



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Jakavi (ruksolitynib)
we wskazaniu:
przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku
(samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) –
leczenie pomostowe przed allo-HST

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

Nr: OT.422.161.2020

Data ukończenia: 22.12.2020 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	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	26
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	27
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	28
6. Konkurencyjność cenowa	32
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	33
8. Piśmiennictwo	34
9. Załączniki.....	35
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	35

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 24.11.2020 r., znak PLD.4530.3621.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.11.2020 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 (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST 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:

- *diagnoza (2019 r.): samoistne włóknienie szpiku, JAK2(-), CALR+, TET2+*
- *leczenie ruksolitynibem w ramach programu lekowego w czerwcu 2019 r., nie uzyskano efektu redukcji śledziony i w styczniu 2020 r. lek odstawiono*
- *zastosowano hydroksymocznik oraz pegINF alfa 45 mg (od 30.01.20 do 04.03.20 r.), pegINF alfa 90 mg (od 05.03.20 do 29.05.20 r.)*
- *ze względu na młody wiek pacjenta planowane jest wykonanie allo-HCT*
- *optymalnym leczeniem pomostowym przed allo-HCT jest zastosowanie ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT, jednak nie można go choremu podać w ramach programu lekowego z powodu braku spełnienia kryteriów kwalifikacji (brak powiększenia śledziony).*

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 (przeczep HCT) badania. Wszyscy włączeni pacjenci musieli spełniać kryteria włączenia, jednak kryterium powiększenia śledziony (splenomegalia) czy obecność ogólnoustrojowych objawów ze strony śledziony nie było wymagane. Pacjenci włączeni do badania mogli otrzymywać wcześniej ruksolitynib.

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 w badaniu ruksolitynib przed przeszczepem. Spośród tych

46 pacjentów, 11 przyjmowało ruksolitynib wcześniej i przerwało ze względu na brak skuteczności lub utratę odpowiedzi.

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). 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) 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, 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.

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

Do badania włączono 21 pacjentów. 52% pacjentów miało MF po PV lub ET. 17 pacjentów miało wyczuwalne powiększenie śledziony. 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 mierzonego 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.

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 samoistnym włóknieniem szpiku), u którego nie występuje powiększenie śledziony, a który ma otrzymać ruksolitynib jako leczenie pomostowe przed allo-HCT (w celu poprawy rokowania tej procedury).

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 [REDAKTOWANE]. 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 24.11.2020 r., znak PLD.4530.3621.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 25.11.2020 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 (samoistne włóknienie szpiku) (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HST 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 samoistne włóknienie szpiku, JAK2(-), CALR+, TET2+, dgn. 2019 r. W 06.2019 pacjent rozpoczął leczenie ruksolitynibem w ramach programu lekowego NFZ, nie uzyskano efektu redukcji śledziony i w 01.2020 lek został odstawiony. Zastosowano HU i peg INF alfa 45 mcg oraz 90 mcg. Ze względu na młody wiek pacjenta planowane jest wykonanie allo-HCT. Optymalnym leczeniem pomostowym przed allo-HCT jest zastosowanie ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT, jednak nie można go choremu podać w ramach programu lekowego z powodu braku spełnienia kryteriów kwalifikacji. Dlatego wniosek o umożliwienie choremu leczenia ruksolitynibem (Jakavi) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadniony.”

Załączono także opis stanu klinicznego pacjenta:

„Leczenie dotychczasowe:

- W czerwcu 2019 r. wdrożono leczenie preparatem Jakavi 2 x 20 mg w ramach Programu Lekowego.
- Hydroksymocznik 1500 mg/d
- PegINF alfa 45 mcg raz w tygodniu podskórnie od 30.01.20 do 04.03.20
- PegINF alfa 90 mcg raz w tygodniu podskórnie od 05.03.20 do 29.05.20
- Od maja 2019 r. pacjent z powodu przebytej zakrzepicy żyły wrotnej otrzymywał Neoparin w dawce 100 mg rano + 80 mg wieczorem. – zlecono zmianę na Xarelto – pacjent rozważy taką zmianę.
- Encorton 20 mg / rano od 06.2019, aktualnie zalecono zwiększenie dawki do 30 mg/d (od 03.09.2019).
- Konieczność przetoczeń: przetoczono 2jKKCz podczas hospitalizacji w Słupsku
- 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 wzg na 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 ośmiokrotnie:

- 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-śluzówkowa (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) – wznova 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),
- we wskazaniu: czerwienica prawdziwa (ICD10: D45) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (BIP 289/2020),
- we wskazaniu: przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD10: D47.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (BIP 290/2020).

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. 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 choroby 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-, rearanzacja 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-, rearanzacja 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	135
	1	Pośrednie-1	95
	2	Pośrednie-2	48
	> 3	Wysokie	27
DIPSS	0	Niskie	Nieosiągnięta
	1–2	Pośrednie-1	168
	3–4	Pośrednie-2	48
	5–6	Wysokie	18
DIPSS plus	0	Niskie	184
	1	Pośrednie-1	78
	2–3	Pośrednie-2	35
	≥ 4	Wysokie	15,6

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

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*: samoistne włóknienie szpiku,
- zastosowano wcześniej następujące leczenie:
 - *ruksolitynib (nie uzyskano efektu redukcji śledziony)*,
 - *hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a*,
- *planowane jest wykonanie allo-HCT*,
- *aktualnie brak jest powiększenia śledziony (w związku z czym pacjent nie może być zakwalifikowany i przyjmować ruksolitynib w ramach programu lekowego)*.

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 (samoistne włóknienie szpiku (ICD-10: D47.1) – <u>leczenie pomostowe przed allo-HCT</u>
Wskazania zarejestrowane	<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. <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.
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.)

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 samoistnym włóknieniem szpiku), u którego nie występuje powiększenie śledziony, a który ma otrzymać ruksolitynib jako leczenie pomostowe przed allo-HCT (w celu poprawy rokowania tej procedury).

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 17.12.2020 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 samoistnym włóknieniem szpiku, którzy kwalifikują się do HCT	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

Zgodnie ze zleceniem MZ wnioskowane jest podanie leku we wskazaniu: „przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (samoistne włóknienie szpiku (ICD-10: D47.1) – leczenie pomostowe przed allo-HCT” u pacjenta, u którego:

- zastosowano wcześniej następujące leczenie:
 - *ruksolitynib (nie uzyskano efektu redukcji śledziony),*
 - *hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a,*
- *planowane jest wykonanie allo-HCT,*
- *aktualnie brak jest powiększenia śledziony (w związku z czym pacjent nie może być zakwalifikowany i przyjmować ruksolitynib w ramach programu lekowego).*

Przedmiotowa ocena dotyczy leczenia dorosłego pacjenta (z samoistnym włóknieniem szpiku), u którego nie występuje powiększenie śledziony, a który ma otrzymać ruksolitynib jako leczenie pomostowe przed allo-HCT (w celu poprawy rokowania tej procedury).

W związku z powyższym do analizy włączano badania, w których przynajmniej część z pacjentów z mielofibrozą, u których wykonano allo-HCT, 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 HCT.

Bo analizy nie włączono odnalezionych w trakcie przeglądu badań RCT III fazy: COMFORT-I oraz COMFORT-II, ponieważ w kryteriach kwalifikacji obydwu badań był wymóg braku wcześniejszego leczenia inhibitorem JAK, a także do badania byli włączani wyłącznie pacjenci z powiększoną śledzioną. Do analizy nie włączono także badania III fazy JUMP, ponieważ w kryteriach wyłączenia było wskazane, iż pacjenci wcześniej nieskutecznie leczeni ruksolitynibem (tj. brak redukcji wielkości śledziony) nie kwalifikowali się do badania.

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 - jednośrodkowe - 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 mielofibrozą (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>Pacjenci mogli uprzednio stosować RUX przed włączeniem do badania.</p> <p>Kryteria wyłączenia:</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 wyłączenia 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) • wtórny 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)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<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 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 miesiący (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 ruksolityn bu = 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>Interwencja: Ruksolitynib w dawce 10 – 40 mg na dobę (mediana: 30mg)</p> <p>Czas trwania terapii (zakres): 0,4 do 39,1 miesiący (mediana: 4,9).</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 <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> reaktywacja CMV infekcja w pierwszych 30 dniach po HCT odpowiedź śledziona całkowity chimeryzm do dnia 100.
<p>Gupta 2019</p> <p>Źródło finansowania: MPD-RC, projekt programu finansowany przez National Cancer Institute i Bloodwise.</p>	<p>Badanie: - wieloośrodkowe - prospektywne - II fazy</p> <p>Cel badania: ocena skuteczności leczenia ruksolitynibem w schemacie o zmniejszonej intensywności (RIC) u pacjentów z mielofibrozą (MF) poddawanych przeszczepowi</p> <p>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 zmniejszono dawkę przez kolejne 4 dni, a następnie przerywano leczenie 1 do 2 dni przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego.</p> <p>Terapia kondycjonująca obejmowała i.v. fludarabina (40 mg / m² dziennie przez 4 dni) i i.v.</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>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-

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>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 zmniejszono przy braku GVHD.</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji po przeszczepie:</u> 24 miesiące (zakres od 9 do 33 miesięcy)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></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><u>Liczba pacjentów:</u> 10 mężczyzn i 11 kobiet</p>	<p>SAF), Brief Fatigue Inventory (BFI), Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant, Patient Global Impression of Change</p>

Ograniczenia badań i analizy

- **Brak badań randomizowanych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z samoistnym włóknieniem szpiku, u których brak jest powiększenia śledziony, a którzy kwalifikują się do allo-HCT.**
- Mała liczba pacjentów z pierwotną mielofibrozą biorących udział w większości włączonych badań: Salit 2019 (PMF=15), Jaekel 2014 (PMF=11), Kröger 2018 (MF=12), Gupta 2019 (PMF=10). Tylko w badaniu Shahnaz 2018 uczestniczyło 109 pacjentów z mielofibrozą pierwotną oraz 51 z wtórną.
- W badaniu Kröger 2018 nie wyodrębniono wyników dla pacjentów z pierwotną i wtórną mielofibrozą. Wyniki były przedstawiane łącznie dla wszystkich pacjentów z MF.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

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

- *rozpoznanie: samoistne włóknienie szpiku*
- *zastosowano wcześniej następujące leczenie:*
 - *ruksolitynib (nie uzyskano efektu redukcji śledziony),*
 - *hydroksymocznik, peginterferon alfa-2a,*
- *planowane jest wykonanie allo-HCT,*
- *aktualnie brak jest powiększenia śledziony (w związku z czym pacjent nie może być zakwalifikowany i przyjmować ruksolitynib w ramach programu lekowego).*

Przedmiotowa ocena dotyczy leczenia dorosłego pacjenta (z samoistnym włóknieniem szpiku), u którego nie występuje powiększenie śledziony, a który ma otrzymać ruksolitynib jako leczenie pomostowe przed allo-HCT (w celu poprawy rokowania tej procedury).

Do analizy włączano badania, w których przynajmniej część pacjentów (z MF, którzy byli poddani HCT) nie miała powiększonej śledziony (lub powiększenie śledziony nie było kryterium włączenia) i przynajmniej część pacjentów przyjmowała wcześniej ruksolitynib (lub wcześniejsze przyjmowanie ruksolitynibu nie było kryterium wyłączenia).

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 pacjentów z MF ruksolitynibem (przed allo-HCT):

- badanie jednoramienne II fazy **Salit 2019** – pacjenci z pierwotną (n=15) i wtórną mielofibrozą (n=13) leczeni ruksolitynibem przed przeszczepieniem / pre-HCT. Brak informacji na temat występowania powiększenia śledziony u pacjentów (nie było to kryterium włączenia). Pacjenci włączeni do badania mogli otrzymać wcześniej ruksolitynib.

- 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). Spośród 46 pacjentów, którym podano ruksolitynib, 11 przyjmowało ruksolitynib wcześniej i przerwało ze względu na brak skuteczności lub utratę odpowiedzi.
- badanie **Jaekel 2014** – pacjenci z pierwotną (n=11) i wtórną mielofibrozą (n=3) z objawami MF i / lub objawową splenomegalią leczeni ruksolitynibem przed HCT. Trzech pacjentów nie miało wyczuwalnej śledziony na początku badania. Brak informacji czy pacjenci otrzymywali ruksolitynib wcześniej / przed włączeniem do 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). Brak informacji czy pacjenci otrzymywali ruksolitynib wcześniej / przed włączeniem do badania.
- 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. Większość pacjentów (81%) w momencie włączenia do badania nie otrzymywała wcześniej ruksolitynibu.

Salit 2019

Metodyka badania

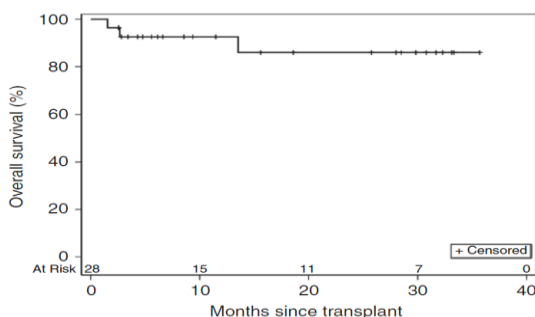
Badanie składało się z 2 części. Do 1 części (terapia RUX) włączono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania. Do drugiej części (przeszczep HCT) włączono tylko pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu. Pacjenci włączeni do badania mogli otrzymywać wcześniej ruksolitynib¹.

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. Pacjenci włączeni do badania mogli otrzymywać wcześniej ruksolitynib. 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.

Wyniki

Dwudziestu trzech pacjentów otrzymało kondycjonowanie mieloablacyjne, pięciu pacjentów otrzymało kondycjonowanie, ale o zmniejszonej intensywności. Trzech pacjentów przeszło splenektomię przed przeszczepem.

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 1. Całkowite przeżycie (OS)

¹ Zgodnie z informacją z publikacji Salit 2019: „Patients who were already receiving Rux when first seen at the Center were still eligible to enroll”.

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 re-indukcyjnej. U drugiego pacjenta ponownie uzyskano remisję choroby stosując chemioterapię.

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 wynosił 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-V 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 2. Wyniki pacjentów po przeszczepie

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

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

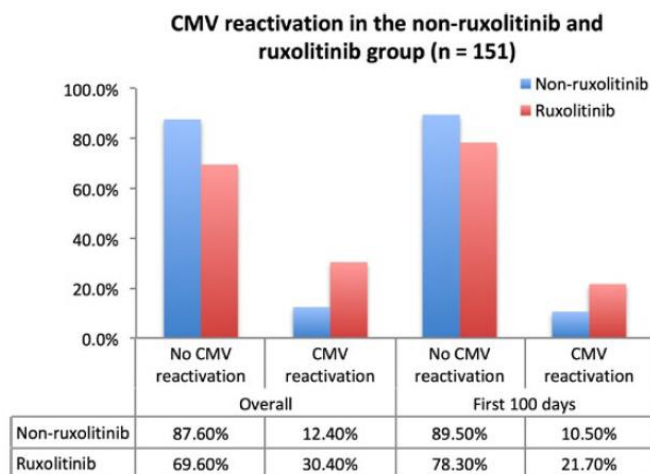
u 46 pacjentów, w dawce 10 do 40 mg na dobę (mediana: 30 mg na dobę). Mediana ekspozycji na ruxolitynib przed przeszczepem wyniosła 4,9 miesiący (zakres: 0,4-39,1). Spośród 46 pacjentów, którym podano ruxolitynib, 11 przyjmowało ruxolitynib wcześniej i przerwało ze względu na brak skuteczności lub utratę odpowiedzi. Mediana follow-up wyniosła 61,6 miesiący (zakres: 6,2-183,9). Z badania wykluczono chorych, u których nastąpiła transformacja leukemiczna.

Odpowiedź na ruxolitynib była oceniana na podstawie zmniejszenia wielkości śledziony. U 4 pacjentów nie było możliwości oceny wielkości śledziony. Pacjentów podzielono na 4 grupy: grupa 1 – brak odpowiedzi śledziony 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

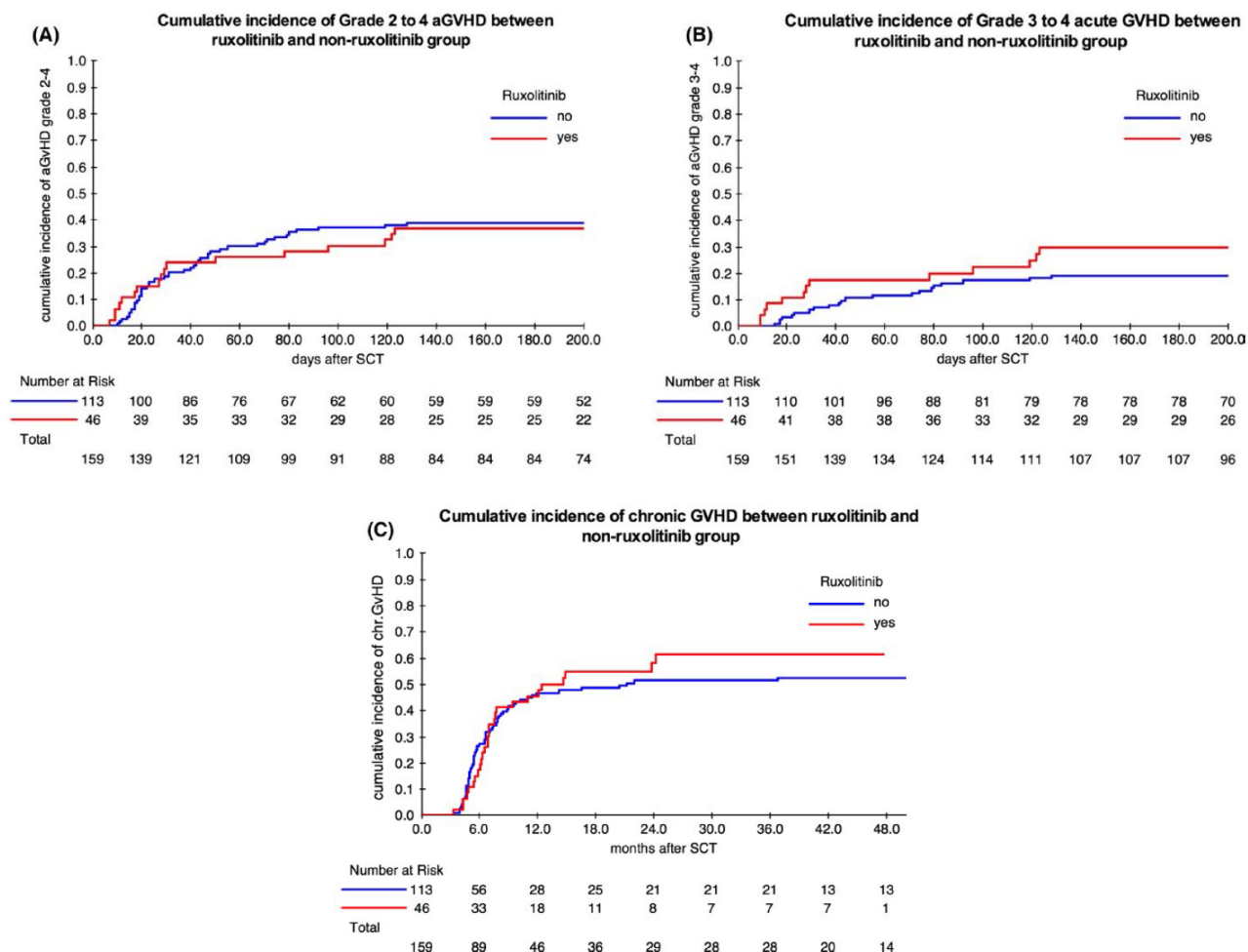
Pierwotną niewydolność przeszczepu (graft failure) raportowano u dwóch pacjentów w grupie ruxolitynibu oraz u 3 w grupie bez ruxolitynibu. Wtórna niewydolność przeszczepu wystąpiła u dwóch pacjentów.

Odsetek reaktywacji CMV był istotnie wyższy w grupie ruxolitynibu (30,4% vs 12,4%, $p=0,008$). W okresie 100 dni po przeszczepie, odnotowano wyższą częstość reaktywacji CMV w grupie ruxolitynibu (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 ruxolitynibu i kontrolnej. Skumulowana zapadalność dla ostrej GVHD stopnia II-IV wyniosła 37% w grupie ruxolitynibu oraz 38,9% w grupie bez ruxolitynibu ($p=0,86$). Skumulowana zapadalność dla ostrej GVHD stopnia III-IV wyniosła 18,6% vs 28,3% odpowiednio w grupach ruxolitynibu i kontrolnej ($p=0,15$). Zapadalność dla przewlekłej GVHD wyniosła 52,2% w grupie ruxolitynibu 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 (Nonrelapse Mortality) oraz 2-letni CIR (Cumulative Incidence of Relapse)

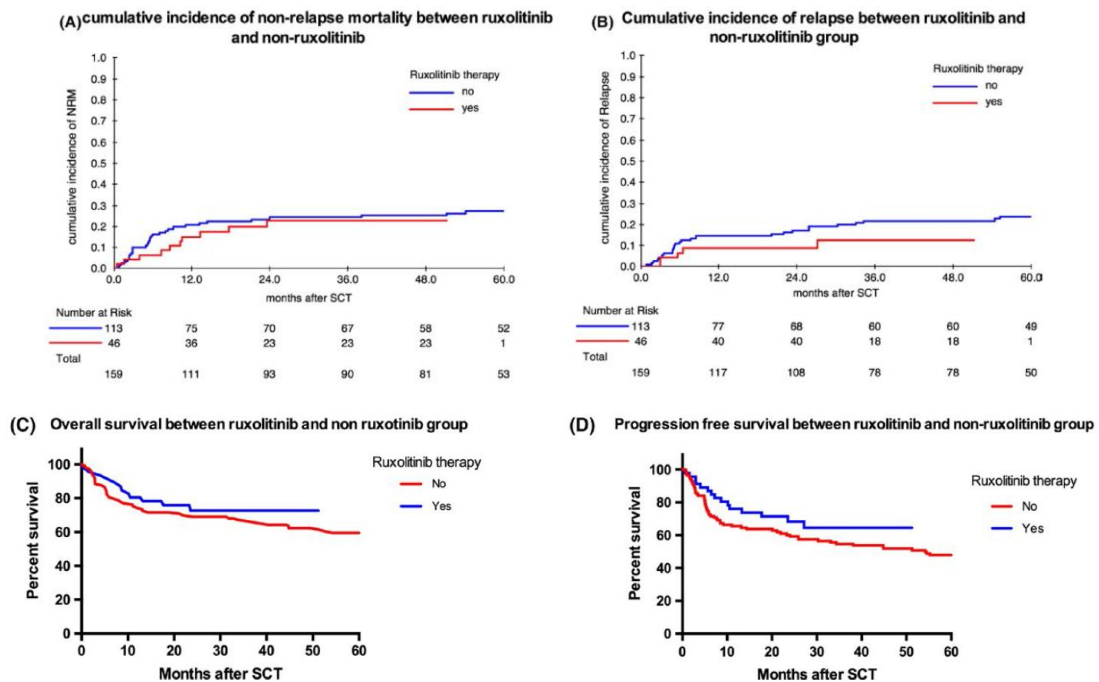
		2-letni NRM (95% CI)	p	2-letni CIR (95% CI)	p
Diagnoza	PMF	20,3 (11,6;35,5)	0,43	22,3 (13,1;37,8)	0,312
	PPV/PET-MF	24,4 (17,4;34,1)	-	11,3 (6,6;19,4)	-
Wiek	≤55	9,0 (3,9;20,9)	0,001	16,3 (8,9;29,9)	0,659
	>55	31,0 (23,1;41,6)	-	14,0 (8,6;22,8)	-
Ruksolitynib	Nie	23,4 (16,7;32,9)	0,688	17,2 (11,4;25,9)	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;42,2)	-	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). Śledziona była wyczuwalna u 11 (78,6%) pacjentów z medianą 11,5 (zakres 7-25) cm poniżej łuku żebrowego. 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 allogenicznego 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.

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 gancyklowiru. 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 wynosiła 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%). 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 wynosiła 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

UPN oznacza unikalny numer pacjenta

Rysunek 6. Podsumowanie określonych w protokole niepowodzeń leczenia od momentu włączenia do badania do 100 dni po HCT

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

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 wyniosło 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.

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 chimerizmu dawcy w krwi obwodowej wyniosła 97% (zakres 65-100%), 90% (zakres 44-100%)

i 98% (zakres 57-100%) odpowiednio w 30, 60 i 100 dni. 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 śledziona ani poprawy jakości życia w skali MPN-SAF. U dwóch pacjentów z GF zanotowano poprawę wielkości śledziona 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.

Spśród 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 wyniosła 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.

Jakość Życia

Kwestionariusz MPN-SAF i BFI

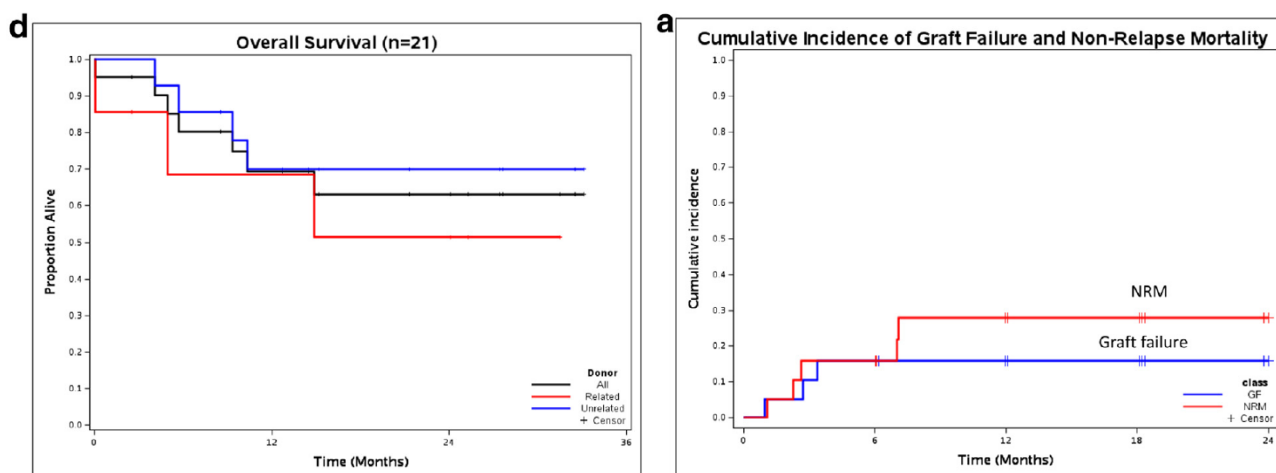
Istotne zmiany w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowano w kwestionariuszu BFI dla najsilniejszego zmęczenia wywołanego po 30 dniach od HCT (średnia 1,7; 95% CI: 0,25 do 3,08; $p = 0,03$). Dla MPN-SF Total Symptom Score (TSS) nie zaobserwowano żadnych znaczących zmian w stosunku do wartości wyjściowej. 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

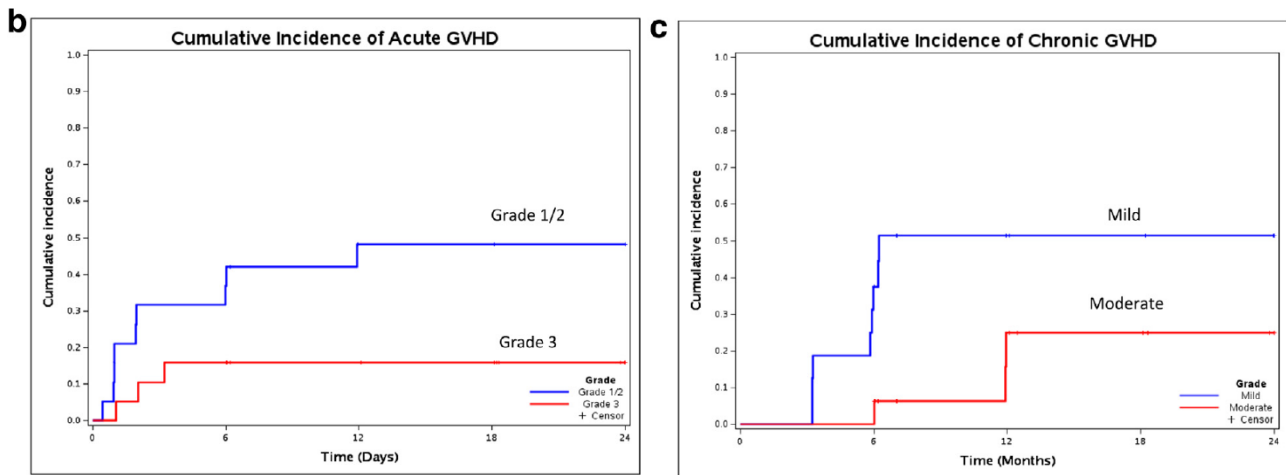
Pacjenci zgłaszali znaczące (pogarszające się) zmiany samopoczucia we wszystkich punktach czasowych po przeszczepie oraz pogorszenie samopoczucia fizycznego po 30 dniach i po 1 roku.

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. (D) OS po 2 latach, dla wszystkich pacjentów (63%), pacjentów poddawanych HCT z RD (51%) i poddawanych HCT z URD (70%); (A) Częstość występowania GF (16%) i NRM (28%) po 2 latach

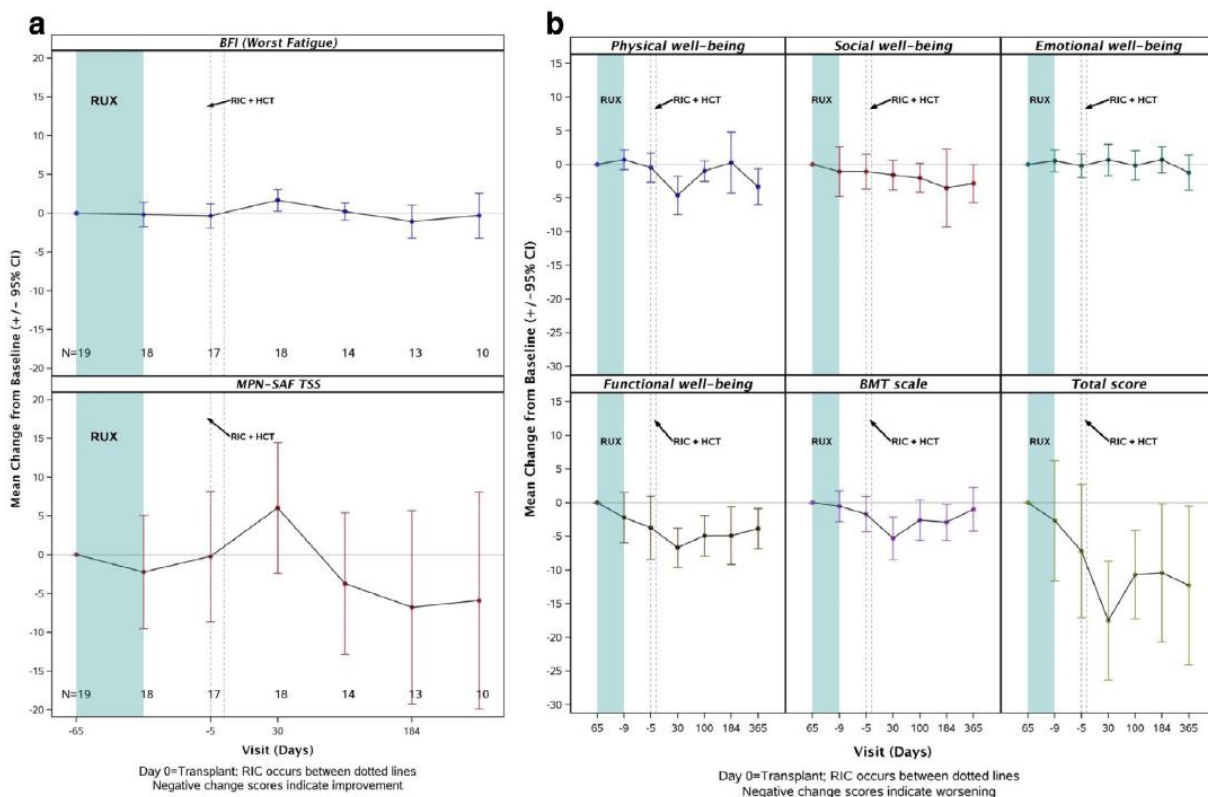


Rysunek 8. Wyniki po HCT. (B) Częstość występowania aGVHD stopnia I / II (48%) i stopnia III (16%); (C) Częstość występowania łagodnej (55%) i umiarkowanej (21%) cGVHD

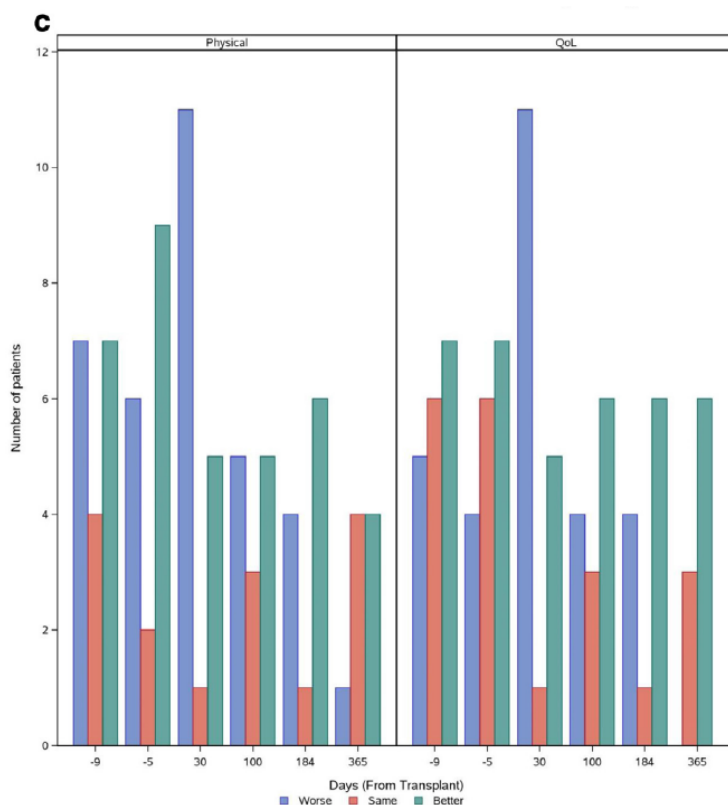
Bezpieczeństwo

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. Dwóch pacjentów miało poważne powikłania krwotoczne, a u jednego z nich wystąpił samoistny krwiak nadtwardówkowo-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 9. 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



Rysunek 10. Wyniki zgłaszane przez pacjentów w kwestionariuszach, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej. (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.

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/mm³), 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, hipertriglicydemia 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.

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 czerwieńcą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną”.

Natomiast przedmiotowa ocena dotyczy leczenia dorosłego pacjenta (z samoistnym włóknieniem szpiku), u którego nie występuje powiększenie śledziony, a który ma otrzymać ruksolitynib jako leczenie pomostowe przed allo-HCT (w celu poprawy rokowania tej procedury).

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 8. 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 rozważyć 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; DIPPS – 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 nadmieniają 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

Zgodnie z informacjami z wniosku załączonego do zlecenia MZ dotychczasowe leczenie pacjenta obejmowało:

- **ruksolitynib** (od 06.2019 r.) – pacjent został zakwalifikowany do aktualnie finansowanego programu lekowego „Leczenie mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej (ICD10: D47.1)” (jednym z kryteriów włączenia jest wymóg powiększenia śledziony). Nie uzyskano efektu redukcji śledziony i w 01.2020 r. lek został odstawiony.
- **hydroksymocznik**
- **peginterferon alfa-2a** (od 30.01.2020 r. do 04.03.2020 r. – 45 mg, a od 05.03.2020 r. do 29.05.2020 r. – 90 mg).
- „Ze względu na młody wiek pacjenta planowane jest wykonanie allo-HCT. Optymalnym leczeniem pomostowym przed allo-HCT jest zastosowanie ruksolitynibu, gdyż poprawia on wyniki allo-HCT, jednak nie można go choremu podać w ramach programu lekowego z powodu braku spełnienia kryteriów kwalifikacji” (tj. aktualnie pacjent nie ma powiększonej śledziony).

Zarówno wytyczne PTOK 2020 jak i ESMO 2015 podkreślają, iż w przypadku mielofibrozy (pierwotnej i wtórnej) allo-HCT jest jedyną terapią, która daje szansę wyleczenia. Rekomendacje PTOK zaznaczają, 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.

➤ Ruksolitynib / Jakavi

Pacjent wskazany we wniosku otrzymywał już wcześniej ruksolitynib (w ramach programu lekowego), jednak celem podawania wtedy było uzyskanie efektu redukcji wielkości śledziony – efekt ten nie został uzyskany i lek został odstawiony. Pacjent następnie przyjmował hydroksymocznik i peginterferon alfa-2a. Aktualnie pacjent nie ma powiększonej śledziony.

Cel podania leku wskazany we wniosku to „leczenie pomostowe przed allo-HCT” (zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego ruksolitynib zastosowany przed transplantacją poprawia rokowania po tej procedurze), a nie redukcja wielkości śledziony.

➤ Peginterferon alfa-2a / Pegasys

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego peginterferonu alfa-2a [Pegasys ChPL] lek ten wskazany jest w leczeniu:

- przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B
- przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ peginterferon alfa-2a [Pegasys] refundowany jest:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (ICD-10 B 18.1)”
- w ramach chemioterapii w następujących wskazaniach:
 - przewlekła białaczka szpikowa (ICD-10: C92.1) w przypadku: kobiet w ciąży wymagających leczenia cytoredukcyjnego
 - czerwienica prawdziwa (ICD-10: D45) w przypadku: pacjentów którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane, młodych chorych wysokiego ryzyka ze wskazaniami do leczenia cytoredukcyjnego, kobiet w ciąży z czerwienicą prawdziwą wymagających leczenia cytoredukcyjnego
 - przewlekła choroba układu wytwórczego szpiku (ICD-10: D47.1) w przypadku:
 - pacjentów chorych na pierwotne i wtórne zwłóknienie szpiku, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane,
 - chorych na mielofibrozę niskiego ryzyka,
 - młodych chorych wysokiego ryzyka, u których nie można zastosować ruksolitynibu lub ruksolitynib jest w niedostępny w ośrodku,
 - kobiet w ciąży z mielofibrozą wymagających leczenia cytoredukcyjnego

- nadpłytkowość samoistna (ICD-10: D75.2) w przypadku: pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie hydroksymocznikiem lub mają objawy niepożądane; młodych chorych na nadpłytkowość samoistną wysokiego ryzyka; kobiet w ciąży z nadpłytkowością samoistną wymagających leczenia cytoredukcyjnego
- ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0)
- choroba Sézary'ego (ICD-10: C84.1).

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 9. 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	██████████ ^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 58 921,77 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	
Salit 2019	Salit R, Scott B, Stevens E et al. Pre-hematopoietic cell transplant Ruxolitinib in patients with primary and secondary myelofibrosis. Bone Marrow Transplantation volume 55, pages70–76(2020).
Shahnaz 2018	Shahnaz Syed Abd Kadir S, Christopheit M, Wulf G, Wagner E, Bornhauser M, Schroeder T, Crysandt M, Mayer K, Jonas J, Steljes M, Badbaran A, Ayuketang Ayuk F, Triviai I, Wolf D, Wolschke C, Kröger N. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Eur J Haematol. 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. Bone Marrow Transplant. 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, Christopheit M, Ayuk F, Wolschke C. Peritransplantation Ruxolitinib Prevents Acute Graft-versus-Host Disease in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 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. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 256-264.
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. Ann Oncol. 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
ChPL Pegasys	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Pegasys (data ostatniej aktualizacji: 28.10.2020 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pegasys
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.
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 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"INCB018424"[Supplementary Concept]	877
2	INCB-018424[Title/abstract]	3
3	INCB018424[Title/abstract]	54
4	INCB 018424[Title/abstract]	3
5	ruxolitin b[Title/Abstract]	1,475
6	jakafi[Title/Abstract]	22
7	jakavi[Title/Abstract]	8
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1,632
9	"Primary Myelofibrosis"[Mesh]	6,413
10	Primary Myelof brosis[Title/abstract]	1,756
11	Myelof brosis[Title/abstract]	6,914
12	Myelosclerosis[Title/abstract]	204
13	PMF[Title/abstract]	4,168
14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13	12,391
15	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	46,315
16	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[Title/abstract]	7,689
17	allo-HSCT[Title/abstract]	2,382
18	Allogeneic hematopoietic cell transplantation[Title/abstract]	2,697
19	allo-HCT[Title/abstract]	660
20	hematopoietic stem cell transplant[Title/abstract]	3,582
21	HSCT[Title/abstract]	12,711
22	hematopoietic cell transplant[Title/abstract]	1,135
23	HCT[Title/abstract]	15,833
24	stem cell transplant[Title/abstract]	8,423
25	SCT[Title/abstract]	9,085
26	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	73,772
27	#8 and #14 and #26	83