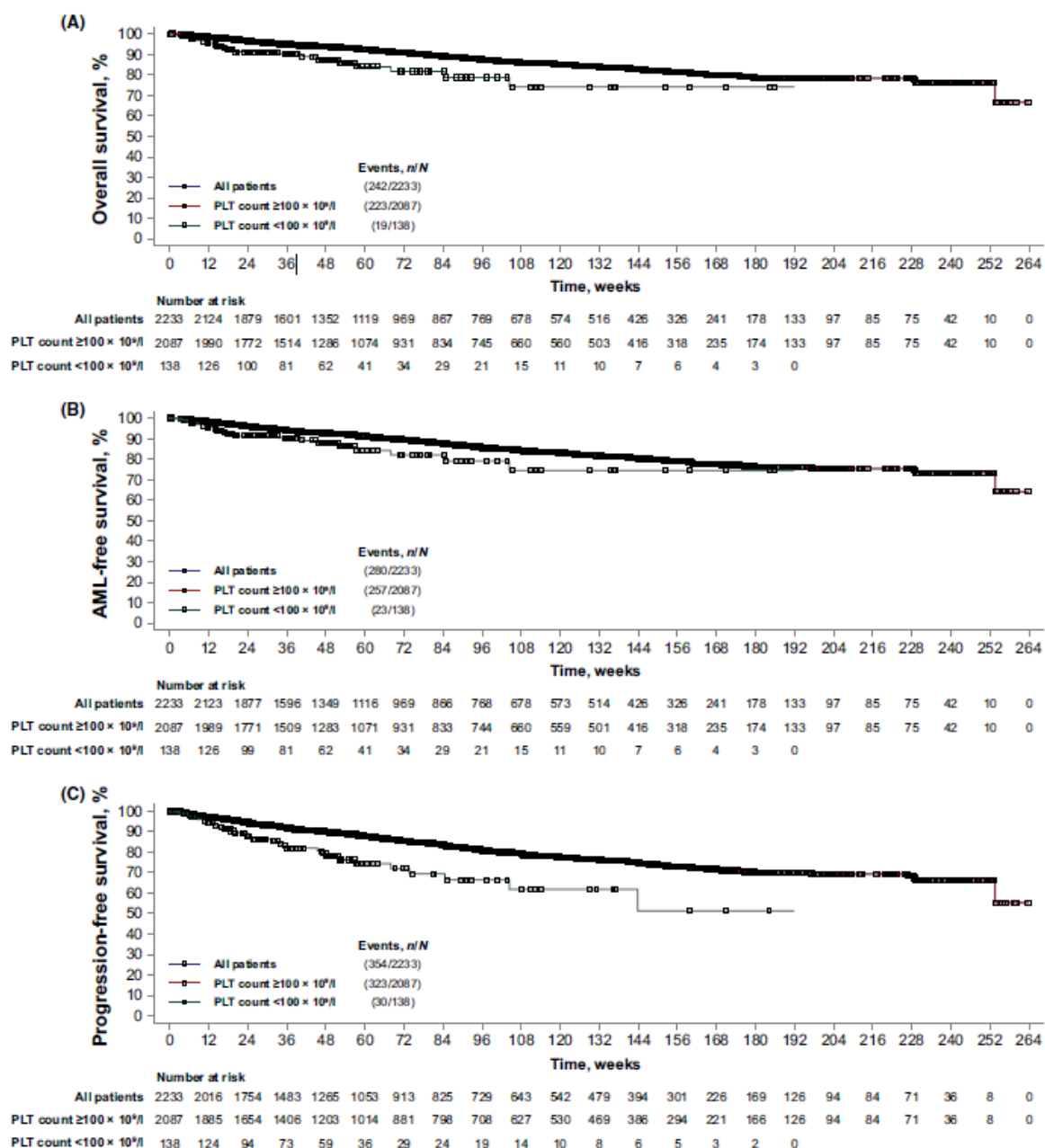
Mediana czasu follow-up wyniosła 13,8 (zakres: $<0,1-60,6$) miesięcy. Mediana czasu przyjmowania ruksolitynibu wyniosła 12,4 (zakres $<0,1-59,7$) miesięcy. Średnia dzienna dawka ruksolitynibu wyniosła 28,7 mg (13,2 mg w subpopulacji o niskim bazowym poziomie płytek).

Wyniki

Skuteczność

W badaniu stwierdzono 205 (9,2%) zgonów w trakcie leczenia lub podczas 28-dniowego follow-up. Szacowane prawdopodobieństwo OS wyniosło 94% (95% CI, 92-95%) w 48 tygodniu oraz 87% (CI, 85-89%) w 96 tygodniu. Do głównych przyczyn zgonu (wg. oceny badaczy) należały: MF (n=38), zapalenie płuc (n=15), wstrząs septyczny (n=14), zatrzymanie akcji sera (n=13), niewydolność krążenia (n=12), sepsa (n=11), niewydolność oddechowa (n=9), niewydolność wielonarządowa (n=9), AML (n=7), zatrzymanie akcji krążeniowo-oddechowej (n=7), zatorowość płucna (n=6), ostra niewydolność oddechowa (n=4), zawał mięśnia sercowego (n=4), wstrząs kardiogeny (n=4), ogóle pogorszenie stanu zdrowia (n=3), ostre uszkodzenie nerek (n=3). 18 pacjentów (0,8%) zmarło z powodu nowotworów złośliwych, w tym 12 z powodu białaczki [AML (n=7), ostra białaczka (n=2), białaczka (n=2), przewlekła białaczka szpikowa (n=1)].

Szacunkowe prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji do AML wyniosło 85% (95% CI, 83-87%) w 96 tygodniu. Ogółem 45 pacjentów wykształciło AML w trakcie trwania leczenia lub w ciągu 28 dni od zaprzestania leczenia (mediana follow-up wyniosła 60 tygodni). Szacunkowe prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby (wg. kryteriów IWG-MRT) w 96 tygodniu wyniosło 81% (95% CI, 78-83%); mediana follow-up wyniosła 55 tygodni.

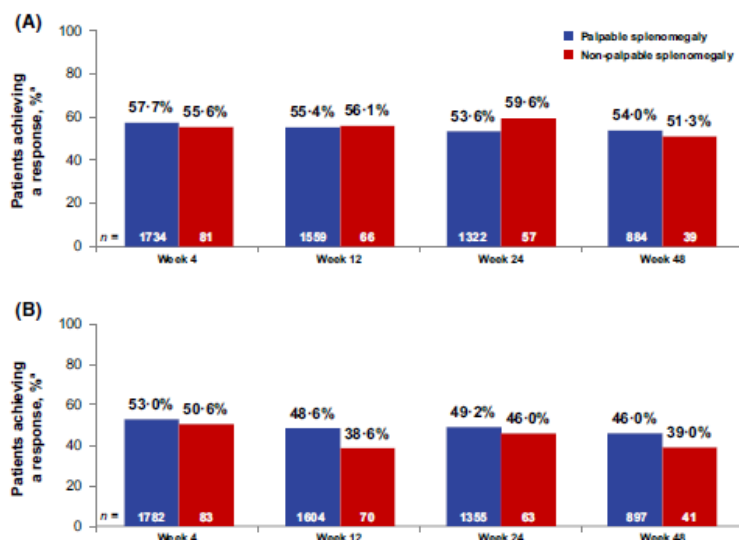


Rysunek 9. Estymacja (metodą Kaplan-Meiera) przeżycia całkowitego (A), przeżycia bez progresji do AML (B) oraz przeżycia wolnego od progresji (C) dla subpopulacji wg. bazowego poziomu płytek

W grupie 51 pacjentów bez wyczuwalnego powiększenia śledziony na początku badania, u większości śledziona nie była wyczuwalna także w trakcie badania. U 94% z nich, śledziona była niewyczuwalna w 24 tygodniu. Na końcu badania, u 4 z 30 (13,3%) możliwych do oceny pacjentów stwierdzono wyczuwalne powiększenie śledziony.

Jakość życia

W grupie pacjentów bez wyczuwalnego powiększenia śledziony, średnie wyniki FACT-Lym TS i FACIT-Fatigue wyniosły odpowiednio 110,4 i 31,7 (117,0 i 32,7 w grupie pacjentów z powiększeniem śledziony). Poprawę odnotowano u ok. 50-60% i ok. 40-50% w każdym punkcie czasowym w odpowiednio w skalach FACT-Lym TS i FACIT-Fatigue.



Rysunek 10. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź w skali FACT-Lym TS (A) oraz FACIT-Fatigue w zależności od bazowego wyczuwalnego powiększenie śledziony

Bezpieczeństwo

Do najczęściej raportowanych AE o podłożu hematologicznym w badaniu należały: anemia (ogółem: 59,5%; stopnia 3/4: 34,8%) i trombocytopenia (ogółem: 53,5%; stopnia 3/4: 19,3%). W grupie o niskim bazowym poziomie płytek były to: pogarszająca się trombocytopenia (ogółem: 73,2%; stopnia 3/4: 54,3%) i anemia (ogółem: 52,9%; stopnia 3/4: 35,5%). Z powodu zdarzeń o podłożu hematologicznym, leczenie przerwano u 121 pacjentów (trombocytopenia: 77; anemia: 44).

Najczęstsze zdarzenia o podłożu nie-hematologicznym (stopnia 1 i 2): gorączka (16,0%), astenia (15,4%), biegunka (12,5%) i zmęczenie (10,0%). Najczęściej raportowanym zdarzeniem stopnia 3/4 było zapalenie płuc (4,7%), które doprowadziło do przerwania leczenia u 10 pacjentów (0,04%). Infekcje ogółem doprowadziły do przerwania leczenia u 59 pacjentów (2,6%). Do najczęściej zaaportowanych infekcji należały: zapalenie płuc (7,3%), zapalenie układu moczowego (5,9%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (5,2%). Półpasiec stwierdzono u 5,2% pacjentów, u jednego z nich (<0,1%) doprowadził do przerwania leczenia. U 5 pacjentów stwierdzono gruźlicę (0,2%), która u trzech z nich doprowadziła do przerwania leczenia (0,1%).

Inne nowotwory stwierdzono u 137 pacjentów (6,1%). Do najczęściej raportowanych należały: rak skóry niebędący czerniakiem (2,7%), nowotwór płuc (0,2%), rak prostaty (0,2%) i chłoniak (0,2%).

Do najczęściej raportowanych SAE należały: zapalenie płuc (5,5%), anemia (4,2%), gorączka (3,5%), niewydolność serca (1,9%), duszność (1,6%), sepsa (1,4%), ból brzucha (1,3%), niewydolność oddechowa (1,2%), trombocytopenia (1,1%) i infekcja układu moczowego (1,0%).

Szczegółowe wartości przedstawiono poniżej.

Preferred term*	All patients (N = 2233)		Platelet count <100 × 10 ⁹ /l (n = 138)		Platelet count ≥100 × 10 ⁹ /l (n = 2087)	
	All grades, n (%)	Grade 3/4, n (%)	All grades, n (%)	Grade 3/4, n (%)	All grades, n (%)	Grade 3/4, n (%)
Haematologic AEs						
Anaemia	1328 (59.5)	776 (34.8)	73 (52.9)	49 (35.5)	1251 (59.9)	724 (34.7)
Thrombocytopenia	1194 (53.5)	432 (19.3)	101 (73.2)	75 (54.3)	1089 (52.2)	356 (17.1)
Neutropenia	148 (6.6)	103 (4.6)	12 (8.7)	10 (7.3)	136 (6.5)	93 (4.5)
Leukopenia	106 (4.8)	59 (2.6)	7 (5.1)	4 (2.9)	99 (4.7)	55 (2.6)
Non-haematologic AEs						
Pyrexia	358 (16.0)	53 (2.4)	24 (17.4)	5 (3.6)	333 (16.0)	48 (2.3)
Asthenia	343 (15.4)	48 (2.1)	18 (13.0)	2 (1.5)	323 (15.5)	46 (2.2)
Diarrhoea	279 (12.5)	24 (1.1)	14 (10.1)	0	262 (12.6)	24 (1.2)
Fatigue	223 (10.0)	23 (1.0)	7 (5.1)	1 (0.7)	215 (10.3)	22 (1.1)
Headache	193 (8.6)	7 (0.3)	8 (5.8)	0	184 (8.8)	7 (0.3)
Peripheral edema	191 (8.6)	11 (0.5)	9 (6.5)	0	181 (8.7)	11 (0.5)
Cough	190 (8.5)	6 (0.3)	11 (8.0)	0	179 (8.6)	6 (0.3)
Dyspnea	181 (8.1)	45 (2.0)	11 (8.0)	5 (3.6)	170 (8.2)	40 (1.9)
Arthralgia	178 (8.0)	16 (0.7)	11 (8.0)	3 (2.2)	166 (8.0)	13 (0.6)
Abdominal pain	169 (7.6)	29 (1.3)	8 (5.8)	2 (1.5)	161 (7.7)	27 (1.3)
Pneumonia	162 (7.3)	104 (4.7)	13 (9.4)	8 (5.8)	149 (7.1)	96 (4.6)
Pain in extremity	148 (6.6)	11 (0.5)	7 (5.1)	0	141 (6.8)	11 (0.5)
Weight increase	140 (6.3)	12 (0.5)	3 (2.2)	0	137 (6.6)	12 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	134 (6.0)	25 (1.1)	4 (2.9)	0	130 (6.2)	25 (1.2)
Nausea	132 (5.9)	3 (0.1)	4 (2.9)	0	128 (6.1)	3 (0.1)
Urinary tract infection	132 (5.9)	27 (1.2)	4 (2.9)	2 (1.5)	128 (6.1)	25 (1.2)
Pruritus	131 (5.9)	4 (0.2)	9 (6.5)	0	121 (5.8)	4 (0.2)
Constipation	122 (5.5)	2 (0.1)	6 (4.4)	0	114 (5.5)	2 (0.1)
Back pain	121 (5.4)	13 (0.6)	7 (5.1)	1 (0.7)	114 (5.5)	12 (0.6)
Dizziness	116 (5.2)	6 (0.3)	1 (0.7)	0	115 (5.5)	6 (0.3)
Herpes zoster	116 (5.2)	11 (0.5)	6 (4.4)	0	110 (5.3)	11 (0.5)
Nasopharyngitis	115 (5.2)	0	4 (2.9)	0	111 (5.3)	0
Epistaxis	113 (5.1)	10 (0.4)	8 (5.8)	0	105 (5.0)	10 (0.5)
Decreased appetite	71 (3.2)	3 (0.1)	8 (5.8)	0	63 (3.0)	3 (0.1)
Upper abdominal pain	108 (4.8)	5 (0.2)	4 (2.9)	0	104 (5.0)	5 (0.2)

*AEs occurring within 28 days of treatment discontinuation are included.

Rysunek 11. Zdarzenia niepożądane raportowane u ≥5% pacjentów

Gill 2020

Metodyka badania

Do badania włączono siedemdziesięciu pięciu mężczyzn i pięćdziesiąt pięć kobiet (PV = 23; ET = 56; MF = 46), mediana wieku 48,4 lat (zakres: 22,7–88,6). U 17 mężczyzn i 10 kobiet zdiagnozowano pierwotne MF (PMF) (59%), u 5 mężczyzn i 4 kobiet MF po PV (19%) oraz u 3 mężczyzn i 7 kobiet MF po ET (22%). Z 46 pacjentów z MF w momencie włączenia do badania 32 (70%) miało powiększoną śledzionę. U 12 pacjentów (26%) z MF występowała mutacja ASXL-1.

Wybór terapii konwencjonalnej, PEG-IFNα-2A lub ruksolitynibu, opierał się na obowiązujących wytycznych klinicznych, wyborze lekarza i preferencjach pacjenta. Brano również pod uwagę choroby współistniejące, które zwiększałyby ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię, cukrzycę typu 2, wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz obecność objawów naczyniowych przy rozpoczęciu i wyborze leczenia.

Konwencjonalna terapia obejmowała hydroksymocznik podawany w celu cytoredukcji i anagrelid w celu kontroli poziomu płytek krwi. PEG-IFNα-2A był zalecany jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z MPN w wieku ≤50 lat lub jako terapia drugiego rzutu u pacjentów z opornością lub nietolerancją hydroksymocznika. Ruksolitynib był zalecany u chorych z uogólnionymi (ang. constitutional) objawami choroby, objawową splenomegalią oraz nietolerancją lub opornością na hydroksymocznik. Leczenie PEG-IFNα-2A lub ruksolitynibem wstrzymywano w przypadku stwierdzenia toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej stopnia ≥ 3 i wznawiano po

ustąpieniu toksyczności. Stosowanie ruksolitynibu jako off-label było dozwolone za pisemną świadomą zgodą u pacjentów z ET z istotnymi objawami, którzy odmówili innych opcji leczenia.

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki tylko dla pacjentów z MF (N=46).

Skuteczność

Poszczególne grupy pacjentów leczonych różnymi terapiami nie różniły się pod względem płci, wieku, poziomu hemoglobiny, hematokrytu, liczby płytek krwi, LDH, krążących blastów, powiększenia śledziony, wyników stratyfikacji ryzyka ocenianego za pomocą Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) i DIPSS-plus. W grupie pacjentów leczonych ruksolitynibem CI osiągnęło 16 (70%) pacjentów, SD – 6 (26%), PD – 1 (4%) pacjent. Żaden pacjent nie osiągnął PR. Jednak pacjenci w grupie PEG-IFN α -2A mieli istotnie niższą liczbę leukocytów ($p = 0,008$). Wszystkich pacjentów można było ocenić pod kątem odpowiedzi na leczenie. Żaden z pacjentów w porównywanych grupach nie osiągnął CR. W grupie pacjentów leczonych PEG-IFN α -2A PR obserwowano u 2 pacjentów (4%), CI u 6 pacjentów (32%), SD u 10 (53%), a PD u 1 (5%) pacjenta. W grupie pacjentów leczonych hydroksymocznikiem CR, PR, CI oraz PD nie uzyskał żaden pacjent, natomiast 4 pacjentów (100%) uzyskało SD. Nie było znaczących różnic w czasie do uzyskania najlepszej odpowiedzi między porównywanymi grupami leczenia ($p = 0,39$). Pacjenci leczeni ruksolitynibem w porównaniu do reszty grup osiągnęli istotnie lepsze wyniki w odniesieniu do CI ($p = 0,018$) ale mieli istotnie niższy poziom hemoglobiny i hematokrytu od 6 do 18 miesiąca, ze stopniowym powrotem do poziomu wyjściowego po 18 miesiącach leczenia.

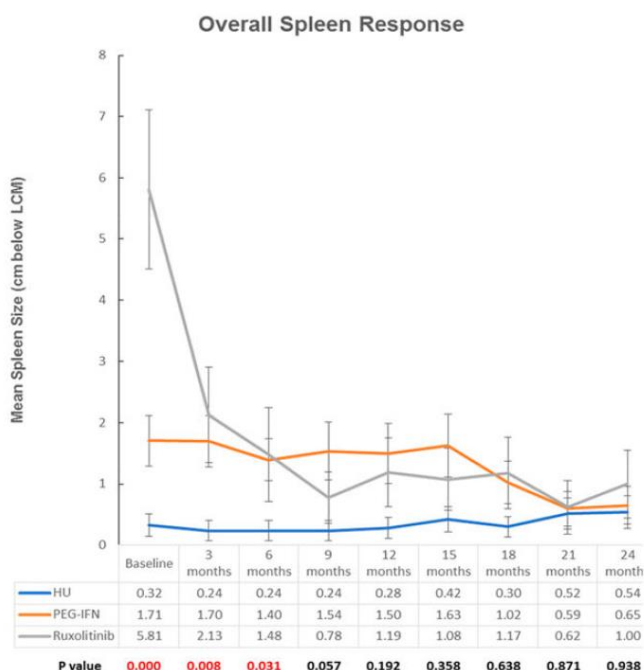
	All	Treatment		
		Hydroxyurea	PEG-IFN α -2A	Ruxolitinib
<i>Myelofibrosis</i>				
Number of patients	46	4	19	23
Response, number (%)				
CR	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
PR	2 (4)	0 (0)	2 (13)	0
CI	22 (48)	0 (0)	6 (32)	16 (70)
SD	20 (43)	4 (100)	10 (53)	6 (26)
PD	2 (4)	0 (0)	1 (5)	1 (4)

Rysunek 12. Wyniki pacjentów z MP

PR - odpowiedź częściowa; NR - brak odpowiedzi; PD - postępująca choroba; CR – odpowiedź całkowita; CI - poprawa kliniczna; SD - stabilna choroba.

Wyniki dotyczące wpływu leczenia na wielkość śledziony

Wyniki dotyczące wpływu leczenia na śledzionę przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi (MPN). Wielkość śledziony przed leczeniem była istotnie większa w grupie pacjentów przydzielonych do leczenia ruksolitynibem ($p < 0,001$). Pomimo tej różnicy, u tych pacjentów w trakcie terapii ruksolitynibem stwierdzono szybką i trwałą odpowiedź śledziony na leczenie (zmniejszenie śledziony).

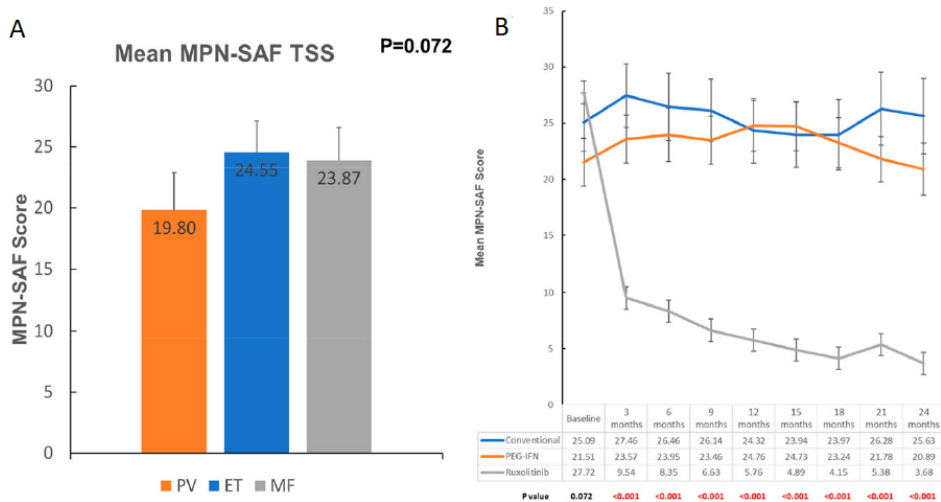


Rysunek 13. Wyniki odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do wielkości śledziony u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi; wartość p w każdym punkcie czasowym oznacza różnice między trzema grupami leczenia porównanymi przy użyciu jednokierunkowej analizy kowariancji (ANCOVA)

Jakość życia

Jakość życia oceniano za pomocą chińskiej wersji testu Myeloproliferative Neoplasm Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS), który obejmował 10 pozycji dotyczących obciążenia objawami w skali 0-10. Średnie MPN-SAF TSS dla pacjentów z PV, ET i MF wynosiły odpowiednio 19,8, 24,6 i 23,9 (p = 0,51). Mediana wyników całkowitych objawów była porównywalna u pacjentów z PV (16,5; zakres: 0–50), ET (25,5; zakres: 0-72) i MF (19; zakres: 0–74). Wśród objawów, zmęczenie było najpoważniejszym objawem we wszystkich podtypach MPN. Pacjenci z ET mieli znacząco wyższe wyniki w zakresie bólu kości (p = 0,047), podczas gdy u pacjentów z MF zanotowano znaczący, niezamierzony spadek masy ciała (p = 0,044).

U pacjentów leczonych ruksolitynibem obserwowano znacznie lepszą poprawę jakości życia w porównaniu z terapią konwencjonalną i PEG-IFNα-2A (p <0,001). Wyraźna poprawa jakości życia u pacjentów leczonych ruksolitynibem była widoczna w ciągu 3 miesięcy terapii i utrzymywała się przez całe badanie. Wyższość ruksolitynibu nad konwencjonalną terapią i PEG-IFNα-2A obserwowano we wszystkich ocenianych domenach.



Rysunek 14. A - Średnia ocena objawów u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi na podstawie łącznej punktacji MPN-SAF TSS, u pacjentów z PV, ET i MF; B - Długookresowe zmiany jakości życia w skali MPN-SAF TSS u 125 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z zależności od typu zastosowanej terapii. Wartość p w każdym punkcie czasowym oznacza różnice między 3 grupami leczenia porównanymi przy użyciu jednokierunkowej analizy kowariancji (ANCOVA)

Bezpieczeństwo

Najczęściej występowały zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 (hydroksymocznik 44%; PEG-IFN α -2A 61%; ruksolitynib 20%). Zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia były rzadkie i obserwowano je u pacjentów leczonych PEG-IFN α -2A (7%) i ruksolitynibem (9%), ale nie u pacjentów leczonych hydroksymocznikiem. U pacjentów leczonych hydroksymocznikiem najczęściej występowały AE takie jak: zapalenie błon śluzowych (17%), neutropenia (17%), zapalenie wątroby (9%) i zmęczenie (9%). W przypadku PEG-IFN α -2A, oprócz neutropenii (24%) i anemii (11%), obserwowano także inne zdarzenia niepożądane mogące mieć podłoże immunologiczne, w tym: zmęczenie (24%), zaburzenia czynności wątroby (24%), wysypka (13%), zapalenie osierdzia (2%) i miastenia (2%). Pięciu pacjentów (9%) przerwało leczenie PEG-IFN α -2A z powodu AE (3 z powodu cytopenii i 2 z powodu chorób autoimmunologicznych). W przypadku ruksolitynibu, oprócz niedokrwistości (20%), odnotowano infekcje *Mycobacterium tuberculosis* u 2 pacjentów (6%, występujące 6 i 9 miesięcy po leczeniu) oraz zakażenie płuc *Mycobacterium avium complex* u 1 pacjenta (3%, występujące 9 miesięcy po leczeniu) oraz reaktywację wirusologiczną zakażenia HBV (wykrywalny krążący DNA HBV) u 4 z 15 (27%) pacjentów z utajonym zakażeniem HBV (HBsAg ujemny, anty-HBc dodatni) po medianie 10,5 (zakres: 6,9–12,8) miesięcy po leczeniu. Szacowana częstość reaktywacji HBV po 6 i 12 miesiącach wynosiła 8% i 31%. Trzech pacjentów (9%) przerwało leczenie ruksolitynibem z powodu zdarzeń niepożądanych, wszyscy z powodu infekcji 3-4. stopnia.

Grading of AEs	Hydroxyurea (N = 35)		PEG-IFN α -2A (N = 55)		Ruxolitinib (N = 35)	
	1–2	3–4	1–2	3–4	1–2	3–4
Total number of patients (%) with AEs ^a	15 (44)	0	34 (62)	4 (7)	7 (20)	3 (9)
Hematologic						
Anemia	1 (3)	0	4 (7)	2 (4)	7 (20)	0
Neutropenia	6 (17)	0	13 (24)	0	0	0
Thrombocytopenia	1 (3)	0	1 (2)	0	0	0
General						
Fluid retention	0	0	1 (2)	0	0	0
Dizziness	0	0	0	0	1 (3)	0
Weight gain	0	0	0	0	1 (3)	0
Rash	1 (3)	0	6 (11)	1 (2)	0	0
Alopecia	1 (3)	0	2 (4)	0	0	0
Musculoskeletal						
Fatigue	3 (9)	0	13 (24)	0	0	0
Myalgia	1 (3)	0	3 (5)	0	0	0
Gastrointestinal						
Anorexia	0	0	1 (2)	0	0	0
Mucositis	6 (17)	0	1 (2)	1 (2)	0	0
Diarrhea	0	0	2 (4)	0	0	0
Dyspepsia	0	0	1 (2)	0	0	0
Flatulence	0	0	0	0	1 (3)	0
Hepatotoxicity	3 (9)	0	13 (24)	0	2 (6)	0
Others						
Tuberculosis	0	0	0	0	0	2 (6)
Infections	0	0	0	0	0	1 (3)
Myasthenia gravis	0	0	0	1 (2)	0	0
Acute pericarditis	0	0	0	1 (2)	0	0
Thyroiditis	0	0	0	0	0	0
Depression	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	1 (3)	0

^aThe same patient with ≥ 2 AEs were counted as one as a single patient may experience ≥ 2 AEs.

Rysunek 15. AE występujące podczas leczenia u 125 pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi

Wnioski autorów badania

Zarówno leczenie hydroksymocznikiem, PEG-IFN α -2A i ruksolitynibem jest skuteczne u pacjentów z MPN. Jednak znacznie lepsze odpowiedzi na leczenie były osiągane u pacjentów leczonych PEG-IFN α i ruksolitynibem. Pacjenci leczeni ruksolitynibem osiągnęli najlepsze CI. W całej kohorcie MPN zmniejszenie splenomegalii, które utrzymywało się przez cały okres badania, obserwowano tylko u pacjentów leczonych ruksolitynibem. Potrzebne są prospektywne badania porównawcze między PEG-IFN α -2A i ruksolitynibem, aby krytycznie ocenić ich względne zalety w różnych MPN. Profile bezpieczeństwa były różne dla tych 3 metod leczenia.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL Jakavi

Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z MF oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (COMFORT-I i COMFORT-II), obejmujących dane od pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia ruksolitynibem (n=301) i pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie z terapii kontrolnych (n=156). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane występujące u pacjentów z MF przydzielono do odpowiednich kategorii częstości wyniosła 30,5 miesiąca (zakres: 0,3 do 68,1 miesiąca).

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Jakavi należą: zakażenia układu moczowego, półpasiec, zapalenie płuc, niedokrwistość, małopłytkowość stopnia 3. wg CTCAE ($50\ 000 - 25\ 000/\text{mm}^3$), małopłytkowość dowolnego stopnia wg CTCAE, neutropenia dowolnego stopnia wg CTCAE, wylewy podskórne, krwawienie z przewodu pokarmowego, inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz), hipercholesterolemia dowolnego stopnia wg CTCAE, hipertriglicerydemia dowolnego stopnia wg CTCAE, przyrost masy ciała, zawroty głowy, bóle głowy, zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE, zaparcie, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej dowolnego stopnia wg CTCAE, nadciśnienie.

Wyniki długookresowe dwóch badań randomizowanych (rejestracyjnych) przeprowadzonych w populacji pacjentów MF z powiększoną śledzioną

COMFORT-I

Metodyka

Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, badanie fazy III przeprowadzone w 89 ośrodkach w Australii, Kanadzie i USA. Do badania włączono 309 pacjentów zakwalifikowanych do grupy prognostycznej Int-2 lub High, u których stwierdzono wyczuwalne powiększenie śledziony (>5 cm poniżej lewego łuku żebrowego). 155 zrandomizowano do otrzymania ruksolitynibu; 154 do grupy placebo.

Podawano ruksolitynib (dawkowanie zależne od bazowego poziomu PLT: $100-200 \times 10^9/\text{l} - 15$ mg; $>200 \times 10^9/\text{l} - 20$ mg) lub placebo dwa razy na dobę. Dopuszczono modyfikację dawki ruksolitynibu oraz cross-over z placebo do leczenia aktywnego (do 24 tygodnia terapii, w razie stwierdzenia istotnego klinicznie zwiększenia śledziony).

Ostatecznej analizie danych dokonano gdy każdy z zrandomizowanych pacjentów, który w dalszym ciągu uczestniczył w badaniu, odbył 5-letnią wizytę lub został wyłączony z obserwacji.

Głównym raportowanym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie śledziony ($\geq 35\%$ zmniejszenia w stosunku do wstępnej wielkości). Jako drugorzędowe punkty końcowe badano: długość odpowiedzi śledziony na leczenie oraz OS (przeżycie całkowite).

Do trzeciego roku analizy wszyscy pacjenci z grupy placebo zostali: wyłączeni z badania [40/151 (26,5%)] lub przeniesieni do grupy ruksolitynibu [111/151 (73,5%)]. Mediana czasu do cross-over wyniosła 39,9 (zakres: 5,0-65,3) tygodni. W ostatnim punkcie obserwacji (5-letni cut-off) 27,7% (43/155) pacjentów z grupy ruksolitynibu oraz 25,2% (28/111) z grupy placebo otrzymywało aktywne leczenie ruksolitynibem.

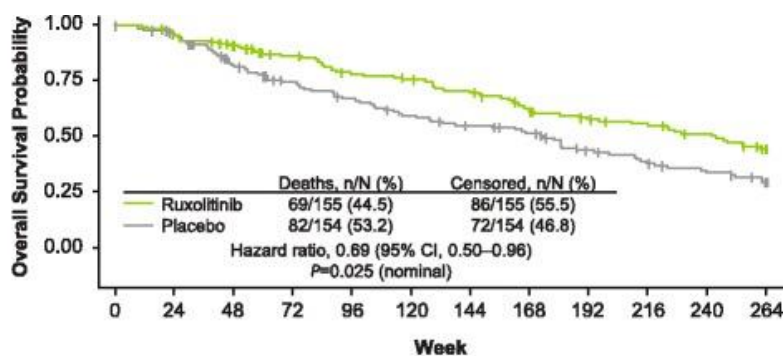
Wyniki

Skuteczność

W 5 roku analizy mediana czasu follow-up dla analizy przeżycia całkowitego wyniosła 268,4 tygodni w grupie ruksolitynibu oraz 269,0 w tygodni w grupie placebo. W grupie zrandomizowanej do ruksolitynibu nie osiągnięto mediany OS. W grupie zrandomizowanej do placebo, mediana OS wyniosła 200 tygodni (HR=0,69; 95% CI: 0,50-0,96; p = 0,025).

Stwierdzono 69 zgonów (niezależnie od przyczyny) w grupie pacjentów zrandomizowanych do ruksolitynibu oraz 82 zgony w grupie zrandomizowanej do placebo.

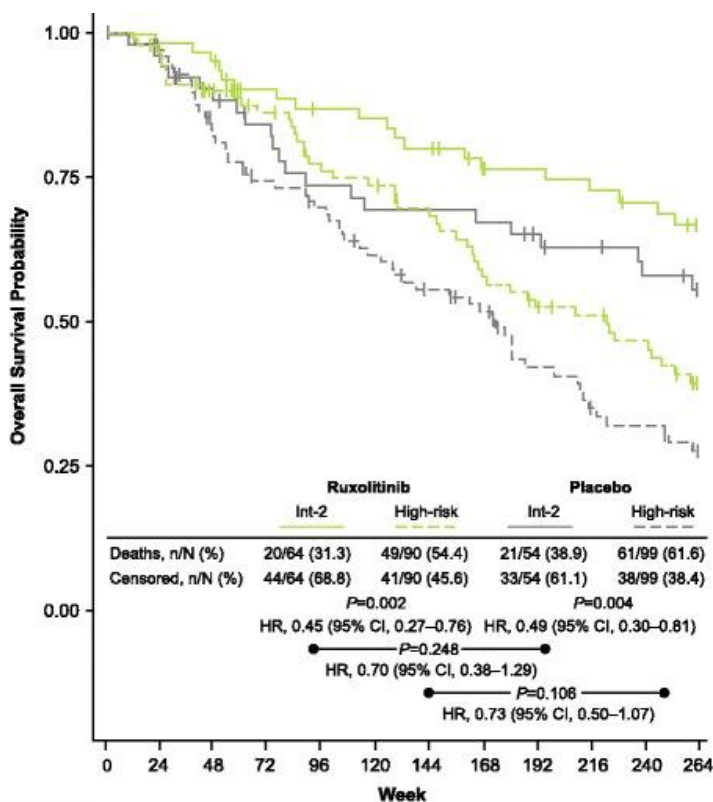
Analiza w subpopulacjach wg. ryzyka IPSS wykazała nieistotnie statystycznie wyższy OS w grupach Int-2 i High dla ruksolitynibu w porównaniu do placebo.



Patients at risk, n

Week	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264
Ruxolitinib	155	148	137	124	112	108	100	86	80	75	69	57
Placebo	154	144	119	105	95	85	78	72	59	51	46	38

Rysunek 16. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (szacowane metodą Kaplan-Meiera) w zależności od grupy randomizacji



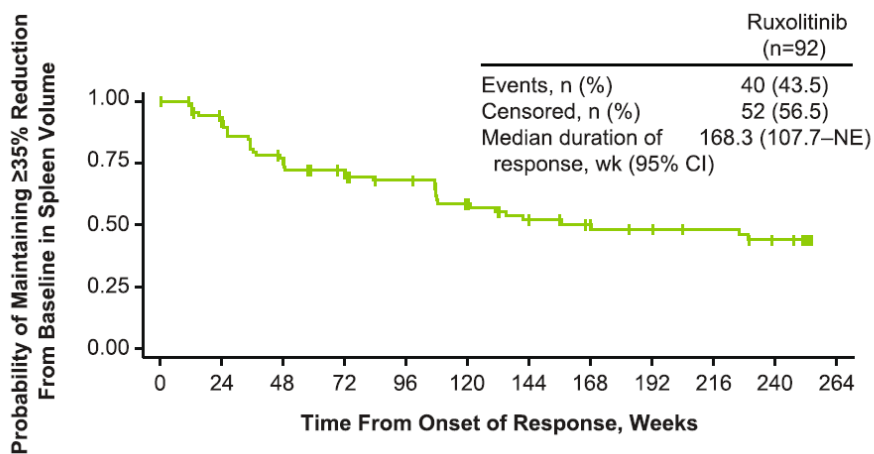
Patients at risk, n

Week	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264
Ruxolitinib Int-2	64	63	61	54	51	50	47	41	40	38	36	32
Ruxolitinib high-risk	90	84	75	69	60	57	52	44	39	36	32	24
Placebo Int-2	64	51	44	40	35	33	33	32	29	27	24	21
Placebo high-risk	99	93	75	65	60	52	45	40	30	24	22	17

Rysunek 17. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (szacowane metodą Kaplan-Meiera) w zależności od grupy randomizacji oraz kategorii prognostycznej IPSS

Wyniki dotyczące wpływu leczenia na wielkość śledziony

W grupie pacjentów zrandomizowanych do ruksolitynibu 59,4% (92/155) osiągnęło $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony w którymkolwiek momencie w trakcie badania, a średni czas odpowiedzi śledziony na leczenie wynosił 168,3 tygodni. Zmniejszenie ($\geq 35\%$) objętości śledziony stwierdzono odpowiednio u: 41,9% (65/155) w 24 tygodniu; 36,6% (52/142) w 48 tygodniu; 34,9% (52/149) w 96 tygodniu; 28,5% (41/144) w 144 tygodniu; 22,6% (33/146) w 192 tygodniu; 20,1% (30/149) w 240 tygodniu; 18,5% (27/146) w 264 tygodniu.



Patients at risk, n

Ruxolitinib 92 77 62 54 47 37 30 26 24 22 18 1

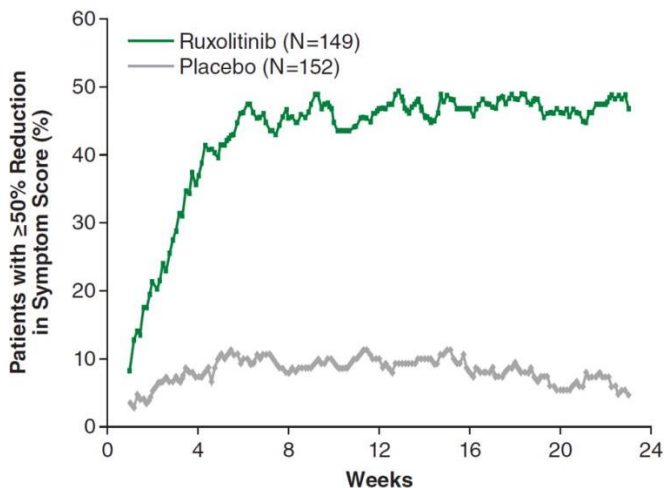
Duration of $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume. Duration of spleen response was evaluated for the 92 patients in the ruxolitinib group who achieved a $\geq 35\%$ reduction from baseline in spleen volume. NE, not evaluable

Rysunek 18. Czas trwania $\geq 35\%$ obniżenia w stosunku do bazowej objętości śledziony

Jakość życia

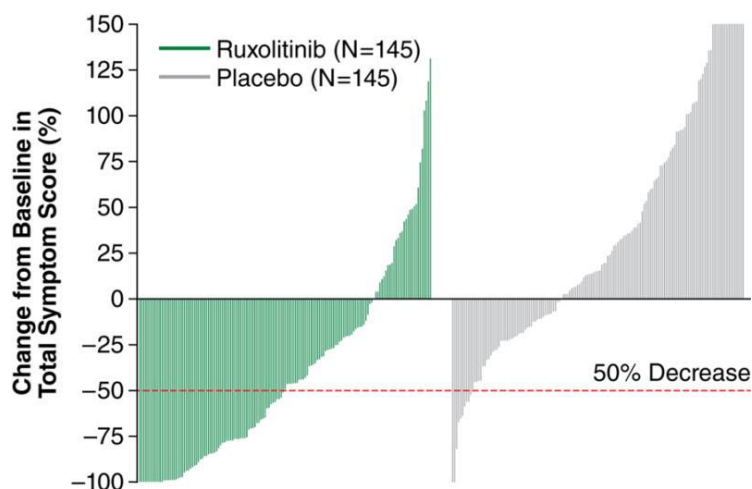
W publikacji z najnowszymi wynikami badania COMFORT-I (Verstovsek 2017) nie odniesiono się do wyników z zakresu jakości życia. Dane dotyczące objawów raportowanych przez pacjentów zbierano w pierwszych 24 tygodniach obserwacji (raportowane w publikacji Verstovsek 2012).

Dla punktu końcowego: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ obniżenie wyniku Total Symptom Score z poziomu bazowego do 24 tygodnia, stwierdzono istotnie statystycznie wyższe obniżenie w grupie ruksolitynibu w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: 45,9% vs. 5,3%; OR=15,3 (95% CI: 6,9–33,7); $p < 0,001$).



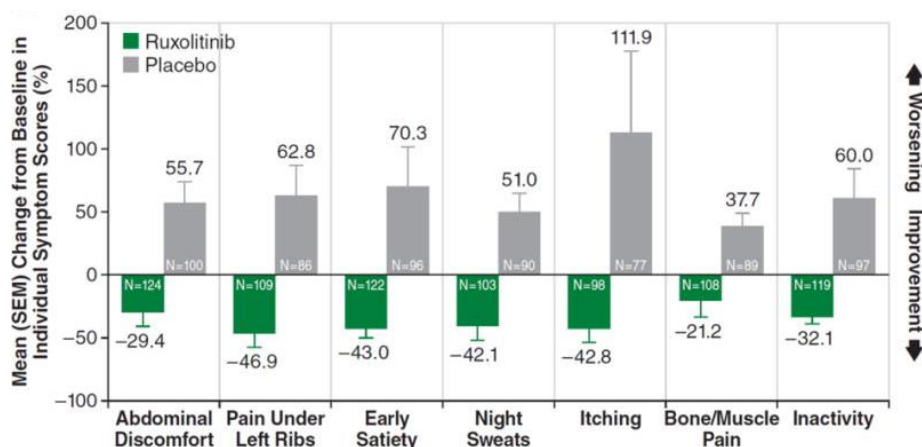
Rysunek 19. Analiza odsetka pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% obniżenie wyniku dla objawów (każda wartość przedstawia średnią ruchomą dla ostatnich 7 dni)

W 24 tygodniu obserwacji dla pacjentów z grupy ruksolitynibu raportowano średnio 46,1% (mediana: 56,2%) poprawę w TSS; w grupie placebo w 24 tygodniu raportowano średnio 41,8% (mediana 14,6%) pogorszenie wyniku TSS.



Rysunek 20. Procentowa zmiana w Total Symptom Score z poziomu bazowego do 24 tygodnia (lub do ostatniej oceny podczas otrzymywania zrandomizowanej terapii)

Dla każdego z objawów ocenianych w skali Myelofibrosis Symptom Assessment Form v2.0 osiągnięto poprawę w grupie ruksolitynibu oraz pogorszenie w grupie placebo ($p < 0,01$ dla każdego z objawów).



Rysunek 21. Średnia procentowa zmiana dla poszczególnych objawów ocenianych w MFSAF v2.0

Bezpieczeństwo

Mediana czasu ekspozycji na ruksolitynib wyniosła 149,3 (zakres: 4,3-296,0) tygodni w grupie zrandomizowanej do ruksolitynibu oraz 111,0 (zakres: 0,9-256,1) tygodni w grupie cross-over. W grupie pacjentów poddanych przedłużonej obserwacji, mediana czasu ekspozycji na ruksolitynib wyniosła 265,4 (zakres: 249,9-269,0) tygodni dla pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu oraz 229 (zakres: 200,1-256,1) tygodni dla pacjentów z cross-over.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane o podłożu nie-hematologicznym raportowane ≥ 48 tygodni po rozpoczęciu leczenia to: zmęczenie (33,3%), zapalenie płuc (16,4%), zaparcie (16,4%), kaszel (15,4%) i ból głowy (15,4%). Najczęstsze zdarzenia stopnia 3 lub 4 to: zapalenie płuc (15,6%), zastoinowa niewydolność serca (6,2%), sepsa (6,2%) i rak kolczystokomórkowy skóry (6,2%).

Szczegółowe wartości przedstawiono poniżej.

Event,*n/N (%)	Ruxolitinib (n = 155)				
	0- < 12 Months	12- < 24 Months	24- < 36 Months	36- < 48 Months	≥48 Months
Fatigue	43/148.5 (29.0)	14/92.0 (15.2)	10/65.5 (15.3)	5/45.0 (11.1)	7/21.0 (33.3)
Diarrhea	41/147.5 (27.8)	6/89.0 (6.7)	7/65.0 (10.8)	5/46.5 (10.8)	3/20.5 (14.6)
Ecchymosis	31/146.0 (21.2)	10/96.0 (10.4)	4/70.0 (5.7)	1/55.0 (1.8)	1/25.0 (4.0)
Dyspnea	28/146.0 (19.2)	10/98.5 (10.2)	2/70.0 (2.9)	2/54.5 (3.7)	3/25.0 (12.0)
Dizziness	26/144.0 (18.1)	10/96.0 (10.4)	2/66.5 (3.0)	1/49.5 (2.0)	1/21.5 (4.7)
Pain in extremity	26/144.5 (18.0)	6/97.0 (6.2)	3/71.0 (4.2)	2/51.5 (3.9)	1/21.5 (4.7)
Peripheral edema	26/145.5 (17.9)	7/99.5 (7.0)	8/75.0 (10.7)	3/53.5 (5.6)	2/23.0 (8.7)
Headache	24/144.5 (16.6)	5/99.0 (5.1)	3/75.0 (4.0)	4/58.0 (6.9)	4/26.0 (15.4)
Nausea	24/144.5 (16.6)	7/102.5 (6.8)	4/79.0 (5.1)	5/61.0 (8.2)	4/27.5 (14.5)
Constipation	21/145.0 (14.5)	10/105.0 (9.5)	8/78.5 (10.2)	4/56.5 (7.1)	4/25.0 (16.0)
Abdominal pain	20/144.5 (13.8)	6/106.0 (5.7)	3/84.0 (3.6)	4/66.0 (6.1)	4/29.5 (13.6)
Insomnia	20/144.5 (13.8)	7/104.5 (6.7)	3/80.0 (3.8)	1/62.5 (1.6)	1/28.0 (3.6)
Vomiting	20/145.5 (13.7)	3/105.5 (2.8)	2/82.5 (2.4)	4/64.5 (6.2)	4/29.0 (13.8)
Pyrexia	20/148.0 (13.5)	8/109.5 (7.3)	7/82.5 (8.5)	3/62.0 (4.8)	2/27.5 (7.3)
Cough	19/145.0 (13.1)	14/105.5 (13.3)	3/74.5 (4.0)	4/58.5 (6.8)	4/26.0 (15.4)
Arthralgia	17/144.0 (11.8)	6/103.0 (5.8)	6/75.5 (7.9)	6/53.5 (11.2)	3/21.5 (14.0)
Muscle spasms	14/143.0 (9.8)	3/105.0 (2.9)	7/81.0 (8.6)	6/58.0 (10.3)	1/23.0 (4.3)
Back pain	13/143.0 (9.1)	11/106.5 (10.3)	0	4/58.0 (6.9)	3/25.5 (11.8)
Night sweats	13/143.0 (9.1)	3/105.5 (2.8)	3/81.5 (3.7)	1/61.5 (1.6)	4/28.0 (14.3)
Pneumonia	13/145.0 (9.0)	7/110.0 (6.4)	3/82.5 (3.6)	3/65.0 (4.6)	5/30.5 (16.4)
Upper respiratory tract infection	11/143.0 (7.7)	12/108.0 (11.1)	4/74.5 (5.4)	4/55.0 (7.3)	3/24.0 (12.5)
Fall	7/143.5 (4.9)	2/111.5 (1.8)	1/87.0 (1.1)	3/68.5 (4.4)	4/30.5 (13.1)
Musculoskeletal pain	7/143.0 (4.9)	5/112.0 (4.5)	7/85.5 (8.2)	2/62.5 (3.2)	4/29.0 (13.8)
Pruritus	7/142.5 (4.9)	8/110.5 (7.2)	1/81.0 (1.2)	1/63.5 (1.6)	3/29.0 (10.3)
Herpes zoster	3/143.5 (2.1)	4/115.5 (3.5)	3/87.5 (3.4)	3/66.0 (4.5)	3/29.0 (10.3)
Squamous cell carcinoma	0	1/116.5 (0.9)	2/91.5 (2.2)	2/70.5 (2.8)	4/32.0 (12.5)

*Occurring in >10% of patients in the ruxolitinib group in ≥1 yearly interval

Rysunek 22. Zapadalność dla nowo stwierdzonych zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni w grupie ruksolitynibu, niezależnie od związku z terapią, pogrupowane wg. czasu trwania terapii

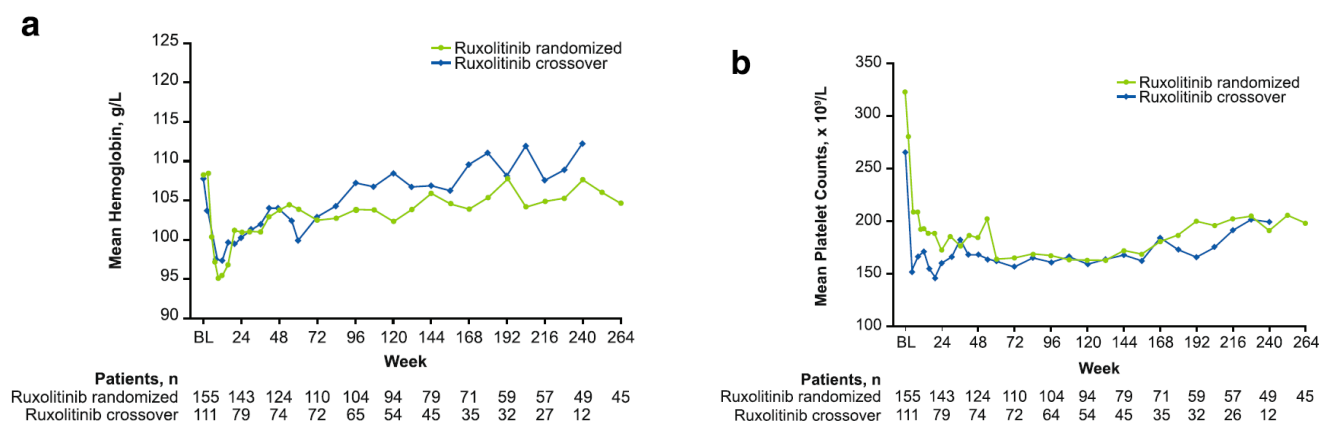
Event,*n/N (%)	Ruxolitinib (n = 155)				
	0- < 12 Months	12- < 24 Months	24- < 36 Months	36- < 48 Months	≥48 Months
Fatigue	9/144.5 (6.2)	1/113.0 (0.9)	3/90.0 (3.3)	1/69.5 (1.4)	0
Pneumonia	8/144.0 (5.6)	4/112.0 (3.6)	3/86.0 (3.5)	2/67.5 (3.0)	5/32.0 (15.6)
Abdominal pain	6/143.5 (4.2)	0	3/93.5 (3.2)	1/72.5 (1.4)	1/32.0 (3.1)
Arthralgia	3/142.5 (2.1)	0	0	1/70.0 (1.4)	0
Diarrhea	3/143.5 (2.1)	0	0	1/72.5 (1.4)	0
Dyspnea	3/143.5 (2.1)	1/116.5 (0.9)	2/92.5 (2.2)	1/71.5 (1.4)	1/31.5 (3.2)
Pain in extremity	3/142.5 (2.1)	0	1/89.5 (1.1)	1/69.5 (1.4)	1/30.5 (3.3)
Acute myeloid leukemia	2/143.5 (1.4)	0	1/93.0 (1.1)	2/74.0 (2.7)	0
Fall	2/142.5 (1.4)	1/114.5 (0.9)	0	2/71.0 (2.8)	1/30.5 (3.3)
Gastrointestinal hemorrhage	2/142.5 (1.4)	1/115.0 (0.9)	0	0	0
Hyperuricemia	2/142.5 (1.4)	1/114.5 (0.9)	0	1/71.5 (1.4)	0
Hypoxia	2/142.5 (1.4)	0	2/92.0 (2.2)	0	1/31.5 (3.2)
Muscular weakness	2/143.0 (1.4)	0	1/91.5 (1.1)	0	0
Septic shock	2/143.5 (1.4)	0	0	0	0
Acute renal failure	1/142.5 (0.7)	1/116.0 (0.9)	3/93.0 (3.2)	2/72.5 (2.8)	1/31.5 (3.2)
Back pain	1/142.5 (0.7)	2/116.0 (1.7)	0	0	0
Congestive cardiac failure	1/142.5 (0.7)	0	1/92.0 (1.1)	0	2/32.5 (6.2)
Epistaxis	1/143.0 (0.7)	2/117.0 (1.7)	0	0	0
Sepsis	1/143.0 (0.7)	2/116.5 (1.7)	2/92.5 (2.2)	1/73.0 (1.4)	2/32.5 (6.2)
Upper abdominal pain	1/143.0 (0.7)	0	2/92.5 (2.2)	0	0
Cellulitis	0	0	0	2/73.5 (2.7)	0
Myocardial infarction	0	1/117.0 (0.9)	0	2/73.5 (2.7)	0
Osteoarthritis	0	0	1/92.5 (1.1)	0	2/32.5 (6.2)
Osteomyelitis	0	0	0	2/73.0 (2.7)	0
Squamous cell carcinoma	0	1/116.5 (0.9)	0	0	2/32.5 (6.2)
Urinary tract infection	0	1/116.5 (0.9)	1/92.0 (1.1)	0	2/33.0 (6.1)
Wound infection	0	0	0	0	2/33.0 (6.1)

*Occurring in ≥2 patients in the ruxolitinib group in any yearly interval

Rysunek 23. Zapadalność dla nowo stwierdzonych zdarzeń niepożądanych, stopnia 3 i 4 w grupie ruksolitynibu, niezależnie od związku z terapią, pogrupowane wg. czasu trwania terapii

Anemia i trombocytopenia wystąpiły u odpowiednio 98,7% i 83,9% pacjentów w grupie zrandomizowanej do ruksolitynibu. Częstość występowania anemii, trombocytopenii i leukopenii stopnia 3 lub 4 były najwyższe w pierwszych 6 miesiącach terapii. U żadnego z pacjentów w grupie ruksolitynibu nie stwierdzono nowej lub pogarszającej się anemii, trombocytopenii lub leukopenii stopnia 3/4 po 42 miesiącu terapii.

Średni poziom hemoglobiny w grupie zrandomizowanej do ruksolitynibu oraz cross-over spadł z poziomu bazowego w pierwszych 12 tygodniach terapii, po czym wzrósł do poziomu bazowego i ustabilizował się. Poziom płytek krwi i białych krwinek spadł w pierwszych 12 tygodniach terapii ruksolitynibem, po czym ustabilizował się.



Rysunek 24. Średni poziom hemoglobiny (a) i płytek krwi (b) na przestrzeni badania

SAE stwierdzono u 103 pacjentów (66,5%) w grupie zrandomizowanej do ruksolitynibu oraz u 74 (66,7%) w grupie cross-over. Do najczęściej raportowanych należały: zapalenie płuc, anemia, sepsa i zastoinowa niewydolność serca. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki ruksolitynibu u 88 (56,8%) w grupie zrandomizowanej.

Na skutek zdarzeń niepożądanych leczenie przerwano u 50 (32,2%) pacjentów z grupy ruksolitynibu, 39 (35,1%) z grupy cross-over oraz u 19 (12,6%) z grupy placebo. Najczęstszymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania leczenia były: progresja choroby (3,2%), ostra białaczka szpikowa (2,6%) i anemia (2,6%) w grupie ruksolitynibu oraz trombocytopenia (3,6%) i ostra białaczka szpikowa (3,6%) w grupie cross-over.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziły do zgonu (w trakcie leczenia lub do 28 dni po jego zakończeniu) stwierdzono u 28 (18,1%) pacjentów w grupie ruksolitynibu oraz 39 (25,8%) w grupie cross-over.

Cause of death, n (%) ^a	Ruxolitinib randomized (n = 155)	After ruxolitinib crossover ^b (n = 111)	During placebo treatment (n = 151)
Death caused by any treatment-emergent adverse event	28 (18.1)	28 (25.2)	11 (7.3)
Sepsis	4 (2.6)	2 (1.8)	1 (0.7)
Disease progression	3 (1.9)	4 (3.6)	3 (2.0)
Pneumonia	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (0.7)
Acute myeloid leukemia	2 (1.3)	3 (2.7)	0
Cerebral hemorrhage	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.7)
Septic shock	2 (1.3)	2 (1.8)	0
Acute renal failure	1 (0.6)	1 (0.9)	0
Anemia	1 (0.6)	0	0
Cardiac arrest	1 (0.6)	0	0
Death, unspecified	1 (0.6)	1 (0.9)	0
Falling injury	1 (0.6)	0	0
Hemorrhagic shock	1 (0.6)	1 (0.9)	0
Metastatic NSCLC	1 (0.6)	0	0
Multiorgan failure	1 (0.6)	0	1 (0.7)
Myocardial infarction	1 (0.6)	1 (0.9)	0
Pancreatic carcinoma	1 (0.6)	0	0
Renal failure	1 (0.6)	0	0
Respiratory failure	1 (0.6)	0	0
Splenic infarction	1 (0.6)	0	0
Congestive cardiac failure	0	2 (1.8)	0
Myelofibrosis	0	2 (1.8)	1 (0.7)
Cardiac failure	0	1 (0.9)	0
Pneumonia aspiration	0	2 (1.8)	0
Anastomotic hemorrhage	0	1 (0.9)	0
Cholecystitis	0	1 (0.9)	0
Delirium	0	1 (0.9)	0
Road traffic accident	0	1 (0.9)	0
Splenic rupture	0	1 (0.9)	0
Suicide	0	1 (0.9)	0
Gastrointestinal hemorrhage	0	0	1 (0.7)
Intestinal perforation	0	0	1 (0.7)
Staphylococcal infection	0	0	1 (0.7)

^aPatient deaths were counted once under each Medical Dictionary for Regulatory Activities system organ class and preferred term, and therefore individual patients may have had >1 cause of death

^bFatal treatment-emergent adverse events that occurred following the first dose of ruxolitinib (ie, after crossover from placebo) were included in the ruxolitinib crossover group

Rysunek 25. Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

COMFORT-II

Metodyka

Wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie fazy III, przeprowadzone w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności ruksolitynibu w porównaniu z BAT w mielofibrozie. Do badania włączono pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku oraz wtórnym włóknieniem szpiku w wyniku nadpłytkowości samoistnej lub czerwienicy prawdziwej wg. kryteriów WHO z 2008 roku oraz zakwalifikowanych przez badaczy do grup ryzyka Int-2 i High wg. IPSS, u których stwierdzono powiększenie śledziony ≥ 5 cm.

Początkowe dawkowanie ruksolitynibu wynosiło 15 (dla PLT: $100-200 \times 10^9/l$) lub 20 mg (dla PLT: $>200 \times 10^9/l$) dwa razy na dobę. Dawka ruksolitynibu mogła być stopniowo zwiększana, maksymalnie do 25 mg dwa razy na dobę. Do BAT zaliczano jakąkolwiek dostępną komercyjnie terapię lub obserwację, wg. decyzji badacza. Dla pacjentów zrandomizowanych pierwotnie do otrzymania BAT dopuszczony był cross-over do grupy ruksolitynibu, w przypadku stwierdzenia u pacjenta $\geq 25\%$ zwiększenie objętości śledziony w stosunku do objętości stwierdzonej na początku badania.

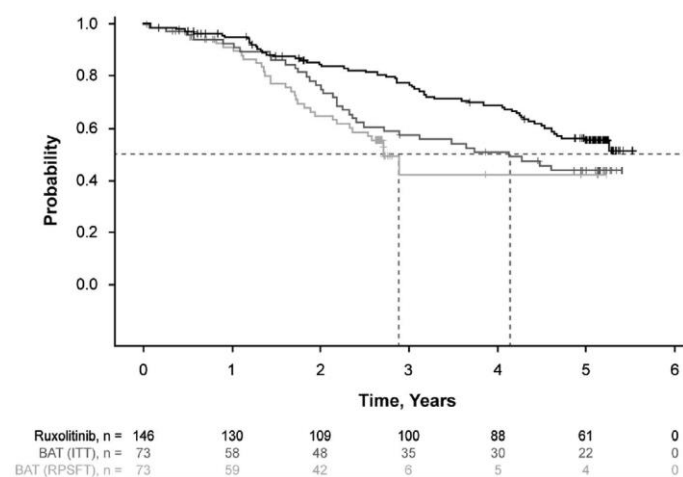
Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których stwierdzono $\geq 35\%$ zmniejszenie objętości śledziony w stosunku do poziomu z początku badania (mierzone z wykorzystaniem MRI) w 48 tygodniu obserwacji. Do drugorzędowych punktów końcowych należały: długość odpowiedzi na leczenie, przeżycie całkowite, histomorfologia szpiku.

Do badania włączono 219 pacjentów: 146 zrandomizowanych do ruksolitynibu oraz 73 do BAT. Po zakończeniu pierwotnej analizy w 48 tygodniu, wszyscy pacjenci pozostający w badaniu przeszli do fazy przedłużonej, w tym 45 pacjentów, którzy przeszli z grupy BAT do grupy ruksolitynibu. Szacowana mediana czasu do cross-over wyniosła 75 tygodni. Na koniec 5-letniej obserwacji, w badaniu pozostało 39 pacjentów (26,7%) z grupy ruksolitynibu oraz 11 z 45 pacjentów (24,4%), którzy zostali przeniesieni z grupy BAT do grupy ruksolitynibu. Mediana czasu follow-up wyniosła 4,3 lata od randomizacji do ostatniego kontaktu [ruksolitynib: 4,7 lat (zakres: 0,08-5,5); BAT: 2,9 lat (zakres: 0,04-5,41)]. Spośród badanych: 53% miało zdiagnozowaną pierwotną mielofibrozę, 31% mielofibrozę w wyniku czerwienicy prawdziwej oraz 16% mielofibrozę w wyniku samoistnej nadpłytkowości. Mediana wieku pacjentów włączonych do badania wyniosła 65,2 lata (zakres: 35-85).

Wyniki

Skuteczność

Ogółem stwierdzono 59 (40,4%) oraz 35 (47,9%) zgonów w grupach odpowiednio ruksolitynibu oraz BAT. Mediana OS nie została osiągnięta w grupie ruksolitynibu; w grupie BAT wyniosła 4,1 lat. W analizie ITT; wśród pacjentów zrandomizowanych do ruksolitynibu wykazano wyższy OS w porównaniu do grupy BAT [HR=0,67 (95% CI: 0,44-1,02); p=0,06]. Po korekcie modelu uwzględniającej cross-over liczba zgonów w grupie BAT wyniosła 32 z medianą przeżycia 2,7 lat. HR dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,44 (95% CI: 0,18-1,04) na korzyść ruksolitynibu.



Rysunek 26. Estymacja przeżycia całkowitego (metodą Kaplan-Meiera) w analizie ITT po uwzględnieniu cross-over

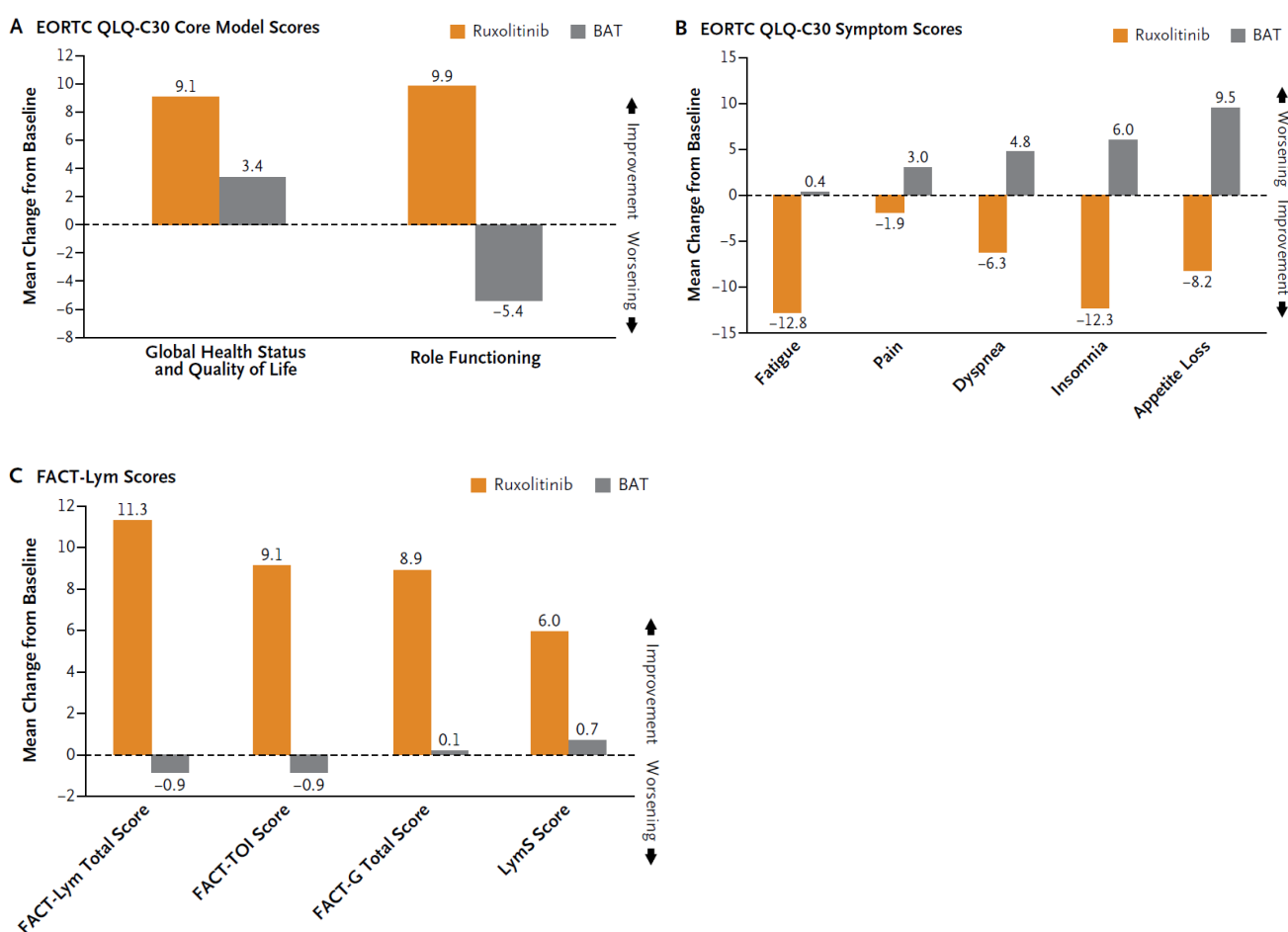
Pierwszorzędowy punkt końcowy stwierdzono u 28% pacjentów zrandomizowanych do grupy ruksolitynibu, w porównaniu do 0% pacjentów z grupy BAT (p<0,001). Ogółem 78 pacjentów (53,4%) w grupie ruksolitynibu osiągnęło zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$. U 97,1% pacjentów (132/136) stwierdzono korzyść kliniczną z pewnym stopniem zmniejszenia objętości śledziony. Wśród pacjentów zrandomizowanych wstępnie do BAT i przeniesionych po 48 tygodniu do grupy ruksolitynibu: 75,6% (34/45) osiągnęło istotne kliniczne zmniejszenie objętości śledziony w stosunku do ostatniej kontroli przed cross-over; 42,2% (19/45) osiągnęło zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ w jakimkolwiek momencie obserwacji. Mediana czasu odpowiedzi wyniosła 3,2 lata.

Spośród pacjentów zrandomizowanych do ruksolitynibu, u 23 (15,8%) stwierdzono poprawę zwłóknienia; u 47 (32,2%) nie zaobserwowano zmiany oraz u 27 (18,5%) stwierdzono pogorszenie zwłóknienia. W grupie BAT: u 2 (2,7%) stwierdzono poprawę zwłóknienia; u 13 (17,8%) nie zaobserwowano zmiany oraz u 4 (5,5%) stwierdzono pogorszenie zwłóknienia; jednakże tej grupie dla większości pacjentów brakowało oceny stanu bazowego oraz późniejszych ocen stanu.

Jakość życia

W publikacji z najnowszymi wynikami badania COMFORT-I (Harrison 2016) nie odniesiono się wyników z zakresu jakości życia. Ocenę jakości życia przeprowadzono po 48 tygodniowej obserwacji (raportowane w publikacji Harrison 2012).

Wykorzystano skalę EORTC QLQ-C30 oraz FACT-Lym. U pacjentów w grupie ruksolitynibu w porównaniu do BAT stwierdzono poprawę w zakresie jakości życia i funkcjonowania. W 48 tygodniu pacjenci z grupy ruksolitynibu raportowali poprawę dla: objawów związanych z mielofibrozą tj. utrata apetytu, duszność, zmęczenie, bezsenność, i ból; pacjenci otrzymujący BAT raportowali pogorszenie dla wszystkich powyższych. Analogicznie, w skali FACT-Lym raportowano redukcję objawów wśród pacjentów przyjmujących ruksolitynib.



Rysunek 27. Zmiany w ocenianych przez pacjenta: jakości życia i nasileniu objawów z poziomu bazowego do 48 tygodnia obserwacji w skalach: EORTC QLQ-C30 i FACT-Lym (FACT-Lym, FACT-TOI, FACT-G i LymS)

Bezpieczeństwo

Mediana czasu ekspozycji na ruksolitynib wyniosła 2,6 lat (zakres: 0,02-5,3) w ramieniu ruksolitynibu oraz 1,2 lat (zakres: 0,04-4,3) w ramieniu cross-over. Mediana czasu ekspozycji na BAT wyniosła 0,87 (45 tygodni).

Do najczęściej raportowanych nie-hematologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib były: biegunka (35,6%) i obrzęk obwodowy (33,0%). Po korekcie uwzględniającej czas ekspozycji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu nie-hematologicznym była zasadniczo niższa w długoterminowym wykorzystaniu ruksolitynibu w porównaniu do BAT. Do infekcji szczególnie istotnych z punktu

widzenia terapii ruksolitynibem należały: zakażenia układu moczowego (24,6%), zapalenie płuc (13,1%), półpasiec (11,5%), sepsa i wstrząs septyczny (7,9%) oraz gruźlica (1,0%).

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stopnia 3/4 należały: anemia (22,5%), trombocytopenia (15,2%), zapalenie płuc (5,8%), ogólne osłabienie stanu zdrowia (4,2%) i duszność (4,2%). Ogółem SAE stwierdzono u 55,0% pacjentów (58,2% w grupie ruksolitynibu oraz 44% w grupie cross-over). Najczęściej stwierdzana była: anemia (6,3%), zapalenie płuc (6,3%) ból brzucha (3,7%), trombocytopenia (3,1%) oraz niewydolność serca (3,1%).

U ośmiu pacjentów w grupie ruksolitynibu (5,5%) oraz 5 w grupie BAT (6,8%) stwierdzono białaczkę. U 25 pacjentów z grupy ruksolitynibu (17,1%) oraz u 2 z grupy BAT (2,7%) stwierdzono płaskonabłonkowy lub podstawnokomórkowy rak skóry.

Preferred term, n (exposure-adjusted rate) ^{a,b}	Ruxolitinib randomized (n = 146)	Ruxolitinib randomized + extension (n = 146)	BAT randomized (n = 73)	Ruxolitinib crossover (n = 45)	Total ruxolitinib ^c (n = 191)
Patient-years of exposure	170.12	409.52	66.98	79.70	489.22
Diarrhea	38 (22.3)	56 (13.7)	13 (19.4)	12 (15.1)	68 (13.9)
Peripheral edema	33 (19.4)	55 (13.4)	21 (31.4)	8 (10.0)	63 (12.9)
Dyspnea	24 (14.1)	37 (9.0)	15 (22.4)	12 (15.1)	49 (10.0)
Asthenia	28 (16.5)	38 (9.3)	9 (13.4)	10 (12.5)	48 (9.8)
Cough	22 (12.9)	38 (9.3)	12 (17.9)	10 (12.5)	48 (9.8)
Pyrexia	22 (12.9)	39 (9.5)	7 (10.5)	8 (10.0)	47 (9.6)
Bronchitis	18 (10.6)	41 (10.0)	6 (9.0)	3 (3.8)	44 (9.0)
Fatigue	23 (13.5)	36 (8.8)	8 (11.9)	8 (10.0)	44 (9.0)
Nasopharyngitis	27 (15.9)	40 (9.8)	9 (13.4)	4 (5.0)	44 (9.0)
Arthralgia	19 (11.2)	30 (7.3)	8 (11.9)	7 (8.8)	37 (7.6)
Nausea	21 (12.3)	30 (7.3)	7 (10.5)	5 (6.3)	35 (7.2)
Pain in extremity	18 (10.6)	24 (5.9)	4 (6.0)	11 (13.8)	35 (7.2)
Weight increase	23 (13.5)	29 (7.1)	1 (1.5)	5 (6.3)	34 (6.9)
Muscle spasms	15 (8.8)	28 (6.8)	5 (7.5)	4 (5.0)	32 (6.5)
Headache	18 (10.6)	23 (5.6)	4 (6.0)	8 (10.0)	31 (6.3)
Night sweats	14 (8.2)	27 (6.6)	6 (9.0)	4 (5.0)	31 (6.3)
Vomiting	16 (9.4)	27 (6.6)	1 (1.5)	4 (5.0)	31 (6.3)
Abdominal pain	17 (10.0)	26 (6.3)	13 (19.4)	4 (5.0)	30 (6.1)
Back pain	18 (10.6)	24 (5.9)	10 (14.9)	4 (5.0)	28 (5.7)
Dizziness	12 (7.1)	20 (4.9)	5 (7.5)	6 (7.5)	26 (5.3)
Hematoma	15 (8.8)	22 (5.4)	3 (4.5)	4 (5.0)	26 (5.3)
Urinary tract infection	11 (6.5)	19 (4.6)	2 (3.0)	7 (8.8)	26 (5.3)
Decreased appetite	6 (3.5)	20 (4.9)	4 (6.0)	4 (5.0)	24 (4.9)
Epistaxis	13 (7.6)	18 (4.4)	5 (7.5)	6 (7.5)	24 (4.9)
Abdominal pain upper	12 (7.1)	16 (3.9)	4 (6.0)	6 (7.5)	22 (4.5)
Hypertension	9 (5.3)	20 (4.9)	3 (4.5)	2 (2.5)	22 (4.5)
Constipation	12 (7.1)	19 (4.6)	4 (6.0)	2 (2.5)	21 (4.3)
Herpes zoster	9 (5.3)	16 (3.9)	0	5 (6.3)	21 (4.3)
Paresthesia	11 (6.5)	17 (4.2)	4 (6.0)	4 (5.0)	21 (4.3)
Pruritus	9 (5.3)	17 (4.2)	13 (19.4)	4 (5.0)	21 (4.3)
Gastroenteritis	11 (6.5)	17 (4.2)	1 (1.5)	1 (1.3)	18 (3.7)
Insomnia	9 (5.3)	13 (3.2)	7 (10.5)	5 (6.3)	18 (3.7)
Cystitis	9 (5.3)	15 (3.7)	3 (4.5)	1 (1.3)	16 (3.3)

^aAdverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in any group, regardless of the relationship to study drug. ^bAdjusted rates were calculated as the number of events per 100 patient-years of exposure. ^cIncludes all patients who received a dose of ruxolitinib on study, including during randomized treatment, in the extension phase, or after crossover from the best available therapy (BAT) arm.

Rysunek 28. Częstość występowania zdarzeń o podłożu nie-hematologicznym skorygowana o ekspozycję (na 100 pacjentów-rok)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stwierdzono u 25% pacjentów.

Preferred term, n (exposure-adjusted rate) ^{a,b}	Ruxolitinib randomized (n = 146)	Ruxolitinib randomized + extension (n = 146)	BAT randomized (n = 73)	Ruxolitinib crossover (n = 45)	Total ruxolitinib ^c (n = 191)
Any AE	71 (41.7)	104 (25.4)	24 (35.8)	26 (32.6)	130 (26.6)
Anemia	21 (12.3)	31 (7.6)	5 (7.5)	12 (15.1)	43 (8.8)
Thrombocytopenia	14 (8.2)	20 (4.9)	4 (6.0)	9 (11.3)	29 (5.9)
Pneumonia	2 (1.2)	10 (2.4)	4 (6.0)	1 (1.3)	11 (2.2)
General physical health deterioration	2 (1.2)	5 (1.2)	3 (4.5)	3 (3.8)	8 (1.6)
Acute renal failure	3 (1.8)	4 (1.0)	0	3 (3.8)	7 (1.4) ^d

Abbreviation: AE, adverse event. ^aAdverse events occurring in $\geq 5\%$ of patients in any group, regardless of relationship to study drug. ^bAdjusted rates were calculated as the number of events per 100 patient-years of exposure. ^cIncludes all patients who received a dose of ruxolitinib on study, including during randomized treatment, in the extension phase, or after crossover from the best available therapy (BAT) arm. ^dNo relationship between acute renal failure events and study drug was suspected by the investigators.

Rysunek 29. Częstość występowania zdarzeń stopnia 3/4 skorygowana o ekspozycję (na 100 pacjentów-rok)

Wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib, 21 zgonów (11%) nastąpiło w trakcie leczenia lub do 28 dni po jego zakończeniu (17 w grupach ruksolitynibu oraz 4 grupie cross-over).

Preferred term, n (%) ^a	Ruxolitinib randomized (n = 146)	Ruxolitinib randomized + extension (n = 146)	BAT randomized (n = 73)	Ruxolitinib crossover (n = 45)	Total ruxolitinib ^b (n = 191)
Any cause	8 (5.5)	17 (11.6)	4 (5.5)	4 (8.9)	21 (11.0)
Arteriosclerosis coronary artery	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Ascites	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Cardiac arrest	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Cardiac failure	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (2.2)	2 (1.0)
Cardiopulmonary failure	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Cerebral hemorrhage	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Cerebrovascular accident	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Depressed level of consciousness	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Disease progression	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Endocarditis	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Enteritis	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Enterococcal sepsis	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Febrile infection	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Gastric cancer	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Hepatic failure	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Intestinal perforation	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Klebsiella sepsis	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Metastases to peritoneum	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Multiorgan failure	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (2.2)	2 (1.0)
Myocardial infarction	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Performance status decreased	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Pneumonia	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.0)
Portal vein thrombosis	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Postoperative respiratory distress	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Pulmonary edema	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Renal failure acute	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Renal impairment	0	0	1 (1.4)	0	0
Respiratory failure	0	0	2 (2.7)	0	0
Respiratory failure, acute	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Retroperitoneal hemorrhage	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Sepsis	0	0	0	1 (2.2)	1 (0.5)
Septic shock	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
Skin infection	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)

^a A patient can have multiple reasons for death and can be included in more than 1 category.

^b Includes all patients who received a dose of ruxolitinib on study, including during randomized treatment, in the extension phase, or after crossover from the best available therapy (BAT) arm.

Rysunek 30. Zgony w wyniku zdarzeń niepożądanych, które nastąpiły w trakcie leczenia lub do 28 dni po jego zakończeniu

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Lek Jakavi jest zarejestrowany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną. Natomiast przedmiotowa ocena dotyczy leczenia dorosłego pacjenta (z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną), u którego nie występuje powiększenie śledziony.

Zgodnie z raportem EMA korzyści ze stosowania ruksolitynibu u pacjentów z MF przeważają nad ryzykiem. Wskazano, że obserwowane u pacjentów przyjmujących lek Jakavi zmniejszenie rozmiaru śledziony i ograniczenie objawów jest klinicznie istotne, natomiast pozostaje niewiadome czy niniejsze czynniki mają wpływ na poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji, przeżycia wolnego od białaczki lub przeżycia całkowitego. Zaznaczono również, że jakość życia pacjentów leczonych produktem Jakavi uległa poprawie. W zakresie bezpieczeństwa uznano, że ryzyko zakażeń jest akceptowalne, a jednocześnie wymaga dalszego monitorowania.

Źródło: EMA 2012

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 24.11.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology*

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020	<p>Mielofibroza jest chorobą o heterogennym przebiegu, a czas przeżycia różni się istotnie zależnie od stopnia zaawansowania. Bardzo istotne dla rokowania i właściwego leczenia pacjentów jest zakwalifikowanie do odpowiedniej grupy ryzyka. <u>Jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia, jest przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).</u> Jednak ze względu na duże ryzyko tej procedury jest ona zarezerwowana tylko dla chorych o przewidywanym krótkim OS.</p> <p>Zgodnie z zaleceniami, strategia leczenia PMF, także MF powstałej w wyniku transformacji PV lub ET, zależy od stopnia zaawansowania choroby.</p> <p><u>Chorzy kwalifikujący się do allo-HCT</u></p> <p>-Ze względu na przewidywany krótki czas przeżycia (< 5 lat), chorych z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS należy kwalifikować do allo-HCT, pod warunkiem braku przeciwwskazań do tej procedury (IIA).</p> <p>- Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT rozważenie allo-HCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS (IIA). Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, allo-HCT można rozważać w przypadku opornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz przy niekorzystnym karyotypie zdefiniowanym w skali DIPSS plus (IIIB).</p> <p>- Stosowanie stratyfikacji ryzyka na podstawie markerów molekularnych wymaga dalszych badań. Zaleca się jednak rozważenie allo-HCT u chorych potrójnie negatywnych (bez mutacji JAK2, CALR, MPL) i/lub z obecnością mutacji ASXL-1.</p> <p>- <u>Jako przygotowanie do allo-HCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 – ruksolitynibu (IIIB).</u> Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT leczenie należy rozpocząć przynajmniej 2 miesiące przed planowaną transplantacją; dawkę leku należy stopniowo zmniejszać 5–7 dni przed kondycjonowaniem, a odstawić dzień przed kondycjonowaniem.</p> <p><u>Chorzy niekwalifikujący się do allo-HCT – terapia farmakologiczna</u></p> <p>- Chorzy z grup niskiego i pośredniego-1 ryzyka według IPSS/DIPSS nie mają wskazań do leczenia, jeżeli pozostają bezobjawowi (IIA).</p> <p>- U chorych z objawową splenomegalią lekiem pierwszego wyboru był do niedawna hydroksymocznik (IIA), natomiast w 2012 roku EMA (European Medicines Agency) zarejestrowała ruksolitynib, inhibitor JAK1/JAK2, do leczenia MF z towarzyszącą splenomegalią i/lub objawami ogólnymi (IA).</p> <p>- W przypadku objawowej splenomegalii u chorych niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem lub opornych na tę terapię, można zastosować hydroksykarbamid, kładrybinę lub talidomid (IIA).</p> <p>- Lekiem, znajdującym zastosowanie w terapii splenomegalii i objawów ogólnych, zwłaszcza u pacjentów we wcześniejszych fazach choroby jest interferon alfa.</p> <p>- W leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MF stosuje się danazol, steroidy, talidomid oraz lenalidomid (zwłaszcza w przypadku obecności delecji 5q), uzyskując poprawę trwającą od kilku do kilkunastu miesięcy u 15–20% chorych (IIA).</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2015	<p>Przedmiotem wytycznych ESMO 2015 jest postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w przewlekłych nowotworach mieloproliferacyjnych (MPN) Philadelphia-ujemnych. U każdego pacjenta z noworozpoznanym MPN na wstępie należy określić ryzyka związane z chorobą (poziom I, B).</p> <p>Zgodnie z wytycznymi w przypadku MF skala International Prognostic Scoring System (IPSS) wykorzystywana jest w momencie rozpoznania choroby. Dynamiczny IPSS (DIPSS) i jego zmodyfikowana wersja DIPSS-plus, uwzględniająca trombocytopenię, konieczność transfuzji/przetoczeń krwi, oraz odchylenia w badaniach cytogenetycznych są stosowane w trakcie przebiegu choroby.</p> <p><u>Ponieważ nie ma innej - poza allo-HCT - terapii, która może prowadzić do wyleczenia pierwotnej mielofibrozy oraz wtórnej mielofibrozy powstałej wskutek transformacji czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, leczenie jest przede wszystkim paliatywne i dobierane w zależności od dominujących objawów, występowania niedokrwistości, czy powiększenia śledziony.</u></p> <p>Allo-HCT Allo-HCT jest obecnie jedynym sposobem leczenia MF, prowadzącym do ustąpienia zwłóknienia BM, remisji molekularnej i przywrócenia prawidłowej hematopozy. W zależności od stanu chorobowego, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących i dostępności dawcy, około 40% - 70% pacjentów można wyleczyć. Staranny dobór pacjentów jest obowiązkowy ze względu na nieodłączne ryzyko związane z allo-HCT. Pacjenci z PV lub ET nie są kandydatami do allo-HCT, chyba że ich choroba przekształciła się w MF lub wtórna ostrą białaczkę. Wyniki z całkowicie dopasowanymi, spokrewnionymi i niespokrewnionymi dawcami są lepsze niż w przypadku dawców z niedopasowanymi antygenami leukocytów ludzkich. Zgodnie z zaleceniami ELN uzasadnione jest oferowanie allo-HCT kwalifikującym się pacjentom z MF, których mediana przeżycia powinna wynosić <5 lat. Obejmuje to pacjentów ze średnim-2 i wysokim ryzykiem według IPSS [III, A]. Generalnie nie zaleca się splenektomii w ramach przygotowań do allo-HCT [IV, D]. Leczenie inhibitorami JAK przed przeszczepem może zmniejszyć rozmiar śledziony i złagodzić objawy ogólnoustrojowe, ale obecnie jest testowane w badaniach klinicznych i powinno być traktowane jako eksperymentalne [IV, D].</p> <p>Ruksolitynib Ruksolitynib, doustny inhibitor JAK1 / JAK2, jest pierwszym w tej klasie lekiem zatwierdzonym do leczenia MF. Małopłytkowość jest głównym zdarzeniem niepożądanym obserwowanym podczas stosowania inhibitorów JAK i często obserwuje się nasilenie niedokrwistości, zwłaszcza na początku leczenia. Leczenie inhibitorami JAK jest również związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji. Zmniejszenie śledziony i kontrola objawów są zwykle dramatyczne, ale są również zależne od leku i jego dawki.</p> <p>Ponadto zgodnie z przedstawionym algorytmem postępowania w przypadku PMF, PET-MF, PPV-MF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku niekwalifikujących się do allo-HCT pacjentów pośredniego-2 i wysokiego ryzyka, z objawową splenomegalią i/lub objawami ogólnoustrojowymi choroby, ruksolityn b zalecany jest jako I linia leczenia; - w przypadku pacjentów niskiego i pośredniego-1 ryzyka ruksolityn b stanowi opcję terapeutyczną dla konwencjonalnej terapii w przypadku występowania objawowej splenomegalii i/lub objawów systemowych choroby – jeśli dozwolone w charakterystyce produktu leczniczego. W ramach terapii konwencjonalnej, w przypadku krajów, w których ruksolitynib nie jest dopuszczony do stosowania w populacji niskiego ryzyka, jako zalecany lek w objawowej splenomegalii wskazany jest hydroksykarbamid. W przypadku występowania anemii jako opcje terapeutyczne wskazano erytropoetynę, kortykosteroidy, danazol, leki immunomodulujące oraz splenektomię. <p><i>Siła zaleceń:</i> I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i> A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad, opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</p>

MF – Mielofibroza, ELN/EBMT – European LeukemiaNet/ European Group For Bone Marrow Transplantation, IPSS – International Prognostic Scoring System; DIPSS – Dynamic International Prognostic Scoring System, TKI – inhibitory kinaz tyrozynowych, PV – czerwienica prawdziwa (polycythemia vera), ET – nadpłytkowość samoistna (essential thrombocythemia), EMA – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency), allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych

Opis odnalezionych wytycznych

Odnalezione wytyczne kliniczne PTOK 2020 jak i ESMO 2015 zalecają przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HCT). Zarówno wytyczne PTOK 2020 jak i ESMO 2015 podkreślają, iż w przypadku mielofibrozy (pierwotnej i wtórnej) jest to jedyna terapia, która daje szansę wyleczenia. Wytyczne PTOK 2020 nadmienią także, że jako przygotowanie do allo-HCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 – ruksolitynibu. Wytyczne ESMO 2015 wskazują, że generalnie nie zaleca się splenektomii w ramach przygotowań do allo-HCT.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Rekomendacje PTOK w odniesieniu do pacjentów kwalifikujący się do allo-HCT nie wskazują alternatywnej terapii. Zaznaczają natomiast, iż jako przygotowanie do allo-HCT u pacjentów z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi wskazane jest zastosowanie inhibitora JAK1/2 – ruksolitynibu. Rekomendacje ESMO 2015 wskazują, iż poza allo-HCT zalecane jest leczenie paliatywne, które powinno być dobierane w zależności od dominujących objawów, występowania niedokrwistości, czy powiększenia śledziony. Natomiast generalnie nie zaleca się splenektomii w ramach przygotowań do allo-HCT.

Podsumowując, zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej **najlepsze dostępne leczenie wspomagające**, które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Tabela 10. Ceny i koszty produktu leczniczego Jakavi

Produkt	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej* terapii brutto [PLN]
Jakavi (ruksolitynib)	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ (netto)** ██████ (brutto) ^A	██████ (netto)** ██████ (brutto) ^A
	Obwieszenie MZ z dnia 21 października 2020 r.	19 640,59 ^B	58 921,77 (brutto) ^B

* we wniosku „planowany okres terapii” wynosi „3 miesiące”; wnioskowane „3 op. po 56 tabletek” (przy dawkowaniu z wniosku „2 tabl. 20 mg na dobę”) wystarczą na 12 tygodni leczenia

** wartość z wniosku załączonego do zlecenia MZ

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta produktem Jakavi wynosi ██████ PLN (netto) / ██████ PLN (brutto). Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 58,92 tys. PLN (brutto).

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne	
JUMP	Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, L berati AM, le Coutre P, García-Hernández C, Zaritskey A, Tavares R, Gupta V, Raanani P, Giraldo P, Hänel M, Damiani D, Sacha T, Bouard C, Paley C, Tiwari R, Mannelli F, Vannucchi AM. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. <i>Br J Haematol.</i> 2020 Jun;189(5):888-903. doi: 10.1111/bjh.16462. Epub 2020 Feb 4. NCT01493414. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01493414
Gill 2020	Gill H, Leung G, Yim R et al. Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting. <i>Hematology</i> , 25:1, 247-257.
Salit 2019	Salit R, Scott B, Stevens E et al. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. <i>Bone Marrow Transplantation</i> volume 55, pages70–76(2020).
Shahnaz 2018	Shahnaz Syed Abd Kadir S, Christopeit M, Wulf G, Wagner E, Bornhauser M, Schroeder T, Crysandt M, Mayer K, Jonas J, Stelljes M, Badbaran A, Ayuketang Ayuk F, Trivai I, Wolf D, Wolschke C, Kröger N. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. <i>Eur J Haematol.</i> 2018 Sep;101(3):305-317. doi: 10.1111/ejh.13099. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29791053.
Jaekel 2014	N Jaekel, G Behre, A Behning, C Wickenhauser, T Lange, D Niederwieser, H K Al-Ali. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 2014 Feb;49(2):179-84. doi: 10.1038/bmt.2013.173. Epub 2013 Dec 2.
Kröger 2018	Kröger N, Shahnaz Syed Abd Kadir S, Zabelina T, Badbaran A, Christopeit M, Ayuk F, Wolschke C. Peritransplantation Ruxolitinib Prevents Acute Graft-versus-Host Disease in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2018 Oct;24(10):2152-2156. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.023. Epub 2018 May 22. PMID: 29800615.
Gupta 2019	Gupta V, Kosiorek H, Mead A et al. Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> 25 (2019) 256-264.
COMFORT-I	Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Jones M, Kornacki D, Sun K, Kantarjian H; COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. <i>J Hematol Oncol.</i> 2017 Feb 22;10(1):55. doi: 10.1186/s13045-017-0417-z. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Mar 1;366(9):799-807. doi: 10.1056/NEJMoa1110557. NCT00952289. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00952289
COMFORT-II	Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Cervantes F, Jones MM, Sun K, McQuitty M, Stalbovskaya V, Gopalakrishna P, Barbui T. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. <i>Leukemia.</i> 2017 Mar;31(3):775. doi: 10.1038/leu.2016.323. Erratum for: <i>Leukemia.</i> 2016 Aug;30(8):1701-7. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoop L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Mar 1;366(9):787-98. doi: 10.1056/NEJMoa1110556. NCT00934544. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00934544
Rekomendacje kliniczne	
PTOK 2020 (aktualizacja wytycznych z 2013)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf
ESMO 2015	Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian JJ, Kröger N, Thiele J, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2015 Sep;26 Suppl 5:v85-99. źródło: https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)47174-3/pdf
Pozostałe publikacje	
ChPL Jakavi	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Jakavi (data ostatniej aktualizacji: 16.11.2020 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi

EMA 2012	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment Report Jakavi, International non-proprietary name: ruxolitinib, Procedure No. EMEA/H/C/002464, 19 April 2012, EMA/465846/2012.
PTOK 2020	Góra-Tybor J. Pierwotna mielofibroza. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. (Aktualizacja: 20.05.2020 r.) źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf
PTOK 2020 PV	Góra-Tybor J. Czerwienica prawdziwa. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. (Aktualizacja: 20.05.2020 r.) źródło: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.4.Czerwienica_prawdziwa_200520.pdf
Cervantes 2009	Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009 Mar 26;113(13):2895-901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449. Epub 2008 Nov 6. PMID: 18988864.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.11.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"INCB018424"[Supplementary Concept]	865
2	INCB-018424[Title/abstract]	3
3	INCB018424[Title/abstract]	54
4	INCB 018424[Title/abstract]	3
5	ruxolitin b[Title/Abstract]	1,461
6	jakafi[Title/Abstract]	22
7	jakavi[Title/Abstract]	8
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1,618
9	"Thrombocythemia, Essential"[Mesh]	3,076
10	essential thrombocythemia[Title/abstract]	3,347
11	Myelof brosis[Title/abstract]	6,898
12	Myelosclerosis[Title/abstract]	204
13	secondary myelofibrosis[Title/abstract]	190
14	post essential thrombocythemia myelofibrosis[Title/abstract]	44
15	Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis[Title/abstract]	44
16	PET-MF[Title/abstract]	15
17	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	10,098
18	#8 and #17	663