



IGNORANTIA NOCET

Inrebic[®] (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 24.12.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza kliniczna została zaktualizowana 18 grudnia 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.56.2021.NS.4 z dnia 2 grudnia 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 7 lipca 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	18
3. Przegląd systematyczny	20
3.1. Źródła danych	20
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	21
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań – porównanie bezpośrednie	23
3.6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań – porównanie pośrednie.....	26
3.7. Badania włączone	28
3.7.1. Opracowania wtórne	32
3.7.2. Badania pierwotne	32
3.7.3. Dodatkowe publikacje	52
3.8. Ocena homogeniczności.....	53
3.9. Ekstrakcja danych.....	60
3.10. Ocena jakości informacji	61
3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	67

3.12. Ocena skuteczności FED względem PLC w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK.....	71
3.12.1. Ocena zmniejszenia objętości śledziony	72
3.12.2. Ocena zmniejszenia nasilenia objawów choroby.....	77
3.12.3. Ocena zmniejszenia objętości śledziony i/lub nasilenia objawów choroby..	84
3.12.4. Zmiana obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>	87
3.12.5. Ocena jakości życia	87
3.12.6. Ocena korzystania z usług opieki zdrowotnej	90
3.12.7. Czas przeżycia całkowitego	93
3.12.8. Czas do przerwania terapii.....	95
3.12.9. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	97
3.13. Ocena skuteczności FED na podstawie badania jednoramiennego w populacji chorych leczonych wcześniej RUX.....	98
3.13.1. Ocena zmniejszenia objętości śledziony	101
3.13.2. Ocena zmniejszenia objawów choroby.....	104
3.13.3. Ocena zmniejszenia objętości śledziony i/lub nasilenia objawów choroby	109
3.13.4. Ocena jakości życia	110
3.13.5. Czas przeżycia całkowitego	113
3.13.6. Czas do przerwania terapii.....	114
3.13.7. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	116
3.14. Ocena skuteczności FED vs RUX – porównanie pośrednie	117
3.14.1. Ocena odpowiedzi na leczenie.....	117

3.14.2. Czas przeżycia całkowitego	121
3.14.3. Czas do przerwania terapii.....	123
3.14.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby.....	125
3.15. Ocena skuteczności FED vs BAT – zestawienie danych	126
3.15.1. Ocena odpowiedzi na leczenie.....	126
3.15.2. Czas przeżycia całkowitego	129
3.15.3. Czas do przerwania terapii.....	130
3.16. Ocena bezpieczeństwa FED względem PLC w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK.....	133
3.16.1. Zgony	133
3.16.2. Ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia	139
3.16.3. Działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia	140
3.16.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	141
3.16.5. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	143
3.17. Ocena bezpieczeństwa FED na podstawie badania jednoramiennego w populacji chorych leczonych wcześniej RUX.....	163
3.17.1. Zgony	163
3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	164
3.17.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia	164
3.17.4. Hematologiczne i biochemiczne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	179
3.17.5. Dane dla grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego.....	181
3.18. Ocena bezpieczeństwa FED vs RUX – porównanie pośrednie.....	182

3.19. Ocena bezpieczeństwa FED vs BAT – zestawienie danych	188
3.20. Uzupełniająca analiza skuteczności FED – publikacja <i>Passamonti 2021</i>	192
3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	196
3.21.1. Ocena na podstawie dokumentu <i>EMA 2020</i>	196
3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	199
3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	200
3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	210
3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	214
3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	215
4. Ograniczenia.....	217
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	219
6. Dyskusja	229
7. Załączniki	231
7.1. Ocena skuteczności FED względem PLC – analiza w podgrupach	231
7.2. Ocena skuteczności FED względem PLC – uzupełniające dane dla zmiany nasilenia objawów.....	236
7.3. Ocena skuteczności FED na podstawie badania jednoramiennego – analiza w podgrupach.....	237
7.4. Ocena bezpieczeństwa FED na podstawie badania <i>JAKARTA</i> (dane niepublikowane)	243
7.5. Ocena bezpieczeństwa RUX na podstawie badania <i>COMFORT-II</i>	247
7.6. Czas przeżycia całkowitego – BAT.....	248
7.7. Wykresy forest-plot dla metaanaliz.....	253

7.8. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	254
7.9. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	257
7.10. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	259
7.11. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	261
7.12. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	263
7.13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	265
7.13.1. Badanie <i>JAKARTA</i>	265
7.13.2. Badanie <i>JAKARTA-2</i>	268
7.13.3. Badanie <i>COMFORT-I</i>	271
7.13.4. Badanie <i>COMFORT-II</i>	273
7.13.5. Badanie <i>PERSIST-2</i>	276
7.13.6. Badanie <i>SIMPLIFY- 2</i>	279
7.13.7. Badania dla populacji chorych leczonych uprzednio ruksolitynibem (do analizy OS).....	283
7.14. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	288
7.15. Skale oceny jakości badań.....	302
7.16. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	307
7.17. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	308
8. Spis tabel	310
9. Spis rysunków	315
10. Bibliografia.....	317

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AML	ang. <i>acute myeloid leukemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	ang. <i>absolute neutrophil count</i> – całkowita liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BAT	ang. <i>best available technology</i> – najlepsza dostępna terapia
BCRP	ang. <i>breast cancer resistance protein</i> – białko oporności raka piersi
CBC	ang. <i>complete blood count</i> – pełne badanie morfologiczne krwi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
cm	centymetr
cm ³	centymetr sześcienny
Cmax	stężenie maksymalne
CYP2C19 CYP2D6, CYP3A, CYP3A4	izoenzymy
DIPSS	ang. <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i> – dynamiczny międzynarodowy prognostyczny system punktacji
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
ELN	ang. <i>European LeukemiaNet</i> – Europejska sieć Białaczkowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMA RMP	ang. <i>European Medicines Agency Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem opublikowany przez Europejską Agencję Leków
EOC6	ang. <i>end of cycle 6</i> – koniec 6. cyklu leczenia
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez EuroQol (kwestionariusz ogólny)
EQ-5D-3L	Kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez EuroQol (kwestionariusz obejmujący 3 kategorie oceny)
EQ-5D-5L	Kwestionariusz oceny jakości życia opracowany przez EuroQol (kwestionariusz obejmujący 5 kategorii oceny: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję)
EQ-5D-VAS	Część kwestionariusza EQ-5D zawierająca wizualną skalę analogową służącą samoocenie obecnego stanu zdrowia chorego
EU	ang. <i>European Union</i> – Unia Europejska

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FED	fedratynib
g/dl	gramów na decylitr
GCP	ang. <i>Good clinical practice</i> – międzynarodowe standardy etyczne i naukowe dotyczące planowania, prowadzenia, dokumentowania i ogłaszania wyników prowadzonych z udziałem ludzi badań klinicznych, opracowane przez Międzynarodową Konferencję ds. Harmonizacji
GKS	glikokortykosteroidy
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HU	ang. <i>hydroxyurea</i> – hydroksymocznik
IPSS	ang. <i>International Prognostic Scoring System</i> – Międzynarodowy System Oceny Prognostycznej
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWG-MRT	ang. <i>International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i> – międzynarodowa grupa robocza ds. badań i leczenia nowotworów mieloproliferacyjnych
JAK	ang. <i>janus-activated kinase</i> – kinaza janusowa
JAK2 V617F	mutacja punktowa JAK2V617F
l	litr
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – przeniesienie wyników ostatniej obserwacji
MATE	ang. <i>multidrug and toxin extrusion</i> – transporter wielolekowy i wpływu toksyn
MATE1, MATE 2, MATE2-K	białka należące do rodziny transporterów MATE
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – minimalna istotna różnica
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MF	ang. <i>myelofibrosis</i> – mielofibroza
MFSAF	ang. <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i> – kwestionariusz oceny nasilenia objawów mielofibrozy
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

Skrót	Rozwinięcie
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale służący do oceny badań nierandomizowanych
OATP	ang. <i>organic anion transport polypeptide</i> – polipeptyd transportujący aniony organiczne
OATP1B1	polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B1
OATP1B3	polipeptyd transportujący aniony organiczne 1B3
OBS	okres obserwacji
OCT	ang. <i>Organic Cation Transporter</i> – transporter kationów organicznych
OCT2	ang. <i>Organic Cation Transporter</i> – transporter kationów organicznych 2
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PAC	pakrytynib
PBRER	ang. <i>periodic benefit-risk evaluation report</i> – okresowy raport oceniający stosunek korzyści do ryzyka
PETO OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGIC	ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia w ocenie chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PMF	ang. <i>Primary Myelofibrosis</i> – pierwotne włóknienie szpiku
post-ET MF	ang. <i>essential thrombocythemia</i> – mielofibroza poprzedzona występowaniem nadpłytkowości samoistnej
post-PV MF	ang. <i>post-polycythemiemia vera myelofibrosis</i> – mielofibroza poprzedzona występowaniem czerwienicy prawdziwej
PP	ang. <i>per protocol</i> – zgodnie protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i> – deklaracja zawierająca minimalny zestaw elementów niezbędnych do prawidłowego raportowania przeglądów systematycznych i meta-analiz oceniających korzyści i szkody wynikające z opieki zdrowotnej
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport o bezpieczeństwie
QLQ-C30	ang. <i>quality of life questionnaire</i> – jakość życia mierzona kwestionariuszem składający się z 30 pytań
r.ż	rok życia
RCT	ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> – badanie kliniczne z randomizacją
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> – plan zarządzania ryzykiem
RUX	ruksolitynib
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TK	tomografia komputerowa

Skrót	Rozwinięcie
TSS	ang. <i>Total Symptom Score</i> – całkowita ocena nasilenia objawów
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WE	ang. <i>Wernicke's encephalopathy</i> – encefalopatia Wernickiego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji
ab	ang. <i>abstract</i> – abstrakt
mc.	masa ciała

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Inrebic® (fedratynib) stosowanego w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

<p>POPULACJA</p>	<p>Dorośli chorzy z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub nadpłytkowością samoistną, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub byli uprzednio leczeni ruksolitynibem, z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego według skali IPSS/DIPSS.</p> <p>Szczegółowy opis populacji docelowej doprecyzowano zapisami programu lekowego.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Fedratynib (FED) stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Inrebic®.</p> <p>Zalecana dawka produktu Inrebic® wynosi 400 mg raz na dobę w podaniu doustnym. Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo chorzy odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy rozważyć zmianę dawkowania. Leczenie produktem leczniczym Inrebic® należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg na dobę.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Ruksolitynib (RUX) – w populacji chorych na mielofibrozę wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK.</p> <p>Najlepsze dostępne leczenie (BAT) – w populacji chorych na MF po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziony; • zmniejszenie nasilenia objawów choroby; • przeżycie całkowite; • czas do przerwania terapii; • przeżycie wolne od progresji choroby; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa. <p>W przypadku porównania pośredniego/zestawienia wyników – punkty końcowe spójne dla interwencji i komparatora.</p>

<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa); • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa); • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji); • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe, a także materiały konferencyjne zawierające dane uzupełniające względem publikacji pełnotekstowej; • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny <i>Sureau 2021</i> spełniający kryterium populacji i interwencji. Analiza wykazała, że fedratynib nie jest gorszy od ruksolitynibu w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów choroby. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie częstości występowania anemii o 3./4. stopniu nasilenia. Wyniki określono jako zbieżne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy.</p> <p>Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono również, że fedratynib jest odpowiednią alternatywą dla ruksolitynibu i może stanowić wartościowy lek w I. linii leczenia u chorych z mielofibrozą nieleczonych uprzednio ruksolitynibem.</p> <p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 eksperymentalne badania pierwotne dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa fedratynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie randomizowane <i>JAKARTA</i>, dla populacji wcześniej nieleczonej inhibitorami JAK; • badanie jednoramienne <i>JAKARTA-2</i>, dla populacji leczonej wcześniej ruksolitynibem. <p>Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję ze zdefiniowanymi komparatorami, dlatego przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pozwalających na wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia wyników.</p> <p>Porównanie pośrednie FED vs RUX było możliwe na podstawie badań randomizowanych <i>COMFORT-I</i> oraz <i>COMFORT-II</i>, w których porównywano RUX z PLC/BAT.</p> <p>Z kolei dla porównania FED vs BAD, wykonano zestawienie wyników badania <i>JAKARTA-2</i> i badań <i>SIMPLIFY-2</i>, <i>PERSIST-2</i>, <i>Schain 2019</i> oraz wykorzystano dane Haematological Malignancy Research Network.</p> <p>W ramach uzupełniającego wyszukiwania danych w grudniu 2021, uwzględniono również dane z publikacji konferencyjnej <i>Passamonti 2021</i>, w której analizowano dane dla chorych leczonych wcześniej RUX.</p>
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>Ocena skuteczności w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK</p> <p>FED vs PLC</p> <p>W badaniu <i>JAKARTA</i> pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania redukcji objętości śledziony o co najmniej 35% po 24 tygodniach leczenia (tj. po zakończeniu 6 cykli terapii) oraz potwierdzonej 4 tygodnie później. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu</p>

końcowego była **istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych otrzymujących FED** (36,5% chorych) niż w grupie PLC (1,0% chorych).

Częstość występowania **redukcji nasilenia objawów choroby** wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS, ang. Total Symptom Score) o co najmniej 50% względem wartości początkowych stanowiła w badaniu JAKARTA główny drugorzędowy punkt końcowy. W grupie chorych stosujących FED zmniejszenie objawów choroby osiągnęło 36,3% chorych (39,6% na podstawie danych z EMA), natomiast w grupie PLC tylko 7,1% chorych (8,2% na podstawie danych z EMA). Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie na korzyść grupy FED**.

Mając na uwadze redukcję nasilenia poszczególnych objawów choroby w każdym przypadku raportowano istotne statystycznie różnice na korzyść FED.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiła 0,05 pkt w grupie FED oraz -0,05 pkt w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie oraz klinicznie i wskazuje **na większą korzyść terapeutyczną FED**.

Uzupełniające dane z prezentacji konferencyjnej wskazują ponadto, że HR dla czasu przeżycia wynosił 0,57, co świadczy o 43% niższym ryzyku zgonu w grupie stosującej FED. Uzyskany wynik nie był istotny statystycznie, jednak przyczyną takiego stanu rzeczy jest m.in. fakt, że po 24 tygodniach terapii 74% chorych z grupy PLC zmieniło terapię na FED. W zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę FED.

FED vs RUX

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby, jak również czasu przeżycia całkowitego.

Ocena skuteczności w populacji chorych leczonych wcześniej ruksolitynibem

FED

Częstość występowania **zmniejszenia objętości śledziony** (tj. o co najmniej 35% objętości tego narządu względem wartości początkowych) ocenianej centralnie po 24 tygodniach leczenia raportowano ogółem u ok. 31% chorych z populacji ITT bez zastosowania metody LOCF oraz u ok. 41% chorych z populacji ITT z zastosowaniem metody LOCF.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby definiowane jako poprawa TSS o co najmniej 50%, zostało odnotowane ogółem u 26,7% chorych z populacji ITT.

Dane w zakresie przeżycia całkowitego, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu do przerwania terapii wskazują na **długookresowe korzyści kliniczne ze stosowania terapii.**

FED vs BAT

Wyniki porównania z BAT wskazują z znacznie wyższą korzyść kliniczną ze stosowania FED.



Analiza porównawcza w zakresie przeżycia całkowitego oraz czasu do przerwania terapii podobnie jak w przypadku porównania z RUX była możliwa w oparciu o dane z krzywych Kaplana-Meiera.

Ocena bezpieczeństwa w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK

W czasie >24 tygodni obserwacji w badaniu *JAKARTA* ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 11,5% chorych stosujących fedratynib. U żadnego chorego nie wystąpiła encefalopatia Wernickego.

Działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia fedratynibem wystąpiły natomiast u ok. 90% chorych, w tym u ok. 48% chorych były to działania o 3. lub 4. stopniu nasilenia.

W czasie 24 tygodni obserwacji w badaniu *JAKARTA* ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia raportowano z podobną częstością w grupie FED (u 27,1% chorych) i PLC (u 23,2% chorych). Ciężkie zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u ok. 18% chorych wśród chorych otrzymujących interwencję badaną oraz u ok. 15% chorych zrandomizowanych do grupy PLC. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Z kolei zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie FED oraz u ok. 94% chorych stosujących PLC. U 54,2% chorych z grupy FED vs u ok. 32% chorych z grupy kontrolnej były to zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na niekorzyść interwencji badanej.

FED vs RUX

W ramach przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów.

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. dla większości z nich nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Dla częstości występowania bólu brzucha o takim nasileniu wykazano przewagę FED, jednak należy odnotować na znaczące różnice w częstości występowania tego punktu końcowego w grupach kontrolnych co może wpływać na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

Dla częstości występowania biegunki, wymiotów i nudności oraz bólu brzucha o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę RUX, natomiast dla

	<p>częstości występowania zmęczenia i małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę FED.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa w populacji chorych leczonych wcześniej RUX</p> <p>Wszyscy chorzy, którzy stosowali FED w badaniu JAKARTA-2 doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego podczas leczenia. Wśród zdarzeń hematologicznych najczęściej występowała niedokrwistość (u 48,5% chorych) oraz trombocytopenia (u ok. 27% chorych). Wśród zdarzeń niepożądanych innych niż hematologiczne z najwyższą częstością występowały zaburzenia żołądka i jelit.</p> <p>FED vs BAT</p> <p>Analiza dla populacji ogólnej wykazała, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. W przypadku poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności, świądu o łagodnym nasileniu. Co istotne dla większości zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy FED i BAT.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p>W ramach assesment report EMA dla produktu leczniczego Inrebic® stosowanego w analizowanym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka związanych z jego stosowaniem oceniono jako korzystny.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>Analiza danych odnośnie bezpieczeństwa ChPL Inrebic®, danych FDA, raportów ADRRreports oraz WHO UMC, wskazuje że w trakcie terapii fedratynibem szczególną ostrożność należy zachować w związku z ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: encefalopatia, w tym choroba Wernickego, niedokrwistość i małopłytkowość, powikłania żołądkowo-jelitowe, hepatotoksyczność, wzrost aktywności amylazy i lipazy.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Mielofibroza (MF) należy do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych oraz charakteryzuje się występowaniem niedokrwistości, splenomegalii, wyniszczających objawów ogólnych oraz skróconym czasem przeżycia.</p> <p>Celem leczenia mielofibrozy jest wydłużenie czasu przeżycia chorych, a także poprawa jakości ich życia poprzez zmniejszenie towarzyszącej chorobie bolesnej splenomegalii, łagodzenia innych objawów choroby oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań.</p> <p>W niniejszej analizie wykazano istotny korzystny wpływ fedratynibu na wszystkie efekty zdrowotne mające kluczowe znaczenie w leczeniu mielofibrozy.</p> <p>Uwzględniając uzyskane wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa terapii FED oraz mając na uwadze znaczną niezaspokojoną potrzebę kliniczną związaną w dużej mierze z ograniczonymi możliwościami terapeutycznymi stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fedratynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia mielofibrozy.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Inrebic® (fedratynib) stosowanego w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
 - przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
-

- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi;
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library.

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa fedratynibu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA,

europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 0.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 7.15 przedstawiono wzory skal.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (chorzy na mielofibrozę pierwotną lub wtórną) oraz interwencji badanej (fedratynib). W bazach nie wprowadzono ograniczeń odnoszących się do populacji ani do metodyki badań (baza The Cochrane Library zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej oraz nazwę handlową interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla fedratynibu w leczeniu chorych z mielofibrozą, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz populacji chorych.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących

bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.9. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.10.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań – porównanie bezpośrednie

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku) lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną <p>z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS/DIPSS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem JAK lub byli wcześniej leczeni ruksolitynibem.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z populacji pediatrycznej, chorzy z grupy niskiego ryzyka wg IPSS/DIPSS.
Interwencja	Fedratynib stosowany doustnie w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Inrebic®. Zalecana dawka produktu leczniczego Inrebic® to 400 mg raz na dobę, dopuszczone jest zmniejszenie dawki FED w razie konieczności. Terapię produktem leczniczym Inrebic® należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg na dobę.	Inna niż wymieniona.
Komparatory²	<ul style="list-style-type: none"> Ruksolitynib w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jakavi®. Zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu MF wynosi 15 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/m³ a 200 000/m³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi >200 000/mm³ – tylko w populacji chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK; Najlepsza dostępna terapia (BAT, ang. <i>best available therapy</i>) rozumiana jako stosowanie jakichkolwiek dostępnych komercyjnie substancji (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) w warunkach polskich terapie te obejmują przede wszystkim przetoczenia krwi, a w ramach leczenia farmakologicznego hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid – tylko w populacji chorych leczonych wcześniej inhibitorami JAK. 	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie objętości śledziony; zmniejszenie nasilenia objawów choroby; 	Niezgodne z założonymi, np. punkty końcowe odnoszące się do farmakokinetyki

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite; • czas do przerwania terapii; • ocena jakości życia; • profil bezpieczeństwa. 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³).	
	Badania, w których udział brało >10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i materiały konferencyjne. Komentarz: do analizy będą włączane materiały konferencyjne zawierające dane uzupełniające względem publikacji pełnotekstowej (np. dane dla dłuższego okresu obserwacji czy dane dla istotnych klinicznie punktów końcowych nieocenianych w publikacji pełnotekstowej). Abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych w pełnym tekście nie będą włączane.	Niezgodna z założoną
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji lub oceniane w podgrupach chorych oraz punkty końcowe dotyczące profilu bezpieczeństwa oceniane w dłuższym okresie obserwacji niż w publikacjach włączonych we wcześniejszym etapie wyszukiwania.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań – porównanie pośrednie

Ze względu na fakt, że w wyniku wyżej wymienionego przeglądu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FED z RUX i BAT, wykonano kolejny przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań dla RUX i BAT, na podstawie których możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję lub, gdy to nie będzie możliwe, opisowe zestawienie wyników interwencji i komparatorów. Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zamieszczono w załączniku 7.9.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla RUX i BAT

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku) lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub z włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną <p>z grupy ryzyka pośredniego-2 lub wysokiego wg IPSS/DIPSS, którzy nie byli lub byli wcześniej leczeni ruksolitynibem.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja pediatryczna.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> w populacji chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni ruksolitynibem: ruksolitynib w dawce początkowej wynoszącej 15 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi pomiędzy 100 000/mm³ a 200 000/mm³ oraz 20 mg dwa razy na dobę u chorych z liczbą płytek krwi >200 000/mm³. <p>Komentarz: Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi® dopuszcza także możliwość modyfikacji dawki w oparciu o</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność. Maksymalna dawka ruksolitynibu wynosi 25 mg dwa razy na dobę;</p> <ul style="list-style-type: none"> w populacji chorych, którzy byli wcześniej leczeni ruksolitynibem: najlepsza dostępna terapia (BAT), rozumiana jako stosowanie jakichkolwiek dostępnych komercyjnie substancji (w monoterapii lub leczeniu skojarzonym) w warunkach polskich terapie te obejmują przede wszystkim przetoczenia krwi, a w ramach leczenia farmakologicznego hydroksymocznik, melfalan, pegylowany interferon, busulfan i anagrelid. 	
Komparatory ⁴	<p>Placebo</p> <p>Dowolny lub brak w przypadku badań, dla których uwzględnione zostaną wyniki wyłącznie z ramienia chorych stosujących RUX lub BAT.</p> <p>Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla FED vs RUX lub BAT włączane będą badania, które umożliwią wykonanie zestawienia wyników z badaniami dla FED włączonymi we wcześniejszym etapie wyszukiwania.</p>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe umożliwiające wykonanie porównania pośredniego z FED, tj. punkty końcowe spójne z ocenianymi w badaniach dla FED	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>W przypadku braku dostępnych badań RCT porównujących interwencję z wybranym komparatorem umożliwiającym wykonanie porównania pośredniego z FED za pomocą wspólnej referencji włączane będą badania eksperymentalne z jakimkolwiek komparatorem, a także badania obserwacyjne z grupą kontrolną oraz badania jednoramienne.</p> <p>Komentarz: w ten sposób możliwe będzie opisowe zestawienie wyników z wynikami uzyskanymi w badaniach dla FED, które zostały włączone na wcześniejszym etapie wyszukiwania.</p> <p>Badania, w których udział brało >10 chorych w grupie.</p>	Opracowania wtórne, opisy przypadków, artykuły poglądowe
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

3.7. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 523 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 57 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 43 publikacje;
- stronę internetową URPLWMIpB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord.
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Pierwotnie analizę zakończono 7 lipca 2021 roku.

Porównanie bezpośrednie

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji (w tym publikacje do dodatkowej oceny bezpieczeństwa).

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.56.2021.NS.4 oraz uwzględniając dodatkowe niepublikowane w pełnym tekście publikacje ostatecznie w analizie uwzględniono dodatkowo publikacje: *Sureau 2021*, *Mesa 2021*, *Harrison 2021_ab*, *Pardanani 2021*, *Harrison 2021* oraz *Passamonti 2021*. Tym samym ostatecznie w analizie uwzględniono 22 publikacje.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparatory w ramach kolejnego etapu wyszukiwania zidentyfikowano publikacje mogące posłużyć do wykonania porównania pośredniego/zestawienia wyników badań.

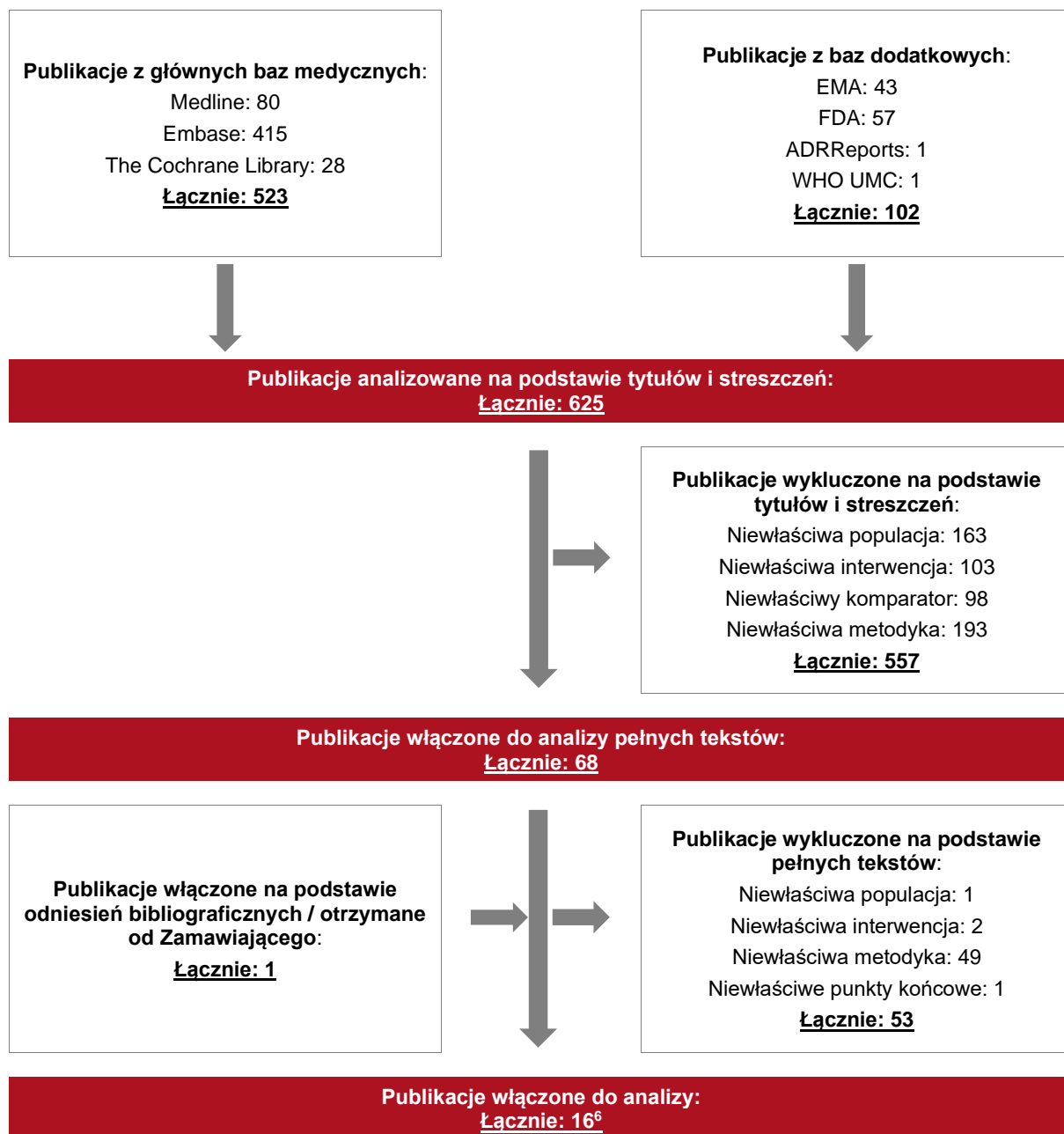
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na

diagramach PRISMA⁵ (Rysunek 1 i Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.13.7.

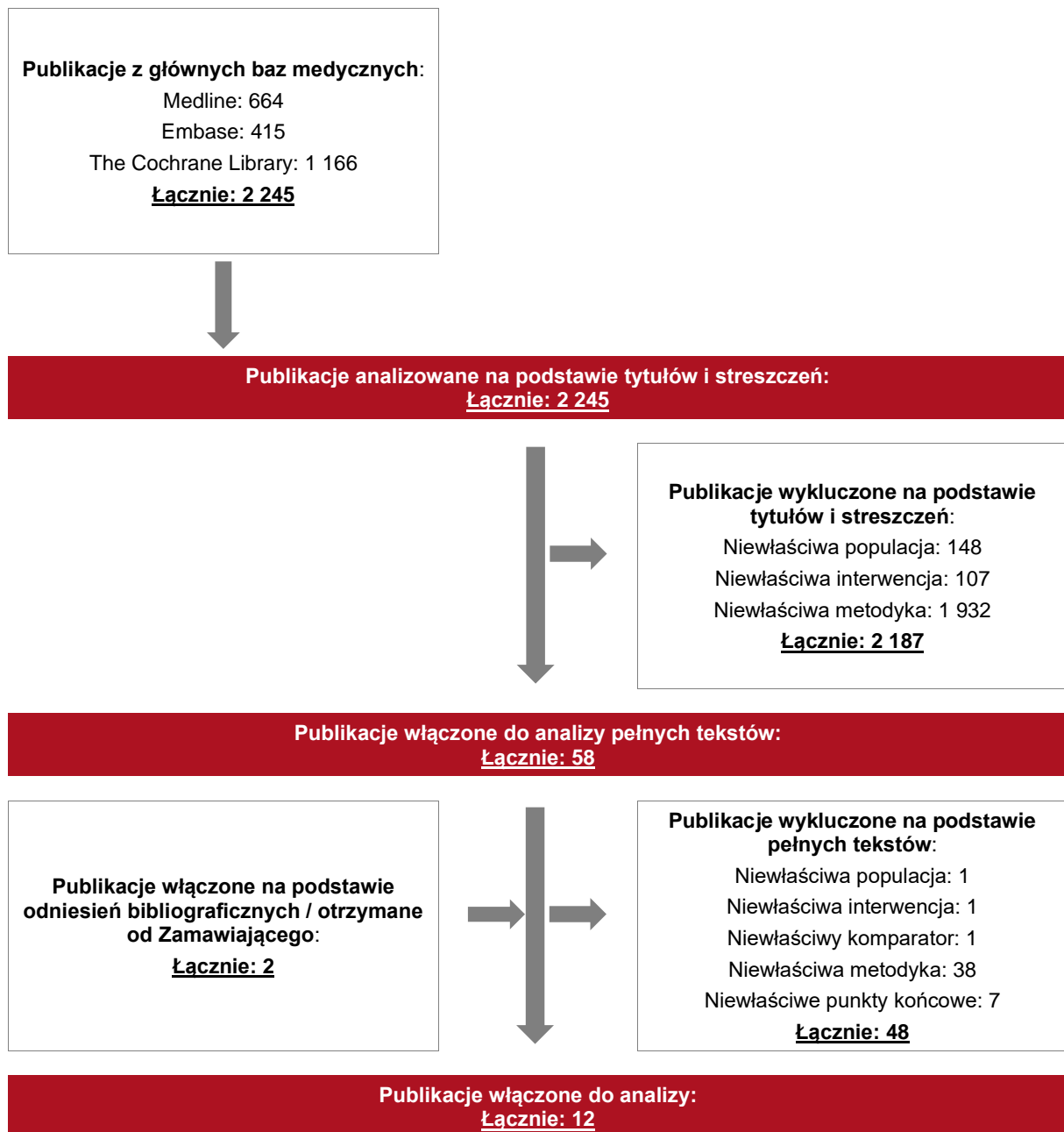
⁵ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie



⁶ Schemat PRISMA nie uwzględnia publikacji włączonych w ramach uzupełnień w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.56.2021.NS.4. Ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie



3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny *Sureau 2021* spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem przeglądu *Sureau 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w oparciu o metaanalizę danych. Do metaanalizy włączono 7 badań RCT oceniających następujące inhibitory JAK: fedratynib, ruksolitynib, momelotynib i pakrytynib.

Wyniki porównania pośredniego potwierdzają, że fedratynib jest odpowiednią alternatywą dla ruksolitynibu i może stanowić wartościowy lek w I. linii leczenia u chorych nieleczonych uprzednio ruksolitynibem. Analiza wykazała, że fedratynib nie jest gorszy od ruksolitynibu w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów choroby. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie częstości występowania anemii o 3./4. stopniu nasilenia. Wyniki określono jako zbieżne z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszej analizy

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 1..1 i 7.12.

3.7.2. Badania pierwotne

Porównanie bezpośrednie

Zidentyfikowano 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa fedratynibu spełniające kryteria włączenia:

- badanie randomizowane *JAKARTA* (publikacja *Pardanani 2015*, dokument *EMA 2020*, abstrakty konferencyjne *Harrison 2019b*, *Mesa 2019*, *Mesa 2020*, *Mesa 2020a* oraz *Pardanani 2020a*, *Mesa 2021*, *Harrison 2021_ab*, *Pardanani 2021*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo FED oraz PLC;
- badanie jednoramienne *JAKARTA-2* (publikacje *Harrison 2017*, *Harrison 2020a*, dokument *EMA 2020* oraz abstrakty konferencyjne *Harrison 2019b*, *Harrison 2019d*, *Mesa 2020a*, *Harrison 2021*, *Harrison 2021ab*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii FED.

W badaniu *JAKARTA* włączano chorych na mielofibrozę pierwotną lub wtórną post-PV i post-ET, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK. W badaniu udział brali chorzy z grupy ryzyka pośredniego-2 (ok. 59% chorych) oraz wysokiego (ok. 41% chorych). Na podstawie badania *JAKARTA* możliwe jest przedstawienie efektu terapeutycznego oraz profilu bezpieczeństwa FED jedynie w odniesieniu do grupy PLC.

Badanie jednoramienne *JAKARTA-2* dotyczyło chorych na MF wcześniej leczonych ruksolitynibem. W badaniu 16,5% chorych zostało zaklasyfikowanych do grupy ryzyka pośredniego-1, natomiast ok. 48% i ok. 35% odpowiednio do grupy ryzyka pośredniego-2 oraz wysokiego. Ogółem chorzy stosowali FED w dawce 400 mg/dobę, jednak dozwolone było także dostosowanie dawki – dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień, a maksymalna 600 mg/dzień.

Dodatkowo, w celu zapewnienia kompleksowej oceny analizowanej interwencji oraz ze względu m.in. na brak opublikowanych danych dotyczących czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do przerwania terapii (TTD) dla fedratynibu, zdecydowano o włączeniu do analizy niepublikowanych *danych od Wnioskodawcy*.

Po złożeniu wniosku refundacyjnego, oprócz wskazanych powyżej publikacji do badań *JAKARTA* i *JAKARTA-2* analizę uzupełniono o dane z opublikowanego w postaci publikacji konferencyjnej badania obserwacyjnego (publikacja *Passamonti 2021*) obrazującego skuteczność FED w populacji uprzednio leczonej RUX w porównaniu z grupą, która nie stosowała FED. Badanie to nie spełnia w pełni kryteriów włączenia do niniejszej analizy, jednak stanowi cenne uzupełnienie danych.

Porównanie pośrednie vs RUX

Na podstawie powyższych badań nie jest możliwe przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa FED względem zdefiniowanych wcześniej komparatorów (RUX, BAT⁷).

W związku z powyższym w analizie uwzględniono również dane pozwalające na wykonanie porównania pośredniego lub zestawienia wyników względem zdefiniowanych komparatorów.

⁷ Publikacja *Passamonti 2021* włączona wtórnie do analizy nie była uwzględniana

W celu opracowania porównania pośredniego FED względem RUX do analizy włączono następujące badania:

- badanie randomizowane *COMFORT-I* (publikacja *Verstovsek 2012*, publikacja *Deisseroth 2011*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo RUX względem PLC;
- badanie randomizowane *COMFORT-II* (publikacja *Harrison 2012*, publikacja *Cervantes 2013*, publikacja *NICE 2016*), porównujące RUX względem BAT;
- publikacja zbiorcza *COMFORT-I i COMFORT-II* (*Verstovsek 2017*).

Zasadniczo porównanie pośrednie metodą Buchera jest możliwe do przeprowadzenia poprzez wspólną grupę referencyjną. W przypadku badań *COMFORT-I* i *COMFORT-II* uznano, że uwzględnienie wyników badania *COMFORT-II* dla analizy zmniejszenia objętości śledziony jest uzasadnione pomimo, iż grupą kontrolną nie było placebo a BAT (lek lub brak terapii). Przyjęto podejście zgodne z zaprezentowanym w publikacji *Mesa 2014*, polegające na uwzględnieniu wyników z ramienia BAT jako wyników PLC. W przytoczonej publikacji wykazano, że terapie inne niż inhibitory JAK zapewniają niewielką poprawę w odniesieniu do redukcji objętości śledziony, zmniejszenia nasilenia objawów choroby oraz poprawy jakości życia w porównaniu z placebo.

Badanie *COMFORT-I* jest badaniem RCT, podwójnie zaślepionym, podczas gdy badanie *COMFORT-II* stanowi badanie RCT bez zaślepienia. Obydwa badania oceniono w klasyfikacji AOTMiT jako badania IIA oraz w obydwu badaniach zastosowano podejście do testowania hipotezy badawczej *superiority*. W obydwu badaniach uczestniczyła relatywnie duża grupa chorych z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK. W badaniu *COMFORT-I* dozwolone natomiast było stosowanie przetoczeń krwi. Niedozwolone było stosowanie w trakcie ich trwania takich leków jak HU, IFN, talidomid, busulfan, lenalidomid oraz anagrelid. Z kolei w badaniu *COMFORT-II* brak możliwości stosowania dodatkowych terapii dotyczył tylko grupy RUX nie dotyczył natomiast grupy PLC.

Porównanie pośrednie vs BAT

Po wprowadzeniu do praktyki klinicznej RUX, stał się on rekomendowaną opcją terapeutyczną do stosowania w pierwszej linii leczenia. Ze względu na ten fakt, identyfikacja badań eksperymentalnych do porównania pośredniego w populacji wcześniej leczonej RUX, w której chorym intencjonalnie podawano BAT zgodny z tym stanowiącym praktykę kliniczną w Polsce była utrudniona, ze względów etycznych.

Ostatecznie zidentyfikowano dwa badania eksperymentalne:

- badanie randomizowane *PERSIST-2* (publikacja *Mascarenhas 2018*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo PAC względem BAT;
- badanie randomizowane *SIMPLIFY-2* (publikacja *Harrison 2018*), porównujące MOM względem BAT.

W badaniach tych BAT nie w pełni odpowiadał temu zdefiniowanemu jako komparator, ponieważ:

- w badaniu *SIMPLIFY-2* pomimo, że kryterium włączenia była suboptymalna odpowiedź lub toksyczność hematologiczna po leczeniu ruksolitynibem⁸, w ramieniu BAT wbrew oczekiwaniom z etapu planowania badania i tworzenia protokołu większość chorych w otrzymywała nadal RUX, a nie chemioterapię, steroidy, anagrelid, androgeny, interferon alfa, brak leczenia lub inne standardowe leczenie. Analiza uzyskiwanych wyników w grupie BAT wskazuje jednak, że nie odpowiadają one standardowej skuteczności RUX, dlatego też należy uznać, że wyniki z tego ramienia można uznać jako reprezentatywne dla BAT;
- w badaniu *PERSIST-2*, wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK2 nie było obligatoryjne, jednak u niemal połowy chorych były one stosowane przed włączeniem do badania, następnie chorzy w ramieniu BAT stosowali terapie takie jak: hydroksymocznik, prednizon/prednizolon, danazol, talidomid, interferon czy było jedynie poddawanych obserwacji. Znaczny odsetek chorych stosował jednak również RUX. Podobnie jak w przypadku badania *SIMPLIFY-2*, analiza uzyskiwanych wyników, znacząco odbiegających od tych jakie uzyskiwane są podczas terapii inhibitorami JAK2, pozwoliła wnioskować, że wyniki z ramienia BAT można uznać, za odpowiadające zdefiniowanemu komparatorowi.

W przypadku obu tych badań, przyjęte podejście należy uznać, za konserwatywne, ponieważ w polskiej praktyce klinicznej z dużym prawdopodobieństwem wyniki uzyskiwane u chorych stosujących BAT byłby mniej korzystne – ze względu na brak możliwości ponownego stosowania RUX.

⁸ chorzy wymagający przetaczania krwinek czerwonych podczas stosowania ruksolitynibu lub wymagających zmniejszenia dawki ruksolitynibu poniżej 20 mg dwa razy/dobę z towarzyszącą anemią, trombocytopenią stopnia 3. lub krwawieniem stopnia ≥ 3 . podczas stosowania ruksolitynibu

Na potrzeby wykonania porównania FED względem BAT w populacji chorych leczonych uprzednio RUX wykorzystano wyniki uzyskane dla FED z badania *JAKARTA-2* oraz grupy kontrolne (BAT) z powyżej wskazanych badań.

Obydwa badania były randomizowane i niezaślepienie. Uzyskały 3 z 5 punktów w skali Jadad. Uzyskane efekty zdrowotne analizowane były po 24 tygodniach. W badaniu *PERSIST-2* uczestniczyli dorośli chorzy z pierwotnym lub wtórnym zwłóknieniem szpiku, leczeni lub nieleczeni wcześniej inhibitorami JAK. Z kolei w badaniu *SIMPLIFY-2* udział brali dorośli chorzy na pierwotną lub wtórną mielofibrozę, obecnie lub uprzednio leczeni RUX.

Ze względu na fakt, że w badaniach *PERSIST-2* i *SIMPLIFY* nie raportowano danych dla przeżycia całkowitego w postaci krzywych Kaplana-Meiera pozwalających odnieść wyniki do tych z krzywej z badania *JAKARTA-2*, z puli badań dla RUX zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania badań do porównania pośredniego wyselekcjonowano 3 badania, w których analizowano dane w zakresie przeżycia chorych po zaprzestaniu terapii RUX, tj. badanie *Kuykendall 2017*, badanie *Schain 2019* oraz badanie *Palandri 2020*. Dane odnośnie przeżycia po zakończeniu terapii RUX możliwe były do uwzględnienia na podstawie wyników badania *COMFORT-II* (publikacja *NICE 2016*) uwzględnionego do porównania pośredniego z RUX.

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe (względem tych opisanych w Tabela 2) kryteria selekcji dla tych publikacji

Tabela 3.
Kryteria włączenia badań do porównania FED vs BAT w zakresie OS

Kryteria
<ul style="list-style-type: none"> • krzywa Kaplana-Meiera dla OS • stosowanie po dyskontynuacji RUX terapii jak najbardziej zbliżonych do tych zdefiniowanych jako BAT (np. wykluczane będą badania w których większość chorych stosowała nowoczesne terapie eksperymentalne itp.)

Zidentyfikowane publikacje (oprócz badania *COMFORT-II*) dotyczą badań obserwacyjnych, kohortowymi i retrospektywnymi. Badania *Palandri 2020* oraz *Schain 2019* uzyskały 5 na 8 punktów w klasyfikacji NICE, podczas gdy badanie *Kuykendall 2017* zostało ocenione jedynie na 4 punkty w tej skali. Największym z nich było badanie *Palandri 2020* (N=524), w którym uczestniczyli dorośli chorzy na zwłóknienie szpiku, leczeni ruksolitynibem. Kryteria włączenia obejmowały rozpoznanie pierwotnego zwłóknienia szpiku, zwłóknienia szpiku po czerwienicy prawdziwej lub po nadpłytkowości samoistnej zgodnie z kryteriami WHO. W badaniu *Kuykendall 2017* uczestniczyło jedynie 64 chorych z rozpoznaniem włóknienia szpiku (MF). W badaniu analizowano chorych, którzy zaprzestali leczenia RUX i zostali poddani leczeniu

ratunkowemu. Ostatnim włączonym badaniem było badanie *Schain 2019* obejmujące 190 dorosłych chorych z rozpoznaniem włóknienia szpiku (MF) ze Szwecji i Norwegii zarejestrowani w *National Cancer Registries*. Chorym po zaprzestaniu stosowania RUX we wszystkich badaniach podawano hydroksymocznik. W badaniu *Kuykendall 2017* chorzy otrzymywali również lenalidomid, talidomid, interferon, danazol oraz środki hipometylujące. Z badania *Schain 2019* wskazano, że były to glikokortykosteroidy, busulfan, danazol i lenalidomid, podczas gdy w badaniu *Palandri 2020* stosowano środki hipometylujące (azacytydynę i decytabinę) lub włączono chemioterapię albo wykonano przeszczep alogenicznych komórek macierzystych.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 7.11.

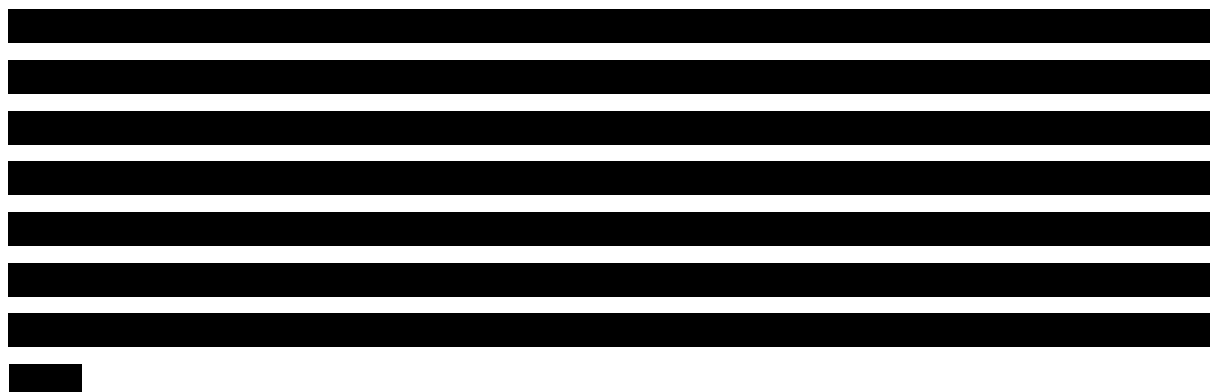


Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
JAKARTA	Badanie eksperymentalne, randomizowane, z grupą kontrolną placebo, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	24 tygodnie (w momencie ukończenia 6 pełnych cykli leczenia)	Dorośli chorzy z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej.	Grupa badana Grupa FED 400 mg: N= 96 Grupa FED 500 mg N=97 Grupa kontrolna PLC N=96	FED w podaniu doustnym w dawce 400 mg lub 500 mg/dobę Uwagi: w czasie badania dozwolone było przetoczenie krwi, jeśli było to klinicznie uzasadnione oraz stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów. Niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwko MF, leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, w tym HU i systemowe GKS.	PLC
JAKARTA-2	Badanie eksperymentalne, jednoramiennie, otwarte, fazy II Klasyfikacja AOTMiT: IID Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala NICE: 7/8 (nie podano informacji, że chorych włączano kolejno)	24 tygodnie	Dorośli chorzy z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję na ruksolitynib po ≥ 14 dniach leczenia	Populacja ITT: N=97 Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny N=79 Kohorta analizy wrażliwości N=66	FED doustnie w dawce 400 mg dziennie przez 6 kolejnych 28-dniowych cykli Uwagi: dozwolone było także dostosowanie dawki o 100 mg/dziennie – dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności).	n/d
COMFORT-1	Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z	Skala Jadad: 5/5	24 tygodnie (datę odcięcia danych do analizy stanowiła	Dorośli chorzy z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub	Grupa RUX: N= 155 Grupa PLC: N=154	RUX doustnie w dawce 15 mg/2 razy dziennie w przypadku liczby płytek $100-200 \times 10^9/l$ lub 20 mg/2 razy	PLC

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	grupą kontrolną placebo, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>		chwila, gdy połowa chorych pozostających w badaniu odbyła 36 wizytę i gdy wszyscy chorzy ukończyli 24 tygodnie badania lub przerwali terapię)	nadpłytkowości samoistnej, nieleczeni wcześniej inhibitorami JAK.		dziennie w przypadku $>200 \times 10^9/l$	
						<p>Uwagi: w czasie badania dozwolone było stosowanie przetoczeń krwi. Niedozwolone było przyjmowanie podczas badania m.in. HU, IFN, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu oraz anagrelidu.</p>	
COMFORT-II	Badanie eksperymentalne, randomizowane, otwarte, z grupą kontrolną placebo, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	48 tygodni (faza randomizowana)	Dorośli chorzy z mielofibrozą pierwotną lub mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej, nieleczeni wcześniej inhibitorami JAK.	Grupa RUX: N= 146 Grupa BAT: N=73	RUX w dawce 15 mg/2 razy dziennie w przypadku liczby płytek $100 \leq 200 \times 10^9/l$ lub 20 mg/2 razy dziennie w przypadku $>200 \times 10^9/l$	BAT (jakikolwiek dostępny komercyjnie lek lub brak terapii)
						<p>Uwagi: niedozwolone było stosowanie innych substancji będących w fazie badań klinicznych oraz stosowanie potencjalnych induktorów CYP3A. Ponadto w grupie RUX niedozwolone było stosowanie HU, interferonu, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu i anagrelidu.</p>	
PERSIST-2	Badanie eksperymentalne, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe,	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	24 tygodnie	Dorośli chorzy z pierwotnym lub wtórnym zwłóknieniem szpiku, leczeni lub nieleczeni wcześniej inhibitorami JAK.	Grupa PAC 400 mg raz/dobę: N= 75	Pakrytynib (PAC) w dawce 400 mg raz/dobę lub 200 mg dwa razy na dobę	BAT (dowolne leczenie przeciwko MF wybrane przez lekarza, leczenie objawowe lub obserwacja)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	międzynarodowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>				Grupa PAC 200 mg 2 razy/dobę: N= 74 Grupa kontrolna (BAT): N=72	Uwagi: w grupie BAT 44,9% chorych stosowało RUX, 19,4% chorych było poddanych tylko obserwacji, 19,4% chorych stosowało HU, 13,3% chorych stosowało prednizon/prednizolon, 5,1% chorych stosowało danazol, 3,1% chorych stosowało talidomid, 2,0% chorych stosowało decytabinę, 2,0% chorych stosowało interferon.	
<i>SIMPLIFY-2</i>	Badanie, randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia)	24 tygodnie	Dorośli chorzy na pierwotną lub wtórną mielofibrozę, obecnie lub uprzednio leczeni RUX.	Grupa momelotynibu: N=104 Grupa BAT: N=52	Momelotynib 200 mg raz dziennie podawany doustnie w postaci soli jednowodnej dichlorowodoru.	BAT obejmujące, m.in. chemioterapię ruksolitynib, anagrelid, kortykosteroidy, krwiotwórcze czynniki wzrostu, środki immunomodulujące, androgen, interferon alfa lub brak leczenia).
						Uwagi: w grupie BAT większość (88,5%) chorych stosowała RUX. Nie przedstawiono informacji odnośnie leczenia wspomagającego.	
<i>Kuykendall 2017</i>	Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC Hipoteza: b/d	Skala NICE: 4/8	1 stycznia 2004 – 31 grudnia 2017	Dorośli chorzy z rozpoznaniem włóknienia szpiku (MF). W badaniu analizowano chorych, którzy zaprzestali leczenia RUX i zostali poddani leczeniu ratunkowemu.	Grupa RUX: N=64	Po zaprzestaniu stosowania RUX chorym podawano lenalidomid, talidomid, hydroksymocznik, interferon, danazol oraz środki hipometylujące.	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				Pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF) zostało zdefiniowane przez kryteria WHO z 2008 dla chorych z rozpoznaniem przed 2016 r. oraz przez kryteria WHO 2016 dla chorych z rozpoznaniem w 2016 r. lub później.			
<i>Palandri 2020</i>	<p>Obserwacyjne, kohortowe retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Hipoteza: b/d</p>	Skala NICE: 5/8	Czerwiec 2011 – październik 2018	<p>Dorośli chorzy na zwłóknienie szpiku, leczeni RUX od czerwca 2011 r. W 20 europejskich ośrodkach hematologicznych utworzono scentralizowaną elektroniczną bazę zawierającą dane kliniczne i laboratoryjne 524 chorych, którzy otrzymali RUX z powodu zwłóknienia szpiku.</p>	Grupa RUX: N=524	Po zaprzestaniu stosowania RUX chorym podawano hydroksymocznik, środki hipometylujące (azacytydynę i decytabinę) lub włączono chemioterapię albo wykonano przeszczep alogenicznych komórek macierzystych.	
<i>Schain 2019</i>	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Hipoteza: b/d</p>	Skala NICE: 5/8	Szwecja: 2001-2015; Norwegia: 2002-2016)	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem włóknienia szpiku (MF) ze Szwecji i Norwegii zarejestrowani w National Cancer Registries.</p>	Grupa RUX; N=190	<p>Po zaprzestaniu stosowania RUX chorym ze Szwecji podawano glikokortykosteroidy, hydroksymocznik, busulfan, danazol i lenalidomid.</p> <p>Nie przedstawiono informacji nt. leczenia zastosowanego u chorych z Norwegii.</p>	

3.7.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 7.11. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.9.

W poniżej tabeli przedstawiono zestawienie definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach.

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SKUTECZNOŚĆ				
Zmniejszenie objętości śledziony				
Zmniejszenie objętości śledziony	JAKARTA	<p>Zmniejszenie objętości śledziony (SVR, ang. <i>spleen volume reduction</i>) stwierdzano w przypadku redukcji objętości śledziony o co najmniej 35% (pomiar dokonywany za pomocą RM lub TK po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowych).</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu JAKARTA: odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony zgodnie z powyższą definicją i pomiar ten potwierdzono po 4 tygodniach. Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu JAKARTA: odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony zgodnie z powyższą definicją niezależnie od potwierdzenia uzyskanego wyniku. <p>W publikacji <i>EMA 2020</i> przedstawiono również wyniki dla zmniejszenia objętości śledziony definiowanej jako redukcja objętości śledziony o co najmniej 25% (pomiar dokonywany za pomocą RM lub TK po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowych i potwierdzony po kolejnych 4 tygodniach).</p>	Im większa redukcja objętości śledziony względem wartości początkowych tym wyższa skuteczność leczenia	Zgodnie ze stanowiskiem przedstawionym w wytycznych IWG-MRT i ELN zmniejszenie objętości śledziony jest istotnym klinicznie punktem końcowym [<i>NICE 2016</i>]. Redukcja objętości śledziony o co najmniej 35% została zdefiniowana jako klinicznie istotna. Jednocześnie podkreślono, że wartość ta koresponduje z redukcją rozmiaru śledziony w badaniu palpacyjnym o co najmniej 50%. Wskazano również na fakt, iż redukcja objętości śledziony o mniej niż 35% również powinna być traktowana jako istotna, ze względu na to, iż przekłada się ona na korzyść dla chorego w postaci zmniejszenia objawów choroby.
	JAKARTA-2	<p>Zmniejszenie objętości śledziony definiowano jako redukcję objętości śledziony o co najmniej 35% (pomiar dokonywany za pomocą RM lub TK po 24 tygodniach).</p> <p>Analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>		
	COMFORT-I, COMFORT II,	<p>Zmniejszenie objętości śledziony stwierdzano w przypadku redukcji objętości śledziony o co najmniej 35%</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>PERSIST-2, SIMPLIFY-2</i>	(pomiar dokonywany za pomocą RM lub TK po 24 tygodniach w stosunku do wartości początkowych). Badanie <i>COMFORT-I</i> : analizowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy Badanie <i>COMFORT-II</i> : ocena po 24 tygodniach stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy a ocena po 48 tygodniach stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy		
Zmiana objętości śledziona	<i>JAKARTA-2</i>	Redukcja rozmiaru śledziona w badaniu palpacyjnym o co najmniej 50% po 24 tygodniach względem wartości początkowych.	Im większa redukcja rozmiaru śledziona w badaniu palpacyjnym, tym wyższa skuteczność leczenia.	
Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona	<i>JAKARTA</i>	Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona definiowany jako czas od daty uzyskania przez chorego po raz pierwszy zmniejszenia objętości śledziona do daty stwierdzenia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.		Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona jest wyznacznikiem skuteczności leczenia, w związku z czym należy traktować go jako istotny klinicznie punkt końcowy.
	<i>JAKARTA-2</i>	Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona definiowany był jako czas od daty uzyskania przez chorego po raz pierwszy zmniejszenia objętości śledziona do daty stwierdzenia progresji choroby (wzrost objętości śledziona o co najmniej 25% względem wartości początkowych) lub zgonu, w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze. Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona był estymowany metodą Kaplana-Meiera z wykorzystaniem danych chorych, którzy uzyskali redukcję objętości śledziona w dowolnym momencie w trakcie trwania badania. W przypadku braku progresji choroby lub wystąpienia zgonu przed datą odcięcia danych wyznaczoną na 7.05.2014 r. czas trwania odpowiedzi był cenzurowany na dacie odpowiadającej ostatniemu zwalidowanemu pomiarowi przed datą odcięcia danych.	Im dłuższy czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona, tym wyższa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby				
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	JAKARTA	<p>Zmniejszenie nasilenia objawów choroby stanowiło najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako odsetek chorych, u których całkowita redukcja objawów choroby (TSS, ang. <i>total symptom score</i>) wyniosła co najmniej 50%. Wartość tą obliczano uwzględniając uśrednione wyniki cotygodniowych pomiarów 6 kluczowych objawów choroby, tj. nocnych potów, świądu, dyskomfortu w jamie brzusznej, wczesnego uczucia sytości, bólu w lewym podżebrzu oraz bólu. Oceny dokonywano po 24 tygodniach względem wartości początkowych z wykorzystaniem narzędzia do oceny nasilenia objawów mielofibrozy (MFSAF, ang. <i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)</p> <p>W badaniu analizowano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych, u których nie odnotowano poprawy w ocenie TSS; • odsetki chorych, u których stwierdzono poprawę w zakresie każdego z 6 ocenianych w ramach TSS obszarów; • zmianę wyniku TSS; • zmianę wskaźnika nasilenia objawów. 	<p>Im większa redukcja objawów choroby, tym skuteczność leczenia wyższa.</p>	<p>MFSAF został uznany za odpowiednie narzędzie służące ocenie TSS i tym samym wyniki TSS uznano za wiarygodne. Redukcję objawów choroby o co najmniej 50% należy traktować jako klinicznie istotną zmianę wyniku [NICE 2016].</p> <p>W badaniu JAKARTA-2 zmianę wyniku HQoL względem wartości początkowych oceniano za pomocą wielkości efektu (ang. <i>effect size</i>) obliczonego metodą Hedges. Średnia wielkość efektu wynosząca $\geq 0,5$, która reprezentuje połowę wartości SD, jest uznawana za zmianę istotną klinicznie [Harrison 2021].</p> <p>W badaniu JAKARTA-2 dodatkowo zdefiniowano następujące wielkości efektu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • małą: wielkość efektu od 0,20 do $<0,50$; • średnią: od 0,50 do $<0,80$; • dużą wartość : $\geq 0,80$ [Mesa 2021].
	JAKARTA-2	<p>Zmniejszenie nasilenia objawów choroby stanowiło najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako odsetek chorych, u których TSS wyniosła co najmniej 50%. Wartość tą obliczano uwzględniając uśrednione wyniki cotygodniowych pomiarów 6 kluczowych objawów choroby, tj. nocnych potów, świądu, dyskomfortu w jamie brzusznej, wczesnego uczucia sytości, bólu w lewym podżebrzu oraz bólu. Oceny dokonywano po 24 tygodniach względem wartości początkowych z wykorzystaniem narzędzia MFSAF (formularz oceny wypełniano 7 dni przed 1 dniem 1 cyklu leczenia a następnie 7 dni przed 1 dniem każdego kolejnego cyklu leczenia. Do oceny włączono dane pochodzące od chorych, dla których</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>dostępne były dane z początku udziału w badaniu oraz co najmniej 1 pomiar po rozpoczęciu udziału w badaniu.</p> <p>W badaniu analizowano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetki chorych, u których stwierdzono poprawę w zakresie każdego z 6 ocenianych w ramach TSS obszarów; • zmianę wyniku TSS; • zmianę wskaźnika nasilenia objawów. 		
	COMFORT-1, PERSIST-2, SIMPLIFY-2	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby stanowiło drugorzędowy punkt końcowy, który zdefiniowano jako odsetek chorych, u których TSS wyniosła co najmniej 50%. Oceny dokonywano po 24 tygodniach względem wartości początkowych z wykorzystaniem narzędzia MFSAF. Wynik obliczano uwzględniając uśrednione wyniki cotygodniowych pomiarów 6 kluczowych objawów choroby, tj. nocnych potów, świądu, dyskomfortu w jamie brzusznej, wczesnego uczucia sytości, bólu w lewym podżebrzu oraz bólu.		
Zmniejszenie objętości śledziony i/lub objawów choroby				
Zmniejszenie objętości śledziony lub objawów choroby	JAKARTA, JAKARTA-2, COMFORT-1, PERSIST-2, SIMPLIFY-2	Zbiorcza kategoria oceny chorych uwzględniająca dane dotyczące odsetków chorych, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony (o co najmniej 35% względem wartości początkowych) i/lub odsetków chorych, u których odnotowano redukcję nasilenia objawów choroby (o co najmniej 50% względem wartości początkowych, TSS na podstawie MFSAF).	Im wyższy odsetek chorych, u których odnotowano zmniejszenie objętości śledziony i/lub objawów choroby, tym skuteczność leczenia wyższa.	Obydwa punkty końcowe należy rozpatrywać jako istotne klinicznie.
Zmniejszenie objętości śledziony i objawów choroby				
Obciążenie allelem JAK2 V617F				
Zmiana obciążenia allelem JAK2	JAKARTA	Eksploracyjny punkt końcowy analizowany jako zmiana obciążenia allelem JAK2 V617F.	Im wyższa wartość obciążenia allelem JAK2 V617F, tym wyższy stopień zaawansowania choroby.	Wykazano, że histologia jest istotna dla odróżnienia małych ognisk hematopoezy klonalnej o niepewnym znaczeniu klinicznym od pełnoobjawowej choroby. Uzyskane dane wskazują, że odcięcie wskaźnika obciążenia allelem na poziomie $\geq 0,8\%$

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				świadczy o obecności mieloproliferacyjnej choroby nowotworowej a monitorowanie tego wskaźnika w czasie stanowi wygodną i nieinwazyjną metodę oceny ekspansji hematopoezy klonalnej [Perricone 2017]
Jakość życia				
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D	JAKARTA	Obejmuje społeczne preferencje dotyczące stanów zdrowia (narzędzi zdrowotnych) w oparciu o 5 wymiarów zdrowia: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort oraz lęk / depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Respondent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie kratki związanej z najbardziej odpowiednim stwierdzeniem w każdym z 5 wymiarów. Kompletny system opisowy EQ-5D-5L dla pacjenta został przekonwertowany na wartość użyteczności społecznej przy użyciu dostępnego algorytmu opartego na populacji Wielkiej Brytanii, aby uzyskać wynik wskaźnika poziomu dla chorego między - 0,59 (bardzo ciężki stan zdrowia) a 1,0 (doskonały stan zdrowia) (zmienna ciągła).	Im wyższe wyniki tym skuteczniejsze leczenie	Europejska skala oceny jakości życia jest zwalidowanym, ogólnym instrumentem do oceny jakości życia, który można zastosować do szerokiego zakresu schorzeń. Zgłoszone wskaźniki MID dla tej skali wahały się od 0,033 do 0,074 [Sinnott 2007].
Zmiana wyniku na skali EQ-5D-VAS	JAKARTA	Samoocena stanu zdrowia przez chorych była przeprowadzana na podstawie kwestionariusza EQ-5D, w którym respondent określał na wizualnej skali analogowej stan zdrowia w zakresie od 0 do 100, gdzie 0 odpowiadało najgorszemu a 100 – najlepszemu stanowi zdrowia.	Im wyższy wynik, tym lepszy stan zdrowia chorych.	Skala VAS jest uznawana za wiarygodne źródło danych ilościowych o efektach zdrowotnych uzyskiwanych u poszczególnych chorych. MID dla EQ-5D-VAS wynosi ± 7 pkt., gdzie wzrost o 7 pkt. świadczy o istotnej klinicznie poprawie, a redukcja o 7 pkt. o klinicznie istotnym pogorszeniu [Mesa 2021].
Zmiana wyniku w skali EQ-5D-3L	JAKARTA	Jakość życia chorych oceniano za pomocą wyników kwestionariusza EuroQoL-5D 3 (EQ-5D-3L), w którym	Im wyższa wartość użyteczności tym	Za istotną klinicznie wartość uznano poprawę wartości użyteczności po 24

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		zgromadzono wyniki samooceny jakości życia chorych w obrębie 5 wymiarów (poruszanie się, samoopieka, ból, wykonywanie zwykłych czynności codziennych, lęk/depresja). Wartości użyteczności zdrowotnej zostały uzyskane na podstawie populacji Wielkiej Brytanii, z zakresem od -0,594 do 1,0, gdzie wyższy wynik użyteczności EQ-5D-3L oznacza lepszy stan zdrowia.	lepszy stan zdrowia chorego.	tygodniach względem wartości początkowej o co najmniej 0,08 pkt. [JAKARTA (Mesa 2019)]. Za klinicznie istotne pogorszenie wartości użyteczności uznano zmianę o $\geq 0,1$ pkt [Mesa 2021].
Zmiana wyniku formularza PGIC	JAKARTA, JAKARTA-2	Formularz PGIC jest narzędziem umożliwiającym ocenę percepcji nasilenia objawów MF w czasie. Udzielane przez chorych odpowiedzi zawierają się w przedziale od 1 (bardzo duża poprawa) do 7 (bardzo duże pogorszenie).	Im niższy wynik, tym uzyskana przez chorego korzyść zdrowotna większa.	Narzędzie PGIC zostało uznane za właściwe do dokonywania samooceny stanu zdrowia przez chorych [NICE 2016]
Zmiana wyniku kwestionariusza QLQ-C30	JAKARTA-2	Kwestionariusz QLQ-C30 jest standardowym narzędziem służącym ocenie jakości życia u chorych onkologicznych. Obejmuje ocenę chorego w obrębie 15 domen związanych z jakością życia, w tym ocenę jakości życia związaną z zdrowiem ogółem, jak również domeny dotyczące oceny funkcjonalnej i nasilenia objawów choroby. Uzyskane wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 100, gdzie wyższy wynik świadczy o wyższej jakości życia lub ocenie funkcjonalnej, ale gorszej ocenie objawów.	Im wyższy wynik, tym wyższa jakość życia lub wyższa ocena funkcjonalna, jednak gorsza ocena nasilenia objawów.	Za klinicznie istotną zmianę wyniku w skali QLQ-C30 przyjmuje się zmianę o co najmniej 10 punktów względem wartości początkowej [JAKARTA (Harrison 2019d)]. Za istotną klinicznie zmianę wyniku w <u>każdej domenie</u> uznaje się zmianę o ≥ 10 pkt względem wartości początkowej [Harrison 2021]. W badaniu JAKARTA-2 zmianę wyniku względem wartości początkowych HQoL oceniano za pomocą wielkości efektu (ang. <i>effect size</i>) obliczonego metodą Hedges. Średnia wielkość efektu wynosząca $\geq 0,5$, która reprezentuje połowę wartości SD, jest uznawana za zmianę istotną klinicznie [Harrison 2021]. W badaniu JAKARTA-2 dodatkowo zdefiniowano następujące wielkości efektu leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • małą: wielkość efektu od 0,20 do $<0,50$;

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<ul style="list-style-type: none"> • średnią: od 0,50 do <0,80; • dużą wartość : $\geq 0,80$ [Mesa 2021].
Korzystanie z usług opieki zdrowotnej				
Hospitalizacje	JAKARTA	Roczny wskaźnik hospitalizacji analizowano w postaci wskaźnika liczby zdarzeń w przeliczeniu na pacjentolata. Częstość hospitalizacji – dane raportowano jeśli u chorego wystąpiła konieczność co najmniej 1 hospitalizacji.	Im wyższy roczny wskaźnik hospitalizacji lub jej częstość, tym skuteczność i/lub bezpieczeństwo leczenia niższe.	Konieczność korzystania z hospitalizacji jest związany bezpośrednio ze stanem klinicznym chorego i jego jakością życia, dlatego należy wnioskować, iż jest to klinicznie istotny punkt końcowy.
Wizyty na pogotowiu	JAKARTA	Roczny wskaźnik wizyt na pogotowiu analizowano w postaci wskaźnika liczby zdarzeń w przeliczeniu na pacjentolata. Częstość wizyt na pogotowiu – dane raportowano jeśli u chorego wystąpiła konieczność odbycia co najmniej 1 wizyty na pogotowiu.	Im wyższy roczny wskaźnik wizyt lub ich częstość, tym skuteczność i/lub bezpieczeństwo leczenia niższe.	Potrzeba uzyskania pomocy pogotowia ratunkowego jest związana bezpośrednio ze stanem klinicznym chorego i jego jakością życia, dlatego należy wnioskować, iż jest to klinicznie istotny punkt końcowy.
Czas przeżycia całkowitego				
Czas przeżycia całkowitego	JAKARTA	Czas przeżycia całkowitego definiowano jako czas od daty randomizacji do daty zgonu chorego z dowolnej przyczyny. W przypadku braku potwierdzenia zgonu chorego, dane OS cenzurowano na ostatniej dacie, w której chory żył.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, im większe prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oraz im mniejsza częstość występowania zgonów, tym skuteczniejsze leczenie.	Zgodnie z wytycznymi FDA analiza OS stanowi standardowy punkt końcowy do oceny korzyści klinicznych leków stosowanych wśród chorych onkologicznych [FDA 2015]. W badaniach klinicznych w onkologii OS jest nazywany złotym standardem, ponieważ nie podlega stronnictwu w ocenie – zgon jest jednoznaczny punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [Aggarwal 2017].
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>(dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, 	<p>proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC⁹, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej</p>	

⁹ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. 	<p>terapii, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

3.7.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- 3 publikacje EMA [EMA 2020, EMA RMP 2021, ChPL Inrebic®];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADRReports 2021];
- 1 publikację FDA [FDA 2019];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2021].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano badania w toku. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.8.

3.8. Ocena homogeniczności

Porównanie pośrednie FED vs RUX w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK

W celu wykonania porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa FED vs RUX u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK do analizy włączono jedno badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*JAKARTA*), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo FED z PLC oraz badanie randomizowane podwójnie zaślepienie (*COMFORT-I*), w którym porównywano RUX z PLC. Ponadto w toku przeglądu systematycznego zidentyfikowano otwarte badanie randomizowane *COMFORT-II*, w którym porównywano RUX z najlepszą dostępną terapią (BAT).

Podejście do testowanej hipotezy we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (ang. *superiority*). Wiarygodność badania dla FED oraz badań dla RUX oceniono za pomocą skali Jadad. Badania *JAKARTA* oraz *COMFORT-I* oceniono na 5 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów, natomiast badanie *COMFORT-II* na 3 punkty ze względu na brak zastosowanego zaślepienia.

W badaniach *JAKARTA* oraz *COMFORT-I* grupę kontrolną stanowiło placebo, natomiast w badaniu *COMFORT-II* najlepsza dostępna terapia (BAT) rozumiana jako stosowanie jakiegokolwiek dostępnej komercyjnie substancji w monoterapii lub w skojarzeniu lub brak leczenia. Najczęściej jednak chorzy w grupie BAT w badaniu *COMFORT-II* stosowali hydroksymocznik (ok. 47% chorych) oraz prednizon (ok. 12% chorych), a żadnego leczenia nie stosowało ok. 33% chorych. Przyjęto tym samym, że ramię BAT może stanowić wspólne ramię kontrolne z PLC.

Fedratynib w badaniu *JAKARTA* oraz ruksolitynib w badaniach *COMFORT* stosowano zgodnie z Charakterystyką Produktów Leczniczych dla poszczególnych leków. Należy dodatkowo wskazać, że chorzy poddani terapii RUX otrzymywali różne dawki leku w zależności od początkowej liczby płytek krwi, podczas gdy w przypadku chorych poddanych terapii FED dawki nie były zróżnicowane ze względu na ten czynnik.

Do badań włączano chorych na MF z grupy ryzyka od pośredniego-2 do wysokiego. Odsetek chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 w zależności od badania wynosił od ok. 40% chorych

w badaniu *COMFORT-II* do ok. 59% chorych w badaniu *JAKARTA*, natomiast z grupy ryzyka wysokiego od ok. 41% (badanie *JAKARTA*) do ok. 60% (badanie *COMFORT-II*). We wszystkich badaniach udział wzięli chorzy, którzy nie stosowali wcześniej leków z grupy inhibitorów JAK.

Ogólnie dla porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa FED i RUX na podstawie homogeniczność badań *JAKARTA* i *COMFORT-I* oceniono jako wysoką. Z kolei, ze względu na odmienne grupy kontrolne, homogeniczność badań *JAKARTA* i *COMFORT-II* oceniono jako średnią, przy czym uznano, że zaobserwowana rozbieżność nie stanowi argumentu do wykluczenia tego badania z tej części analizy.

Odnalezione doniesienia literaturowe wskazują, że terapie z zastosowaniem leków innych niż tych z grupy inhibitorów JAK wiążą się z niewielką poprawą w zakresie nasilenia splenomegalii, objawów choroby lub jakości życia w porównaniu z PLC [Mesa 2014]. Z tego powodu w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości zdecydowano się przedstawić wyniki porównania skuteczności FED vs RUX również na podstawie badania *COMFORT-I* oraz metaanalizy badań *COMFORT-I* i *COMFORT-II*. Z uwagi na fakt, że badanie *COMFORT-II* było włączone uzupełniająco, nie uwzględniano wyników z tego badania jako niezależnych danych do porównań pośrednich.

Tabela poniżej zawiera szczegółową ocenę homogeniczności badań.

Tabela 6.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań JAKARTA, COMFORT-I i COMFORT-II

Cecha		Porównywane badania						Homogeniczność	
		JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II			
		FED	PLC	RUX	PLC	RUX	BAT		
Populacja – dane demograficzne	Liczba chorych	96	96	155	154	146	73	Wysoka	
	Liczba mężczyzn, n (%)	54 (56,3)	55 (57,3)	79 (51,0)	88 (57,1)	83 (56,8)	(57,5)	Wysoka	
	Wiek, mediana (zakres) [lata]	63 (39; 86)	66 (27; 85)	66 (43; 91)	70 (40; 86)	67 (35; 83)	66 (35; 85)	Wysoka	
	Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x10 ⁹ /l]	221 (31; 1155)	187 (52; 1075)	262 (81; 984)	238 (100; 887)	244 (b/d)	228 (b/d)	Średnia	
	Rodzaj MF, n (%)	Pierwotna	62 (64,6)	58 (60,4)	70 (45,2)	84 (54,5)	77 (52,7)	39 (53,4)	Wysoka
		Post-PV	24 (25,0)	27 (28,1)	50 (32,3)	47 (30,5)	48 (32,9)	20 (27,4)	Wysoka
		Post-ET	10 (10,4)	11 (11,5)	35 (22,6)	22 (14,3)	20 (13,7)	14 (19,2)	Średnia
	Grupa ryzyka wg IPSS, n (%)	Pośrednie-2	57 (59,4)	46 (47,9)	64 (41,3)	54 (35,1)	58 (39,7)	29 (39,7)	Średnia
		Wysokie	39 (40,6)	50 (52,1)	90 (58,1)	99 (64,3)	88 (60,3)	43 (58,9)	Wysoka
	Poziom hemoglobiny, mediana (zakres) [g/dl]	10,7 (4,8; 16,8)	10,1 (4,5; 17,1)	10,5 (6,6; 17,0)	10,5 (3,5; 17,3)	b/d	b/d	Wysoka	
Długość śledziony w badaniu palpacyjnym, mediana (zakres) [cm]	16 (5; 40)	17 (5; 40)	16 (0; 33)*	16 (5; 34)	14 (5; 30)	15 (5; 37)	Wysoka		
Objętość śledziony, mediana (zakres) [cm ³]	2652 (316; 6430)	2660 (662; 7911)	2598 (478; 7462)	2566 (521; 8881)	2408 (451; 7766)	2318 (728; 7701)	Wysoka		
	Dodatni	62 (64,6)	59 (61,5)	113 (72,9)	123 (79,9)	109 (74,7)	49 (67,1)	Średnia	

Cecha			Porównywane badania						Homogeniczność
			JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II		
			FED	PLC	RUX	PLC	RUX	BAT	
Status mutacji JAK2V617 F, n (%)	Ujemny	b/d	b/d	b/d	b/d	35 (24,0)	20 (27,4)	Dane niewystarczające do przeprowadzenia oceny	
	Brak danych	b/d	b/d	b/d	b/d	1 (0,7)	4 (5,5)		
	Wcześniejsze leczenie HU, n (%)	69 (71,9)	54 (56,3)	104 (67,1)	87 (56,5)	109 (74,7)	50 (68,5)	Wysoka	
Interwencja			FED w dawce 400 mg/dobę	Dopasowane PLC	RUX w dawce 15 mg/2 razy dziennie w przypadku liczby płytek 100-200x10 ⁹ /l lub 20 mg/2 razy dziennie w przypadku >200x10 ⁹ /l	Dopasowane PLC	RUX w dawce 15 mg/2 razy dziennie w przypadku liczby płytek ≤ 200x10 ⁹ /l lub 20 mg/2 razy dziennie w przypadku >200x10 ⁹ /l	BAT (jakikolwiek dostępny komercyjnie lek lub brak terapii). Najwięcej chorych stosowało HU (46,6%) oraz prednizon (12,3%). Brak leczenia raportowano u 32,9% chorych.	Grupy badane z badań COMFORT-I i COMFORT-II: wysoka Grupy kontrolne z badań JAKARTA i COMFORT-I: wysoka Grupy kontrolne z badań JAKARTA i COMFORT-I vs grupa kontrolna badania COMFORT-II: średnia

Cecha	Porównywane badania						Homogeniczność
	JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II		
	FED	PLC	RUX	PLC	RUX	BAT	
	W czasie badania dozwolone było stosowanie przetoczeń krwi, jeśli było to klinicznie uzasadnione oraz czynników wzrostu kolonii granulocytów. Niedozwolone było stosowanie innych leków przeciwko MF, leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, w tym HU i systemowymi GKS.		W czasie badania dozwolone było stosowanie przetoczeń krwi. Niedozwolone było przyjmowanie podczas badania m.in. HU, IFN, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu oraz anagrelidu.		Niedozwolone było stosowanie innych substancji będących w fazie badań klinicznych oraz stosowanie potencjalnych induktorów CYP3A. Ponadto w grupie RUX niedozwolone było stosowanie HU, interferonu, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu i anagrelidu.		Wysoka
Wspólne punkty końcowe, definicja	<ul style="list-style-type: none"> częstość zmniejszenia objętości śledziony po 24 tygodniach leczenia (zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości początkowej) 						Wysoka
	<ul style="list-style-type: none"> częstość zmniejszenia nasilenia objawów choroby po 24 tygodniach leczenia (redukcja objawów choroby wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) o co najmniej 50% względem wartości początkowych) 				n/o		
Zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby	<ul style="list-style-type: none"> częstość zmniejszenia objętości śledziony po 24 tygodniach leczenia (zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości początkowej) lub zmniejszenia nasilenia objawów choroby po 24 tygodniach leczenia (redukcja objawów choroby wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) o co najmniej 50% względem wartości początkowych) 				n/o		Wysoka
Czas przeżycia całkowitego	<ul style="list-style-type: none"> czas od randomizacji do zgonu 		<ul style="list-style-type: none"> czas od randomizacji do zgonu 		<ul style="list-style-type: none"> czas od randomizacji do zgonu 		Wysoka
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	<ul style="list-style-type: none"> czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu 		n/o		<ul style="list-style-type: none"> czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu 		Wysoka

Cecha		Porównywane badania					Homogeniczność	
		JAKARTA		COMFORT-I		COMFORT-II		
		FED	PLC	RUX	PLC	RUX		BAT
Metodyka badania	Randomizacja	Randomizacja i przypisanie leczenia zostało przeprowadzone centralnie przez interaktywny system odpowiedzi głosowej		Randomizacja chorych odbyła się centralnie z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej		Chorzy zostali stratyfikowani z uwzględnieniem wyniku oceny prognostycznej w chwili kwalifikacji do badania i zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej RUX lub grupy chorych stosujących najlepszą dostępną terapię (BAT);		Wysoka
	Zaślepienie	Tak, podwójne		Tak, podwójne		Brak (badanie otwarte)		Badanie JAKARTA i badanie COMFORT-I: wysoka Badania JAKARTA i COMFORT-I względem badania COMFORT-2: niska
	Liczba ośrodków	94		89		61		Wysoka
	Ocena w skali Jadad	5/5		5/5		3/5		Badanie JAKARTA i badanie COMFORT-I: wysoka Badania JAKARTA i COMFORT-I względem badania COMFORT-2: średnia

*u 1 chorego na początku badania długość śledziony została zaraportowana jako niewyczuwalna w badaniu palpacyjnym wskutek błędu, jednakże wcześniej wykonany pomiar wskazywał na długość śledziony równą 16 cm, a początkowa objętość śledziony wynosiła 2450 cm³

Zestawienie wyników FED vs BAT w populacji chorych leczonych wcześniej RUX

Porównanie FED względem BAT w populacji chorych leczonych wcześniej RUX przeprowadzono w oparciu o zestawienie wyników badań. Dane dotyczące efektów zdrowotnych uzyskanych przez chorych poddanych terapii FED uzyskano z badania *JAKARTA-2* będącego badaniem eksperymentalnym, jednoramiennym. Z kolei wyniki dla BAT w zakresie odpowiedzi na leczenie i bezpieczeństwa uzyskano z badań *PERSIST-2* oraz *SIMPLIFY-2*, które są badaniami randomizowanymi, otwartymi.

Homogeniczność wskazanych powyżej badań oceniono pod względem ich metodyki, populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach oraz zgodności w zakresie definicji wspólnych punktów końcowych. W wyniku przeprowadzonej analizy zidentyfikowano różnicę w zakresie metodyki badań (badanie 1R vs badania RCT), jednak uznano, że w związku z tym, iż wszystkie są badaniami eksperymentalnymi a z badań RCT wykorzystane mogą być również wyniki tylko jednej z grup, nie ma podstaw o odstąpieniu od wykonania zestawienia wyników.

Wielkość populacji uczestników poszczególnych badań była stosunkowo wysoka a charakterystyka demograficzna wskazuje na brak znaczących rozbieżności pomiędzy grupami uczestników. Uznano tym samym, że populacje pochodzące z analizowanych badań są wystarczająco homogeniczne, aby możliwe było zestawienie ich wyników.

Z kolei analiza sposobów definiowania zbieżnych punktów końcowych wykazała, że w każdym z badań definiowano je standardowo, w związku z tym również w tym zakresie nie odnotowano heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Jak wskazano w rozdziale 0 odsetek chorych stosujących RUX w ramieniu BAT był stosunkowo wysoki, stanowi to ograniczenie wnioskowania jednak jest podejściem konserwatywnym.

Dodatkowo, z uwagi na brak wystarczających danych z badań *PERSIST-2* oraz *SIMPLIFY-2* w zakresie czasu przeżycia całkowitego w analizie uwzględniono dodatkowe publikacje, na podstawie, których możliwe było oszacowanie przeżycia chorych po progresji na RUX na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Były to badania *Kuykendall 2017*, *Schain 2019*, *Palandri 2020*, możliwe było wykorzystanie również danych z badania *COMFORT-II* (wykorzystanym w porównaniu vs RUX – bazując na danych z wniosku w NICE). W ramach oceny

homogeniczności tych badań kluczowe jest wskazanie terapii jakie mogły być stosowane po zastosowaniu RUX, ponieważ uznano, że efekt kliniczny dla BAT powinien zostać oszacowany dla terapii w najbardziej odpowiadającej tej, która stanowi praktykę kliniczną w Polsce. We wszystkich badaniach obserwacyjnych po zaprzestaniu stosowania RUX we podawano hydroksymocznik. W badaniu *Kuykendall 2017* chorzy otrzymywali również lenalidomid, talidomid, interferon, danazol oraz środki hipometylujące. Z badania *Schain 2019* wskazano, że były to glikokortykosteroidy, busulfan, danazol i lenalidomid, podczas gdy w badaniu *Palandri 2020* stosowano środki hipometylujące (azacytydynę i decytabinę) lub włączono chemioterapię albo wykonano przeszczep alogenicznych komórek macierzystych. Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe precyzyjne określenie terapii stosowanych po RUX w badaniu *COMFORT-II*.

Po szczegółowej ocenie homogeniczności uznano, że do zestawienia danych najbardziej odpowiednie będzie wykorzystanie danych z badania *Schain 2019*. Dane dla OS z pozostałych badań oraz z raportu HMRN stanowiącego komplementarne źródło danych przedstawiono w załączniku 7.6.

3.9. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Inrebic®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.16);
- w przypadku włączonych badań RCT ekstrahowano wyniki dla punktów końcowych, dla których dane przedstawiono dla obu ramion badania, chyba że autorzy badania przedstawili wynik takiego porównania wraz z przedziałem ufności i określoną istotnością statystyczną;
- nie ekstrahowano wyników, dla których autorzy publikacji nie wskazali informacji na temat istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami a samodzielne dokonanie odpowiednich obliczeń nie było możliwe (np. z powodu braku miary rozrzutu);
- ekstrahowano wyniki uzyskane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji;

- w przypadkach zmiennych dychotomicznych, gdy autorzy badania przedstawili wyniki jedynie w odsetkach, samodzielnie obliczano liczbę chorych n. W przypadku braku możliwości dokładnego dopasowania liczby n do podanego odsetka, ponownie samodzielnie obliczano odsetek i komentowano rozbieżność pomiędzy obliczeniem własnym a źródłem danych;
- w przypadku badania *JAKARTA* ocenę skuteczności FED względem PLC przedstawiono do momentu *cross-over* w badaniu, tzn. po 24 tygodniach leczenia;
- miarę rozrzutu SD obliczano samodzielnie z podanego w publikacjach 95% CI lub SE tylko jeśli służyło to umożliwieniu dalszych obliczeń własnych;
- gdy dane z nadrzędnego źródła wymagały odczytania z wykresu, a jednocześnie dostępne były dane podane przez autorów badania w innej publikacji, wówczas odstępowano od odczytywania wyników z wykresu. Uznano, że takie wyniki obarczone są mniejszym ryzykiem błędu niż w przypadku własnych oszacowań na podstawie wykresu.

3.10. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *COMFORT-I*, *COMFORT-II*, *JAKARTA*, *PERSIST-2* i *SIMPLIFY-2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 7.15.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *COMFORT-I*, *JAKARTA* i *PERSIST-2* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie, natomiast w badaniach *COMFORT-II* i *SIMPLIFY-2* ryzyko błędu określono jako wysokie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych było niskie w badaniach *COMFORT-I*, *COMFORT-II*, *PERSIST-2* i *SIMPLIFY-2*. Natomiast w badaniu *JAKARTA* zostało ocenione na wysokie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań COMFORT - I, COMFORT - II, JAKARTA, SIMPLIFY – 2 oraz PERSIST – 2 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie <i>COMFORT-I</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>COMFORT-II</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>JAKARTA</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>PERSIST-2</i>	Ocena ryzyka błędu	Badanie <i>SIMPLIFY-2</i>	Ocena ryzyka błędu
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)										
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Randomizację chorych przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem procesu stratyfikacji.	Niskie ryzyko.	Chorzy zostali stratyfikowani z uwzględnieniem wyniku oceny prognostycznej w chwili kwalifikacji do badania i zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej RUX lub grupy chorych stosujących najlepszą dostępną terapię (BAT)	Niskie ryzyko.	Randomizację chorych przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem generowanej komputerowo listy randomizacyjnej.	Niskie ryzyko.	Randomizację blokową ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, kategorii ryzyka i liczby płytek krwi przeprowadzono centralnie przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej.	Niskie ryzyko.	Randomizację przeprowadzono centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją według konieczności przetoczenia krwi oraz według początkowej wartości TSS.	Niskie ryzyko.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>COMFORT-I</i>		<i>COMFORT-II</i>		<i>JAKARTA</i>		<i>PERSIST-2</i>		<i>SIMPLIFY-2</i>	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko.	Brak danych.	Ryzyko niejasne	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko.	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko.	Randomizację przeprowadzono centralnie.	Niskie ryzyko.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COMFORT-I		COMFORT-II		JAKARTA		PERSIST-2		SIMPLIFY-2	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)										
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno główny badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu.	Niskie ryzyko.	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepienie. Zarówno główny badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu	Niskie ryzyko.	Brak zaślepienia. Przydział chorych do grup był znany badaczowi, personelowi ośrodka, choremu, monitorom badania klinicznego oraz personelowi odpowiedzialnemu za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zaślepieniu poddano sponsora badania, a także niezależnych, oceniających radiologów.	Wysokie ryzyko.	Brak zaślepienia.	Wysokie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COMFORT-I		COMFORT-II		JAKARTA		PERSIST-2		SIMPLIFY-2	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)										
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepione. Zarówno główny badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu.	Niskie ryzyko.	Badanie otwarte	Wysokie ryzyko błędu.	Badanie podwójnie zaślepione. Zarówno główny badacz, jak i chorzy nie byli poinformowani o przydzielonym leczeniu.	Niskie ryzyko.	Brak zaślepienia.	Wysokie ryzyko.	Brak zaślepienia.	Wysokie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COMFORT-I		COMFORT-II		JAKARTA		PERSIST-2		SIMPLIFY-2	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)										
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Łącznie z badania utracono 58 (18,8%) z 309 zrandomizowanych chorych w tym z 155 chorych w z grupie ruksolitynib RUX utracono 21 (13,5%) chorych, a w grupie PLC utracono 37 (24,0%) z 154 chorych.	Niskie ryzyko.	Utrata chorych w badaniu została przedstawiona	Niskie ryzyko.	Analizę przeprowadzono zgodnie z zasadą ITT. Z badania do 24 tyg. utracono z grupy: <ul style="list-style-type: none"> PLC: 24 (25,0%) chorych z 96 (z wykluczeniem chorych, których ponownie zrandomizowano do grupy FED); FED 400 mg: 21 (21,9%) chorych z 96 chorych; FED 500 mg: 31 (32,0%) z 97 chorych. 	Niskie ryzyko.	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Łącznie z badania utracono wszystkich chorych (308 uczestników) w tym 104 z grupy pacritinib 400 mg raz/dobę, 106 chorych z grupy pacritinib 200 mg dwa razy/dobę, a także 98 w grupie BAT.	Niskie ryzyko.	Analizę przeprowadzono dla populacji ITT. Łącznie utracono 47 (30,1%) z 156 chorych w tym 35 (33,7%) z 104 chorych w grupie momelotinib i 12 (23,1%) z 52 chorych w grupie BAT.	Niskie ryzyko.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COMFORT-I		COMFORT-II		JAKARTA		PERSIST-2		SIMPLIFY-2	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)										
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.	Niskie ryzyko.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)										
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.	Brak.	Niskie ryzyko błędu.

3.11. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹⁰ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹⁰ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych, zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [Wells 2009].

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej, jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej, gdy był niższy lub

odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.12. Ocena skuteczności FED względem PLC w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK

Skuteczność fedratynibu względem PLC u chorych na mielofibrozę z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK oceniono na podstawie badania *JAKARTA* (publikacja *Pardanani 2015*, dokument *EMA 2020* oraz abstrakty konferencyjne *Harrison 2019b*, *Mesa 2019*, *Mesa 2020*, *Mesa 2020a*, *Pardanani 2020a*, *Mesa 2021*, *Harrison 2021_ab*, *Pardanani 2021* oraz *danych od Wnioskodawcy*) względem następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie objętości śledziona, w tym:
 - odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie objętości śledziona;
 - zmiana objętości śledziona;
 - czas utrzymywania się zmniejszenia objętości śledziona;
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby, w tym:
 - odsetek chorych, u których nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby;
 - zmiana nasilenia objawów choroby;
- zmniejszenie objętości śledziona i/lub nasilenia objawów choroby;
- zmiana obciążenia allelem *JAK2 V617F*;
- jakości życia;
- korzystanie z usług opieki zdrowotnej;
- czas przeżycia całkowitego;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
- czas do przerwania terapii.

Na podstawie badania *JAKARTA* maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było wykonanie porównania FED z PLC wynosił 24 tygodnie. Wyniki przedstawiono dla dawki 400 mg/dobę fedratynibu, która stanowi zalecaną dawkę w Charakterystyce Produktu Leczniczego Inrebic®.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności znajdują się w poniższych podrozdziałach.

3.12.1. Ocena zmniejszenia objętości śledziony

3.12.1.1. Zmniejszenie objętości śledziony (SVR)

W badaniu *JAKARTA* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania redukcji objętości śledziony o co najmniej 35% po 24 tygodniach leczenia (tj. po zakończeniu 6 cykli terapii) oraz potwierdzonej 4 tygodnie później. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była **istotnie statystycznie** wyższa w grupie chorych otrzymujących FED (36,5% chorych) niż w grupie PLC (1,0% chorych).

Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości początkowych niezależnie od późniejszego potwierdzenia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania. Ten punkt końcowy osiągnęło **istotnie statystycznie** więcej chorych stosujących FED (ok. 47% chorych) niż PLC (ok. 1% chorych).

Dodatkowo w dokumencie *EMA 2020* podano informację, że potwierdzone zmniejszenie objętości śledziony definiowane jako zmiana objętości śledziony o co najmniej 25% również stanowiło drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *JAKARTA*. Mając na uwadze powyższą definicję, ten rodzaj odpowiedzi na leczenie osiągnęło 56,3% chorych w grupie FED oraz zaledwie 2,1% chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** na korzyść interwencji badanej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe wyniki.

Wyniki analizy w podgrupach zamieszczono w załączniku 7.1.

Tabela 9.
Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$										
JAKARTA (Pardani 2015)	24 tyg.	Ogółem (populacja ITT)	45 (46,9)	96	1 (1,0)	96	83,82 (11,22; 625,99)	0,46 (0,36; 0,56)	NNT=3 (2; 3)	TAK $p < 0,001^*$
Potwierdzone zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$										
JAKARTA (Pardani 2015)	24 tyg.	Ogółem (populacja ITT)	35 (36,5)	96	1 (1,0)	96	54,51 (7,28; 408,28)	0,35 (0,26; 0,45)	NNT=3 (3; 4)	TAK $p < 0,001^*$
Potwierdzone zmniejszenie objętości śledziony $\geq 25\%$										
JAKARTA (EMA 2020)	24 tyg.	Ogółem (populacja ITT)	55 (56,3)	96	2 (2,1)	96	63,05 (14,67; 270,88)	0,55 (0,45; 0,66)	NNT=2 (2; 3)	TAK

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania, zastosowano test χ^2 . W dokumencie EMA 2020 podano informację, że p-wartość wynosiła $< 0,0001$

3.12.1.2. Zmiana objętości śledziona

Zmniejszenie objętości śledziona niezależnie od wielkości tej zmiany odnotowano u niemal wszystkich chorych leczonych FED (96% chorych) oraz u ok. 21% chorych otrzymujących PLC. Różnica pomiędzy grupami była **znamienna statystycznie** na korzyść grupy FED.

U większości chorych stosujących PLC (aż u około 76% chorych) stwierdzono zwiększenie objętości śledziona. Ten niekorzystny punkt końcowy wystąpił **istotnie statystycznie** rzadziej u chorych leczonych fedratynibem i dotyczył 4% chorych.

W poniższej tabeli zaprezentowano dane szczegółowe.

Tabela 10.
Częstość występowania zmiany objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)*	N				
JAKARTA (EMA 2020)	24 tyg.	Zmniejszenie objętości śledziony (jakiegokolwiek)	72 (96,0)	75	12 (20,7)	58	92,0 (24,62; 343,75)	0,75 (0,64; 0,87)	NNT=2 (2; 2)	TAK
		Zwiększenie objętości śledziony (jakiegokolwiek)	3 (4,0)	75	44 (75,9)	58	0,01 (0,004; 0,05)	-0,72 (-0,84; -0,60)	NNT=2 (2; 2)	TAK

*w przypadku grupy PLC suma chorych z odnotowanym zmniejszeniem i zwiększeniem objętości śledziony nie sumuje się do 100%, ponieważ u 2 (3,4%) chorych nie odnotowano zmiany objętości śledziony

Po 24 tygodniach terapii w badaniu *JAKARTA* odnotowano zmniejszenie objętości śledziony o średnio ok. 36% w grupie FED. Natomiast w grupie chorych stosujących PLC objętość śledziony w czasie terapii zwiększyła się średnio o 10,3%. Różnica pomiędzy grupami wynosiła około -46% i była **istotna statystycznie** na korzyść grupy badanej.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 11.
Procentowa zmiana objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		MD (97,5% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana objętości śledziony [%]								
<i>JAKARTA (EMA 2020)</i>	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT, u których dostępne były wyniki oceny na początku badania oraz po 6. cyklu leczenia	-35,6 (22,98)	75	10,3 (19,43)	58	-45,9 (-53,5; -38,8)*	TAK p<0,0001*

*wartości podane w dokumencie *EMA 2020*. P-wartość oraz 97,5% CI obliczono na podstawie testu t

3.12.1.3. Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony

Z powodu wcześniejszego zakończenia badania i w związku z tym dużą cenzurą danych w celu oszacowania czasu utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony przeprowadzono analizę Kaplana-Meiera. W związku z powyższym wiarygodne wnioskowanie o różnicy w efekcie zdrowotnym nie jest możliwe. Oszacowana mediana czasu trwania tego rodzaju odpowiedzi wyniosła 18,2 miesiący w grupie, a w grupie PLC nie została osiągnięta.

Dane szczegółowe znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony na podstawie estymacji przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera

Badanie (publikacja)	Mediana OBS (zakres) [dni]	Populacja	FED		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony [miesiące]								
JAKARTA (EMA 2020)	575 (568; 580)	Chorzy z populacji ITT, u których nastąpiło zmniejszenie objętości śledziony	18,2 (Nie osiągnięto; nie osiągnięto)	54	Nie osiągnięto (Nie osiągnięto; nie osiągnięto)	1	b/d	b/d

3.12.2. Ocena zmniejszenia nasilenia objawów choroby

3.12.2.1. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Częstość występowania redukcji objawów choroby wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS, ang. *Total Symptom Score*) o co najmniej 50% względem wartości początkowych stanowiła w badaniu JAKARTA główny drugorzędowy punkt końcowy. W grupie chorych stosujących FED zmniejszenie objawów choroby osiągnęło 36,3% chorych (39,6% na podstawie danych z EMA), natomiast w grupie PLC tylko 7,1% chorych (8,2% na podstawie danych z EMA). Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** na korzyść grupy FED.

Mając na uwadze redukcję nasilenia poszczególnych objawów choroby w każdym przypadku raportowano **istotne statystycznie** różnice na korzyść FED. Terapia FED w porównaniu z PLC **znamiennie statystycznie** częściej wiązała się ze zmniejszeniem nasilenia dyskomfortu w jamie brzusznej (ok. 41% vs ok. 15%), nocnych potów (ok. 58% vs 22%), bólu kości lub mięśni (ok. 33% vs ok. 14%), wczesnego uczucia sytości (ok. 51% vs ok. 18%), świądu (ok. 39% vs ok. 20%) oraz bólu w lewym podżebrzu (41,7% vs 24%).

Niemal połowa (49%) chorych leczonych FED osiągnęła zmniejszenie nasilenia objawów choroby przez co najmniej 3 spośród pierwszych 6 cykli leczenia w porównaniu z 9% w grupie PLC.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane. Wyniki w podgrupach zamieszczono w załączniku 7.1

Tabela 13.
Częstość występowania zmniejszenia nasilenia objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie wyniku TSS o ≥50%										
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Ogółem	33 (36,3)	91	6 (7,1)	85	7,49 (2,95; 19,05)	0,29 (0,18; 0,40)	NNT=4 (3; 6)	TAK p≤0,01*
JAKARTA (EMA 2020)			36 (39,6)	91	7 (8,2)	85	7,29 (3,02; 17,59)***	0,31 (0,20; 0,43)	NNT=4 (3; 6)	TAK p≤0,01*
Brak poprawy wyniku TSS										
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Ogółem	14 (15,4)	91	26 (30,6)	85	0,41 (0,20; 0,86)	-0,15 (-0,27; -0,03)	NNT=7 (4; 34)	TAK
Zmniejszenie nasilenia dyskomfortu w jamie brzusznej										
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT z wynikiem TSS >0 na początku badania, dla których dostępna była ocena objawów choroby na początku badania**	33 (40,7)	81	11 (15,4)	71	3,75 (1,72; 8,19)	0,25 (0,12; 0,39)	NNT=4 (3; 9)	TAK
Zmniejszenie nasilenia nocnych potów										
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT z wynikiem TSS >0 na początku badania, dla których dostępna była ocena objawów choroby na początku badania**	42 (58,3)	72	13 (22,0)	59	4,95 (2,29; 10,74)	0,36 (0,21; 0,52)	NNT=3 (2; 5)	TAK
Zmniejszenie nasilenia bólu kości lub mięśni										
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT z wynikiem TSS >0 na początku badania, dla których dostępna była ocena objawów choroby na początku badania**	24 (32,9)	73	9 (13,6)	66	3,10 (1,32; 7,30)	0,19 (0,06; 0,33)	NNT=6 (4; 17)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie nasilenia wczesnego uczucia sytości										
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT z wynikiem TSS >0 na początku badania, dla których dostępna była ocena objawów choroby na początku badania**	38 (50,7)	75	12 (17,9)	67	4,71 (2,18; 10,18)	0,33 (0,18; 0,47)	NNT=4 (3; 6)	TAK
Zmniejszenie nasilenia świądu										
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT z wynikiem TSS >0 na początku badania, dla których dostępna była ocena objawów choroby na początku badania**	26 (38,8)	67	11 (20,4)	54	2,48 (1,09; 5,65)	0,18 (0,03; 0,34)	NNT=6 (3; 34)	TAK
Zmniejszenie nasilenia bólu w lewym podżebrzu										
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Chorzy z populacji ITT z wynikiem TSS >0 na początku badania, dla których dostępna była ocena objawów choroby na początku badania**	29 (42,0)	69	13 (23,6)	55	2,34 (1,07; 5,13)	0,18 (0,02; 0,35)	NNT=6 (3; 50)	TAK

*p-wartość przedstawiona przez autorów badania, zastosowano procedurę kontrolującą wielokrotne porównania statystyczne

**chorych bez wyniku TSS wynoszącego >0 uznano za chorych, u których dokonanie oceny nie było możliwe

***publikacja Mesa 2021 – OR obliczony przez autorów badania 7,0 (95% CI: 2,9; 16,9) p<0,001

3.12.2.2. Czas do zmiany nasilenia objawów

Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi związanej ze zmianą nasilenia objawów choroby wynosiła 11,9 miesiąca w grupie leczonej FED, natomiast w grupie PLC nie została osiągnięta. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 14.
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi związanej ze zmianą nasilenia objawów [tygodnie]

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Ogółem	11,9 (8,0; 20,0)	91	Nie osiągnięto (nie estymowano)	85	2,8 (1,7; 4,7)	TAK p<0,0001

Mediana czasu do definitywnej poprawy objawów wnosila 16,1 tygodnia w grupie leczonej FED i natomiast w grupie PLC nie została osiągnięta. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Mediana czasu do definitywnej poprawy objawów [tygodnie]

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Ogółem	16,1 (12,0; nie estymowano)	91	Nie osiągnięto (nie estymowano)	85	4,2 (2,2; 8,2)	TAK p<0,0001

3.12.2.3. Zmiana nasilenia objawów choroby

Częstość występowania jakiegokolwiek redukcji objawów choroby wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) wynosiła ok. 79% wśród chorych leczonych FED oraz 49% u chorych przydzielonych do grupy PLC. Z kolei zwiększenie wyniku TSS obserwowano u 21,1% chorych z grupy FED oraz u 51% chorych z grupy PLC. W obu przypadkach różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść terapii fedratynibem.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 16.
Częstość występowania zmiany objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
JAKARTA (EMA 2020)	24 tyg.	Zmniejszenie wyniku TSS (procentowa zmiana wyniku <0)	56 (78,9)	71	24 (49,0)	49	3,89 (1,75; 8,65)	0,30 (0,13; 0,47)	NNT=4 (3; 8)	TAK
		Zwiększenie wyniku TSS (procentowa zmiana wyniku >0)	15 (21,1)	71	25 (51,0)	49	0,26 (0,12; 0,57)	-0,30 (-0,47; -0,13)	NNT=4 (3; 8)	TAK

Różnica średnich zmian wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) pomiędzy grupą FED i PLC wyniosła 8,6 pkt i była **istotna statystycznie i klinicznie** na korzyść interwencji badanej. Istotność statystyczna wyniku została potwierdzona innymi metodami analizy danych (ANCOVA i MMRM).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17.
Zmiana wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS)

Badanie (publikacja)	OBS	Analiza	FED		PLC		MD (95% CI)*, Effect size (95%CI)*	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku TSS [pkt]								
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Podstawowa	-8,0 (13,0)	72	0,6 (7,7)	50	-8,6 (b/d) -0,67 (-0,97; -0,36)	TAK p<0,05
		ANCOVA	-6,60 (b/d)	72	-1,37 (b/d)	50	-5,23 (-8,36; -2,10) -0,41 (-0,71; -0,11)	TAK p=0,001
		MMRM	-6,96 (b/d)	72	2,57 (b/d)	50	-9,53 (-13,2; -5,85) -0,74 (-1,05; -0,44)	TAK, p<0,001

*na podstawie informacji zawartych w publikacji *Mesa 2021*

Mając na uwadze poszczególne objawy choroby (dyskomfort w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, ból pod żebrami z lewej strony, pocenie nocne, ból kości i mięśni, uczucie swędzenia) w każdym przypadku terapia FED wiązała się ze zmniejszeniem nasilenia tych objawów w porównaniu z PLC. W przypadku większości objawów różnica średnich pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wskazywała na większy efekt terapeutyczny interwencji badanej.

Tabela poniżej prezentuje dane szczegółowe.

Tabela 18.
Zmiana nasilenia poszczególnych objawów choroby względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	FED		PLC		MD (95% CI) Effect size	IS
		Średnia (SD)*	N**	Średnia (SD)*	N**		
Zmiana nasilenia dyskomfortu w jamie brzusznej							
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	b/d (b/d)	81	b/d (b/d)	71	-1,8 (b/d) -0,70	TAK p<0,05
Zmiana nasilenia wczesnego uczucia sytości							
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	b/d (b/d)	75	b/d (b/d)	67	-1,9 (b/d) -0,73	TAK p<0,05
Zmiana nasilenia bólu w lewym podżebrzu							
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	b/d (b/d)	69	b/d (b/d)	55	-1,5 (b/d) -0,55	TAK p<0,05
Zmiana nasilenia nocnych potów							
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	b/d (b/d)	72	b/d (b/d)	59	-1,8 (b/d) -0,61	TAK p<0,05
Zmiana nasilenia bólu kości lub mięśni							
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	b/d (b/d)	73	b/d (b/d)	66	-0,9 (b/d) -0,33	TAK p<0,05
Zmiana nasilenia świądu							
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	b/d (b/d)	67	b/d (b/d)	54	-0,7 (b/d) -0,29	NIE

*dane przedstawione na wykresie, nie odczytywano wyników, gdyż wiąże się to z ograniczeniami a autorzy podali informację o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, w załączniku 7.2 zamieszczono wykresy z publikacji

**dane o liczebności chorych uzupełniono na podstawie EMA 2020

3.12.3. Ocena zmniejszenia objętości śledziony i/lub nasilenia objawów choroby

3.12.3.1. Zmniejszenie objętości śledziony i/lub nasilenia objawów choroby










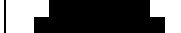
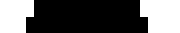


[REDAKTED]

[REDAKTED]

W publikacji *Mesa 2020a* (abstrakt konferencyjny) wskazano natomiast, że wśród chorych, u których dostępny był wynik oceny objętości śledziona i nasilenia objawów choroby zarówno na początku badania, jak i po sześciu cyklach leczenia (okres obserwacji 24 tygodnie) u większości, tj. 76,1% chorych z grupy FED wystąpiła redukcja objętości śledziona lub nasilenia objawów choroby. Odsetek ten w grupie PLC był znacznie mniejszy i wynosił ok. 18%. Różnica pomiędzy grupami była **znamienna statystycznie** na korzyść fedratynibu.

Z kolei u ok. 36% chorych leczonych fedratynibem wystąpiły oba te rodzaje odpowiedzi na leczenie, natomiast w grupie PLC żaden chory nie osiągnął jednocześnie odpowiedzi na leczenie związanej ze zmniejszeniem objętości śledziona i objawów choroby. Różnica pomiędzy grupami na korzyść interwencji badanej była **istotna statystycznie**.

Tabela 19.
Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony i/lub objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby										
										
JAKARTA (Mesa 2020a ab konf)	24 tyg.	Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziony i nasileniem objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia	51 (76,1)	67	8 (17,8)	45	14,74 (5,71; 38,06)	0,58 (0,43; 0,73)	NNT=2 (2; 3)	TAK
Zmniejszenie objętości śledziony i nasilenia objawów choroby										
JAKARTA (Mesa 2020a ab konf)	24 tyg.	Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziony i nasileniem objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia	24 (35,8)	67	0 (0,0)	45	8,24 (3,29; 20,60)	0,36 (0,24; 0,48)	NNT=3 (3; 5)	TAK

3.12.4. Zmiana obciążenia allelem *JAK2 V617F*

W badaniu *JAKARTA* zmiana obciążenia allelem *JAK2 V617F* stanowiła eksploracyjny punkt końcowy. Nie zaobserwowano istotnych zmian w obciążeniu allelem po 24 tygodniach terapii pomiędzy grupami FED i PLC (różnica median -0,4%).

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 20.
Zmiana obciążenia allelem *JAK2 V617F*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Zmiana obciążenia allelem <i>JAK2</i> [%]								
<i>JAKARTA (Pardanani 2015)</i>	24 tyg.	Ogółem	0,4 (-99; 196)	62	0,8 (-77; 115)	59	-0,4 (b/d)	NIE

3.12.5. Ocena jakości życia

3.12.5.1. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiła 0,05 pkt w grupie FED oraz -0,05 pkt w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** i klinicznie wskazując na większą korzyść terapeutyczną FED.

Za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) będącej narzędziem EQ-5D-3L respondenci określali swój stan zdrowia na pionowej skali od 100 punktów na szczycie skali (najlepszy do wyobrażenia stan zdrowia) do 0 punktów na dole (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia). Chorzy stosujący FED po 24 tygodniach leczenia odczuli poprawę swojego zdrowia – wynik w skali EQ-5D-VAS wzrósł średnio o 6,2 pkt, podczas gdy u chorych otrzymujących PLC ocena stanu zdrowia nieco się pogorszyła (średnia zmiana -0,9 pkt). Różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie w ramach analizy podstawowej. Analiza w wykorzystaniem ANCOVA wykazała istotną statystycznie przewagę FED.

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 21.
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		MD (95% CI) Effect size**	IS
			Średnia (SD*)	N	Średnia (SD*)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L użyteczności [pkt]								
JAKARTA (EMA 2020, Mesa 2021)	24 tyg.	Populacja ITT, analiza podstawowa	0,05 (0,22)	95	-0,05 (0,30)	92	0,10 (0,03; 0,17) 0,37 (0,08; 0,66)**	TAK
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Populacja ITT, ANCOVA	0,039 (b/d)	95	-0,04 (b/d)	92	0,079 (b/d) b/d	TAK p=0,008
Zmiana wyniku na skali EQ-5D-3L-VAS [pkt]								
JAKARTA (EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	6,2 (21,75)	91	-0,9 (33,74)	88	7,10 (-0,94; 15,14)	NIE
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	Populacja ITT, ANCOVA	5,94 (b/d)	91	-0,65 (b/d)	88	6,59 (b/d) (b/d)	TAK p=0,035

*obliczenia samodzielne na podstawie podanego w dokumencie EMA 2020 przedziału ufności

**wartość podana przez autorów publikacji Mesa 2021

Chorzy leczeni fedratynibem w porównaniu z placebo częściej osiągnęli poprawę wyniku kwestionariusza EQ-5D w domenie mobilności (12,6% vs 4,3%), w domenie codziennych czynności (11,6% vs 5,4%) oraz w domenie bólu/odczuwanego dyskomfortu (14,7% vs 3,2%). Różnica pomiędzy grupami w przypadku domenach mobilności oraz bólu/dyskomfortu była **istotna statystycznie** na korzyść terapii fedratynibem.

Istotną klinicznie poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności odnotowywano częściej wśród chorych stosujących FED (23,2% chorych) niż u chorych stosujących PLC (6,5% chorych). Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie** na korzyść FED. W przypadku odsetka chorych osiągających istotną klinicznie poprawę wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L-VAS nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 22.
Częstość występowania poprawy w wynikach kwestionariusza EQ-5D

Badanie (publikacja)	OBS	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D w zakresie mobilności									
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	12 (12,6)	95	4 (4,3)	92	3,18 (0,99; 10,25)	0,08 (0,004; 0,16)	13 (7; 250)	TAK
Poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D w zakresie codziennych czynności									
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	11 (11,6)	95	5 (5,4)	92	2,28 (0,76; 6,84)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE
Poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D w zakresie bólu/dyskomfortu									
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	14 (14,7)	95	3 (3,2)	92	5,13 (1,42; 18,49)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK
Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L użyteczności									
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	22 (23,2)	95	6 (6,5)	92	5,12 (1,81; 14,48)*	n/o	n/o	TAK p=0,002
Istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L-VAS									
JAKARTA (Mesa 2021)	24 tyg.	27 (30,0)	91	17 (19,3)	88	1,80 (0,85; 3,78)	n/o	n/o	NIE p=0,112

*wartość obliczona przez autorów badania

3.12.6. Ocena korzystania z usług opieki zdrowotnej

3.12.6.1. Roczny wskaźnik hospitalizacji lub wizyt na pogotowiu

Po 24 tygodniach leczenia odnotowano istotny statystycznie spadek rocznego wskaźnika hospitalizacji (o -0,58 zdarzeń/pacjentolata) oraz wizyt na pogotowiu (o -0,35 zdarzeń/pacjentolata) u chorych leczonych fedratynibem w porównaniu z grupą placebo. Uzyskane wyniki sugerują znaczną redukcję kosztów bezpośrednich związanych z chorobą w grupie FED.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 23.
Roczny wskaźnik korzystania z usług opieki zdrowotnej

Badanie (publikacja)	OBS	FED		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Wskaźnik (SD)	N	Wskaźnik (SD)	N		
Roczny wskaźnik hospitalizacji [zdarzenia/pacjentolata]							
<i>JAKARTA (Mesa 2020 ab konf)</i>	24 tyg.	0,47 (0,67)	96	1,05 (0,17)	96	-0,58 (-0,72; -0,44)	TAK p=0,04
Roczny wskaźnik wizyt na pogotowiu [zdarzenia/pacjentolata]							
<i>JAKARTA (Mesa 2020 ab konf)</i>	24 tyg.	0,12 (0,32)	96	0,47 (1,07)	96	-0,35 (-0,57; -0,13)	TAK p=0,04

*na podstawie informacji przedstawionych przez autorów badania

3.12.6.2. Częstość występowania konieczności hospitalizacji lub wizyty na pogotowiu

Wśród chorych leczonych FED rzadziej występowała konieczność hospitalizacji (u ok. 22% chorych) niż u chorych stosujących PLC (u 26% chorych) oraz konieczność odbycia wizyty na pogotowiu (odpowiednio 9,4% chorych vs 14,6% chorych). Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 24.

Częstość występowania konieczności ≥ 1 hospitalizacji lub ≥ 1 wizyty na pogotowiu

Badanie (publikacja)	OBS	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)*	N	n (%)*	N			
Wystąpienie konieczności ≥ 1 hospitalizacji								
JAKARTA (Mesa 2020 ab konf)	24 tyg.	21 (21,9)	96	25 (26,0)	96	0,80 (0,41; 1,55)	-0,04 (-0,16; 0,08)	NIE p=0,61
Wystąpienie konieczności ≥ 1 wizyty na pogotowiu								
JAKARTA (Mesa 2020 ab konf)	24 tyg.	9 (9,4)	96	14 (14,6)	96	0,61 (0,25; 1,48)	-0,05 (-0,14; 0,04)	NIE p=0,37

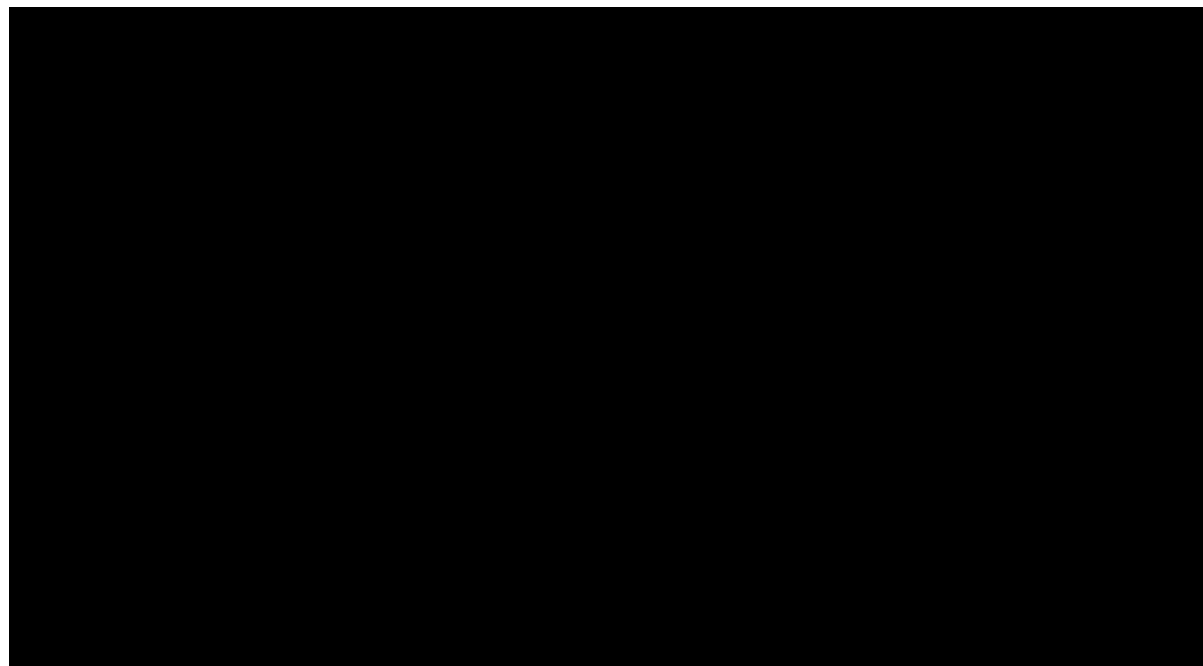
*liczbę n chorych obliczono na podstawie odsetka przedstawionego przez autorów badania

3.12.7. Czas przeżycia całkowitego

W momencie przygotowywania raporty HTA w opublikowanych źródłach danych nie były dostępne informacje odnośnie czasu przeżycia całkowitego. Od Wnioskodawcy otrzymano jednak niepublikowane dane obrazujące czas przeżycia za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, jak również dane w zakresie częstości występowania rocznego i dwuletniego przeżycia.



Dane te przedstawiono na poniższym rysunku.



Aktualnie dostępne są już dane konferencyjne, w których oprócz krzywej dla przeżycia całkowitego dostępne są również wartości HR z 95% CI.

Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Należy jednak zwrócić uwagę, że 74% chorych z grupy PLC zmieniło terapię na FED po 24 tygodniach. Ponadto należy pamiętać, że w listopadzie 2013 roku miało miejsce czasowe

wstrzymanie badań, jednak wszyscy chorzy uczestniczący w badaniach przerwali terapię (dane 72% chorych zostały ocenzurowane ze względu na wstrzymanie badań).

Analiza danych z krzywych wskazuje, że po 24 tygodniach pomimo zmiany terapii z PLC na FED, pozostają one rozdzielone, co świadczy o korzyści z wczesnego rozpoczynania terapii FED.

Tabela 25.
Czas przeżycia całkowitego

Badanie (publikacja)	OBS [Mediana]	Populacja	FED		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
JAKARTA (Harrison 2021_ab)	FED: 19,3 mies. PLC: 18,8 mies.	Ogółem	Nie osiągnięta (23,7; nie osiągnięta)	96	Nie osiągnięta (22,7; nie osiągnięta)	96	0,57 (0,30; 1,10)	NIE p=0,094

W publikacji *Harrison 2021_ab* dostępne są również dane dla 18-miesięcznego czasu przeżycia całkowitego, które w grupie FED wynosił 87% a w grupie PLC 80%.

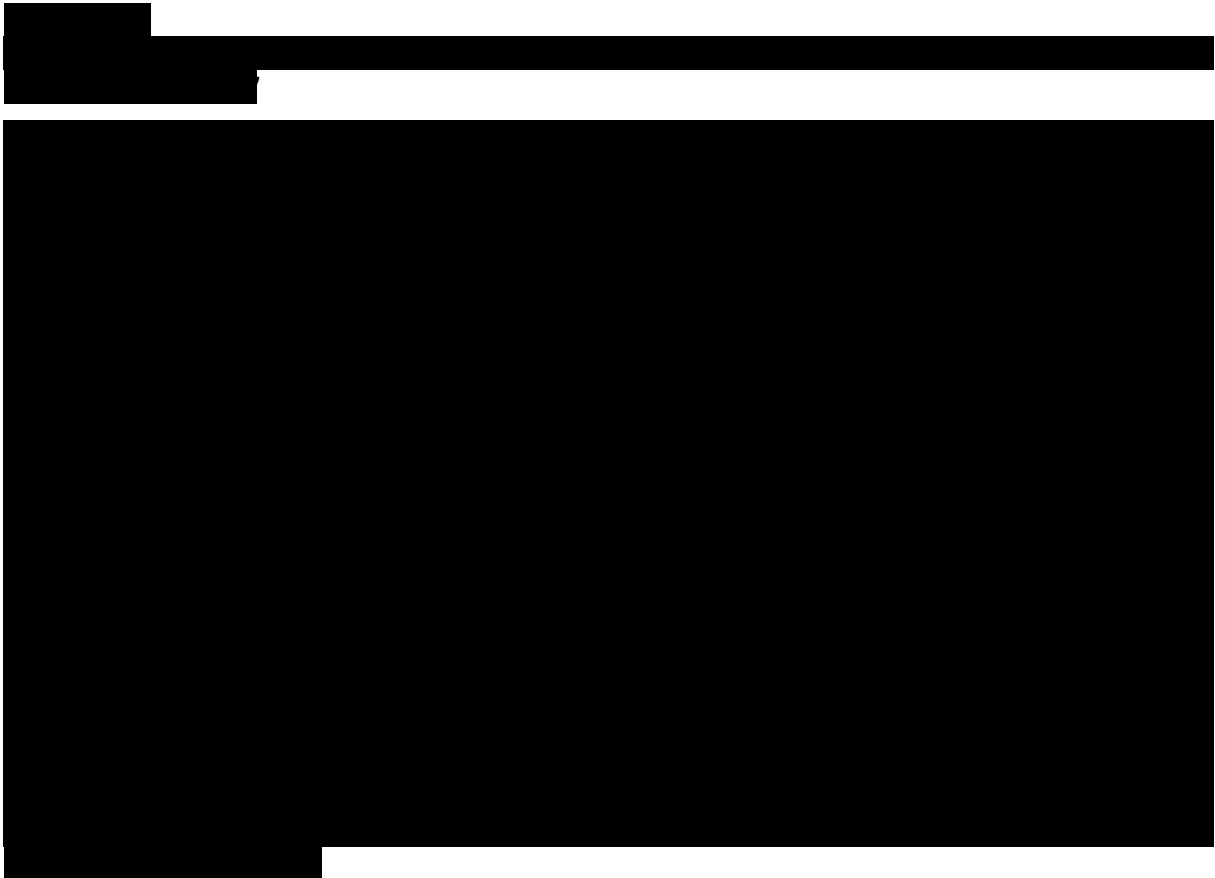
3.12.8. Czas do przerwania terapii

W opublikowanych źródłach danych nie były dostępne informacje odnośnie czasu do dyskontynuacji terapii. Od Wnioskodawcy otrzymano jednak niepublikowane dane.

[Redacted text]

Szczegółowe dane zamieszczono na rysunkach poniżej.

[Redacted text]



3.12.9. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W prezentacji *Harrison 2021_ab* uwzględniono również niepublikowane wcześniej dane dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była o 5,7 miesiąca dłuższa niż w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

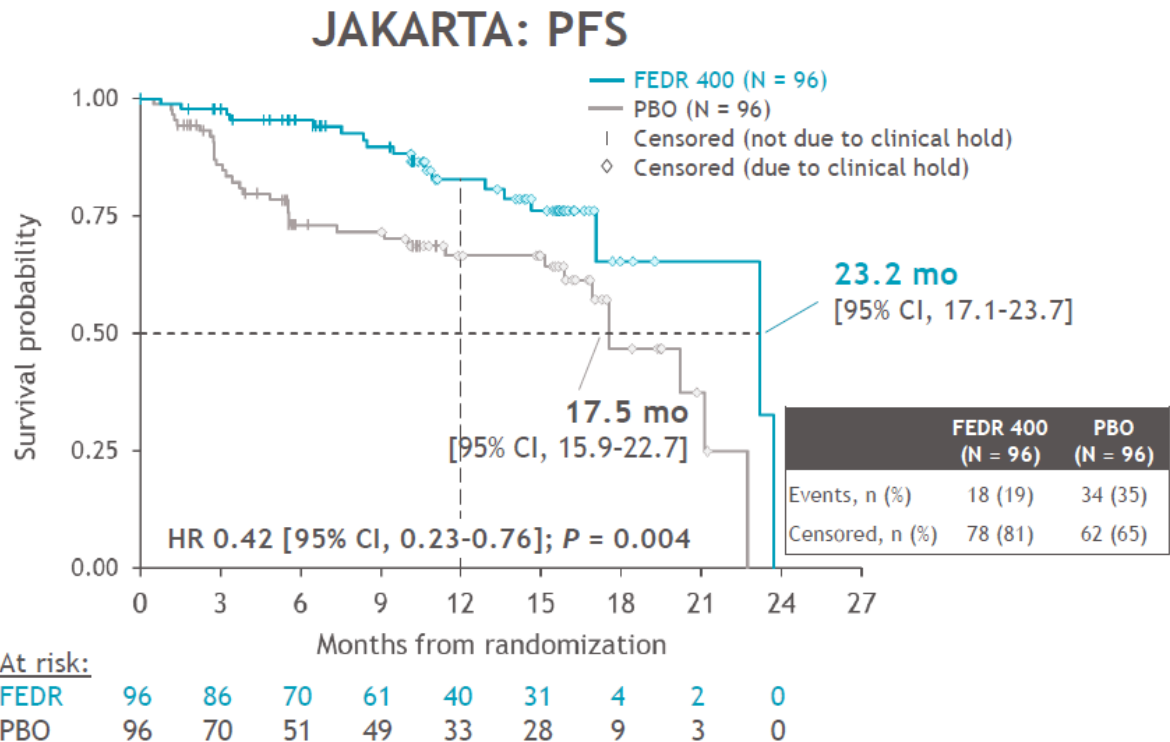
Czas rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 83% w grupie stosującej FED oraz 67% w grupie PLC.

W momencie zatrzymania badania 42% było nadal obserwowanych.

Tabela 26.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Badanie (publikacja)	OBS [Mediana]	Populacja	FED		PLC		HR (95% CI)	IS
			Mediana (95% CI)	N	Mediana (95% CI)	N		
JAKARTA (<i>Harrison 2021_ab</i>)	FED: 10,6 mies. PLC: 9,1 mies.	Ogółem	23,2 (17,1; 23,7)	96	17,5 (15,9; 22,7)	96	0,42 (0,23; 0,76)	TAK p=0,004

Rysunek 6.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby



Źródło: Harrison 2021_ab

3.13. Ocena skuteczności FED na podstawie badania jednoramiennego w populacji chorych leczonych wcześniej RUX

Ocena skuteczności fedratynibu u chorych na mielofibrozę leczonych wcześniej ruksolitynibem możliwa była na podstawie jednoramiennego badania JAKARTA-2 (publikacje Harrison 2017, Harrison 2020a, dokument EMA 2020 oraz abstrakty konferencyjne Harrison 2019b, Harrison 2019d, Mesa 2020a, Harrison 2021, Harrison 2021_ab oraz danych od Wnioskodawcy), względem następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie objętości śledziona, w tym:
 - odsetek chorych ze zmniejszeniem objętości śledziona;

- zmiana objętości śledziona;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie związanej ze zmniejszeniem objętości śledziona;
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby, w tym:
 - odsetek chorych ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby;
 - zmiana nasilenia objawów choroby;
- jakość życia, w tym:
 - poprawa wyniku formularza PGIC;
 - poprawa wyniku kwestionariusza QLQ-C30;
- czas przeżycia całkowitego;
- czasu przeżycia wolnego od progresji choroby;
- czas do przerwania terapii.

Populację wnioskowaną w niniejszej analizie stanowią chorzy na mielofibrozę z grupy ryzyka pośredniego-2 oraz wysokiego wg IPSS/DIPSS. W badaniu *JAKARTA-2* uczestniczyli również chorzy z grupy ryzyka pośredniego-1, jednakże odsetek tych chorych był niewielki (ok. 16%). W związku z powyższym w analizie uwzględniono również niepublikowane dane od Wnioskodawcy, pozwalające na ocenę odpowiedzi na leczenie z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego.

W publikacji *Harrison 2017* oraz dokumencie *EMA 2020* w przypadku odpowiedzi na leczenie związanej ze zmniejszeniem rozmiaru śledziona z powodu wcześniejszego zakończenia badania przedstawiono wyniki dla populacji zgodnej z protokołem badania (PP, ang. *per protocol*), tj. dla chorych leczonych FED, dla których dostępna była wartość z początku badania oraz co najmniej jeden pomiar objętości śledziona wykonany po rozpoczęciu leczenia. Ponadto w analizie zastosowano metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (LOCF, ang. *Last Observation Carried Forward*), co oznacza, że dane po 12 tygodniach terapii (3 cykle leczenia) imputowano w miejsce brakujących danych dla 24 tygodni leczenia, z wyjątkiem chorych, którzy zakończyli leczenie przed upływem 6 cykli leczenia FED z powodu progresji choroby.

W publikacjach *Harrison 2020a* oraz *EMA 2020* zaprezentowano zaktualizowaną analizę wyników badania *JAKARTA-2* o populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention to treat*) kohortę chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny oraz kohortę analizy wrażliwości. Populacja ITT stanowiła populację wszystkich chorych włączonych do badania *JAKARTA-2* (dla części punktów końcowych, dane były prezentowane dla mniejszej liczby

chorych, tj. tych dla których możliwe było dokonanie oceny umożliwiającej analizę danych dla określonego punktu końcowego). Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny zawierała podgrupę chorych spełniających nowe, bardziej kategoryczne w porównaniu z oryginalną analizą (tj. przedstawioną w publikacji *Harrison 2017*) kryteria oceny nawrotu choroby, oporności (na podstawie pomiaru objętości lub rozmiaru śledziony) lub nietolerancji terapii RUX. Kohorta analizy wrażliwości stanowiła podgrupę chorych z kohorty z rygorystycznymi kryteriami oceny, na których wyniki wczesne zakończenie badania wpłynęło w najmniejszym stopniu, tzn. chorych, którzy stosowali FED przez sześć kolejnych cykli leczenia lub przerwali leczenie FED przed upływem 24. tygodnia badania z innych powodów niż zakończenie badania przez sponsora. Według dokumentu *EMA 2020* mając na względzie metodykę badania (badanie jednoramienne) oraz dodatkową niepewność wyników z powodu brakujących danych wskutek wcześniejszego zakończenia badania przez sponsora, najbardziej konserwatywnym podejściem analizy jest jej oparcie o wyniki chorych z populacji ITT bez zastosowania metody LOCF (tj. gdzie brak danych z jakiegokolwiek powodu uznawano za brak odpowiedzi na leczenie).

Na podstawie badania *JAKARTA-2* maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było przedstawienie oceny skuteczności FED w populacji chorych leczonych wcześniej RUX wynosił 24 tygodnie, co odpowiadało sześciu kolejnym cyklom leczenia trwających po 28 dni. Chorzy stosowali fedratynib w dawce 400 mg raz dziennie. Dozwolone było także dostosowanie dawki o 100 mg/dziennie – dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności¹¹). Zalecaną dawką w Charakterystyce Produktu Leczniczego Inrebic® jest 400 mg/dobę fedratynibu, jednakże dopuszczona jest także możliwość zmniejszenia dawki do 200 mg/dobę w razie konieczności.

Szczegółowe wyniki znajdują się w podrozdziałach poniżej.

¹¹ Dostępne są jednak również dane dla podgrup, gdzie w przypadku uzyskania odpowiedzi, w trakcie stosowania dawki 600 mg, chory nie był wliczany do grupy uzyskującej odpowiedź

3.13.1. Ocena zmniejszenia objętości śledziony

3.13.1.1. Zmniejszenie objętości śledziony

Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony (tj. o co najmniej 35% objętości tego narządu względem wartości początkowych) ocenianej centralnie po 24 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania JAKARTA-2.

Tak definiowane zmniejszenie objętości śledziony raportowano ogółem u ok. 31% chorych z populacji ITT bez zastosowania metody LOCF oraz u ok. 41% chorych z populacji ITT z zastosowaniem metody LOCF. W przypadku kohorty chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny niepowodzenia terapii ruksolitynibem ogółem odpowiedź na leczenie uzyskało 30,4% chorych, a w kohorcie analizy wrażliwości 36,4% chorych.



Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy w podgrupach zamieszczono w załączniku 7.2.

Tabela 27.
Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Zmniejszenie objętości śledziony ≥ 35%				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT bez LOCF	30 (30,9)	97
JAKARTA-2 (EMA 2020)		Populacja ITT z LOCF	40 (41,2)	97
		Chorzy, którzy otrzymywali wyłącznie dawkę 400 mg FED*	22 (22,7)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny bez LOCF	24 (30,4)	79
		Kohorta analizy wrażliwości bez LOCF	24 (36,4)	66

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*chorych, którzy wymagali zwiększenia dawki FED uznawano za chorych bez odpowiedzi na leczenie

3.13.1.2. Zmiana objętości śledziona

Częstość zmniejszenia rozmiaru śledziona o 50% na podstawie badania palpacyjnego stanowiła jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania *JAKARTA-2*. Wystąpienie tego punktu końcowego raportowano u 30,9% chorych z populacji ITT, u 30,4% chorych z kohorty chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny niepowodzenia terapii RUX oraz u 36,4% chorych z kohorty analizy wrażliwości.

Dane szczegółowe prezentuje tabela poniżej.

Tabela 28.

Częstość zmniejszenia rozmiaru śledziona o $\geq 50\%$ w badaniu palpacyjnym

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Zmniejszenie rozmiaru śledziona o $\geq 50\%$ w badaniu palpacyjnym				
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2017)</i>		Populacja ITT	30 (30,9)	97
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a)</i>	24 tyg.	Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	24 (30,4)	79
		Kohorta analizy wrażliwości	24 (36,4)	66

Wśród chorych z populacji ITT, dla których dysponowano wynikami oceny objętości śledziona na początku badania oraz na koniec szóstego cyklu leczenia fedratynibem (po 24 tygodniach terapii) niemal wszyscy chorzy (98%) uzyskali zmniejszenie objętości śledziona w jakimkolwiek stopniu. W kohorcie analizy wrażliwości jakiejkolwiek zmniejszenie objętości śledziona raportowano u wszystkich chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Częstość zmniejszania objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Zmniejszenie objętości śledziony				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	50 (98,0)	51
		Kohorta analizy wrażliwości	41 (100,0)	41

Mediana zmiany objętości śledziony względem wartości początkowych była zbliżona w każdym z analizowanych wariantów populacji chorych i wynosiła od -34% do -38%.

Dane szczegółowe znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Zmiana objętości śledziony względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			Mediana (zakres)	N
Zmiana objętości śledziony względem wartości początkowych				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT bez LOCF	-38 (-73; 115)	51
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-37 (-73; -6)	b/d
		Kohorta analizy wrażliwości	-37 (-73; -6)	b/d
JAKARTA-2 (EMA 2020)		Populacja PP bez LOCF	-38 (-73; 115)	51
		Populacja PP z LOCF	-34 (-73; 115)	82

3.13.1.3. Czas trwania utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony

Wśród chorych, u których nastąpiło zmniejszenie objętości śledziony w jakimkolwiek punkcie czasowym badania, estymowana mediana czasu trwania tego rodzaju odpowiedzi nie została osiągnięta.

Szczegółowe dane prezentuje poniższa tabela.

Tabela 31.
Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona

Badanie (publikacja)	Zakres OBS	Populacja	FED	
			Mediana (95% CI)	N
Czas trwania odpowiedzi na leczenie związanej ze zmniejszeniem objętości śledziona [miesiące]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	0-13,4 mies.	Populacja ITT	Nie osiągnięto (7,2; nie osiągnięto)	47
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	Nie osiągnięto (7,2; nie osiągnięto)	41
		Kohorta analizy wrażliwości	Nie osiągnięto (7,2; nie osiągnięto)	34

W publikacji *Harrison 2020a* podano informację, że tylko u 25% chorych z odpowiedzią na leczenie z populacji ITT odpowiedź ta trwała krócej niż 9,4 miesiące.

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania mediany czasu utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona krótszej niż 9,4 miesiące

Badanie (publikacja)	Zakres OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Mediana czasu utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona krótsza niż 9,4 miesiące				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	0-13,4 mies.	Populacja ITT	12* (25,5)	47

*liczbę chorych n dopasowano na podstawie odsetka podanego przez autorów publikacji

3.13.2. Ocena zmniejszenia objawów choroby

3.13.2.1. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby definiowane jako poprawa TSS o co najmniej 50%, zostało odnotowane ogółem u 26,7% chorych z populacji ITT. Podobny odsetek chorych z odpowiedzią raportowano w kohorcie chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny (27% chorych) oraz w kohorcie analizy wrażliwości (u ok. 32% chorych).

W populacji PP ogółem odpowiedź na leczenie raportowano u 25,6% chorych.



W publikacji *Harrison 2021* wskazano ponadto, że trwałą odpowiedź, definiowaną jako TSS o $\geq 50\%$ uzyskana w co najmniej 2 punktach pomiaru po rozpoczęciu terapii osiągnięto u 38% chorych. Z kolei definitywną poprawę objawów definiowaną jako taką, która została osiągnięta w co najmniej 2 kolejnych pomiarach wykazano u około 40% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki analizy w podgrupach zamieszczono w załączniku 7.2.

Tabela 33.
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o $\geq 50\%$)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Zmniejszenie wyniku TSS o $\geq 50\%$				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020, Harrison 2019b ab konf)	24 tyg.	Populacja ITT	24 (26,7)	90
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	20 (27,0)	74
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)		Kohorta analizy wrażliwości	20 (32,3)	62
JAKARTA-2 (EMA 2020)		Populacja analizy nasilenia objawów choroby (MFSAF)	28 (31,1)	90
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Chorzy, którzy otrzymywali wyłącznie dawkę 400 mg FED***	20 (21,5)	93
		Populacja PP**	23 (25,6)	90

**zastosowano metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. *Last Observation Carried Forward*, LOCF)

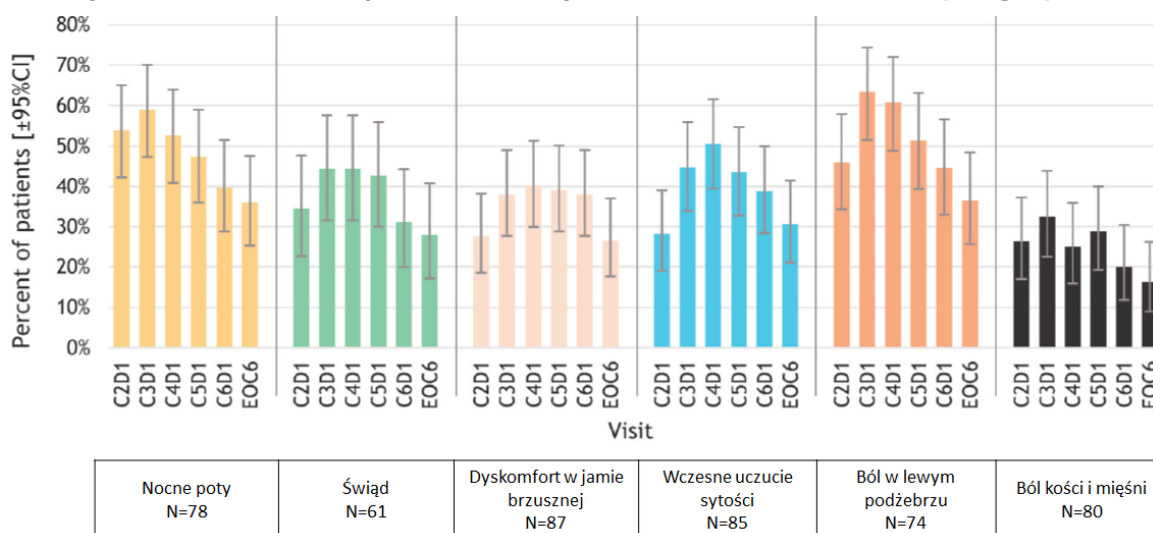
***chorych, którzy wymagali zwiększenia dawki FED uznawano za chorych bez odpowiedzi na leczenie

Wyniki dla zmniejszenia nasilenia objawów choroby definiowanego jako poprawa TSS o co najmniej 50%, analizowano również w podgrupach. Wynik taki osiągnięto po 24 tygodniach u 36% chorych w podskalach dotyczących bólu w lewym podżebrzu i nocnych potów, 31% w

zakresie wczesnego uczucia sytości, 28% w zakresie świądu, 26% dla bólu w podbrzuszu oraz 16% w przypadku bólu mięśni i kości.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 7.
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o $\geq 50\%$) – analiza w podgrupach



3.13.2.1. Czas do co najmniej 50% zmiany nasilenia objawów

Mediana czasu do co najmniej 50% poprawy TSS wynosiła 20 tygodni.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane.

Tabela 34.
Mediana czasu uzyskania TSS $\geq 50\%$ [tygodnie]

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			Mediana (95% CI)	N
JAKARTA-2 (Harrison 2021)	24 tyg.	Populacja ITT	20 (12; 24)	90

3.13.2.2. Zmiana nasilenia objawów choroby

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby w jakimkolwiek stopniu raportowano u większości chorych stosujących terapię FED, tj. u około 82% chorych.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 35.
Częstość zmniejszania się nasilenia objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	42 (82,4)	51

Mediana procentowej zmiany ogólnego wyniku wskaźnika objawów (TSS) wynosiła około -44%. Mając na uwadze poszczególne objawy choroby w przypadku większości objawów mediana procentowej redukcji nasilenia objawów wynosiła ponad 40%. Najwyższy efekt terapeutyczny zaobserwowano w przypadku zmiany nasilenia bólu w lewym podżebrzu (mediana procentowej zmiany około 83%), a najmniejszy w przypadku zmiany nasilenia bólu kości lub mięśni (mediana procentowej zmiany około 22%).

Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 36.
Zmiana nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych [%]

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			Mediana (zakres)	N*
Zmiana wyniku TSS [%]				
JAKARTA-2 (EMA 2020)	24 tyg.	Populacja analizy nasilenia objawów choroby (MFSAF)	-44,33 (b/d)	51
Zmiana nasilenia nocnych potów [%]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	-75,95 (-100; 200)	42
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-67 (-100; 200)	36
Zmiana nasilenia świądu [%]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	-44,12 (-100; 467)	35
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-44 (-100; 467)	31
Zmiana nasilenia dyskomfortu w jamie brzusznej [%]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	-46,18 (-100; 650)	48
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-46 (-100; 650)	42

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			Mediana (zakres)	N*
Zmiana nasilenia wczesnego uczucia sytości [%]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	-51,30 (-100; 1800)	46
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-51 (-100; 1800)	39
Zmiana nasilenia bólu w lewym podżebrzu [%]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	-83,33 (-100; 600)	41
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-83 (-100; 100)	35
Zmiana nasilenia bólu kości lub mięśni [%]				
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT	-22,22 (-100; 1443)	45
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	-20 (-100; 1443)	38

*chorzy z wynikiem równym 0 na początku badania nie byli uwzględnieni w analizie (zmiana nasilenia objawów niemożliwa do oceny)

W przypadku średniej zmiany wyniku TSS o 8,3 punktu (effect size: -0,68 pkt) **objawów redukcja ich nasilenia odnotowana podczas terapii fedratynibem po 24 tygodniach była istotna statystycznie (p<0,001) i klinicznie.**

W przypadku wyników w podskalach, dla każdej z nich zmiana była istotna statystycznie (p<0,05), a dodatkowo dla **wczesnego uczucia sytości, nocnych potów i bólu w lewym podżebrzu była ona istotna klinicznie.**

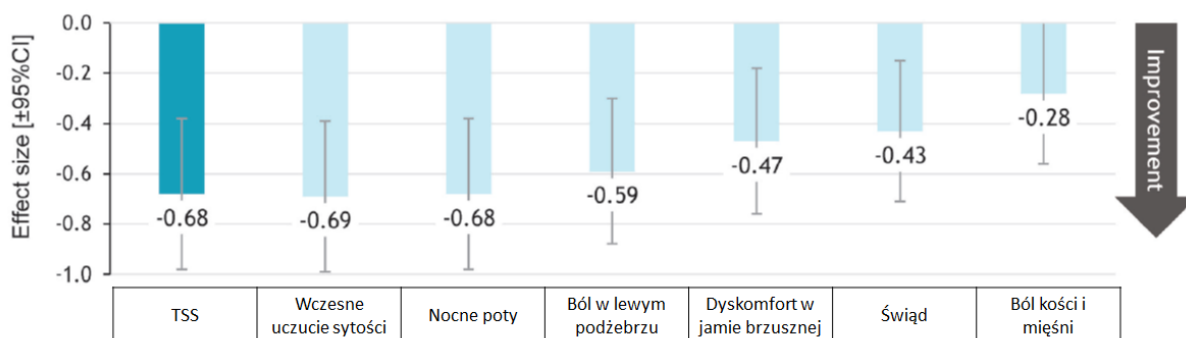
Wynik ogółem przedstawiono w tabeli poniżej natomiast wyniki dla poszczególnych podskal na wykresie.

Tabela 37.
Zmiana nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych [pkt]

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			Średnia (SE) Effect size (95% CI)	N
Zmiana wyniku TSS [pkt]				
JAKARTA-2 (Harrison 2021)	24 tyg.	Populacja analizy nasilenia objawów choroby (MFSAF) - dostępne wyniki na początku badania i po 24 tyg.	-8,3 (1,3) -0,68 (-0,98; -0,38)	51

*chorzy z wynikiem równym 0 na początku badania nie byli uwzględnieni w analizie (zmiana nasilenia objawów niemożliwa do oceny)

Rysunek 8.
Zmiana nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych – wyniki w podskalach



Źródło: Harrison 2021

3.13.3. Ocena zmniejszenia objętości śledziony i/lub nasilenia objawów choroby

3.13.3.1. Zmniejszenie objętości śledziony i/lub nasilenia objawów choroby

[Redacted text block]

Z kolei w abstrakcie konferencyjnym *Mesa 2020a* wykazano, że większość chorych (81%) z wykonaną oceną objętości śledziony i nasilenia objawów na początku badania oraz po sześciu cyklach leczenia osiągnęła odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby. U ok. 24% chorych odnotowano wystąpienie obu tych rodzajów odpowiedzi na leczenie.

Tabela przedstawiona poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 38.
Zmniejszenie objętości śledziona i/lub objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			n (%)	N
Zmniejszenie objętości śledziona lub nasilenia objawów choroby				
JAKARTA-2 (Mesa 2020a ab konf)		Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziona i nasilenia objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia	34 (81,0)	42
Zmniejszenie objętości śledziona i nasilenia objawów choroby				
JAKARTA-2 (Mesa 2020a ab konf)	24 tyg.	Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziona i nasilenia objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia	10 (23,8)	42

3.13.4. Ocena jakości życia

3.13.4.1. Poprawa wyniku formularza PGIC

W badaniu JAKARTA-2 u ponad 80% chorych odnotowano poprawę w zakresie wyniku formularza oceny ogólnego odczucia zmiany, w każdym z punktów pomiaru. Formularz ten umożliwia określenie indywidualnie postrzeganej ciężkości objawów klinicznych oraz dostarcza ogólne pojęcie o tym, czy chory odnosi korzyści z leczenia.

W przypadku oceny po 24 tygodniach terapii poprawę uzyskano u 84% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 39.
Wyniki formularza oceny ogólnego odczucia zmiany (PGIC)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Ocena	FED	
				n (%)	N*
Poprawa wyniku formularza PGIC					
JAKARTA-2 (Harrison 2021)	24 tyg.	Dostępne wyniki po 24 tygodniach	Poprawa	37 (84,1)	44
			Brak zmiany	5 (11,4)	44
			Pogorszenie	2 (4,5)	44

3.13.4.2. Poprawa wyniku kwestionariusza QLQ-C30

W publikacji *Harrison 2021* analizowano zmianę wyników w skali QLQ-30. Dla 24 tygodniowego okresu obserwacji średnia zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia była istotna statystycznie ($p < 0,01$) w trakcie wszystkich wizyt. **Co więcej podczas wszystkich wizyt zmiana ta była istotna klinicznie (poprawa o co najmniej 10 punktów).**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Średnia zmiana wyniku w skali QLQ-30 – ogólna ocena stanu zdrowia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED	
			Średnia (SE) Effect size (95% CI)	N
Zmiana wyniku QLQ-30 – ogólna ocena stanu zdrowia [pkt]				
JAKARTA-2 (Harrison 2021)	24 tyg.	Dostępna ocena początkowa i po 24 tyg.	11,1 (3,1) 0,49 (0,20; 0,79)	48

Analiza wyników dla większości analizowanych domen również wykazała istotną klinicznie (lub bliską istotności klinicznej) poprawę, po 24 tygodniach terapii tj. dla domen funkcjonalnych: funkcjonowanie fizycznie +10,8 punktu, funkcjonowanie społeczne +9,4 punktu, pełnienie ról +9,2 punktu, a dla domen dotyczących objawów: utrata apetytu -20,4 punktu, bezsenność -18,1 punktu, zmęczenie -14,5 punktu, duszność -13,2 punktu, ból -10,9 punktu. Z kolei w przypadku domeny nudności i wymioty odnotowano istotne klinicznie pogorszenie wyniku (+10,2 punktu).

W publikacji *Harrison 2021* analizowano również wyniki kwestionariusza QLQ-30, wyrażone jako odsetek chorych uzyskujących istotną klinicznie poprawę lub pogorszenie wyniku. Jako zmiana istotna klinicznie rozumiana jest poprawa lub pogorszenie wyniku o co najmniej 10 punktów.

Dla oceny po 24 tygodniach wykazano, że u 44% chorych wykazano istotną klinicznie poprawę ogólnej oceny stanu zdrowia, u 40% nie odnotowano istotnej zmiany, natomiast u 17% chorych nastąpiło istotne klinicznie pogorszenie.

Analiza funkcjonalnych domen kwestionariusza wykazała istotną klinicznie poprawę u 29% do 53% chorych w zależności od ocenianej domeny. Najwyższe wyniki uzyskano w domenach:

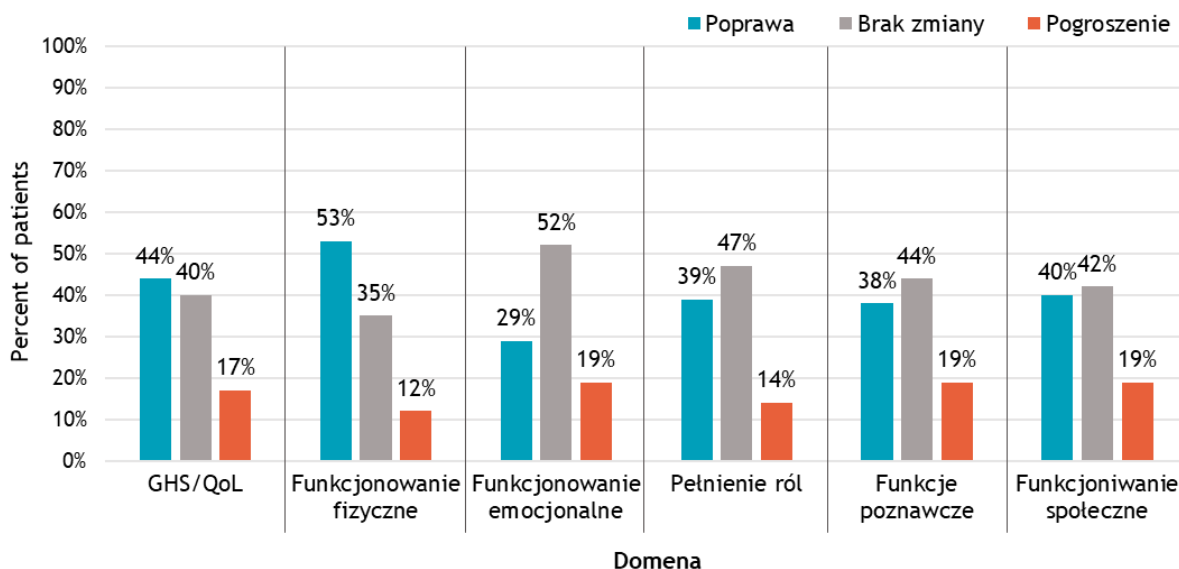
funkcjonowanie fizyczne (53%) i funkcjonowanie społeczne (40%), natomiast najniższy wynik w domenie funkcjonowanie emocjonalne (29%).

Z kolei w przypadku domen dotyczących objawów, istotną klinicznie poprawę uzyskano u 67% chorych w zakresie zmęczenia, 49% chorych w odniesieniu do utraty apetytu oraz odpowiednio 47% i 42% chorych dla bólu i bezsenności.

Istotne klinicznie pogorszenie wyników odnotowano u mniej niż 20% chorych we wszystkich domenach dotyczących funkcjonowania chorego oraz większości domen dotyczących objawów (z wyjątkiem domen: nudności/wymioty, zaparcia, biegunka).

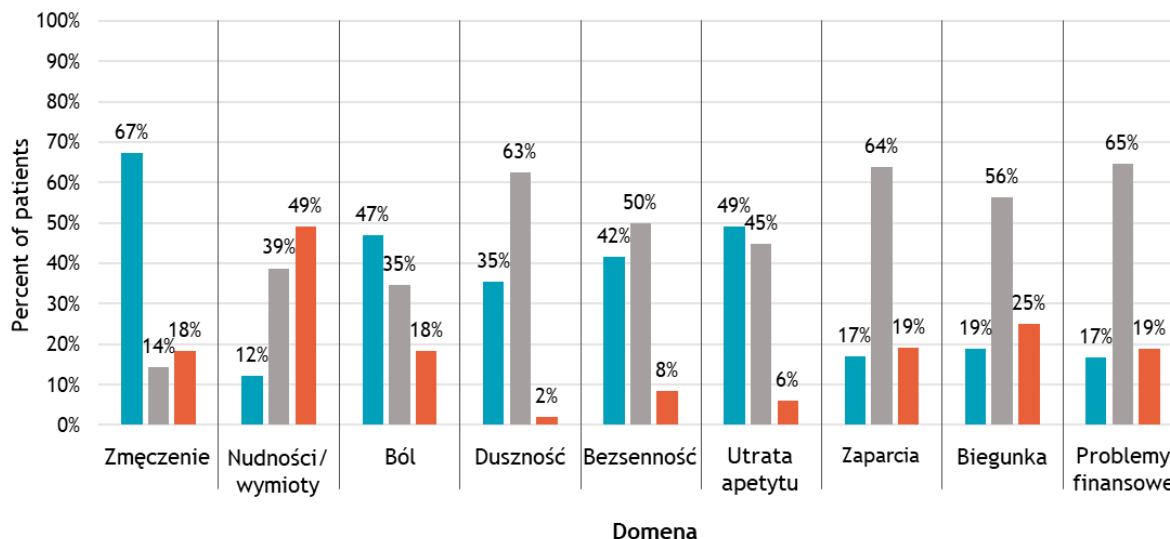
Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunkach poniżej.

Rysunek 9.
Istotnie klinicznie (≥ 10 punktów) zmiany wyniku w domenach kwestionariusza QLQ-C30 (cz.1)



Źródło: Harrison 2021

Rysunek 10.
Istotnie klinicznie (≥ 10 punktów) zmiany wyniku w domenach kwestionariusza QLQ-C30 (cz.2)



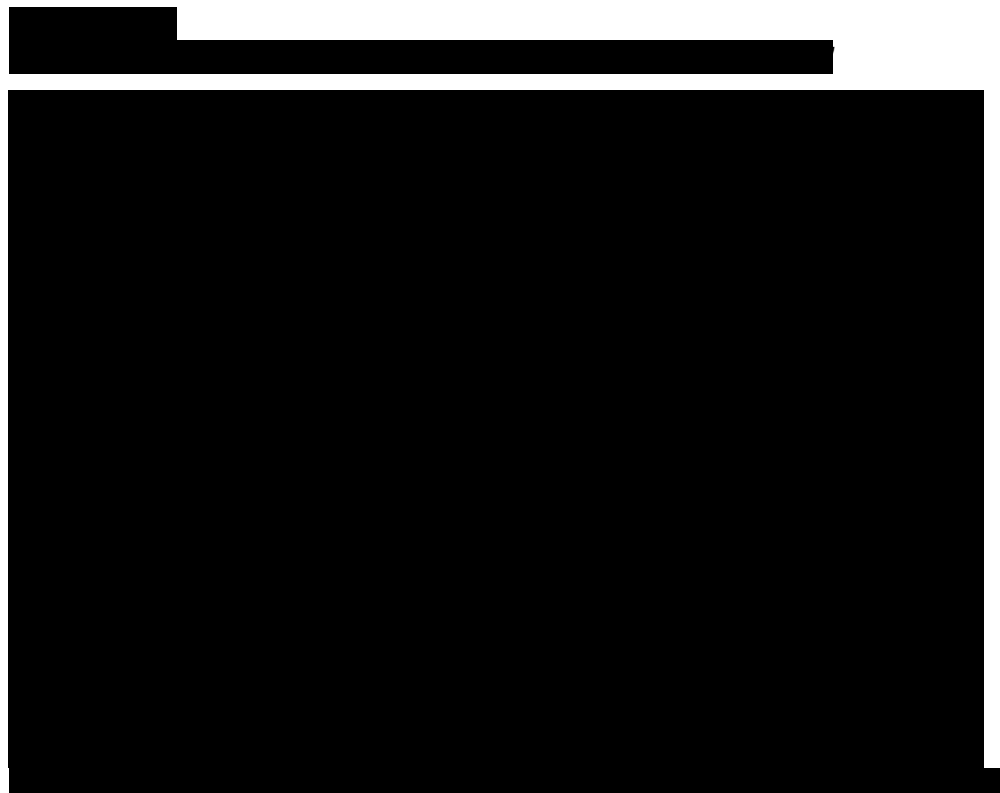
Źródło: Harrison 2021

3.13.5. Czas przeżycia całkowitego

W czasie przygotowywania raportu HTA w opublikowanych źródłach danych nie były dostępne informacje odnośnie czasu przeżycia całkowitego. Od Wnioskodawcy otrzymano jednak niepublikowane dane obrazujące czas przeżycia za pomocą krzywej Kaplana-Meiera.



Szczegółowe dane zamieszczono na rysunku poniżej.



Aktualnie dostępne są już wyniki z prezentacji konferencyjnej (*Harrison 2021_ab*), w której uwzględniono również dodatkowe wyniki dla czasu przeżycia całkowitego.

Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 17,1 miesiąca; nie osiągnięta). Częstość rocznego przeżycia wynosiła 84% a 18-miesięcznego przeżycia 67%. Dane 81% chorych zostały ocenzone ze względu na wstrzymanie badania. Mediana okresu obserwacji wyniosła 10,8 miesiąca.

3.13.6. Czas do przerwania terapii

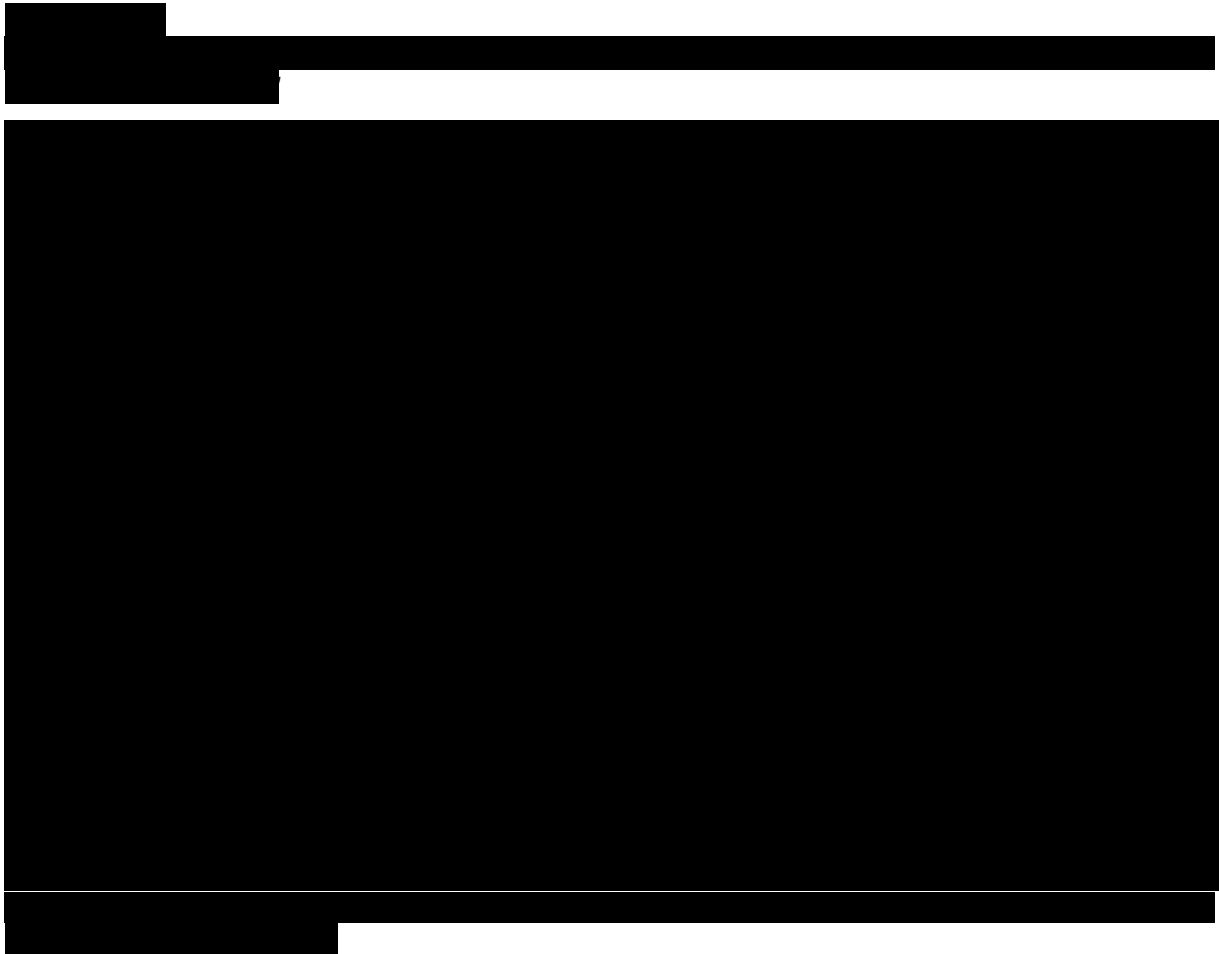
W opublikowanych źródłach danych nie były dostępne informacje odnośnie czasu do dyskontynuacji terapii. Od Wnioskodawcy otrzymano jednak niepublikowane dane.



Szczegółowe dane zamieszczono na rysunkach poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

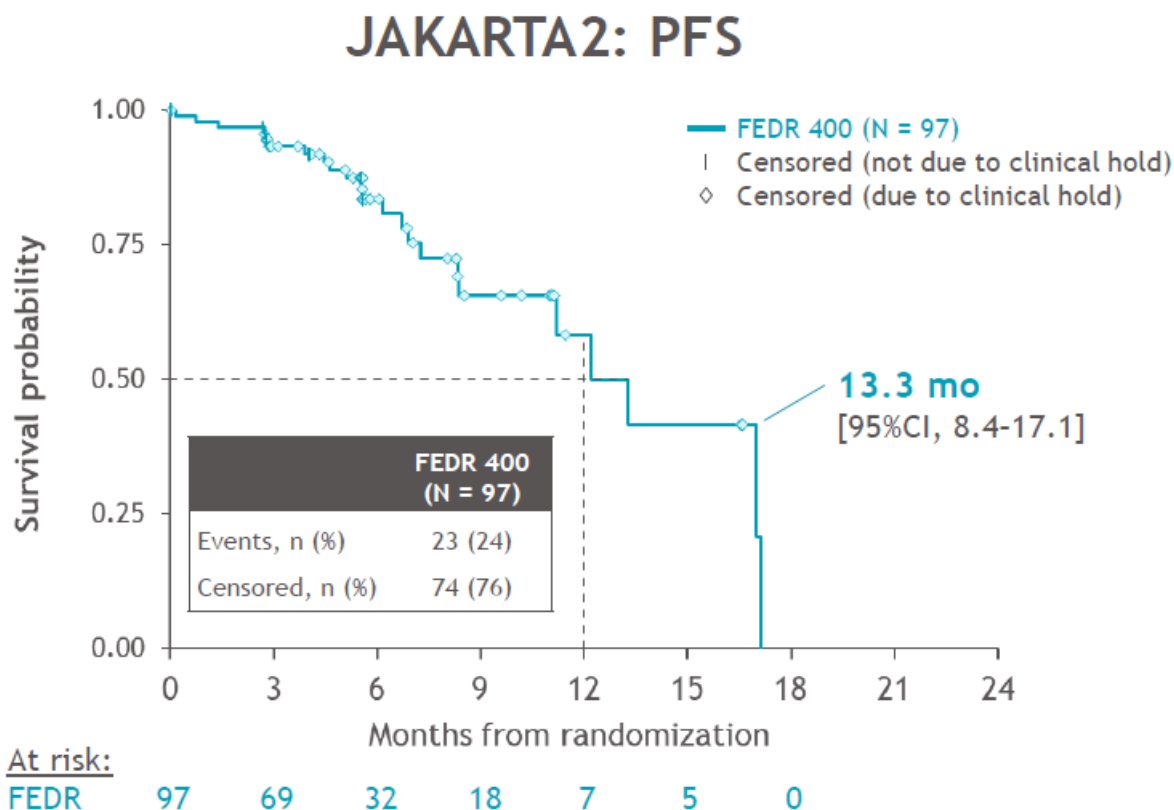


3.13.7. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W publikacji *Harrison 2021_ab* wykazano ponadto, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 13,3 miesiąca.

Roczne przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano na 59%. W momencie wstrzymania badania 64% było nadal obserwowanych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,6 miesiąca.

Rysunek 14.
Czas przeżycia całkowitego wolnego od progresji choroby – JAKARTA-2



Źródło: Harrison 2021_ab

3.14. Ocena skuteczności FED vs RUX – porównanie pośrednie

3.14.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności ma ocena efektów zdrowotnych związanych ze zmniejszeniem objętości śledziony oraz zmniejszeniem nasilenia objawów choroby.

W poniższej tabeli przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera bazujące na wynikach badania JAKARTA dla FED oraz wynikach badań COMFORT-I oraz COMFORT-II dla RUX. Zasadniczo wspólną referencję z uwagi na konstrukcję badania JAKARTA powinno stanowić PLC, zdecydowano jednak, że w przypadku zmniejszenia objętości śledziony

uzasadnionym wydaje się być uwzględnienie również wyników z badania *COMFORT-II*, które dotyczyło porównania z BAT. Słuszność tego założenia potwierdzają wyniki publikacji Mesa 2014, w której analizowano wyniki z grup kontrolnych w badaniach *COMFORT* i wykazano, że terapie inne niż inhibitory JAK, zapewniają niewielką poprawę w zakresie splenomegalii, objawów choroby oraz jakości życia w porównaniu z placebo. W ramieniu kontrolnym badania *COMFORT-II* uwzględniono wielkość efektu z badania *COMFORT-I* dla PLC.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – porównanie pośrednie FED vs RUX

Punkt końcowy	JAKARTA (Pardanani 2015)					COMFORT-I (Verstovsek 2012)					Wynik porównania pośredniego		
	FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
24 tyg. (fedratynib) – 24 tyg. (ruksolitynib)													
Zmniejszenie objętości śledziony	45 (46,9)	96	1 (1,0)	96	OR=83,82 (11,22; 625,99)	65 (41,9)	155	1 (0,7)	153	OR=109,78 (14,97; 804,78)	OR=0,8 (0,05; 12,9)	n/d	NIE
					RD=0,46 (0,36; 0,56)					RD=0,41 (0,33; 0,49)	RD=0,05 (-0,1; 0,2)		
	JAKARTA (Pardanani 2015)					Metaanaliza badań COMFORT-I i COMFORT-II					Wynik porównania pośredniego		
	FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		BAT/PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
45 (46,9)	96	1 (1,0)	96	OR=83,82 (11,22; 625,99)	111 (37,1)	299	2 (0,08)	225	63,28 (15,59; 256,80)	OR=1,3 (0,1; 15)	n/d	NIE	
				RD=0,46 (0,36; 0,56)					0,36 (0,25; 0,47)	RD=0,1 (-0,05; 0,2)			
JAKARTA (Pardanani 2015)					COMFORT-I (Verstovsek 2012, Deisseroth 2011)					Wynik porównania pośredniego			
24 tyg. (fedratynib) – 24 tyg. (ruksolitynib)													
Odpowiedź na leczenie związana ze zmniejszeniem objawów choroby	33 (36,3)*	91	6 (7,1)*	85	OR=7,49 (2,95; 19,05)	68 (45,9)	148	8 (5,3)	152	OR=15,30 (7,00; 33,44)	OR=0,5 (0,1; 1,6)	n/d	NIE
					RD=0,29 (0,18; 0,40)					RD=0,41 (0,32; 0,49)	RD=-0,1 (-0,3; 0,02)		
	JAKARTA (EMA 2020)					COMFORT-I (Verstovsek 2012, Deisseroth 2011)					Wynik porównania pośredniego		
24 tyg. (fedratynib) – 24 tyg. (ruksolitynib)													
36 (39,6)*	91	7 (8,2)*	85	OR=7,29 (3,02; 17,59)	68 (45,9)	148	8 (5,3)	152	OR=15,30 (7,00; 33,44)	OR=0,5 (0,15; 1,55)	n/d	NIE	

					RD=0,31 (0,20; 0,43)					RD=0,41 (0,32; 0,49)	RD=-0,1 (-0,24; 0,04)		
	[REDACTED]				[REDACTED]				[REDACTED]				
	[REDACTED]												
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*nie jest znana przyczyna rozbieżności pomiędzy publikacją *Pardanani 2015* a dokumentem *EMA 2020*

**w publikacji nie wskazano jaki był wynik w grupie kontrolnej jednak przyjęto założenie, że jeśli u 8 chorych nastąpiło zmniejszenie objawów choroby, to wśród tych chorych zawiera się również 1 chory, u którego nastąpiło zmniejszenie objętości śledziony, przyjęte założenie należy uznać za konserwatywne

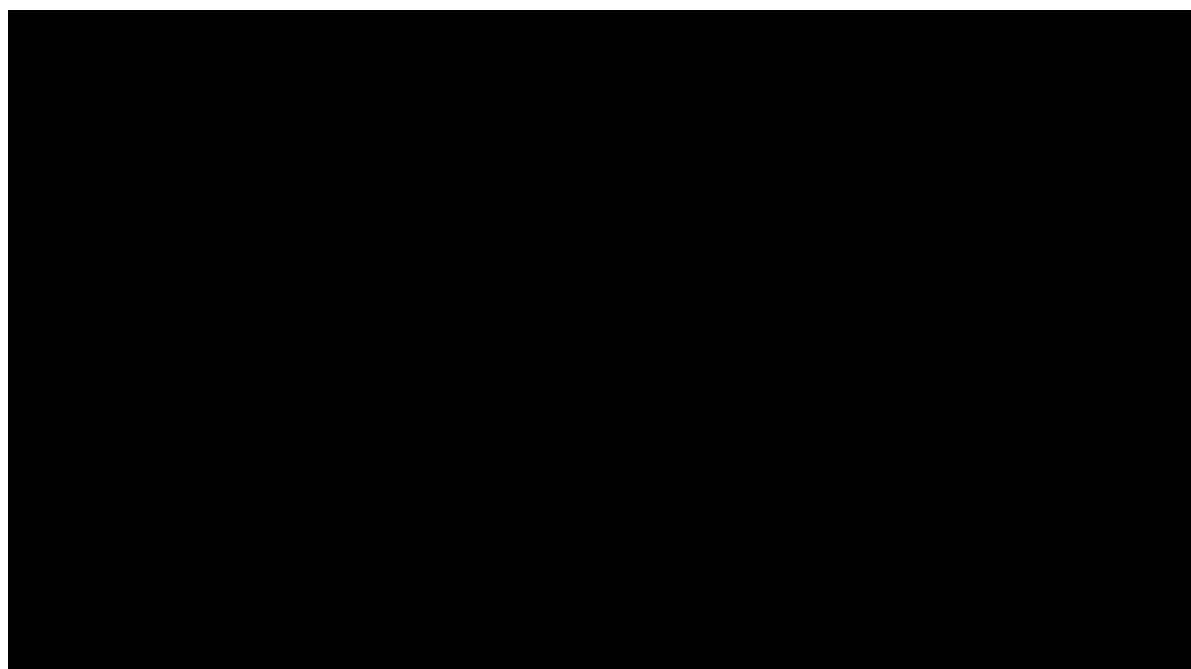
3.14.2. Czas przeżycia całkowitego

W trakcie przygotowywania raportu HTA w opublikowanych źródłach nie były dostępne dane odnośnie czasu przeżycia całkowitego chorych leczonych FED.

Od Wnioskodawcy otrzymano jednak niepublikowane dane obrazujące czas przeżycia za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, jak również dane w zakresie częstości występowania rocznego i dwuletniego przeżycia.

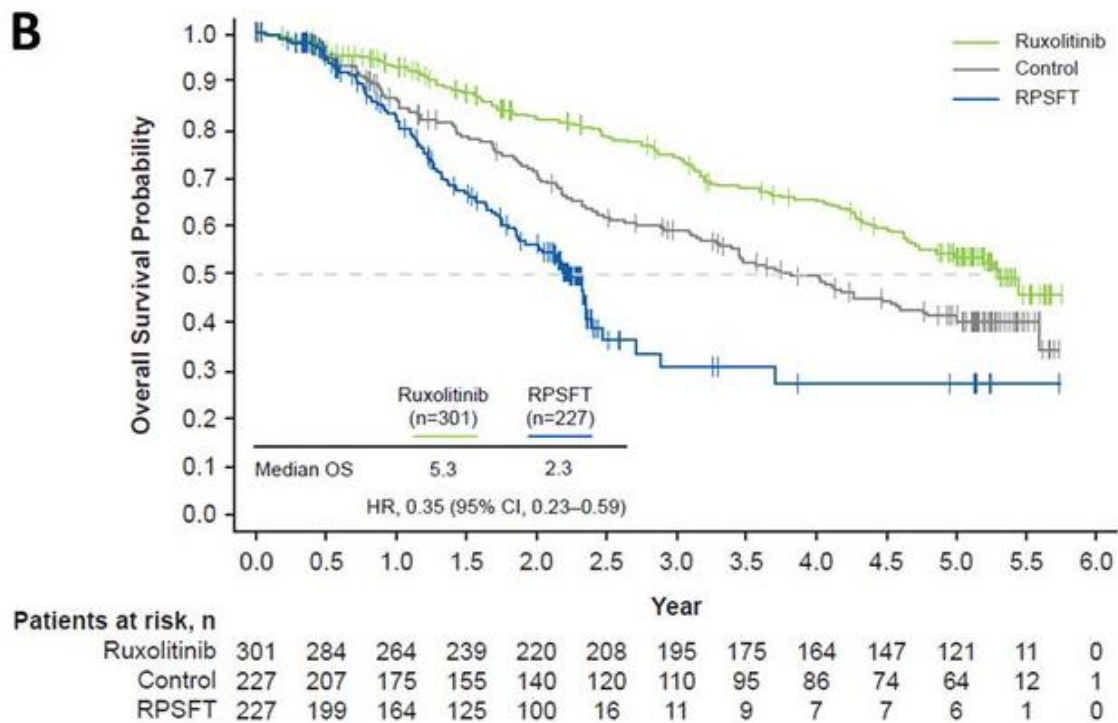


Dane te przedstawiono na poniższym rysunku.



Dla tak analizowanych danych nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera. Zdecydowano jednak na zestawieniu danych z tymi dla przeżycia w badaniach *COMFORT* uwzględnionych w ramach porównania pośredniego. Wnioski w zakresie przeżycia całkowitego dla ekstrapolowanych krzywych dla FED i RUX zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.

Rysunek 16.
Czas przeżycia całkowitego – badania COMFORT I i COMFORT II (analiza zbiorcza)



Źródło: *Verstovsek 2017* [ze względu na lepszą jakość krzywej ilustracja z abstraktu konferencyjnego do tej publikacji]

Aktualnie możliwe jest jednak uwzględnienie również danych dla przeżycia na podstawie parametru HR, dlatego też obliczono wynik dla porównania pośredniego względem RUX uwzględniając dane z prezentacji *Harrison 2021_ab* oraz uwzględniając skumulowany wynik dla parametru HR z badań *COMFORT-I* i *COMFORT-II* przedstawiony na rysunku powyżej.

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Czas przeżycia całkowitego – wyniki porównania pośredniego FED vs RUX

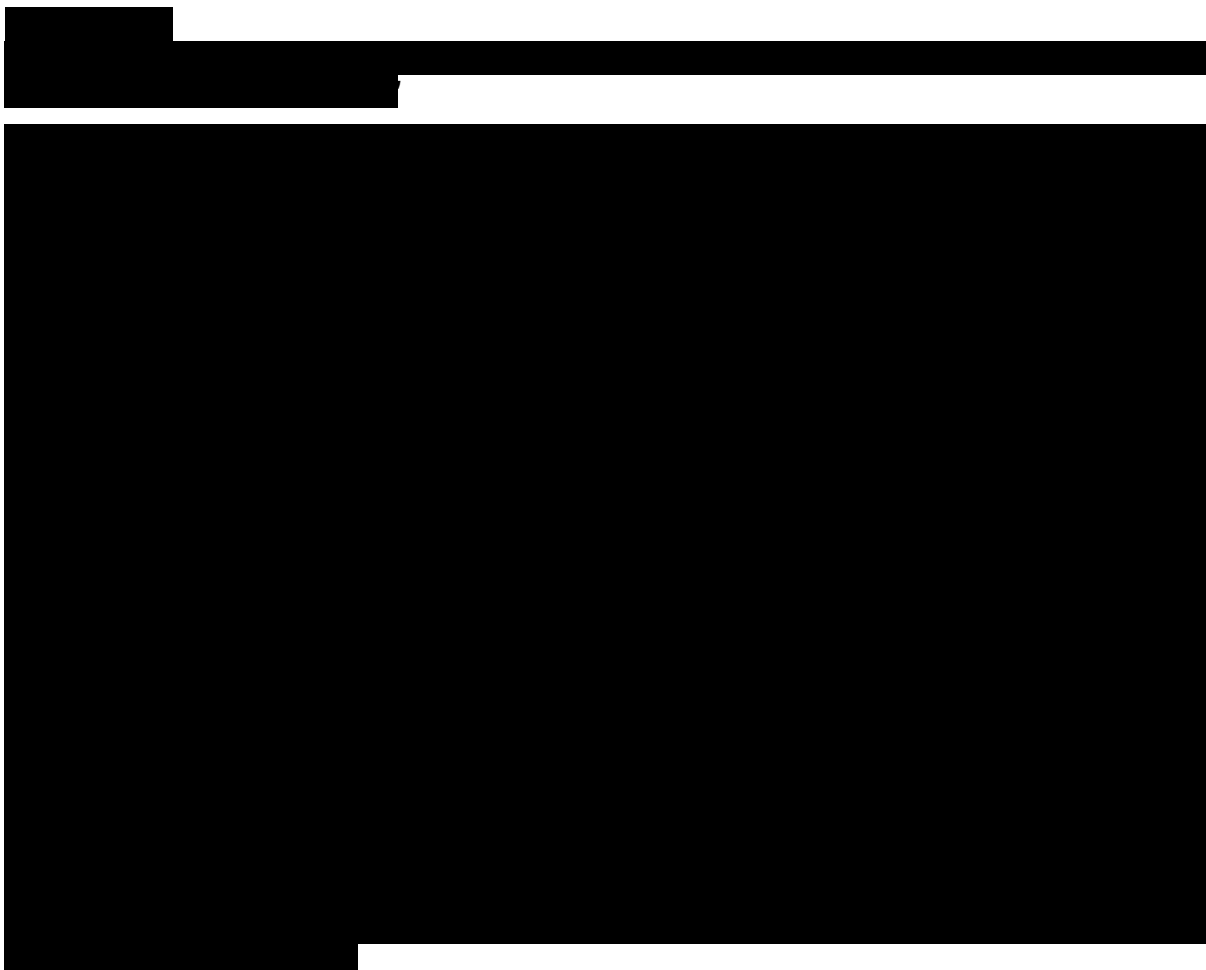
Punkt końcowy	FED (<i>Harrison 2021_ab</i>)	RUX (<i>Verstovsek 2017</i>)	Wynik porównania pośredniego	IS
	HR (95% CI)	HR (95% CI)		
Czas przeżycia całkowitego	0,57 (0,3; 1,1)	0,35 (0,23; 0,59)	1,63 (0,73; 3,63)	NIE

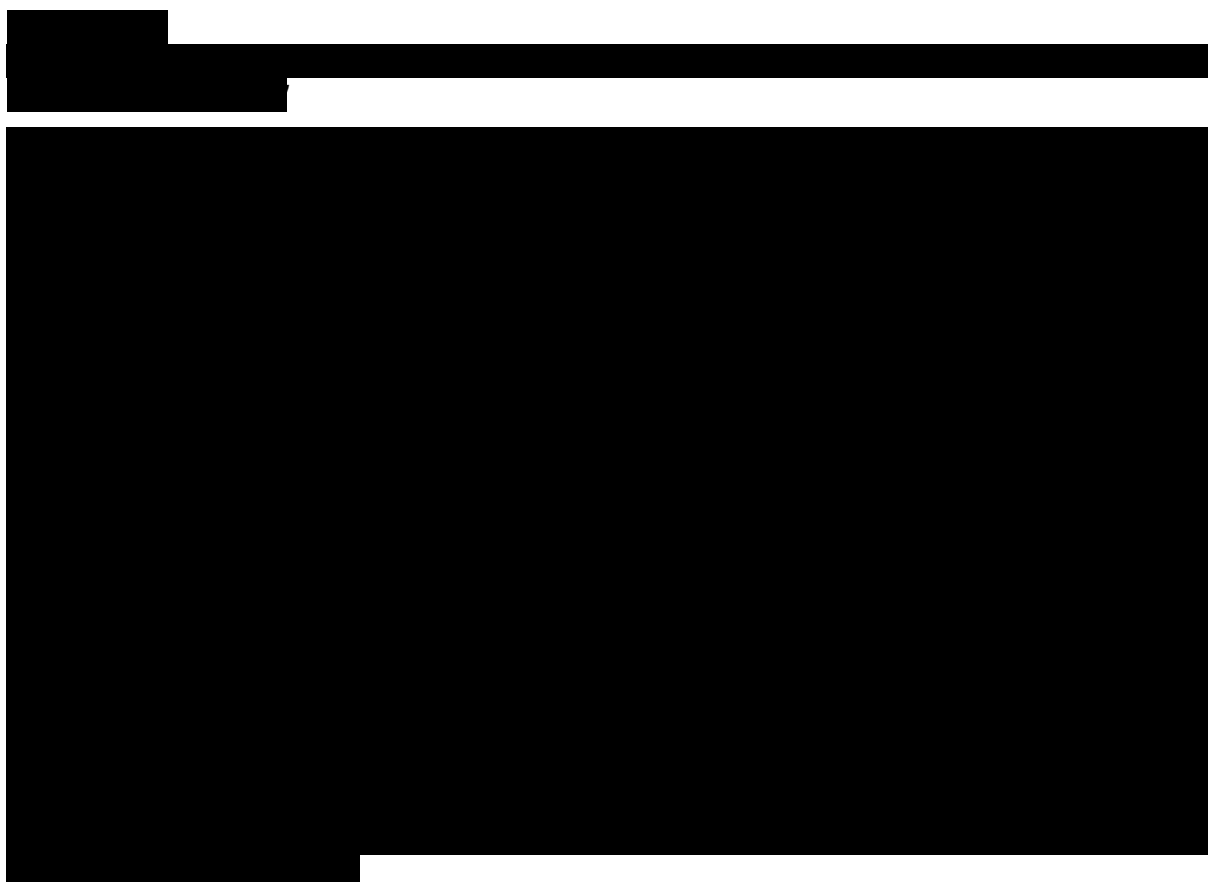
3.14.3. Czas do przerwania terapii

Zestawienie wyników dla czasu do przerwania terapii było możliwe na podstawie niepublikowanych danych z badania *JAKARTA* oraz danych z badania *COMFORT-II*.

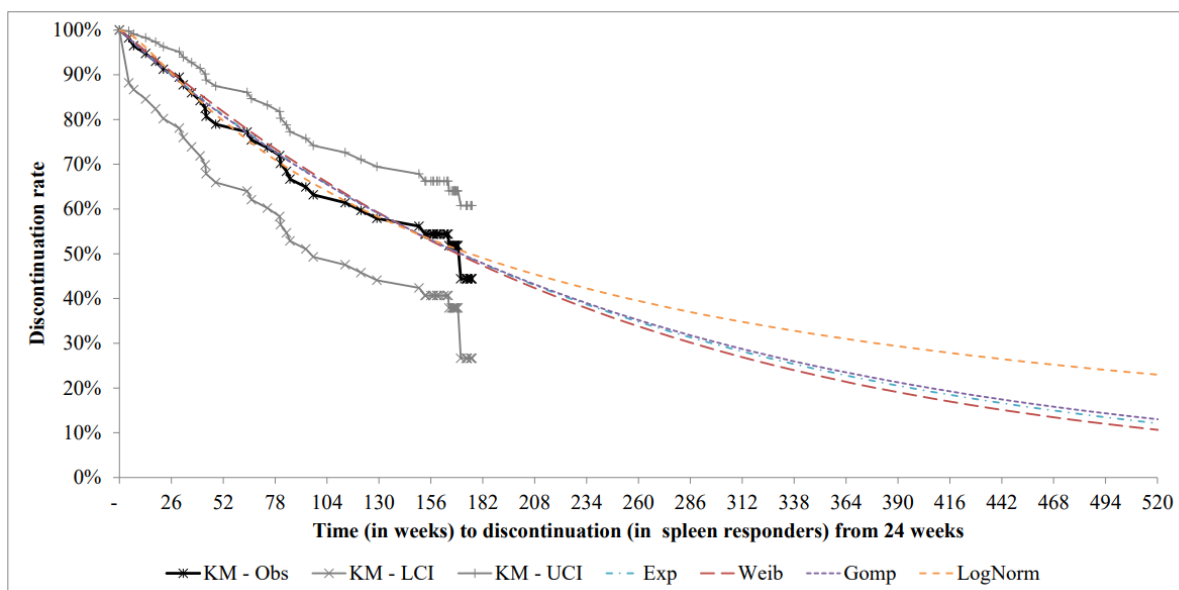
Wnioski w zakresie czasu do przerwania terapii dla ekstrapolowanych krzywych dla FED i BAT zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.

Krzywe Kaplana-Meiera dla ocenianej interwencji i komparatora przedstawiono na rysunkach poniżej.





Rysunek 19.
Czas do przerwania terapii RUX, badanie *COMFORT II* (publikacja *NICE 2016*)

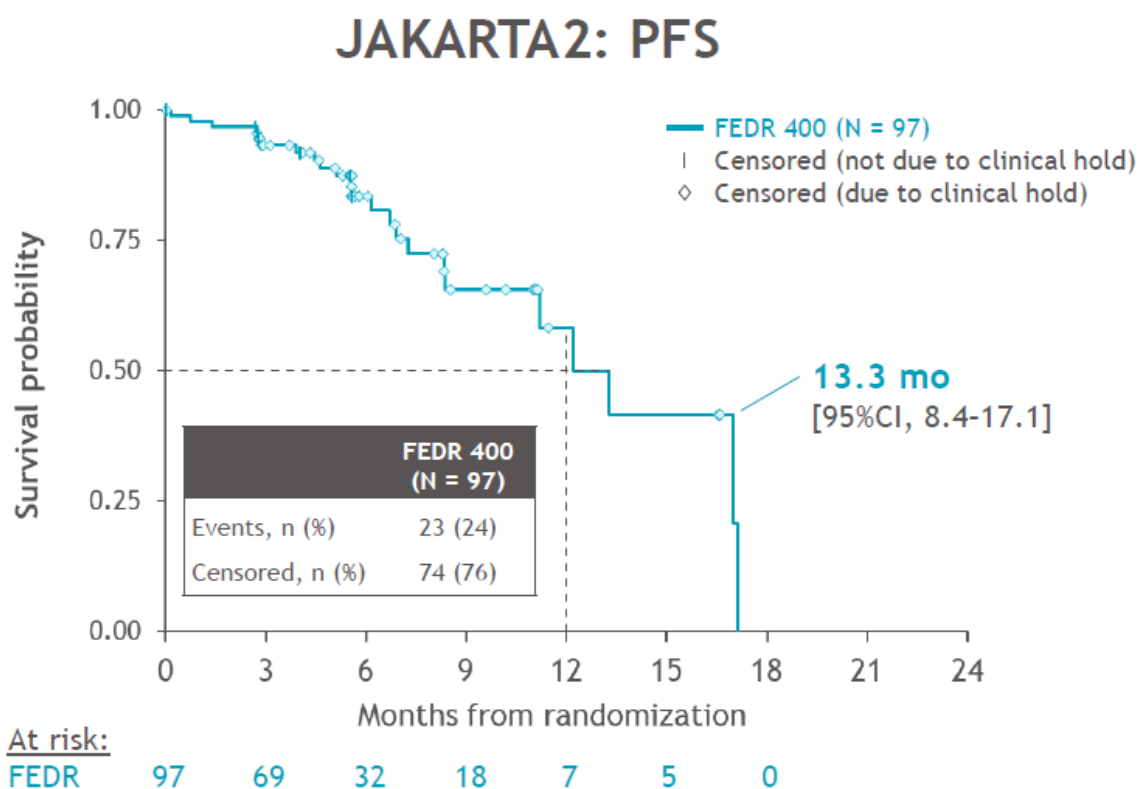


3.14.1. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby

W prezentacji *Harrison 2021_ab* uwzględniono również niepublikowane wcześniej dane dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

Mediana PFS wynosiła 13,3 miesiąca (95% CI: 8,4; 17,1), a 64% było nadal obserwowanych w momencie wstrzymania badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 5,6 miesiąca.

Rysunek 20.
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – badanie JAKARTA-2



Źródło: *Harrison 2021_ab*

3.15. Ocena skuteczności FED vs BAT – zestawienie danych

Ze względu na fakt, że badanie *JAKARTA-2* jest jednoramienne, nie było możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólną referencję, dlatego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników dla FED względem wyników dla BAT. Ocena zmniejszenia objętości śledziony oraz nasilenia objawów choroby była możliwa na podstawie danych z badań *PERSIST-2* i *SIMPLIFY-2*. Natomiast do analizy czasu przeżycia całkowitego i czasu do przerwania terapii niezbędne było wykorzystanie alternatywnych źródeł danych tj. wyników badania *Schain 2019* i danych Haematological Malignancy Research Network.

Ze względu na sposób raportowania danych w badaniach zestawienie było możliwe dla następujących punktów końcowych:

- zmniejszenie objętości śledziony;
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby;
- czas przeżycia całkowitego;
- czas do przerwania terapii.

Zdecydowano, że najbardziej adekwatne do wykorzystania w zestawieniu wyników będą dane dostarczone przez Wnioskodawcę, dla subpopulacji chorych z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim.

3.15.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

[Redacted content]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Punkt końcowy	OBS	FED				BAT			
		██████████		██████████		PERSIST-2 (Mascarenhas 2018)		SIMPLIFY-2 (Harrison 2018)	
		██████████		██████████		ITT		ITT	
		██████	█	██████	█	n (%)	N	n (%)	N
Zmniejszenie objętości śledziony ≥ 35%	24 tyg.	██████	█	██████	█	1 (3,0)	33	3 (5,8)	52
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o ≥50%)		██████	█	██████	█	5 (15,2)	33	3 (5,9)	51
Zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby – wariant minimalny**		██████	█	██████	█	5 (15,2)	33	3 (5,8)	52
Zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby – wariant maksymalny**		██████	█	██████	█	6 (18,2)	33	6 (11,5)	52

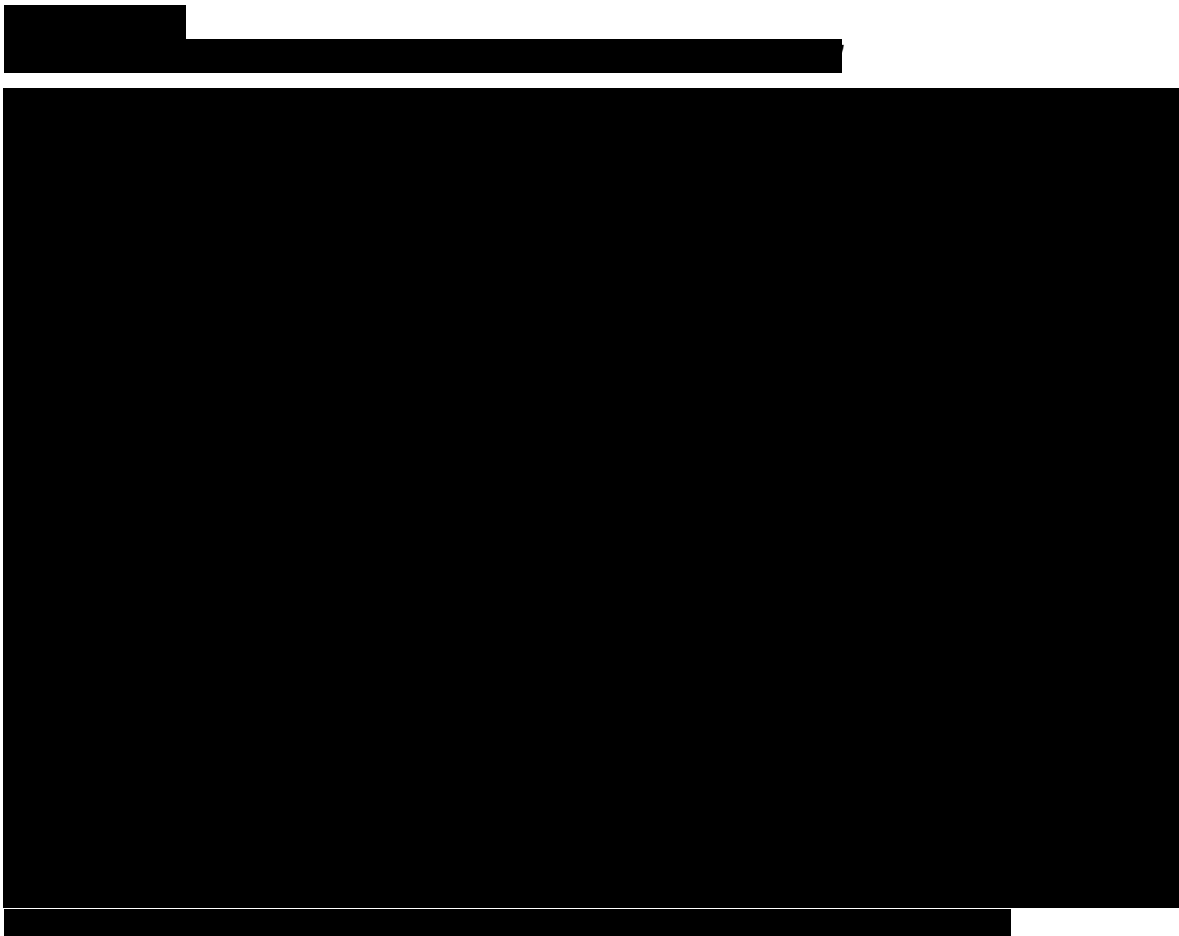
*kohorta analizy wrażliwości

**ze względu na brak danych dla tak zdefiniowanego punktu końcowego w badaniach dla BAT, uwzględniając wyniki dla zmniejszenia objętości śledziony oraz zmniejszenia nasilenia, wyniki analizowano dla dwóch możliwych scenariuszy, w wariantcie minimalnym uznano, że liczba chorych z odpowiedzią będzie równa wyższemu z wyników dla SVR lub TSS, natomiast w wariantcie maksymalnym przyjęto, że będzie to suma wyników dla SVR i TSS

3.15.2. Czas przeżycia całkowitego

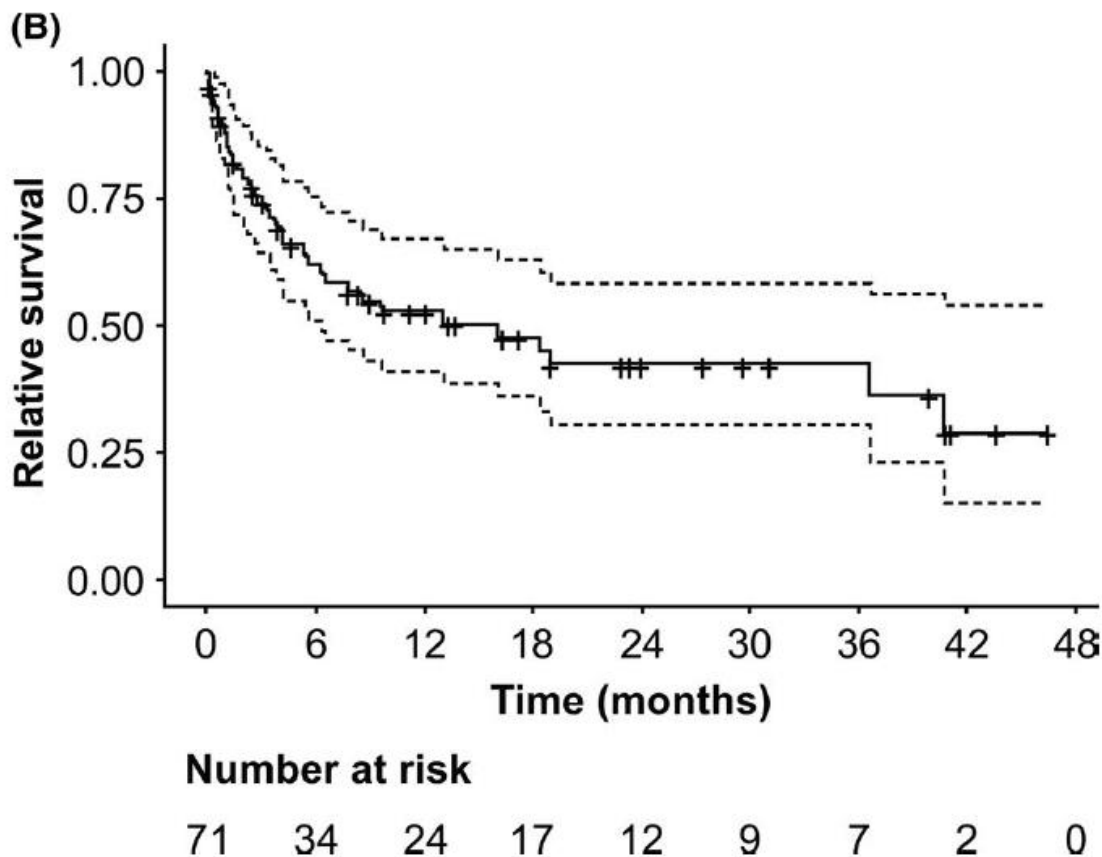
Porównanie czasu przeżycia całkowitego FED vs BAT, nie było możliwe na podstawie danych z badań *PERSIST-2* ani *SIMPLIFY-2* ponieważ nie raportowano w nich danych dla przeżycia całkowitego w postaci krzywych Kaplana-Meiera pozwalających odnieść wyniki do tych z krzywej z badania *JAKARTA-2*. W związku z powyższym z puli badań dla RUX zidentyfikowanych w ramach wyszukiwania badań do porównania pośredniego wyselekcjonowano te w których analizowano dane w zakresie przeżycia chorych po zaprzestaniu terapii RUX (wymagane przedstawienie wyników OS jako krzywej Kaplana-Meiera).

Dane obrazujące krzywe OS dla interwencji i komparatora zamieszczono na rysunkach poniżej. Wnioski w zakresie przeżycia całkowitego dla ekstrapolowanych krzywych dla FED i BAT zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.



Rysunek 22.

Czas przeżycia całkowitego dla BAT, badanie Schain 2019



3.15.3. Czas do przerwania terapii

Zestawienie wyników dla czasu do przerwania terapii było możliwe na podstawie niepublikowanych danych z badania *JAKARTA-2* oraz danych ze strony internetowej Haematological Malignancy Research Network.

Wnioski w zakresie czasu do przerwania terapii dla ekstrapolowanych krzywych dla FED i BAT zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.

Krzywe Kaplana-Meiera dla ocenianej interwencji i komparatora przedstawiono na rysunkach poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.16. Ocena bezpieczeństwa FED względem PLC w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK

Ocenę bezpieczeństwa fedratynibu względem PLC u chorych na mielofibrozę z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK przedstawiono na podstawie badania *JAKARTA* (publikacja *Pardanani 2015*, *Pardanani 2021* oraz dokument *EMA 2020*) względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu;
- ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia;
- działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia.

Publikacja *Pardanani 2015* umożliwiła przedstawienie oceny bezpieczeństwa FED vs PLC dla 24 tygodni obserwacji. Dane uzupełniono na podstawie włączonego do analizy dokumentu *EMA 2020*, w którym raportowano ocenę profilu bezpieczeństwa dla mediany ekspozycji na FED w dawce 400 mg równej 62,1 tygodni, czyli dla okresu obserwacji obejmującego dane po przeprowadzeniu *cross-over* w badaniu *JAKARTA* (tj. dla >24 tygodni OBS). Ze względu na metodykę badania, tj. rerandomizację chorych z grupy PLC do grupy FED 400 mg lub 500 mg w 24. tygodniu badania dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie zasadne było przedstawienie wyników jedynie dla ramienia FED 400 mg. Według *EMA 2020* wyniki te nie obejmują zdarzeń, które wystąpiły u chorych rerandomizowanych z grupy PLC do FED.

Szczegółowe dane oceny profilu bezpieczeństwa FED zostały przedstawione w poniższych podrozdziałach. Dodatkowo od Wnioskodawcy otrzymano niepublikowane dane z CRS, w których opisano wyniki oceny bezpieczeństwa dla FED dla 52 tygodniowego okresu obserwacji. Wyniki te opisano w załączniku 7.4.

3.16.1. Zgony

W czasie 24 tygodni leczenia częstość występowania zgonów była niższa wśród chorych stosujących FED niż chorych otrzymujących PLC (4,2% vs 10,5%). Warto zauważyć, że więcej zgonów spowodowanych progresją choroby zostało odnotowanych w grupie PLC (u 5,2%

chorych) niż w grupie FED (u 2,1% chorych). Różnice pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów nie były jednak znamienne statystycznie.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 43.
Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)***	N			
Zgony ogółem									
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zgony ogółem	4 (4,2)	96	10 (10,5)	95	0,37 (0,11; 1,22)	-0,06 (-0,14; 0,01)	NIE
		Zgony z powodu progresji choroby	2 (2,1)	96	5 (5,3)	95	0,38 (0,07; 2,02)	-0,03 (-0,09; 0,02)	NIE
		Zgony z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego*	1 (1,0)	96	4 (4,2)	95	0,24 (0,03; 2,18)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zgony z innych przyczyn**	1 (1,0)	96	1 (1,1)	95	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE
Zgony w czasie 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki									
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zgony w czasie 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki ogółem	2 (2,1)	96	6 (6,3)	95	0,32 (0,06; 1,60)	-0,04 (-0,10; 0,01)	NIE
		Zgony z powodu progresji choroby	1 (1,0)	96	2 (2,1)	95	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
		Zgony z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego	1 (1,0)	96	4 (4,2)	95	0,24 (0,03; 2,18)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
Zgony w czasie >30 dni od przyjęcia ostatniej dawki									
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zgony w czasie >30 dni od przyjęcia ostatniej dawki ogółem	2 (2,1)	96	4 (4,2)	95	0,48 (0,09; 2,71)	-0,02 (-0,07; 0,03)	NIE
		Zgony z powodu progresji choroby	1 (1,0)	96	3 (3,2)	95	0,32 (0,03; 3,16)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
		Zgony z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Zgony z innych przyczyn	1 (1,0)	96	1 (1,0)	95	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE

*zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zgonów: sepsa, uraz płuc związany z przetoczeniem krwi, zapalenie płuc, niedokrwienie mięśnia sercowego (grupa PLC) oraz wstrząs kardiogeny (grupa FED)

**do innych przyczyn zgonów należały: zapalenie płuc niezwiązane z otrzymywaną terapią (grupa PLC) oraz niewydolność serca (grupa FED)

***dane dla grupy placebo uwzględniają wszystkich chorych leczonych w ramach tej grupy, w tym dotyczą zgonów, które zostały odnotowane do czasu *crossover* w przypadku chorych, którzy zmienili grupę oraz zgonów chorych, którzy nie zmienili grupy w badaniu

W dokumencie *EMA 2020* podano informację, że w okresie leczenia zgony wystąpiły u 5,2% chorych, natomiast w okresie po zakończonej terapii zgony zostały odnotowane u 10,4% chorych.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane.

Tabela 44.
Częstość występowania zgonów w czasie >24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		FED	
				n (%)	N
Zgony					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Zgony w okresie leczenia	Ogółem	5 (5,2)	96
			Progresja choroby	3 (3,1)	96
			Zdarzenie niepożądane	2 (2,1)	96
			Inna przyczyna	0 (0,0)	96
		Zgony w okresie po zakończonej terapii	Ogółem	10 (10,4)	96
			Progresja choroby	6 (6,3)	96
			Zdarzenie niepożądane	0 (0,0)	96
			Inna przyczyna	4 (4,2)	96

3.16.1.1. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu

W czasie >24 tygodni obserwacji (mediana ekspozycji na FED 62,1 tygodni) zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 5,2% chorych. Wśród nich raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (1 przypadek sepsy), nowotworów (w tym 1 przypadek ostrej białaczki szpikowej), zaburzeń krwi i układu chłonnego (1 przypadek rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego), zaburzeń serca (po 1 przypadku nagłego zatrzymania krążenia oraz wstrząsu kardiogennego), zaburzeń naczyniowych (1 przypadek wstrząsu krwotocznego), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (1 przypadek zespołu dysfunkcji wielonarządowej) oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (1 przypadek rozerwania mięśni).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane.

Tabela 45.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zgonu w czasie >24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED	
			n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	TEAEs prowadzące do zgonu	5 (5,2)	96
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	1 (1,0)	96
		Sepsa	1 (1,0)	96
		Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonia</i>)	0 (0,0)	96
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	0 (0,0)	96
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ostra białaczka szpikowa	1 (1,0)	96
		Ostra białaczka	1 (1,0)	96
		Mielofibroza	1 (1,0)	96
		Transformacja nowotworowa do ostrej białaczki szpikowej	0 (0,0)	96
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	1 (1,0)	96
		Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe	1 (1,0)	96
		Leukocytoza	0 (0,0)	96
Zaburzenia serca				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	2 (2,1)	96
		Nagle zatrzymanie krążenia	1 (1,0)	96
		Wstrząs kardiogeny	1 (1,0)	96
		Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	96
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0)	96
Zaburzenia naczyniowe				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	1 (1,0)	96
		Wstrząs	0 (0,0)	96
		Wstrząs krwotoczny	1 (1,0)	96
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	96
		Niewydolność oddechowa	0 (0,0)	96
		Zapalenie płuc (ang. <i>pneumonitis</i>)	0 (0,0)	96
		Zatorowość płucna	0 (0,0)	96
Zaburzenia żołądka i jelit				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	96

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED	
			n (%)	N
		Wodobrzusze	0 (0,0)	96
		Krwawe wymioty	(0,0)	96
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	1 (1,0)	96
		Zespół dysfunkcji wielonarządowej	1 (0,0)	96
		Progresja choroby	0 (0,0)	96
		Ogólne pogorszenie zdrowia	0 (0,0)	96
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	1 (1,0)	96
		Rozerwanie mięśni	1 (1,0)	96
		Ostre uszkodzenie płuc związane z przetoczeniem krwi	0 (0,0)	96

3.16.2. Ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia

W czasie >24 tygodni obserwacji w badaniu JAKARTA ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 11,5% chorych stosujących fedratynib. Wśród nich niedokrwistość wystąpiła u ok. 2% chorych. Pozostałe ciężkie działania niepożądane (wzrost aktywności amylazy lub lipazy, zapalenie płuc, ostre uszkodzenie nerek) wystąpiły u pojedynczych chorych. Warto odnotować, że u żadnego chorego nie wystąpiła encefalopatia Wernickego.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

Tabela 46.

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED	
			n (%)	N
Ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	11 (11,5)	96
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Niedokrwistość	2 (2,1)	96
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
	>24 tyg.	Wzrost aktywności amylazy	1 (1,0)	96

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED	
			n (%)	N
JAKARTA (EMA 2020)		Wzrost aktywności lipazy	1 (1,0)	96
Zaburzenia układu nerwowego				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Encefalopatia	0 (0,0)	96
		Encefalopatia Wernickego	0 (0,0)	96
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Zapalenie płuc	1 (1,0)	96
Zaburzenia żołądka i jelit				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Biegunka	0 (0,0)	96
		Nudności	0 (0,0)	96
		Wymioty	0 (0,0)	96
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ostre uszkodzenie nerek	1 (1,0)	96
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Wzrost stężenia AlAT	0 (0,0)	96
		Wzrost stężenia AspAT	0 (0,0)	96

3.16.3. Działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia

W czasie >24 tygodni obserwacji w badaniu JAKARTA działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia fedratynibem wystąpiły u ok. 90% chorych, w tym u ok. 48% chorych były to działania o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Mając na uwadze działania niepożądane z poszczególnych kategorii najczęściej raportowano biegunkę i nudności (po 58,3% chorych), wymioty (40,6% chorych) oraz niedokrwistość (34,4% chorych). Wśród działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia najczęściej zgłaszano niedokrwistość (u 27,1%).

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane.

Tabela 47.

Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
Działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	86 (89,6)	96
			3. lub 4.	46 (47,9)	96

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	31 (32,3)	96
		Niedokrwistość	Jakikolwiek	33 (34,4)	96
			3. lub 4.	26 (27,1)	96
		Trombocytopenia	Jakikolwiek	12 (12,5)	96
			3. lub 4.	7 (7,3)	96
		Neutropenia	Jakikolwiek	5 (5,2)	96
3. lub 4.	3 (3,1)		96		
Zaburzenia żołądka i jelit					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	7 (7,3)	96
		Biegunka	Jakikolwiek	56 (58,3)	96
			3. lub 4.	4 (4,2)	96
		Nudności	Jakikolwiek	56 (58,3)	96
			3. lub 4.	0 (0,0)	96
		Wymioty	Jakikolwiek	39 (40,6)	96
3. lub 4.	3 (3,1)		96		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	5 (5,2)	96
		Zmęczenie	Jakikolwiek	9 (9,4)	96
			3. lub 4.	4 (4,2)	96
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	9 (9,4)	96
		Wzrost stężenia AIAT	Jakikolwiek	10 (10,4)	96
		Wzrost stężenia lipazy	3. lub 4.	4 (4,2)	96

3.16.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia

W czasie 24 tygodni obserwacji w badaniu JAKARTA ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia raportowano z podobną częstością w grupie FED (u 27,1% chorych) i PLC (u 23,2% chorych). Ciężkie zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u ok. 18% chorych wśród chorych otrzymujących interwencję badaną oraz u ok. 15% chorych zrandomizowanych do grupy PLC. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 48.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie 24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych										
JAKARTA (Pardani 2015)	24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	26 (27,1)	96	22 (23,2)	95	1,23 (0,64; 2,37)	0,04 (-0,08; 0,16)	NIE
			3. lub 4.	17 (17,7)	96	14 (14,7)	95	1,25 (0,58; 2,70)	0,03 (-0,07; 0,13)	NIE

Biorąc pod uwagę dłuższy okres obserwacji (mediana ekspozycji na FED 62,1 tygodni) ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia wystąpiły u 38,5% chorych. Najczęściej obserwowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń serca – w obu przypadkach wystąpiły u 11,5% chorych.

Poniżej znajduje się tabela ze szczegółowymi danymi.

Tabela 49.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 2% chorych					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	37 (38,5)	96
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	11 (11,5)	96
		Zapalenie płuc		4 (4,2)	96
		Sepsa		2 (2,1)	96
		Zakażenie płuc		0 (0,0)	96
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	6 (6,3)	96
		Ostra białaczka szpikowa		2 (2,1)	96
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Niedokrwistość	Jakikolwiek	4 (4,2)	96
		Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego		2 (2,1)	96

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
		Trombocytopenia		1 (1,0)	96
		Zawał śledziony		0 (0,0)	96
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	2 (2,1)	96
		Hiperkalemia		1 (1,0)	96
		Hiponatremia		0 (0,0)	96
Zaburzenia serca					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	11 (11,5)	96
		Zawał mięśnia sercowego		5 (5,2)	96
		Migotanie przedsionków		2 (2,1)	96
		Ostry zawał mięśnia sercowego		0 (0,0)	96
		Zastoinowa niewydolność serca		0 (0,0)	96
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	3 (3,1)	96
		Wysięk w opłucnej		0 (0,0)	96
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	2 (2,1)	96
		Upadek		0 (0,0)	96
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	1 (1,0)	96
		Wzrost stężenia AlAT		0 (0,0)	96
		Wzrost stężenia AspAT		0 (0,0)	96

3.16.5. Zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia

W badaniu JAKARTA w czasie 24 tygodni terapii zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie FED oraz u ok. 94% chorych stosujących PLC. U 54,2% chorych z grupy FED vs u ok. 32% chorych z grupy kontrolnej były to zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na niekorzyść interwencji badanej.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia do 24. tygodnia badania u 13,5% chorych w grupie FED oraz u 8,4% u chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Wśród nich u 12,5% chorych z grupy FED oraz 4,2% chorych w

grupie PLC doświadczyło zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia – w przypadku tego punktu końcowego różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na niekorzyść FED.

Mając na uwadze zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść FED względem PLC odnotowano w przypadku częstości występowania niedokrwistości (99% vs 90,5% chorych), leukopenii (ok. 47% vs ok. 19% chorych), neutropenii (28,1% vs 14,7% chorych), biegunki (65,6% vs 15,8% chorych), wymiotów (ok. 42% vs ok. 5% chorych), nudności (63,5% vs 14,7% chorych), podwyższonego stężenia AlAT (51,1% vs 16,8% chorych), podwyższonego stężenia AspAT (60,4% vs 28,4% chorych), podwyższonego stężenia kreatyniny (54,2% vs 29,5% chorych), podwyższonego stężenia amylazy (26% vs 7,4% chorych) oraz podwyższonego stężenia lipazy (ok. 44% vs ok. 6% chorych). Z kolei wśród zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia w grupie FED istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały niedokrwistość (42,7% vs 25,3% chorych), podwyższone stężenie lipazy (12,5% vs 2,1% chorych), zmęczenie (6,3% vs 0% chorych), zaburzenia krwi i układu chłonnego prowadzące do przerwania leczenia (5,2% vs 0% chorych) oraz biegunka (5,2% vs 0% chorych).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Warto odnotować, że transformacja białaczkowa (progresja MF do AML) wystąpiła częściej w grupie PLC (u 2,1% chorych) niż w grupie FED (u jednego chorego)¹².

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

¹² W publikacji *Harrison 2021_ab* wskazano, że transformacja do AML nastąpiła u 3 (3%) chorych w grupie FED i 2 (2%) w grupie PLC. Różnica w wynikach może wynikać ze sposobu analizy danych. W publikacji *Harrison 2021_ab* do tej grupy klasyfikowano terminy SOC: „acute myeloid leukemia”, „acute leukemia” i „transformation to acute myeloid leukemia”

Tabela 50.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie 24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	96 (100,0)	96	89 (93,7)	95	14,02 (0,78; 252,41)	0,06 (0,01; 0,12)	NNH=16 (8; 100)	TAK
			3. lub 4.	52 (54,2)	96	30 (31,6)	95	2,56 (1,42; 4,62)	0,23 (0,09; 0,36)	NNH=4 (2; 11)	TAK
JAKARTA (Pardanani 2015)		TEAEs prowadzące do przerwania leczenia do 24. tygodnia	Jakikolwiek	13 (13,5)	96	8 (8,4)	95	1,70 (0,67; 4,32)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
			3. lub 4.	12 (12,5)	96	4 (4,2)	95	3,25 (1,01; 10,47)	0,08 (0,01; 0,16)	NNH=12 (6; 100)	TAK
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	1 (1,0)	96	3 (3,2)	95	0,32 (0,03; 3,16)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,003; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Ogółem	Jakikolwiek	40 (41,7)	96	26 (27,4)	95	1,90 (1,03; 3,48)	0,14 (0,01; 0,28)	NNH=7 (3; 100)	NIE
			3. lub 4.	2 (2,1)	96	4 (4,2)	95	0,48 (0,09; 2,71)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Transformacja białaczkowa (progresja do AML)	Jakikolwiek	1 (1,1)	96	2 (2,1)	95	0,49 (0,04; 5,49)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
				0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Nowotwory prowadzące do przerwania leczenia	3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zaburzenia krwi i układu chłonnego prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	5 (5,2)	96	2 (2,1)	95	2,55 (0,48; 13,51)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
			3. lub 4.	5 (5,2)	96	0 (0,0)	95	7,63 (1,30; 44,89)	0,05 (0,004; 0,10)	NNH=20 (10; 250)	TAK
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Niedokrwistość	Jakikolwiek	95 (99,0)	96	86 (90,5)	95	9,94 (1,23; 80,10)	0,08 (0,02; 0,15)	NNH=12 (6; 50)	TAK
			3. lub 4.	41 (42,7)	96	24 (25,3)	95	2,21 (1,19; 4,08)	0,17 (0,04; 0,31)	NNH=5 (3; 25)	TAK
		Limfopenia	Jakikolwiek	54 (56,3)	96	50 (52,6)	95	1,16 (0,65; 2,05)	0,04 (-0,10; 0,18)	n/d	NIE
			3. lub 4.	20 (20,8)	96	19 (20,0)	95	1,05 (0,52; 2,13)	0,01 (-0,11; 0,12)	n/d	NIE
		Leukopenia	Jakikolwiek	45 (46,9)	96	18 (18,9)	95	3,77 (1,97; 7,24)	0,28 (0,15; 0,41)	NNH=3 (2; 6)	TAK
			3. lub 4.	6 (6,3)	96	3 (3,2)	95	2,04 (0,50; 8,42)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE
		Neutropenia	Jakikolwiek	27 (28,1)	96	14 (14,7)	95	2,26 (1,10; 4,66)	0,13 (0,02; 0,25)	NNH=7 (4; 50)	TAK
			3. lub 4.	8 (8,3)	96	4 (4,2)	95	2,07 (0,60; 7,11)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
		Małopłytkowość	Jakikolwiek	60 (62,5)	96	48 (50,5)	95	1,63 (0,92; 2,90)	0,12 (-0,02; 0,26)	n/d	NIE
			3. lub 4.	16 (16,7)	96	9 (9,5)	95	1,91 (0,80; 4,57)	0,07 (-0,02; 0,17)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	7,31 (0,15; 368,55)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			3. lub 4.	1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	7,31 (0,15; 368,55)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia układu nerwowego prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,003; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,003; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia serca prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	6 (6,3)	96	2 (2,1)	95	3,10 (0,61; 15,76)	0,04 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4.	5 (5,2)	96	2 (2,1)	95	2,55 (0,48; 13,51)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	1 (1,0)	96	1 (1,1)	95	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			3. lub 4.	1 (1,0)	96	1 (1,1)	95	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Duszność	Jakikolwiek	8 (8,3)	96	6 (6,3)	95	1,35 (0,45; 4,05)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	2 (2,1)	95	0,13 (0,01; 2,13)	-0,02 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia żołądka i jelit prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	4 (4,2)	96	0 (0,0)	95	7,55 (1,05; 54,44)	0,04 (-0,003; 0,09)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	3 (3,1)	96	0 (0,0)	95	7,47 (0,77; 72,67)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE		
		Biegunka	Jakikolwiek	63 (65,6)	96	15 (15,8)	95	10,18 (5,09; 20,38)	0,50 (0,38; 0,62)	NNH=2 (1; 2)	TAK		
			3. lub 4.	5 (5,2)	96	0 (0,0)	95	7,63 (1,30; 44,89)	0,05 (0,004; 0,10)	NNH=20 (10; 250)	TAK		
		Wymioty	Jakikolwiek	40 (41,7)	96	5 (5,3)	95	12,86 (4,79; 34,52)	0,36 (0,26; 0,47)	NNH=2 (2; 3)	TAK		
			3. lub 4.	3 (3,1)	96	0 (0,0)	95	7,47 (0,77; 72,67)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE		
		Nudności	Jakikolwiek	61 (63,5)	96	14 (14,7)	95	10,08 (4,99; 20,37)	0,49 (0,37; 0,61)	NNH=2 (1; 2)	TAK		
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Zaparcie	Jakikolwiek	10 (10,4)	96	7 (7,4)	95	1,46 (0,53; 4,02)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	2 (2,1)	96	0 (0,0)	95	7,39 (0,46; 119,02)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE		
		Ból brzucha	Jakikolwiek	14 (14,6)	96	15 (15,8)	95	0,91 (0,41; 2,01)	-0,01 (-0,11; 0,09)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,003; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE		
		Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
		JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Jakikolwiek	1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	7,31 (0,15; 368,55)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		prowadzące do przerwania leczenia	3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia ogólne prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	1 (1,0)	96	0 (0,0)	95	7,31 (0,15; 368,55)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zmęczenie	Jakikolwiek	15 (15,6)	96	9 (9,5)	95	1,77 (0,73; 4,27)	0,06 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
			3. lub 4.	6 (6,3)	96	0 (0,0)	95	7,72 (1,52; 39,06)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
		Astenia	Jakikolwiek	9 (9,4)	96	6 (6,3)	95	1,53 (0,52; 4,49)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
			3. lub 4.	2 (2,1)	96	1 (1,1)	95	2,00 (0,18; 22,43)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	5 (5,2)	96	1 (1,1)	95	5,16 (0,59; 45,07)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.		3. lub 4.	3 (3,1)	96	1 (1,1)	95	3,03 (0,31; 29,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Podwyższone stężenie AIAT	Jakikolwiek	51 (53,1)	96	16 (16,8)	95	5,60 (2,86; 10,94)	0,36 (0,24; 0,49)	NNH=2 (2; 4)	TAK
			3. lub 4.	3 (3,1)	96	0 (0,0)	95	7,47 (0,77; 72,67)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie AspAT	Jakikolwiek	58 (60,4)	96	27 (28,4)	95	3,84 (2,10; 7,04)	0,32 (0,19; 0,45)	NNH=3 (2; 5)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS		
				n (%)	N	n (%)	N						
			3. lub 4.	2 (2,1)	96	1 (1,1)	95	2,00 (0,18; 22,43)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE		
		Hiperbilirubinemia	Jakikolwiek	30 (31,3)	96	38 (40,0)	95	0,68 (0,38; 1,24)	-0,09 (-0,22; 0,05)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	2 (2,1)	96	2 (2,1)	95	0,99 (0,14; 7,17)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE		
		Podwyższone stężenie kreatyniny	Jakikolwiek	52 (54,2)	96	28 (29,5)	95	2,83 (1,56; 5,13)	0,25 (0,11; 0,38)	NNH=4 (2; 9)	TAK		
			3. lub 4.	3 (3,1)	96	1 (1,1)	95	3,03 (0,31; 29,68)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE		
		Podwyższone stężenie amylazy	Jakikolwiek	25 (26,0)	96	7 (7,4)	95	4,43 (1,81; 10,83)	0,19 (0,08; 0,29)	NNH=5 (3; 12)	TAK		
			3. lub 4.	2 (2,1)	96	0 (0,0)	95	7,39 (0,46; 119,02)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE		
		Podwyższone stężenie lipazy	Jakikolwiek	43 (44,8)	96	6 (6,3)	95	12,03 (4,80; 30,18)	0,38 (0,26; 0,48)	NNH=2 (2; 3)	TAK		
			3. lub 4.	12 (12,5)	96	2 (2,1)	95	6,64 (1,44; 30,55)	0,10 (0,03; 0,18)	NNH=10 (5; 33)	TAK		
		Utrata masy ciała	Jakikolwiek	4 (4,2)	96	5 (5,3)	95	0,78 (0,20; 3,01)	-0,01 (-0,07; 0,05)	n/d	NIE		
			3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
		Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
		JAKARTA (Pardanani 2015)	24 tyg.	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	0,13 (0,003; 6,75)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
					3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

W dokumencie *EMA 2020* raportowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla >24 tygodni obserwacji (mediana ekspozycji na FED wynosiła 62,1 tygodni). W tym czasie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia odnotowano u 70,8% chorych. Najczęściej zgłaszano niedokrwistość (u 55,2% chorych), biegunkę (u 70,8% chorych) oraz nudności (u 66,7% chorych).

Wśród zdarzeń o 3. lub 4. stopniu nasilenia najczęściej występowała niedokrwistość (u 44,8% chorych). Pozostałe zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia występowały z częstością nie wyższą niż 15%.

Poniższa tabela zawiera dane szczegółowe.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	68 (70,8)	96
		TEAEs prowadzące do trwałego przerwania leczenia	Jakikolwiek	26 (27,1)	96
		TEAEs prowadzące do pominięcia dawki leku		32 (33,3)	96
		TEAEs prowadzące do redukcji dawki leku		24 (25,0)	96
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	7 (7,3)	96
		Zakażenie dróg moczowych	Jakikolwiek	9 (9,4)	96
		Zapalenie płuc	3. lub 4.	2 (2,1)	96
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	49 (51,0)	96
		Niedokrwistość	Jakikolwiek	53 (55,2)	96
			3. lub 4.	43 (44,8)	96
		Trombocytopenia	Jakikolwiek	16 (16,7)	96
			3. lub 4.	11 (11,5)	96
		Neutropenia	Jakikolwiek	6 (6,3)	96
			3. lub 4.	4 (4,2)	96
		Zależność od przetoczeń składników krwi*	Jakikolwiek	10 (10,4)	96
3. lub 4.	3 (3,1)		96		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	9 (9,4)	96
		Zmniejszenie apetytu	Jakikolwiek	6 (6,3)	96
		Hiperkalemia	3. lub 4.	6 (6,3)	96
				2 (2,1)	96
Zaburzenia układu nerwowego					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ból głowy	Jakikolwiek	13 (13,5)	96
		Zawroty głowy		13 (13,5)	96
Zaburzenia serca					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	13 (13,5)	96
		Zawał mięśnia sercowego		6 (6,3)	96
Zaburzenia naczyniowe					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Obrzęk obwodowy	Jakikolwiek	14 (14,6)	96
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Duszność	Jakikolwiek	11 (11,5)	96
		Kaszel		13 (13,5)	96
Zaburzenia żołądka i jelit					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	11 (11,5)	96
		Biegunka	Jakikolwiek	68 (70,8)	96
			3. lub 4.	5 (5,2)	96
		Wymioty	Jakikolwiek	44 (45,8)	96
3. lub 4.	3 (3,1)		96		

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
		Nudności	Jakikolwiek	64 (66,7)	96
			3. lub 4.	0 (0,0)	96
		Zaparcie	Jakikolwiek	12 (12,5)	96
		Ból brzucha		15 (15,6)	96
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Świąd	Jakikolwiek	6 (6,3)	96
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Skurcze mięśni	Jakikolwiek	15 (15,6)	96
		Ból kości		12 (12,5)	96
		Ból kończyny		12 (12,5)	96
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	8 (8,3)	96
		Zmęczenie	Jakikolwiek	24 (25,0)	96
			3. lub 4.	7 (7,3)	96
		Astenia	Jakikolwiek	13 (13,5)	96
Gorączka	7 (7,3)	96			
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych					
JAKARTA (EMA 2020)	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	12 (12,5)	96
		Podwyższone stężenie AlAT	Jakikolwiek	12 (12,5)	96
		Podwyższone stężenie AspAT		6 (6,3)	96
		Podwyższone stężenie kreatyniny		11 (11,5)	96
		Podwyższone stężenie lipazy		3. lub 4.	4 (4,2)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
		Utrata masy ciała	Jakikolwiek	5 (5,2)	96
		Wzrost masy ciała		12 (12,5)	96
Zaburzenia związane z uwarunkowaniami społecznymi					
<i>JAKARTA (EMA 2020)</i>	>24 tyg.	Ogółem	3. lub 4.	3 (3,1)	96

*częstość AEs na podstawie raportów badacza, częstości występowania tych AEs nie obliczano na podstawie liczby przetoczeń krwinek czerwonych w miesiącu

W ramach oceny profilu bezpieczeństwa w analizie uwzględniono publikację *Pardanani 2021*, w której zaprezentowana została aktualizacja danych dla badania *JAKARTA*. Zgodnie z założeniami analizy pierwotnej, wszystkie nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych w badaniu uznawano za zdarzenia niepożądane, nawet jeśli nieprawidłowości były obecne na początku badania. Autorzy wskazali, że w zaktualizowanej analizie za zdarzenia niepożądane uznano jedynie wartości parametrów laboratoryjnych, które pogorszyły się podczas leczenia.

W tabeli poniżej zebrano zbiorczo wszystkie zdarzenia niepożądane przedstawione w publikacji *Pardanani 2021*, przy czym podczas analizy opisano je w ramach 2 kategorii: zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z nieprawidłowościami w wynikach parametrów laboratoryjnych (w tym osobno opisano nieprawidłowości hematologiczne i biochemiczne).

Do 24. tygodnia badania zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia u 13,5% chorych w grupie FED oraz u 8,4% u chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Zdarzenia niepożądane o 3. lub 4. stopniu nasilenia, które doprowadziły do przerwania leczenia lub redukcji dawki, wystąpiły u 14,6% chorych w grupie FED oraz u 12,6% u chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W czasie 24. tygodni terapii najczęstszymi (>30%) zdarzeniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia w grupie FED były biegunka (65,6% w grupie FED vs 16,0% w grupie PLC), nudności (62,5% w grupie FED vs 14,9% w grupie PLC), niedokrwistość (39,6% w grupie FED vs 13,8% w grupie PLC) i wymioty (38,5% w grupie FED vs 5,3% w grupie PLC). Różnice między grupami były istotne statystycznie. W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, istotnie statystycznie częściej w grupie FED w porównaniu do grupy PLC występowały skurcze mięśni (12,5% w grupie FED vs 1,1% w grupie PLC), ból głowy (9,4% w grupie FED vs 1,1% w grupie PLC) oraz dysuria (6,3% w grupie FED vs żadnego AE w grupie PLC).

W czasie 24 tygodni terapii najczęstszymi (>5%) zdarzeniami niepożądanymi w grupie FED o ≥ 3 . stopniu nasilenia były niedokrwistość (30,2% w grupie FED vs 7,4% w grupie PLC), biegunka (5,2% w grupie FED vs żadnego AE w grupie PLC) oraz zmęczenie lub astenia (5,2% w grupie FED vs 1,1% w grupie PLC). Różnicę istotną statystycznie stwierdzono dla biegunki.

Analiza nieprawidłowości w wynikach parametrów laboratoryjnych, wykazała, że najczęstszymi (>30%) nieprawidłowościami biochemicznymi o dowolnym stopniu nasilenia były podwyższony poziom kreatyniny, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz lipazy. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie i wskazują na niekorzyść grupy badanej. Z kolei najczęstszymi nieprawidłowościami hematologicznymi o dowolnym stopniu nasilenia były niedokrwistość i małopłytkowość, które wystąpiły odpowiednio u 74,0% i 46,9% chorych w grupie FED oraz odpowiednio u 31,9% i 25,5% chorych w grupie PLC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie.

Najczęstszymi (>5%) nieprawidłowościami w wynikach laboratoryjnych o ≥ 3 . stopniu nasilenia wśród parametrów biochemicznych były podwyższony poziom lipazy oraz hiponatremia, które zgłoszono odpowiednio u 10,4% i 5,2% chorych leczonych FED oraz odpowiednio u 2,1% i 4,3% chorych otrzymujących placebo. Jedynie podwyższone stężenie lipazy o ≥ 3 . stopniu nasilenia występowało istotnie statystycznie częściej w grupie FED w porównaniu do grupy PLC. Natomiast najczęstszymi nieprawidłowościami hematologicznymi o ≥ 3 . stopniu nasilenia była niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia, które wystąpiły odpowiednio u 34,4%, 12,5% i 5,2% chorych w grupie FED oraz odpowiednio u 9,6%, 9,6% i 3,2% chorych w grupie PLC. Niedokrwistość o ≥ 3 . stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie częściej wśród chorych leczonych FED. W przypadku pozostałych parametrów hematologicznych różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie 24 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N [§]				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	AE prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki	3. lub 4.	14 (14,6)	96	12 (12,6)	95	1,18 (0,52; 2,71)	0,02 (-0,08; 0,12)	n/d	NIE
		AE prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	13 (13,5)	96	8 (8,4)	95	1,70 (0,67; 4,32)	0,05 (-0,04; 0,14)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Zakażenie dróg moczowych**	Jakikolwiek	6 (6,3)	96	1 (1,1)	94	6,20 (0,73; 52,53)	0,05 (-0,0008; 0,10)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Niedokrwistość – wg oceny hematologicznej	Jakikolwiek	71 (74,0)	96	30 (31,9)	94	6,06 (3,23; 11,37)	0,42 (0,29; 0,55)	NNH=2 (1; 3)	TAK
			≥3.	33 (34,4)	96	9 (9,6)	94	4,95 (2,21; 11,07)	0,25 (0,14; 0,36)	NNH=4 (2; 7)	TAK
		Niedokrwistość – wg CTCAE****	Jakikolwiek	38 (39,6)	96	13 (13,8)	94	4,08 (2,00; 8,34)	0,26 (0,14; 0,38)	NNH=3 (2; 7)	TAK
			≥3.	29 (30,2)	96	7 (7,4)	94	5,38 (2,22; 13,03)	0,23 (0,12; 0,33)	NNH=4 (3; 8)	TAK
		Małopłytkowość – wg oceny hematologicznej	Jakikolwiek	45 (46,9)	96	24 (25,5)	94	2,57 (1,39; 4,75)	0,21 (0,08; 0,35)	NNH=4 (2; 12)	TAK
			≥3.	12 (12,5)	96	9 (9,6)	94	1,35 (0,54; 3,37)	0,03 (-0,06; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N [§]				
		Neutropenia – wg oceny hematologicznej	Jakikolwiek	22 (22,9)	96	12 (12,8)	94	2,03 (0,94; 4,39)	0,10 (-0,01; 0,21)	n/d	NIE
			≥3.	5 (5,2)	96	3 (3,2 [^])	94	1,67 (0,39; 7,18)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Ból głowy	Jakikolwiek	9 (9,4)	96	1 (1,1)	94	9,62 (1,19; 77,52)	0,08 (0,02; 0,14)	NNH=12 (7; 50)	TAK
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	Jakikolwiek	8 (8,3)	96	3 (3,2)	94	2,76 (0,71; 10,73)	0,05 (-0,01; 0,12)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Biegunka	Jakikolwiek	63 (65,6)	96	15 (16,0)	94	10,05 (5,02; 20,13)	0,50 (0,38; 0,62)	NNH=2 (1; 2)	TAK
			≥3.	5 (5,2)	96	0 (0,0)	94	7,55 (1,28; 44,43)	0,05 (0,0038; 0,10)	NNH=20 (10; 263)	TAK
		Wymioty	Jakikolwiek	37 (38,5)	96	5 (5,3)	94	11,16 (4,15; 30,05)	0,33 (0,22; 0,44)	NNT=3 (2; 4)	TAK
			≥3.	3 (3,1)	96	0 (0,0)	94	7,39 (0,76; 71,93)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Nudności	Jakikolwiek	60 (62,5)	96	14 (14,9)	94	9,52 (4,72; 19,22)	0,48 (0,36; 0,60)	NNH=2 (1; 2)	TAK
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N [§]				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Skurcze mięśni	Jakikolwiek	12 (12,5)	96	1 (1,1)	94	13,29 (1,69; 104,37)	0,11 (0,05; 0,18)	NNH=9 (5; 20)	TAK
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból kończyny	Jakikolwiek	10 (10,4)	96	4 (4,3)	94	2,62 (0,79; 8,66)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból kości	Jakikolwiek	8 (8,3)	96	2 (2,1)	94	4,18 (0,86; 20,24)	0,06 (-0,0005; 0,12)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Dysuria	Jakikolwiek	6 (6,3)	96	0 (0,0)	94	7,64 (1,51; 38,67)	0,06 (0,01; 0,11)	NNH=16 (9; 100)	TAK
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Zmęczenie lub astenia	Jakikolwiek	18 (18,8)	96	15 (16,0)	94	1,22 (0,57; 2,58)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE
			≥3.	5 (5,2)	96	1 (1,1)	94	5,11 (0,59; 44,59)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Wzrost masy ciała	Jakikolwiek	9 (9,4)	96	4 (4,3 ^{^^})	94	2,33 (0,69; 7,84)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N [§]				
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
JAKARTA (Pardanani 2021)	24 tyg.	Podwyższone stężenie AIAT – wg oceny biochemicznej	Jakikolwiek	41 (42,7)	96	13 (13,8)	94	4,64 (2,28; 9,46)	0,29 (0,17; 0,41)	NNH=3 (2; 5)	TAK
			≥3.	1 (1,0)	96	0 (0,0)	94	7,24 (0,14; 364,79)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie AIAT – wg CTCAE	Jakikolwiek	9 (9,4)	96	1 (1,1)	94	9,62 (1,19; 77,52)	0,08 (0,02; 0,14)	NNH=12 (7; 50)	TAK
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie AspAT – wg oceny biochemicznej	Jakikolwiek	38 (39,6)	96	15 (16,0)	94	3,45 (1,74; 6,86)	0,24 (0,11; 0,36)	NNH=4 (2; 9)	TAK
			≥3.	0 (0,0)	96	1 (1,1)	94	0,13 (0,0026; 6,68)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie AspAT – wg CTCAE	Jakikolwiek	5 (5,2)	96	1 (1,1)	94	5,11 (0,59; 44,59)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie kreatyniny – wg oceny biochemicznej	Jakikolwiek	57 (59,4)	96	18 (19,1)	94	6,17 (3,20; 11,89)	0,40 (0,28; 0,53)	NNH=2 (1; 3)	TAK
			≥3.	3 (3,1)	96	1 (1,1)	94	3,00 (0,31; 29,37)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie kreatyniny – wg CTCAE	Jakikolwiek	10 (10,4)	96	1 (1,1)	94	10,81 (1,36; 86,25)	0,09 (0,03; 0,16)	NNH=11 (6; 33)	TAK
			≥3.	1 (1,0)	96	0 (0,0)	94	7,24 (0,14; 364,79)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)*	N	n (%)*	N [§]				
		Podwyższone stężenie lipazy	Jakikolwiek	34 (35,4)	96	7 (7,4)	94	6,82 (2,84; 16,37)	0,28 (0,17; 0,39)	NNH=3 (2; 5)	TAK
			≥3.	10 (10,4)	96	2 (2,1 ^{^^})	94	5,35 (1,14; 25,11)	0,08 (0,02; 0,15)	NNH=12 (6; 50)	TAK
		Hiponatremia	Jakikolwiek	25 (26,0)	96	10 (10,6)	94	2,96 (1,33; 6,57)	0,15 (0,05; 0,26)	NNH=6 (3; 20)	TAK
			≥3.	5 (5,2)	96	4 (4,3)	94	1,24 (0,32; 4,75)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Podwyższone stężenie amylazy ^{***}	Jakikolwiek	23 (24,0)	96	5 (5,3)	94	5,61 (2,03; 15,48)	0,19 (0,09; 0,28)	NNH=5 (3; 11)	TAK
			≥3.	2 (2,1)	96	0 (0,0)	94	7,31 (0,46; 117,8)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

*liczba chorych n została obliczona samodzielnie na podstawie podanych przez autorów publikacji odsetków. W przypadku braku możliwości dokładnego dopasowania odsetków wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.)

**obejmuje zapalenie pęcherza moczowego

***nie obejmuje klinicznego zapalenia trzustki

****w grupie FED zgłoszono tylko jedno zdarzenie niepożądane o 4. stopniu nasilenia (niedokrwistość)

[^]w publikacji podano odsetek 3,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^}w publikacji podano odsetek 4,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^{^^^}w publikacji podano odsetek 2,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

[§]u jednego chorego, którego zrandomizowano do ramienia placebo wystąpił zgon przed rozpoczęciem terapii, chory został wykluczony z analizy bezpieczeństwa

3.17. Ocena bezpieczeństwa FED na podstawie badania jednoramiennego w populacji chorych leczonych wcześniej RUX

Ocena bezpieczeństwa fedratynibu w populacji chorych na mielofibrozę wcześniej stosujących ruksolitynib była możliwa na podstawie jednoramiennego badania *JAKARTA-2* (publikacje *Harrison 2017, Harrison 2020a*) względem następujących kategorii punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia;
- hematologiczne i biochemiczne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.

Maksymalny okres obserwacji, dla którego możliwe było przedstawienie oceny bezpieczeństwa FED na podstawie badania *JAKARTA-2* w populacji chorych leczonych wcześniej RUX wynosił 24 tygodnie, co odpowiadało sześciu kolejnym cyklom leczenia trwającym po 28 dni. Chorzy stosowali fedratynib w dawce 400 mg raz dziennie. Dopuszczano także możliwość dostosowania dawki o 100 mg/dziennie – dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności). Zalecaną dawką w Charakterystyce Produktu Leczniczego Inrebic® jest 400 mg/dobę fedratynibu, jednakże dopuszczona jest także możliwość zmniejszenia dawki do minimum 200 mg/dobę w razie konieczności.

Dodatkowo od Wnioskodawcy otrzymano dane niepublikowane z wynikami bezpieczeństwa dla podgrupy chorych z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego.

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa FED przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.17.1. Zgony

W czasie 24 tygodni leczenia fedratynibem w badaniu *JAKARTA-2* zgon odnotowano u 7,2% chorych. W publikacji *Harrison 2017* podano informację, że żaden ze zgonów nie był związany ze stosowaniem FED.

Dane szczegółowe znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 53.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	FED	
			n (%)	N
Zgony				
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Ogółem	7 (7,2)	97

3.17.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

W badaniu JAKARTA-2 ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia odnotowano u 34% chorych. Najczęściej występowały zaburzenia serca (u ok. 5% chorych), zapalenie płuc (u ok. 4% chorych) oraz wysięk opłucnowy (u ok. 3% chorych).

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
				n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia					
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	33 (34,0)	97
Zaburzenia serca					
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Ogółem	Jakikolwiek	5 (5,2)	97
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Zapalenie płuc	Jakikolwiek	4 (4,1)	97
		Wysięk opłucnowy		3 (3,1)	97

3.17.3. Zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia

Wszyscy chorzy, którzy stosowali FED w badaniu JAKARTA-2 doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego podczas leczenia. Wśród zdarzeń hematologicznych najczęściej występowała niedokrwistość (u 48,5% chorych) oraz trombocytopenia (u ok. 27% chorych). Wśród zdarzeń niepożądanych innych niż hematologiczne z najwyższą częstością występowały zaburzenia żołądka i jelit. Biegunka wystąpiła u około 62% chorych, nudności u ok. 56% chorych, wymioty u ok. 41%, zaparcia u

ok. 24% chorych, a ból brzucha u ok. 12% chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że zdecydowana większość z nich miała jednak łagodne lub umiarkowane nasilenie (1. lub 2. stopnia).

Encefalopatia wystąpiła u jednego (1,0%) chorego oraz była przyczyną przerwania leczenia. Chory całkowicie wyzdrowiał tydzień po odnotowanym zdarzeniu. Przypadek ten został oceniony przez niezależny panel ekspertów ds. bezpieczeństwa, zdaniem którego była to encefalopatia wątrobowa, a nie encefalopatia Wernickego.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 18,6% chorych. U 10,3% chorych ze względu na zdarzenia niepożądane wystąpiła konieczność trwałego przerwania leczenia, a u 8,2% chorych zdarzenia te były 3. lub 4. Poza wymienionym wcześniej przypadkiem encefalopatii zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwy w terapii to: zmniejszenie liczby płytek krwi, trombocytopenia, niedokrwistość, zakrzepowa plamica małopłytkowa, biegunka, nudności oraz wymioty. Zdarzenia te występowały z częstością nie wyższą niż ok. 2%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 55.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
					n (%)	N
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE PROWADZĄCE DO PRZERWANIA LECZENIA LUB REDUKCJI DAWKI						
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2017)</i>	24 tyg.	Populacja ITT	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Jakikolwiek	18 (18,6)	97
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a)</i>			Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia		10 (10,3)	97
					3. lub 4.	8 (8,2)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a)</i>	24 tyg.	Populacja ITT	Zmniejszenie liczby płytek krwi [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
				3. lub 4.	1 (1,0)	97
			Trombocytopenia [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
				3. lub 4.	1 (1,0)	97
			Niedokrwistość [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
				3. lub 4.	1 (1,0)	97
Zakrzepowa plamica małopłytkowa [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97			
	3. lub 4.	1 (1,0)	97			
Zaburzenia układu nerwowego						
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a)</i>	24 tyg.	Populacja ITT	Encefalopatia [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
				3. lub 4.	1 (1,0)	97
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a)</i>	24 tyg.	Populacja ITT	Biegunka [^]	Jakikolwiek	2 (2,1)	97
				3. lub 4.	2 (2,1)	97

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
				Nudności [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
					3. lub 4.	0 (0,0)	97
				Wymioty [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
					3. lub 4.	0 (0,0)	97
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT		Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
					3. lub 4.	0 (0,0)	97
				Podwyższone stężenie gamma-glutamylotransferazy [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
					3. lub 4.	1 (1,0)	97
				Utrata masy ciała [^]	Jakikolwiek	1 (1,0)	97
					3. lub 4.	1 (1,0)	97
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE***							
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja ITT		Ogółem	Jakikolwiek	97 (100,0)	97
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Ogółem	Zakażenie układu moczowego	Jakikolwiek	12 (12,4)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			4 (12,1)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			8 (12,5)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				11 (13,9)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				11 (16,7)	66
		Populacja ITT				12 (12,4)	97
						1. lub 2.	12 (12,4)

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
JAKARTA-2 (Harrison 2017)					3. lub 4.	0 (0,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				0 (0,0)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				0 (0,0)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	97
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja ITT		Transformacja białaczkowa (do AML)	Jakikolwiek	1 (1,0) ¹³	97
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Ogółem	Niedokrwistość	Jakikolwiek	47 (48,5)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			19 (57,6)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			28 (43,8)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				44 (55,7)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				39 (59,1)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			1. lub 2.	10 (10,3)	97
					3. lub 4.	37 (38,1)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				35 (44,3)	79

¹³ W publikacji Harrison 2021_ab wskazano, że transformacja do AML nastąpiła u 2 (2%) chorych. Różnica w wynikach może wynikać ze sposobu analizy danych. W publikacji Harrison 2021_ab do tej grupy klasyfikowano terminy SOC: „acute myeloid leukemia”, „acute leukemia” i „transformation to acute myeloid leukemia”

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED			
						n (%)	N		
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta analizy wrażliwości				31 (47,0)	66		
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	97		
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Ogółem	Trombocytopenia	Jakikolwiek	26 (26,8)	97		
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			18 (54,4)	33		
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			8 (12,5)	64		
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				21 (26,6)	79		
		Kohorta analizy wrażliwości				20 (30,3)	66		
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				1. lub 2.	5 (5,2)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)						3. lub 4.*	21 (21,6)	97	
							Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	16 (20,3)	79
							Kohorta analizy wrażliwości	15 (22,7)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				5.	0 (0,0)	97	
				Limfopenia		1. lub 2.	1 (1,0)	97	
						3. lub 4.	3 (3,1)	97	
					5.	0 (0,0)	97		
				Pęknięcie śledziony	1. lub 2.	0 (0,0)	97		
					3. lub 4.	0 (0,0)	97		
5.	1 (1,0)	97							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l	Zależność od przetoczeń krwi	Jakikolwiek	4 (12,1)	33		

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		
						n (%)	N	
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			4 (6,3)	64	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania								
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja ITT		Odwodnienie	1. lub 2.	1 (1,0)	97	
					3. lub 4.	2 (2,1)	97	
					5.	0 (0,0)	97	
				Zespół rozpadu guza	1. lub 2.	0 (0,0)	97	
					3. lub 4.	2 (2,1)	97	
					5.	0 (0,0)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą $< 50-100 \times 10^9/l$	Zmniejszenie apetytu	Jakikolwiek	4 (12,1)	33	
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			5 (7,8)	64	
Zaburzenia układu nerwowego								
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT		Ogółem	Ból głowy	Jakikolwiek	13 (13,4)	97
				Chory z liczbą płytek wynoszącą $< 50-100 \times 10^9/l$			3 (9,1)	33
				Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			10 (15,6)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		10 (12,7)			79	
		Kohorta analizy wrażliwości		9 (13,6)			66	
		JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			1. lub 2.	12 (12,4)
3. lub 4.	1 (1,0)					97		
	1 (1,3)					79		
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny						

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		
						n (%)	N	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	42 tyg.	Kohorta analizy wrażliwości		Zawroty głowy	Jakikolwiek	1 (1,5)	66	
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				5.	0 (0,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Ogółem				1. lub 2.	11 (11,3)	97
		Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l				3 (9,1)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l				8 (12,5)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny					9 (11,4)	79
Kohorta analizy wrażliwości		7 (10,6)	66					
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				3. lub 4.	11 (11,3)	97
Populacja ITT		0 (0,0)	97					
Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		0 (0,0)	79					
Kohorta analizy wrażliwości		0 (0,0)	66					
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				5.	0 (0,0)	97
Populacja ITT		Encefalopatia	3.**			1 (1,0)	97	
Zaburzenia serca								
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja ITT		Zawał serca	1. lub 2.	1 (1,0)	97	
					3. lub 4.	2 (2,1)	97	
					5.	0 (0,0)	97	
Zaburzenia naczyniowe								
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l	Krwawienie z nosa	Jakikolwiek	6 (18,2)	33	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED				
						n (%)	N			
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			2 (3,1)	64			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja ITT		Kaszel	Jakikolwiek	13 (13,4)	97			
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą $< 50-100 \times 10^9/l$			0 (0,0)	33			
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			13 (20,3)	64			
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				12 (15,2)	79			
		Kohorta analizy wrażliwości				9 (13,6)	66			
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				1. lub 2.	13 (13,4)	97		
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				3. lub 4.	0 (0,0)	97		
		Kohorta analizy wrażliwości					0	79		
							0	66		
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				5.	0 (0,0)	97		
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Ogółem			Duszność	Jakikolwiek	12 (12,4)	97	
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $< 50-100 \times 10^9/l$					6 (18,2)	33	
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$					6 (9,4)	64	
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny						9 (11,4)	79	
	Kohorta analizy wrażliwości		8 (12,1)	66						
	Populacja ITT		1. lub 2.	11 (11,3)	97					

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
JAKARTA-2 (Harrison 2017)					3. lub 4.	1 (1,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				1 (1,3)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				1 (1,5)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT		Zapalenie płuc	5.	0 (0,0)	97
					1. lub 2.	3 (3,1)	97
					3. lub 4.	2 (2,1)	97
			Niewydolność oddechowa	5.	1 (1,0)	97	
				1. lub 2.	0 (0,0)	97	
				3. lub 4.	0 (0,0)	97	
				5.	1 (1,0)	97	
Zaburzenia żołądka i jelit							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Ogółem	Biegunka	Jakikolwiek	60 (61,9)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			19 (57,6)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			41 (64,1)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				51 (64,6)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				44 (66,7)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				1. lub 2.	56 (57,7)
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)			3. lub 4.	4 (4,1)	97		
	Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			3 (3,8)	79		
	Kohorta analizy wrażliwości			3 (4,5)	66		

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		Nudności	Jakikolwiek	54 (55,7)	97
		Kohorta analizy wrażliwości				42 (53,2)	79
						35 (53,0)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			1. lub 2.	54 (55,7)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			3. lub 4.	0 (0,0)	97
		Kohorta analizy wrażliwości				0 (0,0)	79
				0 (0,0)		66	
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT		5.	0 (0,0)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Ogółem	Wymioty	Jakikolwiek	40 (41,2)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			16 (48,5)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			24 (37,5)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				35 (44,3)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				31 (47,0)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT		1. lub 2.	40 (41,2)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		3. lub 4.	0 (0,0)	97	
		Kohorta analizy wrażliwości			0 (0,0)	79	
					0 (0,0)	66	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Ogółem	Zaparcia	Jakikolwiek	20 (20,6)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			8 (24,2)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			12 (18,8)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				17 (21,5)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				15 (22,7)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			1. lub 2.	19 (19,6)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			3. lub 4.	1 (1,0)	97
		Kohorta analizy wrażliwości				0 (0,0)	79
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			5.	0 (0,0)	66
		Kohorta analizy wrażliwości				0 (0,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Ogółem	Ból brzucha	Jakikolwiek	12 (12,4)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			6 (18,2)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			6 (9,4)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				9 (11,4)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				8 (12,1)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			1. lub 2.	7 (7,2)	97
		Populacja ITT			3. lub 4.	2 (2,1)	97

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				1 (1,3)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				1 (1,5)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT				5.	0 (0,0)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Ogółem	Świąd	Jakikolwiek	17 (17,5)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			7 (21,2)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			10 (15,6)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				14 (17,7)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				12 (18,2)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			1. lub 2.	16 (16,5)	97
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			3. lub 4.	0 (0,0)	97
		Kohorta analizy wrażliwości				0 (0,0)	79
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	66
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Populacja ITT			5.	0 (0,0)	97
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24,4 tyg.	Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l	Ból kości	Jakikolwiek	5 (15,2)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			2 (3,1)	64
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l	Ból kończyny		4 (12,1)	33

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED		
						n (%)	N	
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			2 (3,1)	64	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania								
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja ITT	Ogółem	Zmęczenie	Jakikolwiek	15 (15,5)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)			Chory z liczbą płytek wynoszącą $< 50-100 \times 10^9/l$			3 (9,1)	33	
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$			12 (18,8)	64	
			Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			11 (13,9)	79	
Kohorta analizy wrażliwości			10 (15,2)			66		
Populacja ITT			1. lub 2.			13 (13,4)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2017)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny			3. lub 4.	2 (2,1)	97	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta analizy wrażliwości				1 (1,3)	79	
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Kohorta analizy wrażliwości			5.	1 (1,5)	66	
		Populacja ITT				0 (0,0)	97	
		Populacja ITT				Gorączka	Jakikolwiek	11 (11,3)
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)		Populacja ITT	Ogółem		5 (15,2)			33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $< 50-100 \times 10^9/l$		6 (9,4)			64
			Chory z liczbą płytek wynoszącą $\geq 50-100 \times 10^9/l$		7 (8,9)			79
	Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		7 (10,6)	66				
	Kohorta analizy wrażliwości		3. lub 4.	1 (1,0)	97			
Populacja ITT								

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
						n (%)	N
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		Astenia	Jakikolwiek	0 (0,0)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				0 (0,0)	66
		Populacja ITT	Ogółem			11 (11,3)	97
			Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l			2 (6,1)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			9 (14,1)	64
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				10 (12,7)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				7 (10,6)	66
		Populacja ITT				1 (1,0)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny				1 (1,3)	79
		Kohorta analizy wrażliwości				1 (1,5)	66
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych							
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Chory z liczbą płytek wynoszącą <50-100 x 10 ⁹ /l	Utrata masy ciała	Jakikolwiek	1 (3,0)	33
			Chory z liczbą płytek wynoszącą ≥50-100 x 10 ⁹ /l			8 (12,5)	64

*u dwóch (2,1%) chorych trombocytopenia 3.-4. stopnia była przyczyną przerwania leczenia

**encefalopatia była przyczyną przerwania leczenia. Chory całkowicie wyzdrowiał tydzień później. Ten przypadek został oceniony przez niezależny panel ekspertów ds. bezpieczeństwa, który orzekł, że była to encefalopatia wątrobowa, a nie encefalopatia Wernickego

***w publikacji Harrison 2020a podano informację, że są to TEAEs, które wystąpiły u >10% chorych w populacji ITT

^zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia

3.17.4. Hematologiczne i biochemiczne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

W badaniu *JAKARTA-2* w czasie 24 tygodni terapii w populacji ITT wśród nieprawidłowości hematologicznych odnotowano niedokrwistość (u 99% chorych), trombocytopenię (u ok. 70% chorych) oraz spadek liczby neutrofilów (u ok. 24% chorych). Z kolei wśród nieprawidłowości biochemicznych najczęściej raportowano podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (u ok. 74% chorych), wzrost aktywności AspAT (u ok. 47% chorych) oraz wzrost aktywności AlAT (u ok. 45% chorych). Częstość występowania pozostałych nieprawidłowości biochemicznych nie przekraczała 26%. W kohorcie chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny oraz w kohorcie analizy wrażliwości odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie zdarzenia były zbliżone do tych raportowanych dla populacji ITT.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej w tabeli.

Tabela 56.

Częstość występowania hematologicznych i biochemicznych nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
					n (%)	N
Nieprawidłowości hematologiczne						
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a)</i>	24 tyg.	Populacja ITT	Niedokrwistość	Jakikolwiek	96 (99,0)	97
				3. lub 4.	45 (46,4)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		Jakikolwiek	79 (100,0)	79
				3. lub 4.	43 (54,4)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		Jakikolwiek	66 (100,0)	66
				3. lub 4.	37 (56,1)	66
		Populacja ITT	Trombocytopenia	Jakikolwiek	68 (70,1)	97
				3. lub 4.	23 (23,7)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		Jakikolwiek	58 (73,4)	79
				3. lub 4.	18 (22,8)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		Jakikolwiek	51 (77,3)	66
				3. lub 4.	16 (24,2)	66
Populacja ITT	Spadek liczby neutrofilów	Jakikolwiek	23 (23,7)	97		
		3. lub 4.	7 (7,2)	97		
Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		Jakikolwiek	22 (27,8)	79		
		3. lub 4.	7 (8,9)	79		

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	FED	
					n (%)	N
		Kohorta analizy wrażliwości		Jakikolwiek	20 (30,3)	66
				3. lub 4.	7 (10,6)	66
Nieprawidłowości biochemiczne						
JAKARTA-2 (Harrison 2020a)	24 tyg.	Populacja ITT	Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi	Jakikolwiek	72 (74,2)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		3. lub 4.	0 (0,0)	97
				Jakikolwiek	57 (72,2)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		3. lub 4.	0 (0,0)	79
				Jakikolwiek	48 (72,7)	66
		3. lub 4.		0 (0,0)	66	
		Populacja ITT	Wzrost stężenia AspAT	Jakikolwiek	46 (47,4)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		3. lub 4.	1 (1,0)	97
				Jakikolwiek	39 (49,4)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		3. lub 4.	1 (1,3)	79
				Jakikolwiek	33 (50,0)	66
		3. lub 4.		1 (1,5)	66	
		Populacja ITT	Wzrost stężenia AIAT	Jakikolwiek	44 (45,4)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		3. lub 4.	2 (2,1)	97
				Jakikolwiek	41 (51,9)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		3. lub 4.	2 (2,5)	79
				Jakikolwiek	35 (53,0)	66
		3. lub 4.		2 (3,0)	66	
		Populacja ITT	Wzrost aktywności lipazy	Jakikolwiek	25 (25,8)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		3. lub 4.	8 (8,2)	97
				Jakikolwiek	20 (25,3)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		3. lub 4.	6 (7,6)	79
				Jakikolwiek	17 (25,8)	66
		3. lub 4.		5 (7,6)	66	
		Populacja ITT	Wzrost aktywności amylazy	Jakikolwiek	17 (17,5)	97
		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny		3. lub 4.	3 (3,1)	97
				Jakikolwiek	15 (19,0)	79
		Kohorta analizy wrażliwości		3. lub 4.	2 (2,5)	79
				Jakikolwiek	10 (15,2)	66
		3. lub 4.		2 (3,0)	66	

3.18. Ocena bezpieczeństwa FED vs RUX – porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie RUX vs FED w zakresie bezpieczeństwa zostało wykonane na podstawie danych z badania JAKARTA oraz *COMFORT-I*, z uwagi na dostępność danych dla analogicznego okresu obserwacji i wystraszającą homogeniczność.

W ramach przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów.

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. dla większości z nich nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Dla częstości występowania bólu brzucha o takim nasileniu wykazano przewagę FED, jednak należy odnotować na znaczące różnice w częstości występowania tego punktu końcowego w grupach kontrolnych co może wpływać na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

Dla częstości występowania biegunki, wymiotów i nudności oraz bólu brzucha o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę RUX, natomiast dla częstości występowania zmęczenia i małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę FED.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Z uwagi na sposób raportowania danych w badaniu *COMFORT-II* nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego. Uwzględniając jednak, konieczność jak najpełniejszego raportowania danych w analizie, w załączniku uwzględniono również dane długookresowe dla bezpieczeństwa RUX (publikacja *Cervantes 2013*), raportowane jako zdarzenia na pacjentolata, które pozwalają na przeliczenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych dla określonych okresów obserwacji. O ile użyteczność takich danych w ramach analizy klinicznej do zestawień z FED jest ograniczona, o tyle mogą się okazać niezwykle przydatne w ramach analizy ekonomicznej, do odniesienia częstości występowania zdarzeń w wymaganych przedziałach czasowych i w dużo większym stopniu obrazują realną częstość

występowania zdarzeń niepożądanych podczas terapii, RUX gdyż zostały zebrane dla 3-letniego okresu obserwacji¹⁴

¹⁴ Dla RUX dostępne są również dane na okresu 5-letniego, jednak analizowano znacznie bardziej zawężone dane w zakresie bezpieczeństwa terapii

Tabela 58.
Ocena profilu bezpieczeństwa – porównanie pośrednie FED vs RUX

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA (Pardanani 2015)					COMFORT-I (Verstovsek 2012)					Wynik porównania pośredniego		
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
ZGONY														
24 tyg. (fedratynib) – 24 tyg. (ruksolitynib)														
Zgony ogółem		4 (4,2)	96	10 (10,5)	95	OR=0,37 (0,11; 1,22) RD=-0,06 (-0,14; 0,01)	9 (5,8)	155	11 (7,3)	151	OR=0,78 (0,32; 1,95) RD=-0,01 (-0,07; 0,04)	OR=0,47 (0,11; 2,14) OR=-0,05 (-0,14; 0,04)	n/d	NIE
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZAISTNIAŁE PODCZAS LECZENIA														
Biegunka	Jakikolwiek	63 (65,6)	96	15 (15,8)	95	OR=10,18 (5,09; 20,38) RD=0,50 (0,38; 0,62)	36 (23,2)	155	32 (21,2)	151	OR=1,13 (0,66; 1,93) RD=0,02 (-0,07; 0,11)	OR=9,01 (3,75; 21,65) RD=0,48 (0,33; 0,63)	NNH=2 (2; 3)	TAK
	3. lub 4.	5 (5,2)	96	0 (0,0)	95	OR=7,63 (1,30; 44,89) RD=0,05 (0,004; 0,10)	3 (1,9)	155	0 (0,0)	151	OR=7,30 (0,75; 70,67) RD=0,02 (-0,01; 0,04)	OR=1,05 (0,06; 18,64) RD=0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Wymioty	Jakikolwiek	40 (41,7)	96	5 (5,3)	95	OR=12,86 (4,79; 34,52) RD=0,36 (0,26; 0,47)	19 (12,3)	155	15 (9,9)	151	OR=1,27 (0,62; 2,60) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	OR=10,13 (2,99; 34,31) RD=0,34 (0,21; 0,47)	NNH=2 (2; 4)	TAK
	3. lub 4.	3 (3,1)	96	0 (0,0)	95	OR=7,47 (0,77; 72,67)	1 (0,6)	155	1 (0,7)	151	OR=0,97 (0,06; 15,71)	OR=7,70 (0,21; 280,25)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA (Pardanani 2015)					COMFORT-I (Verstovsek 2012)					Wynik porównania pośredniego		
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
						RD=0,03 (-0,01; 0,07)					RD=-0,0002 (-0,02; 0,02)	RD=0,03 (-0,01; 0,07)		
Nudności	Jakikolwiek	61 (63,5)	96	14 (14,7)	95	OR=10,08 (4,99; 20,37) RD=0,49 (0,37; 0,61)	23 (14,8)	155	29 (19,2)	151	OR=0,73 (0,40; 1,34) RD=-0,04 (-0,13; 0,04)	OR=13,81 (5,46; 34,91) RD=0,53 (0,38; 0,68)	NNH=1 (1; 2)	TAK
	3. lub 4.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	95	Niemożliwe do obliczenia RD=0,00 (-0,02; 0,02)	0 (0,0)	155	1 (0,7)	151	OR=0,13 (0,003; 6,64) RD=-0,01 (-0,02; 0,01)	Niemożliwe do obliczenia RD=0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Ból brzucha	Jakikolwiek	14 (14,6)	96	15 (15,8)	95	OR=0,91 (0,41; 2,01) RD=-0,01 (-0,11; 0,09)	16 (10,3)	155	62 (41,1)	151	OR=0,17 (0,09; 0,30) RD=-0,31 (-0,40; -0,22)	OR=5,35 (1,97; 14,51) RD=0,30 (0,17; 0,43)	NNH=3 (2; 5)	TAK
	3. lub 4.	0 (0,0)	96	1 (1,1)	95	OR=0,13 (0,003; 6,75) RD=-0,01 (-0,04; 0,02)	4 (2,6)	155	17 (11,3)	151	OR=0,21 (0,07; 0,64) RD=-0,09 (-0,14; -0,03)	OR=0,62 (0,01; 34,30) RD=0,08 (0,02; 0,14)	NNH=13 (8; 50)	TAK
Duszność	Jakikolwiek	8 (8,3)	96	6 (6,3)	95	OR=1,35 (0,45; 4,05) RD=0,02 (-0,05; 0,09)	27 (17,4)	155	26 (17,2)	151	OR=1,01 (0,56; 1,83) RD=0,002 (-0,08; 0,09)	OR=1,34 (0,38; 4,66) RD=0,02 (-0,09; 0,13)	n/d	NIE
	3. lub 4.	0 (0,0)	96	2 (2,1)	95	OR=0,13 (0,01; 2,13)	2 (1,3)	155	6 (4,0)	151	OR=0,32 (0,06; 1,59)	OR=0,41 (0,02; 9,40)	n/d	NIE

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA (Pardanani 2015)						COMFORT-I (Verstovsek 2012)						Wynik porównania pośredniego		
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS		
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N						
						RD=-0,02 (-0,06; 0,01)					RD=-0,03 (-0,06; 0,01)	RD=0,01 (-0,04; 0,06)				
Zmęczenie	Jakikolwiek	15 (15,6)	96	9 (9,5)	95	OR=1,77 (0,73; 4,27)	39 (25,2)	155	51 (33,8)	151	OR=0,66 (0,40; 1,08)	OR=2,68 (0,97; 7,39)	NNT=7 (4; 100)	TAK		
						RD=0,06 (-0,03; 0,16)					RD=-0,09 (-0,19; 0,02)	RD=0,15 (0,01; 0,29)				
	3. lub 4.	6 (6,3)	96	0 (0,0)	95	OR=7,72 (1,52; 39,06)	8 (5,2)	155	10 (6,6)	151	OR=0,77 (0,29; 2,00)	OR=10,03 (1,52; 66,28)	n/d	NIE		
						RD=0,06 (0,01; 0,11)					RD=-0,01 (-0,07; 0,04)	RD=0,07 (-0,004; 0,14)				
Niedo- krwistość	Jakikolwiek	95 (99,0)	96	86 (90,5)	95	OR=9,94 (1,23; 80,10)	149 (96,1)	155	131 (86,8)	151	OR=3,79 (1,48; 9,73)	OR=2,62 (0,27; 25,91)	n/d	NIE		
						RD=0,08 (0,02; 0,15)					RD=0,09 (0,03; 0,16)	RD=-0,01 (-0,10; 0,08)				
	3. lub 4.	41 (42,7)	96	24 (25,3)	95	OR=2,21 (1,19; 4,08)	70 (45,2)	155	29 (19,2)	151	OR=3,46 (2,07; 5,79)	OR=0,64 (0,29; 1,43)	n/d	NIE		
						RD=0,17 (0,04; 0,31)					RD=0,26 (0,16; 0,36)	RD=-0,09 (-0,26; 0,08)				
Neutro- penia	Jakikolwiek	27 (28,1)	96	14 (14,7)	95	OR=2,26 (1,10; 4,66)	29 (18,7)	155	6 (4,0)	151	OR=5,56 (2,24; 13,83)	OR=0,41 (0,13; 1,30)	n/d	NIE		
						RD=0,13 (0,02; 0,25)					RD=0,15 (0,08; 0,22)	RD=-0,02 (-0,15; 0,11)				
	3. lub 4.	8 (8,3)	96	4 (4,2)	95	2,07 (0,60; 7,11)	11 (7,1)	155	3 (2,0)	151	OR=3,77 (1,03; 13,79)	0,55 (0,09; 3,29)	n/d	NIE		
						RD=0,04 (-0,03; 0,11)					RD=0,05 (0,005; 0,10)	RD=-0,01 (-0,09; 0,07)				

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	JAKARTA (Pardanani 2015)					COMFORT-I (Verstovsek 2012)					Wynik porównania pośredniego		
		FED		PLC		OR/RD (95% CI)	RUX		PLC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N				
Małopłytkowość	Jakikolwiek	60 (62,5)	96	48 (50,5)	95	OR=1,63 (0,92; 2,90)	108 (69,7)	155	46 (30,5)	151	5,25 (3,22; 8,54)	0,31 (0,15; 0,66)	NNT=3 (2; 10)	TAK
						RD=0,12 (-0,02; 0,26)					0,39 (0,29; 0,50)			
	3. lub 4.	16 (16,7)	96	9 (9,5)	95	OR=1,91 (0,80; 4,57)	20 (12,9)	155	2 (1,3)	151	11,04 (2,53; 48,10)	0,17 (0,03; 0,96)	n/d	NIE
						RD=0,07 (-0,02; 0,17)					0,12 (0,06; 0,17)			

3.19. Ocena bezpieczeństwa FED vs BAT – zestawienie danych

Zestawienie wyników dla porównania FED względem BAT w populacji stosującej wcześniej inhibitory JAK wykonano w dwóch wariantach.

Pierwszy z nich obejmował zestawienie wyników z badania *JAKARTA-2* i *SIMPLIFY-2* bazujące na danych z pełnej populacji chorych z badania *JAKARTA-2*.

Drugie zestawienie dotyczyło wyłącznie wyników dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim. Ze względu na ograniczone dane dla tej subpopulacji nie ograniczono się jednak wyłącznie do tego zestawienia.

Analiza dla populacji ogólnej wykazała, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. W przypadku poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności, świądu o łagodnym nasileniu. Co istotne dla większości zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy FED i BAT.



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 59.
Porównanie profilu bezpieczeństwa – FED vs BAT

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	FED		BAT	
			JAKARTA-2 (Harrison 2017)		SIMPLIFY-2 (Harrison 2018)	
			n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Jakikolwiek	24 tyg.	33 (34,0)	97	12 (23,1)	52
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub redukcji dawki	Jakikolwiek		18 (18,6)	97	9 (17,3)	52
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia ogółem	Jakikolwiek		97 (100,0)	97	46 (88,5)	52
Zakażenie układu moczowego	1. lub 2.		12 (12,4)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Niedokrwistość	1. lub 2.		10 (10,3)	97	1 (1,9)	52
	3. lub 4.		37 (38,1)	97	7 (13,5)	52
Trombocytopenia	1. lub 2.		12 (12,4)	97	3 (5,8)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	3 (5,8)	52
Ból głowy	1. lub 2.		12 (12,4)	97	2 (3,8)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	1 (1,9)	52
Zawroty głowy	1. lub 2.		11 (11,3)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Krwawienie z nosa	Jakikolwiek		8 (8,2)	97	6 (11,5)	97
Kaszel	1. lub 2.		13 (13,4)	97	6 (11,5)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	FED		BAT	
			JAKARTA-2 (Harrison 2017)		SIMPLIFY-2 (Harrison 2018)	
			n (%)	N	n (%)	N
Duszność	1. lub 2.		11 (11,3)	97	6 (11,5)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	1 (1,9)	52
Biegunka	1. lub 2.		56 (57,7)	97	7 (13,5)	52
	3. lub 4.		4 (4,1)	97	1 (1,9)	52
Nudności	1. lub 2.		54 (55,7)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	1 (1,9)	52
Zaparcia	1. lub 2.		19 (19,6)	97	2 (3,8)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	0 (0,0)	52
Ból brzucha	1. lub 2.		7 (7,2)	97	5 (9,6)	52
	3. lub 4.		2 (2,1)	97	3 (5,8)	52
Świąd	1. lub 2.		16 (16,5)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		0 (0,0)	97	0 (0,0)	52
Ból kości	Jakikolwiek		7 (7,2)	97	6 (11,5)	52
Zmęczenie	1. lub 2.		13 (13,4)	97	9 (17,3)	52
	3. lub 4.		2 (2,1)	97	1 (1,9)	52
Gorączka	Jakikolwiek		11 (11,3)	97	4 (7,7)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	0 (0,0)	52
Astenia	Jakikolwiek		11 (11,3)	97	10 (19,2)	52
	3. lub 4.		1 (1,0)	97	1 (1,9)	52

Tabela 60.
Porównanie profilu bezpieczeństwa – FED vs BAT, subpopulacja chorych z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim

Punkt końcowy	Stopień nasilenia	OBS	[REDACTED]		BAT	
			[REDACTED]		SIMPLIFY-2 (Harrison 2018)	
			[REDACTED]	[REDACTED]	n (%)	N
Ból brzucha	3. lub 4.	Średnia ok. 28 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	3	52
Ból stawów			[REDACTED]	[REDACTED]	n/r*	52
Astenia			[REDACTED]	[REDACTED]	1	52
Ból pleców			[REDACTED]	[REDACTED]	n/r*	52
Zapalenie oskrzeli			[REDACTED]	[REDACTED]	n/r*	52
Kaszel			[REDACTED]	[REDACTED]	0	52
Biegunka			[REDACTED]	[REDACTED]	1	52
Duszność			[REDACTED]	[REDACTED]	1	52
Zmęczenie			[REDACTED]	[REDACTED]	1	52
Ból głowy			[REDACTED]	[REDACTED]	1	52
Nudności			[REDACTED]	[REDACTED]	1	52
Obrzęk obwodowy			[REDACTED]	[REDACTED]	0	52
Ból kończyn			[REDACTED]	[REDACTED]	n/r*	52
Gorączka			[REDACTED]	[REDACTED]	0	52
Przyrost masy ciała			[REDACTED]	[REDACTED]	n/r*	52

*n/r – nie raportowano

3.20. Uzupelniająca analiza skuteczności FED – publikacja *Passamonti 2021*

Po złożeniu wniosku refundacyjnego, w ramach uzupełniającego wyszukiwania danych, w związku z pismem OT.4231.56.2021.NS.4 w sprawie minimalnych wymagań, do analizy włączono również, dane z posteru konferencyjnego prezentowanego na konferencji ASH w grudniu 2021 roku. Uwzględnienie tej publikacji nie jest w pełni zgodne z założonymi kryteriami włączenia, które nie przewidywały uwzględniania danych nieopublikowanych w pełnym tekście jako wyłączonego źródła danych dla włączonego badania klinicznego.

Skuteczność fedratinibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej została oceniona w retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu, w którym wykorzystano elektroniczne karty zdrowia pochodzące z amerykańskiej bazy danych *Flatiron Health* (ab. *konf. Passamonti 2021*).

Do badania włączono dorosłych chorych z rozpoznaną pierwotną mielofibrozą, którzy stosowali ruksolitynib w okresie od 1 stycznia 2011 r. do 31 października 2020 r.

Chorych stratyfikowano do 2 grup w zależności od zastosowanego leczenia po przerwaniu leczenia RUX:

- grupa FED – chorzy, którzy otrzymali FED po przerwaniu leczeniu RUX¹⁵;
- grupa nie-FED – chorzy, którzy otrzymywali leczenie inne niż FED po przerwaniu leczeniu RUX¹⁶.

Ponieważ FED został dopuszczony do obrotu przez FDA w sierpniu 2019 roku, grupa nie-FED została dodatkowo podzielona na podgrupy uwzględniające czas, w którym przerwano leczenie RUX tj. przed dopuszczeniem FED do obrotu (podgrupa A, N=50) oraz po dopuszczeniu FED do obrotu (podgrupa B, N=109).

¹⁵ Data indeksowania w bazie zdefiniowana jako data rozpoczęcia FED między 1 stycznia 2019 roku a 30 września 2020

¹⁶ Data indeksowania zdefiniowana jako data ostatniego leczenia RUX w dniu lub przed 1 stycznia 2019 roku

Istotnym ograniczeniem badania z perspektywy procesu refundacyjnego dla fedratinibu jest fakt, że nie wskazano w nim jakie terapie były stosowane w grupach, w których nie był stosowany FED. Tym samym dane z tej publikacji należy traktować jako uzupełniające źródło danych z praktyki klinicznej, które nie może jednak stanowić jedynej referencji dla porównania FED z BAT.

Omawiane badanie zostało opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Ze względu na ograniczone dane odstąpiono od oceny jego jakości wg skali NOS dedykowanej badaniom obserwacyjnym. Jednocześnie dostępne są wszystkie kluczowe informacje w zakresie metodyki i charakterystyki populacji, które zaprezentowano poniżej. Ponadto możliwa jest również ocena badania wg skali AOTMiT, zgodnie z którą badanie sklasyfikowano jako rodzaj IIID tj. poprawnie zaprojektowane badanie retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną.

Charakterystyka wyjściowa chorych

Do badania włączono łącznie 229 chorych, w tym 70 chorych leczonych FED oraz 159 chorych leczonych inną terapią niż FED, po przerwaniu terapii RUX.

Charakterystyka chorych w grupie FED i nie-FED była zasadniczo zbliżona. Podobnie jak charakterystyka wyjściowa chorych w podgrupach A i B u chorych z grupy nie-FED.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.
Charakterystyka początkowa i wyniki przeżycia chorych otrzymujących FED po przerwaniu terapii RUX oraz chorych nie-FED, którzy otrzymywali inną terapię niż FED po przerwaniu leczeniu RUX

Parametr	FED	Nie-FED	Nie-FED (podgrupa A)	Nie-FED (podgrupa B)
Liczba chorych	70	159	50	109
Wiek, mediana (zakres) [lata] ¹⁷	71 (40; 84)	70 (38; 84)	66 (44; 83)	72 (38; 84)
Kobiety, n (%)	39 (55,7)	80 (50,3)	26 (52,0)	54 (49,5)
Rasa, n (%)	Biała	45 (64,3)	109 (68,6)	31 (62,0)
	Czarna lub Afroamerykańska	6 (8,6)	14 (8,8)	7 (14,0)
	Azjatycka	4 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inna ¹⁸	11 (15,7)	29 (18,2)	10 (20,0)
	Dane brakujące	4 (5,7)	7 (4,4)	2 (4,0)
BMI ¹⁹ , mediana [kg/m ²]	24,0	25,0	26,0	25,0
Okres obserwacji, mediana (zakres) [miesiące]	7,0 (0,1; 13,4)	6,0 (0,1; 21,8)	11,6 (0,1; 21,8)	4,7 (0,1; 14,2)
Wcześniejsze nowotwory mieloproliferacyjne, n (%)	28 (40,0)	62 (39,0)	22 (44,0)	40 (36,7)
ECOG, n (%)	0-1	46 (65,7)	84 (52,8)	24 (48,0)
	≥2	5 (7,1)	29 (18,2)	9 (18,0)
	Brak dowodów oceny ECOG	19 (27,1)	46 (28,9)	17 (34,0)
Rozwój fazy wybuchowej/AM, n (%)	0 (0,0)	15 (9,4)	6 (12,0)	9 (8,3)
Wartość CCI ¹⁷ , mediana (zakres)	0 (0; 7)	0 (0; 7)	1 (0; 7)	0 (0; 6)
Ocena przeżycia całkowitego				
Zgony, n (%)	15 (21,4)	67 (42,1)	23 (46,0)	44 (40,4)
Dane ocenzone, n (%)	55 (78,6)	92 (57,9)	27 (54,0)	65 (59,6)
Mediana OS (95%CI), [miesiące]	n/o	17 (9; n/o)	20 (9; n/o)	12 (8; n/o)
Prawdopodobieństwo OS	3 mies.	91,3 (3,4)	76,5 (3,4)	79,8 (5,7)
	6 mies.	82,1 (5,0)	68,0 (3,9)	71,3 (6,5)
	9 mies.	74,7 (6,1)	59,4 (4,3)	64,7 (6,9)
	12 mies.	71,6 (6,6)	53,5 (4,6)	60,0 (7,2)

¹⁷ w momencie zaindeksowania

¹⁸ obejmuje Indian amerykańskich, Alaskan, Hawajczyków, mieszkańców wysp Pacyfiku, chorych z wieloma kategoriami rasowymi oraz chorych, którzy odmówili odpowiedzi

¹⁹ najbliższa dacie zaindeksowania, dane dla CCI nie były dostępne u 1 chorego w grupie FED i u 1 chorego w grupie nie-FED

Ocena przeżycia całkowitego

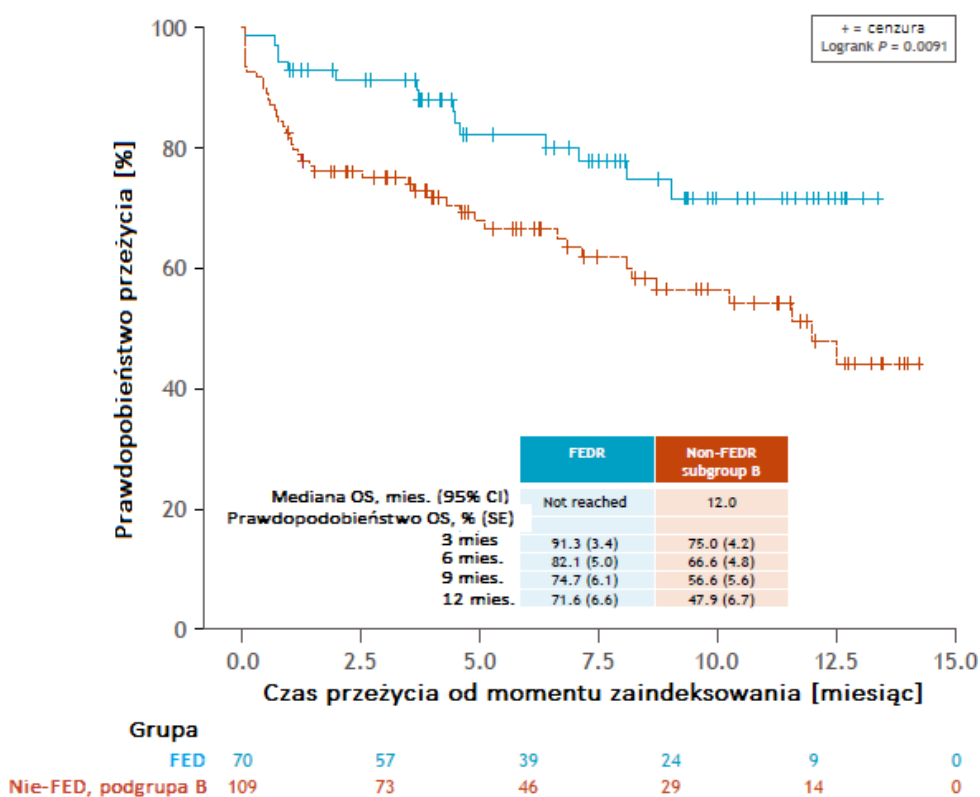
Na podstawie analizy czasu przeżycia stwierdzono, że:

- mediana OS nie została osiągnięta w grupie FED, a w grupie nie-FED wyniosła 12 miesięcy;
- estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupach FED i grupach nie-FED wyniosło kolejno 91,3% i 76,5% (w 3. miesiącu) oraz 71,6% i 53,5% (w 12. miesiącu);
- w podgrupie B u chorych nieleczonych FED (nie-FED) wskaźniki przeżycia w 3. i 12. miesiącu wyniosły odpowiednio 75,0% i 47,9%

Poniżej przedstawiono wykresy Kaplana-Meiera opublikowane dla grupy FED oraz grupy nie-FED (podgrupy B).

Rysunek 26.

Analiza Kaplana-Meiera na podstawie wskaźników przeżycia dla grupy FED i grupy nie-FED (podgrupy B) za pomocą metody Cox'a przy założeniu proporcjonalnego hazardu



Zaprezentowane badanie dostarcza pierwszych jak dotąd wyników przeżycia z rzeczywistej praktyki klinicznej dla chorych z pierwotnym MF otrzymujących FED po odstawieniu RUX.

Zgodnie z informacją wskazaną przez autorów badania dane z bazy *Flatiron Health* są pozyskiwane głównie ze współpracujących ośrodków społecznych, dlatego mogą nie odzwierciedlać szerszej populacji klinicznej. Ponadto dane medyczne mogą być niekompletne oraz możliwe jest ryzyko błędnej klasyfikacji chorego w bazie.

Uzyskane wyniki sugerują, że terapia FED po wcześniejszym leczeniu RUX wiąże się z poprawą prawdopodobieństwa przeżycia do 1 roku w porównaniu z chorymi, którzy nie otrzymali FED po przerwaniu leczeniu RUX. Gdy grupę FED porównano z podgrupą B z grupy nie-FED (tj. chorymi, którzy przegrali RUX po dopuszczeniu FED do obrotu) różnica we wskaźnikach przeżycia utrzymywała się. **Fedratynib może wiązać się ze znaczną poprawą prawdopodobieństwa przeżycia u chorych uprzednio leczonych RUX w rutynowej praktyce klinicznej.**

3.21. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

3.21.1. Ocena na podstawie dokumentu *EMA 2020*

Zmniejszenie objętości śledziony i związanych z nią objawów dyskomfortu i bólu brzucha oraz wczesnego uczucia sytości osiągnięte podczas leczenia FED mają duże znaczenie kliniczne w leczeniu chorych ze zwłóknieniem szpiku. Podobnie, złagodzenie wyniszczających objawów, takich jak nocne poty i świąd.

Pomimo niepewności związanych z wczesnym zakończeniem badań, dostępne dane uważa się za wystarczające do wykazania, że uzyskano klinicznie istotny wpływ na objawy wywołane przez zwłóknienie szpiku, a osiągnięte zmniejszenie obciążenia chorobą może być postrzegane jako przynoszące znaczną korzyść dla chorych.

Zaobserwowano wyraźny, bezwzględny wpływ FED na zmniejszenie objawów splenomegalii i MF, potwierdzony wynikami randomizowanych badań z grupą kontrolną placebo. Poza RUX nie ma obecnie zatwierdzonego leczenia MF, które prowadziłyby do takiego samego zmniejszenia wielkości/objętości śledziony (z RR śledziony wynoszącym 36,5%), jak u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK w badaniu *JAKARTA*. Zaobserwowany odsetek odpowiedzi jest tego samego rzędu wielkości, co odsetek, ok. 42% zgłoszony u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK w głównym badaniu dla RUX (badanie *COMFORT-1*).

W dokumencie *EMA 2020* stwierdzono, że brak grupy kontrolnej w badaniu *JAKARTA2* utrudnia ocenę skuteczności leczenia w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia u chorych z nawrotem choroby lub opornych na leczenie RUX, jednakże wskaźniki odpowiedzi dla śledziona i złagodzenie objawów obserwowane w tym badaniu były klinicznie istotne, chociaż niższe (RR dla punktów końcowych związanych ze śledzioną wynosił 22,7%, natomiast RR dla objawów choroby 21,5% odpowiednio gdy z analiz wykluczono 8 i 4 chorych otrzymujących dawki >400 mg ze zwiększaniem dawki) niż u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia inhibitorem JAK leczonych FED 400 mg/dobę w badaniu *JAKARTA* (RR dla punktów końcowych związanych ze śledzioną wynosił 36%, natomiast dla objawów choroby RR=40%).

W badaniu *JAKARTA* mediana czasu trwania leczenia wyniosła około 60 tygodni, podczas których 11,1% (FED 400 mg) i 14,0% (FED 500 mg) spośród chorych, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie przerwało terapię z powodu progresji choroby lub zgonu, co świadczy, że podczas trwania badania nie odnotowano wysokiego wskaźnika utraty odpowiedzi.

Porównywalną sytuację zaobserwowano w przypadku RUX, dla którego mediana czasu ekspozycji we wszystkich trzech zbiorczych populacjach objętych analizami bezpieczeństwa wynosiła około 10 miesięcy. W połączonych kluczowych badaniach, 75% chorych w ramionach RUX nadal otrzymywało leczenie, do którego ostali zrandomizowani w momencie osiągnięcia daty odcięcia danych.

Uzyskane wyniki skuteczności należy porównać z profilem bezpieczeństwa, który charakteryzuje się zdarzeniami ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty) oraz niedokrwistością towarzyszącą cytopenią i małopłytkowością. Zdarzenia te były możliwe do opanowania i rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Jednak całkowita liczba przypadków przerwania leczenia była wysoka, co wskazuje na istotne znaczenie profilu bezpieczeństwa fedratynibu. Dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają zasadność stosowania zalecanej dawki 400 mg (ze względu na lepszą tolerancję). Niedokrwistość jest jednym z głównych objawów MF, związanym z pogorszeniem jakości życia i złym rokowaniem chorych z MF, wielu chorych jest zależnych od transfuzji czerwonych krwinek. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości powodowanej przez FED, istnieje ryzyko obciążenia niedokrwistością u chorych leczonych FED.

Kluczowym problemem dotyczącym bezpieczeństwa fedratynibu wydawała się być encefalopatia Wernickego (ang. *Wernicke's encephalopathy*, WE) (stwierdzono u 1,3%

chorych; potwierdzono 1 WE, 6 potencjalnych WE, wszystkie przypadki w grupie FED 500 mg), która wynika z niedoboru tiaminy. Dzięki wczesnemu rozpoznaniu niski poziom tiaminy można opanować za pomocą tiaminy podawanej pozajelitowo oraz odstawienia fedratynibu. Wydaje się, że przyczyną niedoboru tiaminy w narażonej populacji były częste żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. Częstość występowania potencjalnych WE może być niższa dla zalecanej dawki FED 400 mg. Ponadto środki minimalizacji ryzyka, takie jak profilaktyczne leki przeciwwymiotne i przyjmowanie z dużą ilością pokarmu, mogą zmniejszyć ryzyko nudności i wymiotów, a tym samym przyczynić się do zapobiegania niskiego poziomu tiaminy.

Dodatkowo biorąc pod uwagę znane efekty innych dostępnych na rynku klas inhibitorów JAK, w dokumencie *EMA 2020* zwrócono uwagę na obawy związane ze stosowaniem fedratynibu w czasie ciąży. Przyjmowanie fedratynibu powinno być przeciwwskazane w czasie ciąży, podobnie jak przyjmowanie innych inhibitorów JAK.

Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa FED są ograniczone. Jednak dostępne są ogólne dane dla długotrwałej ekspozycji na inhibitory JAK. Skutki stosowania innych klas inhibitorów JAK, istotne dla populacji docelowej obejmują: ryzyko ciężkich zakażeń i wtórnych nowotworów złośliwych. Ma to znaczenie, ponieważ transformacja w ostrą białaczkę szpikową, a także infekcje należą do ważnych zdarzeń niepożądanych związanych z MF, które mogą prowadzić do zgonu chorych.

Profil bezpieczeństwa fedratynibu częściowo pokrywa się z profilem ruksolitynibu ze względu na efekty zależne od JAK2, ale wykazuje również różnice ze względu na brak hamowania JAK1. Na podstawie pośrednich porównań wnioskuje się, że rodzaje żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych różnią się i pojawiają się częściej w przypadku FED, podczas gdy zdarzenia hematologiczne mogą występować z mniejszą częstością, niż w przypadku RUX.

EMA wskazuje również na fakt, iż fedratynib stanowi alternatywę leczenia dla ruksolitynibu w populacji, która nie była dotychczas leczona inhibitorami JAK. Ponadto fedratynib stanowi opcję terapii celowanej dla chorych leczonych wcześniej ruksolitynibem. Poprawa związana ze zmniejszeniem objętości śledziony oraz poprawa objawów związanych z chorobą są klinicznie istotne w docelowych populacjach chorych z MF nieleczonych wcześniej i leczonych RUX przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa.

Podsumowując, ogólny stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Inrebic® (fedratynib) w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów związanych z pierwotnym zwłóknieniem szpiku,

czerwienicą prawdziwą lub mielofibrozą po nadpłytkowości samoistnej, u dorosłych chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK lub dorosłych chorych leczonych ruksolitynibem oceniono jako korzystny.

Z kolei, w dokumencie EMA RMP 2021 przedstawiono podsumowujące informacje dotyczące zagrożeń produktu leczniczego Inrebic®.

Lista ważnych zagrożeń i brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Inrebic® na podstawie dokumentu *EMA RMP 2021*

Zagrożenia i brakujące informacje
Istotne zidentyfikowane ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość • trombocytopenia/krwawienia • encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego • toksyczność żołądkowo-jelitowa (biegunka, nudności, wymioty)
Istotne potencjalne ryzyko
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie trzustki • ciężka hepatotoksyczność • ciężkie infekcje, w tym reaktywacja wirusów
Brakujące informacje
<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby • stosowanie u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

3.22. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Inrebic® [ChPL Inrebic®];
- FDA 2019 [FDA 2019];
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

3.22.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

3.22.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego

Zgłaszano przypadki ciężkich i śmiertelnych encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego, u chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. Encefalopatia Wernickego jest nagłym stanem neurologicznym spowodowanym niedoborem tiaminy (witamina B1). Objawy przedmiotowe i podmiotowe encefalopatii Wernickego mogą obejmować ataksję, zmiany stanu psychicznego i oftalmoplegię (np. oczopląs, podwójne widzenie). Wszelkie zmiany stanu psychicznego, dezorientacja lub upośledzenie pamięci powinny budzić obawy dotyczące potencjalnej encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego i wskazywać konieczność szybkiego przeprowadzenia pełnej oceny, w tym przeprowadzenia badania neurologicznego, oceny stężenia tiaminy i obrazowania.

Stężenia tiaminy i stan odżywienia chorych należy oceniać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic®, okresowo podczas leczenia (np. co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, a następnie co 3 miesiące) i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Inrebic® u chorych z niedoborem tiaminy. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia należy uzupełniać niedobór tiaminy. W przypadku podejrzenia encefalopatii, należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Inrebic® i rozpocząć podanie parenteralne tiaminy podczas oceny pod kątem wszystkich możliwych przyczyn. Należy monitorować chorego do momentu ustąpienia lub poprawy objawów i uzupełnienia niedoboru tiaminy.

Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Inrebic® może powodować niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię. Morfologię krwi należy wykonywać w punkcie początkowym, okresowo podczas leczenia i zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Nie badano działania produktu leczniczego Inrebic® u chorych z początkową liczbą płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ oraz ANC $<1,0 \times 10^9/L$.

Niedokrwistość

Niedokrwistość zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U chorych ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia prawdopodobieństwo

wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. lub wyższego podczas leczenia jest większe i powinno być uważnie monitorowane (np. raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, do czasu zwiększenia stężenia hemoglobiny). U chorych, u których wystąpi niedokrwistość, może być konieczna transfuzja krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u chorych, u których wystąpi niedokrwistość, szczególnie w przypadku osób, które będą wymagać transfuzji krwinek czerwonych.

Małopłytkowość

Małopłytkowość zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U chorych z małą liczbą płytek krwi ($<100 \times 10^9/l$) na początku leczenia bardziej prawdopodobne jest wystąpienie małopłytkowości stopnia 3. lub wyższego w trakcie leczenia i należy ich uważnie monitorować (np. raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, do czasu zwiększenia liczby płytek krwi). Małopłytkowość jest zazwyczaj odwracalna i można ją wyrównać poprzez leczenie wspomagające, takie jak przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki i (lub) transfuzje płytek krwi w razie potrzeby. Należy poinformować chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwawienia związanego z małopłytkowością.

Neutropenia

Neutropenia była zazwyczaj odwracalna i była wyrównywana przez tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Inrebic®.

Zdarzenia ze strony układu pokarmowego

Nudności, wymioty i biegunka są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. Większość działań niepożądanych była zdarzeniami stopnia 1. lub 2. i zazwyczaj występowały w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® należy rozważyć odpowiednie profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne (np. antagoniści receptora 5-HT₃). Należy niezwłocznie włączyć leczenie biegunki lekami przeciwbiegunkowymi w momencie wystąpienia pierwszych objawów. W przypadku nudności, wymiotów i biegunki stopnia 3. lub wyższego, które nie reagują na leczenie wspomagające w ciągu 48 godzin, stosowanie produktu leczniczego Inrebic® należy przerwać do ustąpienia do stopnia 1. lub poziomu niższego lub wyjściowego. Ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dawce dobowej o 100 mg niższej od ostatniej stosowanej dawki. Stężenie tiaminy należy monitorować i uzupełniać zgodnie z potrzebami.

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności AlAT i AspAT oraz zgłoszono jeden przypadek niewydolności wątroby. Czynność wątroby powinna być monitorowana u chorych w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności chorzy powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów. Wzrost aktywności AlAT i AspAT był zasadniczo odwracalny po wprowadzeniu zmian dawkowania lub zakończeniu leczenia.

Zwiększona aktywność amylazy i (lub) lipazy

Odnotowano zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® i zgłoszono jeden przypadek zapalenia trzustki. Aktywność amylazy i lipazy powinna być monitorowana u chorych w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności chorzy powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów. W przypadku zwiększenia aktywności amylazy i (lub) lipazy stopnia 3. lub wyższego zaleca się wprowadzenie zmiany dawki.

Podwyższone stężenie kreatyniny

Odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny podczas stosowania produktu Inrebic®. Stężenie kreatyniny powinno być monitorowane u chorych w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (CLcr 15 ml/min do 29 ml/min według C-G) zaleca się zmianę dawki.

Interakcje

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Inrebic® z silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększa ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic®. Zwiększona ekspozycja na produkt leczniczy Inrebic może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć alternatywne metody leczenia, które nie wywołują silnego działania hamującego aktywności CYP3A4. Jeżeli nie można zastosować zamienników silnych inhibitorów CYP3A4, dawkę produktu leczniczego Inrebic® należy zmniejszyć podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir).

Należy uważnie monitorować chorych (np. co najmniej raz w tygodniu) pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Długotrwałe stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 może wymagać ścisłego monitorowania bezpieczeństwa chorych oraz w razie konieczności, zmiany dawkowania w oparciu o występujące działania niepożądane.

Leki hamujące jednocześnie CYP3A4 i CYP2C19 (np. flukonazol, fluwoksamina) lub połączenia leków hamujących CYP3A4 i CYP2C19 mogą zwiększyć ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic® i należy unikać ich stosowania u chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®.

Leki umiarkowanie lub silnie indukujące CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, efawirenz) mogą zmniejszyć ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic® i należy unikać ich stosowania u chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®.

Jeśli produkt leczniczy Inrebic® ma być stosowany razem z substratem CYP3A4 (np. midazolam, symwastatyna), CYP2C19 (np. omeprazol, S-mefenytoina) lub CYP2D6 (np. metoprolol, dekstrometorfan), należy w razie potrzeby modyfikować dawki leków stosowanych w skojarzeniu oraz ściśle monitorować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność.

Nie badano jednoczesnego stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu oraz produktu leczniczego Inrebic®. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność takiego połączenia nie są znane.

Szczególne grupy chorych

Chorzy w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu u chorych w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone. W badaniach klinicznych, 13,8% (28/203) chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic® było w wieku 75 lat i powyżej, w tej grupie ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej.

Substancje pomocnicze

Kapsułki produktu leczniczego Inrebic® zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na fedratynib

Fedratynib jest metabolizowany przez wiele izoenzymów CYP *in vitro*, przy dominującym udziale CYP3A4 i mniejszym udziale CYP2C19 i monooksygenaz zawierających flawinę (ang. *flavin containing monooxygenase*, FMO).

Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4: 200 mg dwa razy na dobę) z pojedynczą dawką fedratynibu (300 mg) zwiększało pole pod krzywą stężenia fedratynibu w osoczu w czasie od zera do nieskończoności (AUC_{inf}) o około 3-krotnie.

W oparciu o fizjologiczne modelowanie farmakokinetyczne (PBPK), przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę) lub diltiazemu (120 mg dwa razy na dobę) z fedratynibem 400 mg na dobę zwiększy AUC fedratynibu w stanie stacjonarnym odpowiednio o 1,2- i 1,1-krotnie. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych po przedłużonym, jednoczesnym podawaniu umiarkowanego inhibitora CYP3A4.

Jednoczesne hamowanie CYP3A4 i CYP2C19

Wpływ jednoczesnego stosowania podwójnego inhibitora CYP3A4 i CYP2C19 lub skojarzenia inhibitorów na farmakokinetykę fedratynibu nie był badany. Fizjologiczne modelowanie farmakokinetyczne (ang. *Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling*, PBPK) sugeruje, że jednoczesne stosowanie podwójnego inhibitora CYP3A4 i CYP2C19 z pojedynczą dawką fedratynibu może zwiększyć AUC_{inf} fedratynibu około 4-krotnie, a sytuacja może ulec zmianie przy wielokrotnym podawaniu fedratynibu ze względu na złożoną zależność związaną z autoinhibicją i autoindukcją izoenzymów CYP. Leki, które jednocześnie hamują CYP3A4 i CYP2C19 (np. flukonazol, fluwoksamina) lub skojarzenia inhibitorów CYP3A4 i CYP2C19 mogą zwiększyć ekspozycję na fedratynib i należy unikać ich stosowania u chorych przyjmujących fedratynib.

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4 w dawce 600 mg raz na dobę) lub efawirenu (umiarkowany induktor CYP3A4 w dawce 600 mg raz na dobę)

z pojedynczą dawką fedratynibu (500 mg) powodowało zmniejszenie AUC_{inf} fedratynibu o odpowiednio około 80% i 50%.

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne stosowanie pantoprazolu (inhibitora pompy protonowej: 40 mg dziennie) z pojedynczą dawką fedratynibu (500 mg) zwiększało AUC_{inf} fedratynibu w zakresie istotnym klinicznie (1,15-krotnie). W związku z tym, nie przewiduje się, aby wzrost pH w żołądku miał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na fedratynib i nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania fedratynibu z lekami zwiększającymi pH w żołądku.

Wpływ fedratynibu na inne produkty lecznicze

Wpływ na enzymy: CYP3A4, CYP2C19 lub substraty CYP2D6

Jednoczesne stosowanie fedratynibu z substratem CYP3A4, midazolamem (2 mg), substratem CYP2C19, omeprazolem (20 mg) i substratem CYP2D6, metoprololem (100 mg), zwiększa AUC_{inf} midazolamu, omeprazolu i metoprololu odpowiednio 3,8-, 2,8-, 1,8-krotnie i stężenie maksymalne (C_{max}) odpowiednio 1,8-, 1,1- i 1,6-krotnie. W związku z tym, zmiany dawkowania produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4, CYP2C19 lub CYP2D6, powinny być dokonywane w razie potrzeby ze ścisłym monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Wpływ na transportery leków

W badaniach *in vitro*, fedratynib hamuje aktywność glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transportera wielolekowego i wypływu toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) MATE1, MATE2-K, polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transport polypeptide*, OATP) OATP1B1, OATP1B3 i transportera kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) OCT2. Nie badano wpływu fedratynibu *in vivo* na substraty transporterów. Należy zachować ostrożność w przypadku produktów będących wrażliwymi substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym.

Hematopoetyczne czynniki wzrostu

Nie badano jednoczesnego stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu i fedratynibu. Nie wiadomo, czy hamowanie JAK przez fedratynib zmniejsza skuteczność

hematopoetycznych czynników wzrostu lub czy hematopoetyczne czynniki wzrostu wpływają na skuteczność fedratynibu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Inrebic® i stosowały skuteczną antykoncepcję podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Inrebic® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję; narażenie w tych badaniach było niższe niż narażenie u ludzi, gdy stosuje się zalecaną dawkę. Ze względu na swój mechanizm działania produkt leczniczy Inrebic® może uszkadzać płód. Produkt leczniczy Inrebic® należy do klasy leków, inhibitorów kinazy JAK, w przypadku których u ciężarnych samic szczurów i królików wykazano śmiertelność zarodkową i działanie teratogenne przy ekspozycji istotnej klinicznie. Stosowanie produktu leczniczego Inrebic® jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku stosowania produktu leczniczego Inrebic® w ciąży albo w przypadku zajścia w ciążę przez chorą w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy powiadomić chorą o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fedratynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią niemowląt.

Kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic® i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Inrebic®.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fedratynibu na płodność u ludzi. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u zwierząt przy ekspozycji istotnej klinicznie.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Inrebic® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Chorzy, u których po przyjęciu produktu leczniczego Inrebic® występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3.22.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Inrebic®.

Tabela 62.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®

	Fedratynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość*	Bardzo często
	Małopłytkowość*	Bardzo często
	Neutropenia*	Bardzo często
	Krwawienie**	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Podwyższona aktywność lipazy*	Bardzo często
	Podwyższona aktywność amylazy*	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Encefalopatia Wernickego	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często

	Fedratynib	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zaparcia	Bardzo często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej*	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej*	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Często
	Kurcze mięśni	Bardzo często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi*	Bardzo często
	Dyzuria	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/ astenia	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Często

*Częstość opiera się na badaniach laboratoryjnych

**Krwawienie obejmuje wszelkie rodzaje związane z małopłytkowością wymagającą interwencji klinicznej. Krwawienie ocenia się przy użyciu terminów związanych z krwotokami MedDRA SMQ (szeroki zakres).

3.22.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego

Ciężkie przypadki encefalopatii, w tym 1 potwierdzony przypadek encefalopatii Wernickego zgłoszono u 1,3% (8/608) chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic® w badaniach klinicznych; 7 chorych przyjmowało produkt leczniczy Inrebic® w dawce 500 mg na dobę przed wystąpieniem objawów neurologicznych i występowały u nich czynniki predysponujące, takie jak niedożywienie, działania niepożądane ze strony żołądka i jelit oraz inne czynniki ryzyka, które mogą doprowadzić do niedoboru tiaminy. U jednego chorego leczonego produktem leczniczym Inrebic® w dawce 400 mg stwierdzono encefalopatię wątrobową. Większość zdarzeń ustąpiła z pewnymi pozostającymi objawami neurologicznymi, w tym utratą pamięci, zaburzeniami poznawczymi i zawrotami głowy, z wyjątkiem jednego przypadku śmiertelnego (1/608; 0,16%). Był to chory z rakiem głowy i szyi, przerzutami do mózgu, trudnościami z jedzeniem i utratą masy ciała, który otrzymywał fedratynib w dawce 500 mg w ramach badania w innym wskazaniu.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności, wymioty i biegunka są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic®. U chorych z MF przyjmujących produkt leczniczy Inrebic® w dawce 400 mg, biegunka wystąpiła u 68% chorych, nudności u 62% chorych, a wymioty u 45% chorych. Biegunka, nudności i wymioty stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 5%, 0,5% i 2% chorych. Mediana czasu do wystąpienia nudności, wymiotów i biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiły one w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przerwy w przyjmowaniu i zmniejszenie dawki z powodu objawów toksyczności ze strony układu pokarmowego zgłoszono odpowiednio u 11% i 9% chorych. Stosowanie produktu Inrebic® w dawce 400 mg zakończono z powodu wystąpienia objawów toksyczności ze strony układu pokarmowego u 4% chorych.

Niedokrwistość

U 52% chorych z pierwotnym lub wtórnym włóknieniem szpiku leczonych produktem leczniczym Inrebic® w dawce 400 mg, wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. wynosiła około 60 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiła ona w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. 58% chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic® w dawce 400 mg otrzymywało transfuzje krwinek czerwonych, a stosowanie produktu leczniczego Inrebic® w dawce 400 mg z powodu niedokrwistości zakończono u 1,5% chorych.

Małopłytkowość

U chorych z pierwotnym lub wtórnym zwłóknieniem szpiku leczonych produktem leczniczym Inrebic® w dawce 400 mg, odpowiednio u 14% i 9% chorych wystąpiła trombocytopenia stopnia 3. i 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. lub niedokrwistości stopnia 4. wynosiła około 70 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiła ona w ciągu 7 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. 9% chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic® w dawce 400 mg otrzymywało transfuzje płytek krwi. Krwawienie (związane z małopłytkowością), które wymagało interwencji klinicznej wystąpiło u 11% chorych. U 3% chorych zakończono leczenie z powodu małopłytkowości.

Neutropenia

Neutropenia stopnia 4. wystąpiła u 3,5% chorych, a u 0,5% chorych przerwano stosowanie leku z powodu neutropenii.

Hepatotoksyczność

Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (wszystkie stopnie) wystąpiły odpowiednio u 52% i 59% chorych, w tym stopnia 3. i 4. u odpowiednio 3% i 2% chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic® 14 w dawce 400 mg. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności transaminazy dowolnego stopnia wynosiła około 1 miesiąca, przy czym w 75% przypadków wystąpiło ono w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy

Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy (wszystkie stopnie) wystąpiło odpowiednio u 24% i 40% chorych z MF. Większość tych zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a odpowiednio u 2,5% i 12% chorych była stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy dowolnego stopnia 16 dni, przy czym w 75% przypadków, wystąpiła ono w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zakończenie leczenia z powodu zwiększenia aktywności amylazy i (lub) lipazy wystąpiło u 1,0% chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic® w dawce 400 mg.

Zwiększone stężenie kreatyniny

Zwiększone stężenie kreatyniny (wszystkie stopnie) wystąpiło u 74% chorych z MF przyjmujących produkt leczniczy Inrebic® w dawce 400 mg. Zwiększenie stężenia było zazwyczaj bezobjawowymi zdarzeniami stopnia 1. lub 2., przy czym zwiększenie stopnia 3. zaobserwowano u 3% chorych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia stężenia kreatyniny dowolnego stopnia wynosiła 27 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiła ona w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przerwanie i zmniejszenie dawkowania z powodu zwiększonego stężenia kreatyniny zgłoszono odpowiednio u 1% i 0,5% chorych. U 1,5% chorych przyjmujących produkt leczniczy Inrebic® w dawce 400 mg zakończono leczenie z powodu zwiększenia stężenia kreatyniny.

3.22.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2019 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- encefalopatia, w tym choroba Wernickego;
- niedokrwistość i małopłytkowość;
- powikłania żołądkowo-jelitowe;
- hepatotoksyczność;

- wzrost aktywności amylazy i lipazy.

Encefalopatia, w tym choroba Wernickego

U chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic® wystąpiła ciężka i śmiertelna encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego. W czasie trwania badań klinicznych encefalopatia w stopniu ciężkim wystąpiła u 8 spośród 608 chorych (1,3%) leczonych produktem leczniczym Inrebic®; odnotowano również 1 zgon (0,16%).

Encefalopatia Wernickego jest nagłym stanem neurologicznym spowodowanym niedoborem tiaminy. Objawy encefalopatii Wernickego mogą obejmować: ataksję, zmiany stanu psychicznego i oftalmoplegię (np. oczopląs, podwójne widzenie). Wystąpienie zmiany w zakresie stanu psychicznego, uczucia splątania lub upośledzenia pamięci powinno skłonić do rozważenia postawienia diagnozy encefalopatii, w tym choroby Wernickego, a także powinno skłonić do przeprowadzenia diagnostyki w jej kierunku, w tym do przeprowadzenia badania neurologicznego, pomiaru stężenia tiaminy, a także wykorzystania technik obrazowania. Pomiar stężenia tiaminy powinien być przeprowadzony u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic®, okresowo w trakcie leczenia oraz w przypadkach, w których jest to wskazane klinicznie. Nie należy rozpoczynać stosowania produktu leczniczego Inrebic® u chorych z niedoborem tiaminy; przed rozpoczęciem leczenia należy uzupełnić niedobór tiaminy. W przypadku podejrzenia wystąpienia encefalopatii należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic® i rozpocząć podanie parenteralne tiaminy. Zaleca się monitorowanie stanu chorego do momentu ustąpienia lub zmniejszenia stopnia nasilenia objawów lub do uzyskania prawidłowego stężenia tiaminy.

Niedokrwistość i małopłytkowość

W dokumencie FDA zawarto także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące wystąpienia niedokrwistości i małopłytkowości związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Inrebic®.

Niedokrwistość

Wystąpienie niedokrwistości lub wzrost stopnia nasilenia niedokrwistości do 3. stopnia odnotowano u 34% chorych stosujących produkt leczniczy Inrebic®. Mediana czasu do pojawienia się niedokrwistości 3. stopnia wynosiła około 2 miesiące, przy czym u 75% chorych wystąpiła w ciągu 3 miesięcy. Najniższe średnie stężenie hemoglobiny odnotowano po 12-16

tygodniach leczenia, ze stabilizacją po upływie 16 tyg. leczenia. Transfuzje przy użyciu czerwonych krwinek przeprowadzono u 51% chorych otrzymujących produkt leczniczy Inrebic®, natomiast leczenie produktem leczniczym Inrebic® trwale przerwano u 1% chorych z powodu niedokrwistości. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u chorych, wymagających transfuzji krwinek czerwonych.

Małopłytkowość

Wystąpienie małopłytkowości lub wzrost stopnia nasilenia małopłytkowości (stopień nasilenia wynoszący ≥ 3) odnotowano u 12% chorych otrzymujących produkt leczniczy Inrebic® w ramach randomizowanego badania klinicznego. Mediana czasu do pojawienia się pierwszego przypadku małopłytkowości 3. stopnia wynosiła około 1 miesiąca; w 75% przypadków małopłytkowość wystąpiła w ciągu 4 miesięcy. Transfuzje płytek krwi przeprowadzono u 3,1% chorych stosujących produkt leczniczy Inrebic®. Leczenie fedratynibem zostało trwale przerwane z powodu wystąpienia małopłytkowości i krwawienia wymagającego interwencji klinicznej wystąpiło u 2,1% chorych.

Pełną morfologię krwi (CBC) należy wykonać na początku leczenia, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia małopłytkowości 3. stopnia przebiegającej z czynnym krwawieniem lub małopłytkowości 4. stopnia, należy przerwać podawanie fedratynibu do momentu zmniejszenia stopnia ich nasilenia (stopień mniejszy lub równy 2. lub wartość początkowa). Należy ponownie rozpocząć leczenie fedratynibem w dawce dobowej niższej o 100 mg w stosunku do wysokości ostatniej podanej dawki leku, a także zaleca się monitorowanie poziom płytek krwi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Powikłania żołądkowo - jelitowe

Do najczęściej występujących działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic® należą działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym. Podczas randomizowanego badania klinicznego biegunka, nudności i wymioty wystąpiły odpowiednio u 66%, 62% i 39% chorych. Biegunka i wymioty 3. stopnia wystąpiły odpowiednio u 5% i 3,1% chorych. Mediana czasu do wystąpienia nudności, wymiotów i biegunki dowolnego stopnia wynosiła 1 dzień, przy czym w 75% przypadkach zdarzenia te odnotowano w ciągu 2 tygodni leczenia.

Należy rozważyć wdrożenie odpowiedniej profilaktyki przeciwwymiotnej (np. podanie antagonistów receptora 5-HT₃) podczas terapii fedratynibem. Natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów należy rozpocząć leczenie biegunki lekami przeciwbiegunkowymi. W przypadku wystąpienia nudności, wymiotów lub biegunki stopnia 3. lub wyższego, które nie odpowiadają na leczenie wspomagające w ciągu 48 godzin, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic® do momentu zmniejszenia stopnia nasilenia ww. zdarzeń do stopnia 1. lub niższego lub wyjściowego. Należy ponownie rozpocząć leczenie fedratynibem w dawce dobowej niższej o 100 mg w stosunku do wysokości ostatniej podanej dawki leku. Zaleca się monitorowanie stężenia tiaminy, a także jej uzupełnienie w przypadku takiej konieczności.

Hepatotoksyczność

W czasie trwania randomizowanego badania klinicznego u 43% i 40% chorych odnotowano zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (dowolny stopień), przy czym zwiększenie aktywności AlAT i AspAT stopnia 3. lub 4. zaobserwowano u odpowiednio 1% i 0% chorych otrzymujących produkt leczniczy Inrebic®. Wzrost aktywności AlAT i AspAT dowolnego stopnia odnotowano w okresie około 1 miesiąca od momentu rozpoczęcia leczenia (mediana), przy czym w 75% przypadków wystąpił w ciągu 3 miesięcy.

Zaleca się monitorowanie czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz AlAT i (lub) AspAT stopnia 3. lub wyższego (powyżej 5 x GGN), należy przerwać podawanie fedratynibu do momentu redukcji zwiększonej aktywności AlAT i (lub) AspAT do 1. lub niższego stopnia lub do wartości początkowej. Należy ponownie rozpocząć stosowanie fedratynibu w dawce dobowej o 100 mg niższej od ostatniej stosowanej dawki. W przypadku ponownego wzrostu nasilenia (do stopnia 3.) lub zwiększenia aktywności AlAT / AspAT należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic®.

Wzrost aktywności amylazy i lipazy

Wzrost aktywności amylazy i (lub) lipazy 3. lub wyższego stopnia odnotowano odpowiednio u 2% i 10% chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®. Wzrost aktywności amylazy lub lipazy dowolnego stopnia odnotowano po upływie 15 dni od rozpoczęcia leczenia (mediana), przy czym w 75% przypadków wystąpiła w ciągu 1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia. U jednego chorego stosującego produkt leczniczy Inrebic® w ramach programu rozwoju

klinicznego fedratynibu (N=608) wystąpiło zapalenie trzustki, które ustąpiło po przerwaniu leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności amylazy i lipazy przed rozpoczęciem leczenia, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku zwiększenia aktywności amylazy i (lub) lipazy stopnia 3. lub wyższego, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic® do momentu redukcji zwiększonej aktywności amylazy i (lub) lipazy do 1. lub niższego stopnia lub do wartości początkowej. Należy ponownie rozpocząć stosowanie fedratynibu w dawce dobowej o 100 mg niższej od ostatniej stosowanej dawki.

3.22.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* (baza ADRReports) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Inrebic® w analizowanej populacji chorych. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 05.05.2021 r.

Tabela 63.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	15
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	10
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Zaburzenia psychiczne	7
Zaburzenia układu nerwowego	10
Zaburzenia w obrębie oka	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia serca	10
Zaburzenia naczyniowe	3
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	12
Zaburzenia żołądka i jelit	18
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	8
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	19
Badania diagnostyczne	34
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	8
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0
Ogółem	100

Łącznie wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 100 chorych, przy czym najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń dotyczących badań diagnostycznych (34 zdarzenia), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (19 zdarzeń) oraz zaburzeń żołądka i jelit (18 zdarzeń).

3.22.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Inrebic®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	23
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	13
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	23
Zaburzenia psychiczne	14
Zaburzenia układu nerwowego	36
Zaburzenia w obrębie oka	1
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia serca	10
Zaburzenia naczyniowe	7
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	23
Zaburzenia żołądka i jelit	73
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	26
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	12
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	116
Badania diagnostyczne	60
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	19
Ogółem	298

U chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic® najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (116 zdarzeń), zaburzenia dotyczące badań diagnostycznych (60 zdarzeń) oraz zaburzenia żołądka i jelit (73 zdarzenia).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących FED ze zdefiniowanymi *a priori* komparatorami (RUX, BAT);
 - w badaniu *JAKARTA-2* udział wzięło 16,5% chorych z grupy ryzyka pośredniego-1. Odsetek ten można jednak uznać za niewielki, a zdecydowana większość populacji badania była zgodna z populacją wnioskowaną (>80% chorych). Ponadto w przypadku kluczowych punktów końcowych przedstawiono dane z uwzględnieniem podgrup chorych ze względu na grupę ryzyka;
 - część danych pochodziła z materiałów konferencyjnych. Należy jednak zauważyć, że zasadnicza część oceny skuteczności i bezpieczeństwa FED (tj. porównanie z wybranymi komparatorami) została oparta jedynie o publikacje pełnotekstowe;
 - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych opublikowanych w postaci pełnotekstowej, umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa fedratynibu w populacji docelowej, jako dodatkowe źródło informacji uwzględniono jednak poster konferencyjny, w którym analizowano skuteczność FED w warunkach praktyki klinicznej w populacji leczonej wcześniej RUX;
 - w badaniu *JAKARTA-2* dopuszczano możliwość modyfikacji dawkowania FED. Dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności). Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Inrebic® leczenie fedratynibem należy zakończyć, jeśli chory nie toleruje dawki 200 mg/dobę, jednak nie podano informacji o możliwości zwiększenia dawki FED do 600 mg/dobę. Warto odnotować, że na prośbę EMA podmiot odpowiedzialny dostarczył analizę wyników badania *JAKARTA-2*, w której chorych wymagających zwiększenia dawki FED uznawano za chorych bez odpowiedzi na leczenie. Dane te zostały zaprezentowane w niniejszej analizie;
-

-
- w przypadku badań dla komparatora (BAT) duża część chorych, pomimo wcześniejszego stosowania RUX, w ramach grupy najlepszej dostępnej terapii nadal stosowała RUX. W badaniu *PERSIST-2* odsetek ten wynosił ok. 45%, a w badaniu *SIMPLIFY-2* ok. 89% chorych. Taki schemat leczenia nie odpowiada obecnej praktyce klinicznej w Polsce, gdzie chorzy bez odpowiedzi na leczenie RUX zostają wyłączeni z udziału w programie lekowym B.81. Autorzy publikacji *Harrison 2018* wskazali, że na etapie opracowywania protokołu badania *SIMPLIFY-2* oczekiwano, że większość chorych w grupie BAT będzie stosować m.in. HU, steroidy lub subterapeutyczne dawki RUX, ostatecznie jednak odsetek chorych stosujących RUX był znacznie wyższy. Należy jednak zauważyć, że efekt terapeutyczny uzyskiwany w grupie BAT odpowiada w większym stopniu temu jaki uzyskiwany jest gdy inhibitory JAK nie są stosowane. Uwzględnienie tych wyników w analizie jest podejściem konserwatywnym.
-

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo fedratynibu względem ruksolitynibu oraz BAT w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję i komparatory, wykonano porównanie pośrednie/zestawienie wyników.

OCENA SKUTECZNOŚCI

Ocena skuteczności w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK

FED vs PLC

Skuteczność fedratynibu względem PLC u chorych na mielofibrozę z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK oceniono na podstawie badania *JAKARTA*.

W badaniu *JAKARTA* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania redukcji objętości śledziny o co najmniej 35% po 24 tygodniach leczenia (tj. po zakończeniu 6 cykli terapii) oraz potwierdzonej 4 tygodnie później. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była **istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych otrzymujących FED** (36,5% chorych) niż w grupie PLC (1,0% chorych).

Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziny o $\geq 35\%$ względem wartości początkowych niezależnie od późniejszego potwierdzenia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania. Ten punkt końcowy osiągnęło **istotnie statystycznie więcej chorych stosujących FED** (ok. 47% chorych) niż PLC (ok. 1% chorych).

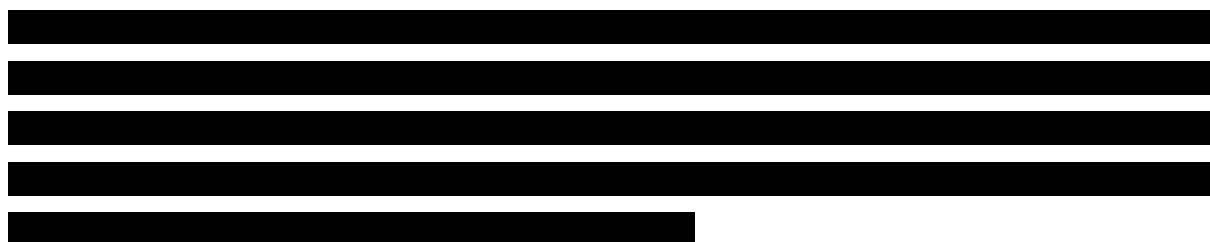
Zmniejszenie objętości śledziny niezależnie od wielkości tej zmiany odnotowano u niemal wszystkich chorych leczonych FED (96% chorych) oraz u ok. 21% chorych otrzymujących PLC. Różnica pomiędzy grupami była znamienne statystycznie na korzyść grupy FED.

Częstość występowania redukcji nasilenia objawów choroby wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS, ang. *Total Symptom Score*) o co najmniej 50% względem wartości początkowych stanowiła w badaniu *JAKARTA* główny drugorzędowy punkt końcowy. W grupie chorych stosujących FED zmniejszenie objawów choroby osiągnęło 36,3% chorych (39,6% na podstawie danych z EMA), natomiast w grupie PLC tylko 7,1% chorych (8,2% na podstawie

danych z EMA) . Różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie na korzyść grupy FED**.

Mając na uwadze redukcję nasilenia poszczególnych objawów choroby w każdym przypadku raportowano **istotne statystycznie** różnice na korzyść FED.

Różnica średnich zmian wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS) pomiędzy grupą FED i PLC wyniosła -8,6 pkt i była **istotna statystycznie i klinicznie na korzyść interwencji badanej**.



W publikacji *Mesa 2020a* (abstrakt konferencyjny) wskazano natomiast, że wśród chorych, u których dostępny był wynik oceny objętości śledziony i nasilenia objawów choroby zarówno na początku badania, jak i po sześciu cyklach leczenia (okres obserwacji 24 tygodnie) u większości, tj. 76,1% chorych z grupy FED wystąpiła redukcja objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby. Odsetek ten w grupie PLC był znacznie mniejszy i wynosił ok. 18%. Różnica pomiędzy grupami była **znamienna statystycznie na korzyść fedratynibu**.

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-3L w zakresie użyteczności po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowych wynosiła 0,05 pkt w grupie FED oraz -0,05 pkt w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami wskazuje na **istotną statystycznie i klinicznie** przewagę FED.

Po 24 tygodniach leczenia odnotowano istotny statystycznie spadek rocznego wskaźnika hospitalizacji (o -0,58 zdarzeń/pacjentolata) oraz wizyt na pogotowiu (o -0,35 zdarzeń/pacjentolata) u chorych leczonych fedratynibem w porównaniu z grupą placebo. Uzyskane wyniki sugerują znaczną **redukcję kosztów bezpośrednich związanych z chorobą** w grupie FED.

Dla czasu przeżycia całkowitego nie wykazano zamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami, należy jednak zwrócić uwagę, że 74% chorych z grupy PLC zmieniło terapię na FED po 24 tygodniach.

Z kolei mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była o 5,7 miesiąca dłuższa niż w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami była **istotna statystycznie**.

FED vs RUX

W celu porównania fedratynibu i ruksolitynibu wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera.

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego kluczowe znaczenie w ocenie skuteczności ma ocena efektów zdrowotnych związanych ze zmniejszeniem objętości śledziony oraz zmniejszeniem nasilenia objawów choroby.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak różnic pomiędzy FED i RUX w zakresie wpływu na częstość występowania odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie objętości śledziony lub zmniejszenie nasilenia objawów choroby, jak również dla czasu przeżycia całkowitego.

Ze względu na brak dostępności odpowiednich danych liczbowych nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego dla czasu do przerwania terapii, jednak możliwe jest odniesienie danych z krzywych Kaplana-Meiera dla interwencji i komparatora. Wnioski w tym zakresie dla ekstrapolowanych krzywych dla FED i RUX zostaną przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.

Ocena skuteczności w populacji chorych leczonych wcześniej ruksolitynibem

FED

Ocena skuteczności fedratynibu u chorych na mielofibrozę leczonych wcześniej ruksolitynibem możliwa była na podstawie jednoramiennego badania *JAKARTA-2*.

Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony (o co najmniej 35% objętości tego narządu względem wartości początkowych) ocenianej centralnie po 24 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy badania *JAKARTA-2*.



Tak definiowane zmniejszenie objętości śledziony raportowano ogółem u ok. 31% chorych z populacji ITT bez zastosowania metody LOCF oraz u ok. 41% chorych z populacji ITT z zastosowaniem metody LOCF. W przypadku kohorty chorych z rygorystycznymi kryteriami

Z kolei w abstrakcie konferencyjnym *Mesa 2020a* wykazano, że większość chorych (81%) z wykonaną oceną objętości śledziony i nasilenia objawów na początku badania oraz po sześciu cyklach leczenia osiągnęła odpowiedź na leczenie definiowaną jako zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby.

Dla 24 tygodniowego okresu obserwacji średnia zmiana ogólnej oceny stanu zdrowia wg **kwestionariusza QLQ-C30** była istotna statystycznie ($p < 0,01$) w trakcie wszystkich wizyt. Co więcej podczas wszystkich wizyt zmiana ta była **istotna klinicznie** (poprawa o co najmniej 10 punktów).

Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (95% CI: 17,1 miesiąca; nie osiągnięta). Częstość rocznego przeżycia wynosiła 84% a 18-miesięcznego przeżycia 67%.

Korzystny wpływ FED na czas przeżycia całkowitego w populacji wcześniej leczonej RUX potwierdzają wyniki badania przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej.

W opublikowanych źródłach danych nie były dostępne informacje odnośnie czasu do przerwania terapii. Od Wnioskodawcy otrzymano jednak niepublikowane dane obrazujące te dane za pomocą krzywych Kaplana-Meiera. 


FED vs BAT

Ze względu na fakt, że badanie *JAKARTA-2* jest jednoramienne, nie było możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólną referencję, dlatego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników dla FED z wynikami BAT.

W odniesieniu do zmniejszenia objętości śledziony (SVR) $\geq 35\%$, w zależności od analizowanej subpopulacji odnotowywano ją u 24,7% do 28,3% chorych, natomiast u chorych stosujących BAT wynosiła ona 3-5,8%.

Z zakresie zmniejszenia nasilenia objawów choroby (TSS o $\geq 50\%$), wystąpiło ono u 23,5-25% chorych leczonych FED oraz 5,9% do 15,2% stosujących BAT.

Z kolei dla punktu końcowego definiowanego jako zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby, jego wystąpienie odnotowano u 40,7-43,3% chorych leczonych

FED. Wyniki dla BAT oszacowano w 2 wariantach: minimalnym oraz maksymalnym. W wariacie minimalnym uznano, że liczba chorych z odpowiedzią będzie równa wyższemu z wyników dla SVR lub TSS, natomiast w wariacie maksymalnym przyjęto, że będzie to suma wyników dla SVR i TSS. Tym samym w wariacie minimalnym odpowiedź w grupie BAT wynosiła od 5,8% do 15,2% a w wariacie maksymalnym od 11,5% do 18,2%.

Wszystkie wyniki wskazują na znaczną korzyść kliniczną u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Ocena bezpieczeństwa w populacji chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK

FED vs PLC

W czasie >24 tygodni obserwacji w badaniu *JAKARTA* ciężkie działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia zostały odnotowane u 11,5% chorych stosujących fedratynib. Wśród nich niedokrwistość wystąpiła u ok. 2% chorych. Pozostałe ciężkie działania niepożądane (wzrost aktywności amylazy lub lipazy, zapalenie płuc, ostre uszkodzenie nerek) wystąpiły u pojedynczych chorych. Warto odnotować, że u żadnego chorego nie wystąpiła encefalopatia Wernickego.

W czasie >24 tygodni obserwacji w badaniu *JAKARTA* działania niepożądane zaistniałe podczas leczenia fedratynibem wystąpiły u ok. 90% chorych, w tym u ok. 48% chorych były to działania o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Mając na uwadze działania niepożądane z poszczególnych kategorii najczęściej raportowano biegunkę i nudności (po 58,3% chorych), wymioty (40,6% chorych) oraz niedokrwistość (34,4% chorych). Wśród działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia najczęściej zgłaszano niedokrwistość (u 27,1%).

W czasie 24 tygodni obserwacji w badaniu *JAKARTA* ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia raportowano z podobną częstością w grupie FED (u 27,1% chorych) i PLC (u 23,2% chorych). Ciężkie zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia wystąpiły odpowiednio u ok. 18% chorych wśród chorych otrzymujących interwencję badaną oraz u ok. 15% chorych zrandomizowanych do grupy PLC. Różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W badaniu *JAKARTA* w czasie 24 tygodni terapii zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w grupie FED oraz u ok. 94% chorych stosujących PLC. U 54,2% chorych

z grupy FED vs u ok. 32% chorych z grupy kontrolnej były to zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na niekorzyść interwencji badanej.

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania leczenia do 24. tygodnia badania u 13,5% chorych w grupie FED oraz u 8,4% u chorych w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Wśród nich u 12,5% chorych z grupy FED oraz 4,2% chorych w grupie PLC doświadczyło zdarzenia o 3. lub 4. stopniu nasilenia – w przypadku tego punktu końcowego różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na niekorzyść FED.

Mając na uwadze zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść FED względem PLC odnotowano w przypadku częstości występowania niedokrwistości (99% vs 90,5% chorych), leukopenii (ok. 47% vs ok. 19% chorych), neutropenii (28,1% vs 14,7% chorych), biegunki (65,6% vs 15,8% chorych), wymiotów (ok. 42% vs ok. 5% chorych), nudności (63,5% vs 14,7% chorych), podwyższonego stężenia AlAT (51,1% vs 16,8% chorych), podwyższonego stężenia AspAT (60,4% vs 28,4% chorych), podwyższonego stężenia kreatyniny (54,2% vs 29,5% chorych), podwyższonego stężenia amylazy (26% vs 7,4% chorych) oraz podwyższonego stężenia lipazy (ok. 44% vs ok. 6% chorych). Z kolei wśród zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia w grupie FED istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC występowały niedokrwistość (42,7% vs 25,3% chorych), podwyższone stężenie lipazy (12,5% vs 2,1% chorych), zmęczenie (6,3% vs 0% chorych), zaburzenia krwi i układu chłonnego prowadzące do przerwania leczenia (5,2% vs 0% chorych) oraz biegunka (5,2% vs 0% chorych).

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Warto odnotować, że transformacja białaczkowa (progresja MF do AML) wystąpiła częściej w grupie PLC (u 2,1% chorych) niż w grupie FED (u jednego chorego).

FED vs RUX

W ramach przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FED i RUX dla częstości występowania zgonów.

W zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. dla większości z nich nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Dla częstości występowania bólu brzucha o takim nasileniu wykazano przewagę FED, jednak należy odnotować na znaczące

różnice w częstości występowania tego punktu końcowego w grupach kontrolnych co może wpływać na wiarygodność uzyskiwanych wyników.

Dla częstości występowania biegunki, wymiotów i nudności oraz bólu brzucha o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę RUX, natomiast dla częstości występowania zmęczenia i małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia wykazano przewagę FED. Analiza profili bezpieczeństwa obu leków wskazuje, stosowanie FED jest związane ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych żołądkowo-jelitowych, natomiast RUX zdarzeń hematologicznych/

Ocena bezpieczeństwa w populacji chorych leczonych wcześniej RUX

FED

W badaniu *JAKARTA-2* ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały podczas leczenia odnotowano u 34% chorych. Najczęściej występowały zaburzenia serca (u ok. 5% chorych), zapalenie płuc (u ok. 4% chorych) oraz wysięk opłucnowy (u ok. 3% chorych).

Wszyscy chorzy, którzy stosowali FED w badaniu *JAKARTA-2* doświadczyli co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zaistniałego podczas leczenia. Wśród zdarzeń hematologicznych najczęściej występowała niedokrwistość (u 48,5% chorych) oraz trombocytopenia (u ok. 27% chorych). Wśród zdarzeń niepożądanych innych niż hematologiczne z najwyższą częstością występowały zaburzenia żołądka i jelit. Biegunka wystąpiła u około 62% chorych, nudności u ok. 56% chorych, wymioty u ok. 41%, zaparcia u ok. 24% chorych, a ból brzucha u ok. 12% chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że zdecydowana większość z nich miała jednak łagodne lub umiarkowane nasilenie (1. lub 2. stopnia).

Encefalopatia wystąpiła u jednego (1,0%) chorego oraz była przyczyną przerwania leczenia. Chory całkowicie wyzdrowiał tydzień po odnotowanym zdarzeniu. Ten przypadek został oceniony przez niezależny panel ekspertów ds. bezpieczeństwa, wg którego była to encefalopatia wątrobowa, a nie encefalopatia Wernickego.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 18,6% chorych. U 10,3% chorych ze względu na zdarzenia niepożądane wystąpiła konieczność trwałego przerwania leczenia, a u 8,2% chorych zdarzenia te były 3. lub 4. Poza wymienionym wcześniej przypadkiem encefalopatii zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwy

w terapii to: zmniejszenie liczby płytek krwi, trombocytopenia, niedokrwistość, zakrzepowa plamica małopłytkowa, biegunka, nudności oraz wymioty. Zdarzenia te występowały z częstością nie wyższą niż ok. 2%.

W badaniu *JAKARTA-2* w czasie 24 tygodni terapii w populacji ITT wśród nieprawidłowości hematologicznych odnotowano niedokrwistość (u 99% chorych), trombocytopenię (u ok. 70% chorych) oraz spadek liczby neutrofilów (u ok. 24% chorych). Z kolei wśród nieprawidłowości biochemicznych najczęściej raportowano podwyższone stężenie kreatyniny we krwi (u ok. 74% chorych), wzrost aktywności AspAT (u ok. 47% chorych) oraz wzrost aktywności AlAT (u ok. 45% chorych). Częstość występowania pozostałych nieprawidłowości biochemicznych nie przekraczała 26%.

FED vs BAT

Zestawienie wyników dla porównania FED względem BAT w populacji stosującej wcześniej inhibitory JAK wykonano w dwóch wariantach.

Pierwszy z nich obejmował zestawienie wyników z badania *JAKARTA-2* i *SIMPLIFY-2* bazujące na danych z pełnej populacji chorych z badania *JAKARTA-2*.

Drugie zestawienie dotyczyło wyłącznie wyników dla populacji z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim. Ze względu na ograniczone dane dla tej subpopulacji nie ograniczono się jednak wyłącznie do tego zestawienia.

Analiza dla populacji ogólnej wykazała, że zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej u chorych stosujących FED w porównaniu z BAT. W przypadku poszczególnych analizowanych zdarzeń niepożądanych znacznie częściej u chorych stosujących FED raportowano występowanie niedokrwistości o ciężkim nasileniu, biegunki, nudności, świądu o łagodnym nasileniu. Co istotne dla większości zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu (stopień 3. lub 4.) nie odnotowano znaczących różnic pomiędzy FED i BAT.



Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Analiza danych odnośnie bezpieczeństwa ChPL Inrebic®, danych FDA, raportów *ADRR* oraz WHO UMC, że w trakcie terapii fedratynibem szczególną ostrożność należy zachować w związku z ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak: encefalopatia, w tym choroba Wernickego, niedokrwistość i małopłytkowość, powikłania żołądkowo-jelitowe, hepatotoksyczność, wzrost aktywności amylazy i lipazy.

W ramach assesment report EMA dla produktu leczniczego Inrebic® stosowanego w analizowanym wskazaniu stosunek korzyści do ryzyka związanych z jego stosowaniem oceniono jako korzystny.

Wnioski

Analiza skuteczności fedratynibu względem ruksolitynibu wykazała zbliżoną skuteczność obu interwencji, natomiast w przypadku porównania z BAT wykazano znaczącą przewagę fedratynibu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania fedratynibu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie fedratynibu w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia mielofibrozy.

6. Dyskusja

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na porównywalną skuteczność fedratynibu względem ruksolitynibu oraz znaczną przewagę skuteczności fedratynibu względem BAT. Korzyści kliniczne związane ze stosowaniem ocenianej interwencji znacznie przewyższają również ryzyko związane z obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Analiza skuteczności fedratynibu była możliwa na podstawie badania randomizowanego w przypadku chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami JAK oraz badania jednoramiennego dla populacji leczonych chorych leczonych wcześniej ruksokoslitynibem. Jakość każdego z tych badań można ocenić jako wysoką. Z kolei wyniki dla komparatorów uwzględniono uzyskano bazując zarówno na badaniach randomizowanych, wykorzystanych do porównania pośredniego, pojedynczych ramionach z badań randomizowanych, jak również wynikach z badań retrospektywnych. Uwzględniając wszystkie ograniczenia jakości dostępnych dowodów naukowych wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako średnią.

Wiarygodność zewnętrzną analizy również oceniona została jako wysoka. Populacja uczestnicząca w badaniach eksperymentalnych może zostać uznana za reprezentatywną dla populacji polskiej, dodatkowo w przypadku braku wyników dla populacji w pełni odpowiadającej populacji wnioskowanej uwzględniano również dane niepublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę, aby w jak największym stopniu dopasować dane z badań klinicznych do populacji wnioskowanej. Ponadto analizę uzupełniono o dane z posteru konferencyjnego obrazującego skuteczność FED w warunkach praktyki klinicznej.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami, analiza posiada ograniczenia wynikające z konieczności wykonania porównań pośrednich/zestawienia wyników badań, szczegółowo omówione w rozdziale opisującym ograniczenia analizy. W przypadku porównania z RUX, możliwe było wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera, bazującego na badaniach, których homogeniczność w zależności od ocenianego parametru oceniano na wysoką lub średnią. Dla porównania z BAT z powodu braku badania randomizowanego dla FED konieczne było wykonanie zestawienia wyników. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż identyfikacja wyników dla terapii odpowiadającej praktyce klinicznej w Polsce po niepowodzeniu RUX była utrudniona, niemniej jednak dostępne dane pozwoliły na odniesienie wyników interwencji i komparatora w sposób

konserwatywny i należy założyć, że prawdopodobnie w zakresie odpowiedzi na leczenie wyniki BAT w warunkach praktyki klinicznej byłyby gorsze.

W toku znajduje się badanie FREEDOM2 (NCT03952039) dla porównania fedratynibu z BAT, którego data zakończenia planowana jest na rok 2024. Jego wyniki nie powinny jednak zmienić wnioskowania w zakresie inkrementalnej różnicy w efekcie pomiędzy FED i BAT, a jeśli już to wyłącznie na korzyść FED. Natomiast w obliczu braku innej skutecznej terapii po niepowodzeniu terapii RUX, zapewnienie chorym dostępu do leczenia wydaje się być kwestią priorytetową. Nie należy się jednak do tej grupy chorych ograniczać. Fedratynib jest bowiem zalecany w wytycznych również jako terapia pierwszoliniowa i w opinii ekspertów klinicznych z Polski powinien być stosowany również u takich chorych. Należy pamiętać, że dostępność jednego leku w programie lekowym jako terapii możliwej do zastosowania w pierwszej linii nie jest wystarczająca, czego przykładem są programy lekowe przykładowo dla chorób autoimmunologicznych, w których dostępnych jest wiele leków również o bardzo zbliżonym mechanizmie działania, co pozwoliło na zoptymalizowanie terapii i zapewnienie chorym leczenia zgodnego z międzynarodowymi standardami. W przypadku mielofibrozy taki standard może zostać uzyskany w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych fedratynibu.

W kontekście analizowanego problemu zdrowotnego niezwykle istotne jest zwrócenie uwagi na znaczną niezaspokojoną potrzebę kliniczną. Możliwości terapeutyczne są ograniczone, a sytuację chorych po niepowodzeniu terapii ruksolitynibem należy uznać za dramatyczną, co potwierdzają opinie ekspertów klinicznych. Fedratynib to lek o podobnym mechanizmie działania jak ruksolitynib, dlatego może stanowić dla niego alternatywę. Ponadto produkt leczniczy Inrebic® jest jedyną opcją terapeutyczną wskazaną w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia ruksolitynibem, mającym udowodnioną skuteczność kliniczną. Objęcie fedratynibu finansowaniem ze środków publicznych pozwoli na zapewnienie chorym nowej, długo oczekiwanej terapii, której stosowanie niesie ze sobą realne i wymierne korzyści terapeutyczne.

7. Załączniki

7.1. Ocena skuteczności FED względem PLC – analiza w podgrupach

Analiza w podgrupach chorych względem liczby płytek krwi na początku badania, typu mielofibrozy, grupy ryzyka oraz statusu mutacji *JAK2* potwierdziła **istotną statystycznie** wyższość terapii FED nad PLC w każdym przypadku z wyjątkiem podgrupy chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ na początku badania. W tej podgrupie chorych różnica była nieistotna statystycznie, jednakże numerycznie odnotowano przewagę FED nad PLC (21,4% vs 0%). Na siłę wniosku mogła wpłynąć niska liczebność tej podgrupy chorych (14 chorych w grupie FED oraz 18 chorych w grupie PLC).

Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości początkowych niezależnie od późniejszego potwierdzenia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania. **Znamienne statystycznie** różnice na korzyść FED zostały odnotowane również we wszystkich analizowanych podgrupach chorych, tj. niezależnie od liczby płytek krwi na początku badania, rodzaju MF, grupy ryzyka oraz statusu mutacji *JAK2*.

Tabela 65.
Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zmniejszenie objętości śledziony ≥35%											
JAKARTA (Mesa 2020a ab konf)	24 tyg.	Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziony i nasilenia objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia		40 (59,7)	67	1 (2,2)	45	65,19 (8,46; 501,99)	0,57 (0,45; 0,70)	NNT=2 (2; 3)	TAK
JAKARTA (Pardani 2015)		Liczba płytek krwi na początku badania [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	≥100	40 (48,8)	82	1 (1,3)	77	72,38 (9,60; 545,51)	0,47 (0,36; 0,59)	NNT=3 (2; 3)	TAK
			<100	5 (35,7)	14	0 (0,0)	18	13,80 (2,08; 91,62)	0,36 (0,10; 0,61)	NNT=3 (2; 10)	TAK
		Rodzaj MF	Pierwotna	29 (46,8)	62	1 (1,7)	58	50,09 (6,52; 384,86)	0,45 (0,32; 0,58)	NNT=3 (2; 4)	TAK
			Post-ET	6 (60,0)	10	0 (0,0)	11	16,44 (2,59; 104,58)	0,60 (0,29; 0,91)	NNT=2 (2; 4)	TAK
			Post-PV	10 (41,7)	24	0 (0,0)	27	13,35 (3,39; 52,60)	0,42 (0,22; 0,62)	NNT=3 (2; 5)	TAK
		Grupa ryzyka	Pośrednie-2	30 (52,6)	57	1 (2,2)	46	50,00 (6,45; 387,89)	0,50 (0,37; 0,64)	NNT=2 (2; 3)	TAK
			Wysokie	15 (38,5)	39	0 (0,0)	50	15,09 (4,96; 45,88)	0,38 (0,23; 0,54)	NNT=3 (2; 5)	TAK
		Status mutacji JAK2	Typ dziki	10 (33,3)	30	1 (3,1)	32	15,50 (1,84; 130,57)	0,30 (0,12; 0,48)	NNT=4 (3; 9)	TAK
Mutant			34 (54,8)	62	0 (0,0)	59	14,76 (6,70; 32,51)	0,55 (0,42; 0,67)	NNT=2 (2; 3)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Potwierdzone zmniejszenie objętości śledziony ≥ 35%											
JAKARTA (EMA 2020)	24 tyg.	Populacja chorych, u których możliwe było wykonanie oceny		35 (39,8)	88	1 (1,2)	82	53,49 (7,11; 402,30)	0,39 (0,28; 0,49)	NNT=3 (3; 4)	TAK
JAKARTA (Pardanani 2015)		Liczba płytek krwi na początku badania [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	≥100	32 (39,0)	82	1 (1,3)	77	48,64 (6,44; 367,43)	0,38 (0,27; 0,49)	NNT=3 (3; 4)	TAK
			<100	3 (21,4)	14	0 (0,0)	18	11,51 (1,09; 121,72)	0,21 (-0,01; 0,44)	n/d	NIE
		Rodzaj MF	Pierwotna	21 (33,9)	62	1 (1,7)	58	29,20 (3,77; 225,84)	0,32 (0,20; 0,44)	NNT=4 (3; 5)	TAK
			Post-ET	5 (50,0)	10	0 (0,0)	11	13,80 (1,94; 98,22)	0,50 (0,18; 0,82)	NNT=2 (2; 6)	TAK
			Post-PV	9 (37,5)	24	0 (0,0)	27	12,55 (3,01; 52,35)	0,38 (0,18; 0,57)	NNT=3 (2; 6)	TAK
		Grupa ryzyka	Pośrednie-2	23 (40,4)	57	1 (2,2)	46	30,44 (3,91; 236,71)	0,38 (0,25; 0,52)	NNT=3 (2; 4)	TAK
			Wysokie	12 (30,8)	39	0 (0,0)	50	13,57 (4,01; 45,93)	0,31 (0,16; 0,45)	NNT=4 (3; 7)	TAK
		Status mutacji JAK2	Typ dziki	9 (30,0)	30	1 (3,1)	32	13,29 (1,56; 112,80)	0,27 (0,09; 0,44)	NNT=4 (3; 12)	TAK
Mutant			25 (40,3)	62	0 (0,0)	59	11,47 (4,77; 27,56)	0,40 (0,28; 0,53)	NNT=3 (2; 4)	TAK	

Częstość występowania redukcji objawów choroby wg wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS, ang. *Total Symptom Score*) o co najmniej 50% względem wartości początkowych stanowiła w badaniu *JAKARTA* główny drugorzędowy punkt końcowy. Istotną statystycznie przewagę terapii FED nad PLC odnotowano również w przypadku większości podgrup chorych. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie stwierdzono natomiast w podgrupie chorych z 0. stopniem zwłóknienia szpiku, jednakże liczebność chorych w tej podgrupie była niewielka (1 chory w grupie FED oraz 2 chorych w grupie PLC).

Tabela 66.
Częstość występowania zmniejszenia nasilenia objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja		FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zmniejszenie wyniku TSS o $\geq 50\%$											
<i>JAKARTA (Mesa 2020a ab konf)</i>	24 tyg.	Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziony i nasilenia objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia		35 (52,2)	67	7 (15,6)	45	5,94 (2,32; 15,17)	0,37 (0,21; 0,53)	NNT=3 (2; 5)	TAK
<i>JAKARTA (EMA 2020, Pardani 2020a ab konf, Harrison 2019b ab konf)</i>		Ogółem		36 (40,4)	89	7 (8,6)	81	7,18 (2,97; 17,37)	0,32 (0,20; 0,44)	NNT=4 (3; 5)	TAK $p < 0,0001^{\wedge}$
		Liczba płytek krwi na początku badania [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	≥ 100	32 (42,1)	76	7 (10,8)	65	6,03 (2,43; 14,92)	0,31 (0,18; 0,45)	NNT=4 (3; 6)	TAK $p < 0,0001^{\wedge}$
			< 100	4 (30,8)	13	0 (0,0)	16	12,16 (1,51; 97,89)	0,31 (0,05; 0,57)	NNT=4 (2; 20)	TAK $p < 0,0169^{\wedge}$
<i>JAKARTA (Mesa 2019 ab konf)</i>		Długość śledziony	≤ 10 cm	9 (39,1)	23	0 (0,0)	17	8,92 (2,03; 39,26)	0,39 (0,18; 0,60)	NNT=3 (2; 6)	TAK
			> 10 cm	27 (40,9)	66	7 (10,9)	64	5,64 (2,23; 14,23)	0,30 (0,16; 0,44)	NNT=4 (3; 7)	TAK
	Stopień zwłóknienia	0.	0 (0,0)	1	1 (50,0)	2	0,22 (0,004; 14,26)	-0,50 (-1,32; 0,32)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja			FED		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
				1.	5 (71,4)	7	0 (0,0)	1	14,39 (0,25; 824,81)	0,71 (0,03; 1,39)	NNT=2 (1; 34)	TAK
				2.	12 (38,7)	31	2 (6,1)	33	9,79 (1,97; 48,59)	0,33 (0,14; 0,52)	NNT=4 (2; 8)	TAK
				3.	19 (40,4)	47	4 (9,5)	42	6,45 (1,97; 21,05)	0,31 (0,14; 0,48)	NNT=4 (3; 8)	TAK
		Objętość śledziona	Powyżej średniej	21 (44,7)	47	3 (7,0)	43	10,77 (2,92; 39,78)	0,38 (0,22; 0,54)	NNT=3 (2; 5)	TAK	
			Inna	14 (35,0)	40	4 (11,8)	34	4,04 (1,18; 13,80)	0,23 (0,05; 0,42)	NNT=5 (3; 20)	TAK	

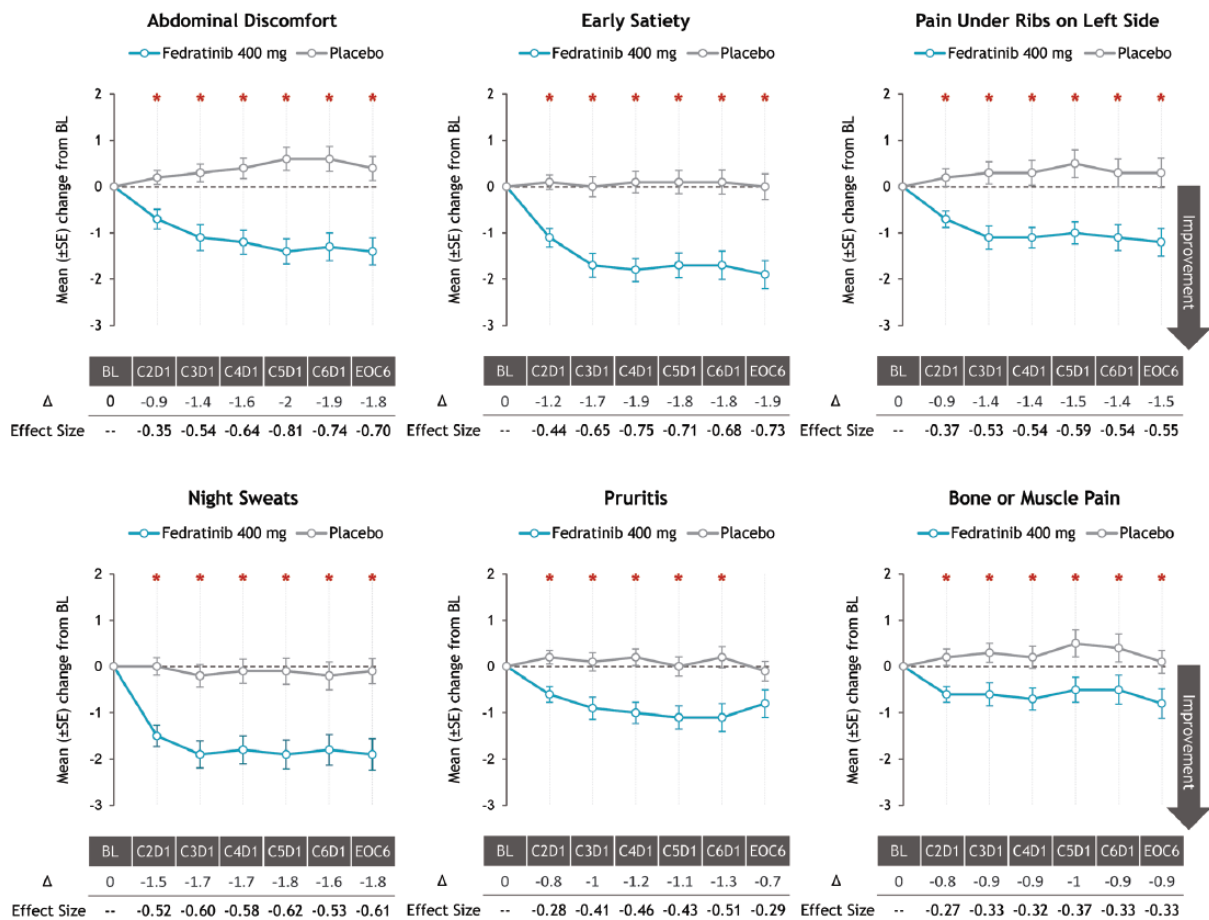
*chorych bez wyniku TSS wynoszącego >0 uznano za chorych, u których dokonanie oceny nie było możliwe

^p-wartość przedstawiona przez autorów abstraktu konferencyjnego *Pardanani 2020a*

^p-wartość przedstawiona przez autorów abstraktu konferencyjnego *Harrison 2019b*

7.2. Ocena skuteczności FED względem PLC – uzupełniające dane dla zmiany nasilenia objawów

Rysunek 27.
Zmiana nasilenia objawów w poszczególnych podskalach – JAKARTA (publikacja Mesa 2021)



*P < 0.05, fedratynib 400 mg vs. placebo.

BL, baseline; CxD1, Cycle x Day 1; Δ, mean change from BL, FEDR 400 mg vs PBO; EOC6, end of cycle 6; SE, standard error.

7.3. Ocena skuteczności FED na podstawie badania jednoramiennego – analiza w podgrupach

W przypadku większości analizowanych podgrup chorych uzyskano podobne wyniki jak dla populacji ogólnej, tj. ten rodzaj odpowiedzi na leczenie uzyskało co najmniej około 1/3 populacji podgrupy chorych.

W populacji PP odpowiedź na leczenie związana ze zmniejszeniem objętości śledziony została odnotowana u 55,4% chorych leczonych FED. Znaczny efekt terapeutyczny obserwowano u chorych niezależnie od przyczyny niepowodzenia wcześniejszej terapii RUX – częstość występowania odpowiedzi u chorych opornych na leczenie RUX lub nietolerujących tego leczenia wyniosła odpowiednio 52,7% oraz 63%, a także od liczby płytek krwi na początku badania (61,3% chorych oraz ok. 52% chorych z odpowiedzią odpowiednio w podgrupie chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą 50-100 x 10⁹/l lub >100 x 10⁹/l na początku badania) czy wieku (50% chorych z podgrupy chorych w wieku 65-74 r.ż. oraz 40% chorych z podgrupy chorych w wieku 75-84 r.ż.).

Tabela 67.
Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*		FED		
				n (%)	N	
Zmniejszeniem objętości śledziony ≥ 35%						
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)	24 tyg.	Populacja ITT bez LOCF	Chorzy oporni na leczenie RUX [^]		21 (32,8)	64
			Chorzy z nietolerancją RUX [^]		9 (28,1)	32
			Liczba wcześniejszych terapii	≤2	23 (34,3)	67
				>2	7 (23,3)	30
			Liczba płytek krwi na początku badania	50-100 x 10 ⁹ /l	12 (36,4)	33
				≥100 x 10 ⁹ /l	18 (28,1)	64
			Poziom hemoglobiny na początku badania	<10 g/dl	14 (27,5)	51
				≥10 g/dl	16 (34,8)	46
			Wiek	≤65 r.ż.	14 (34,1)	41
				>65 r.ż.	16 (28,6)	56
65-74 r.ż.	11 (24,4)	45				
≤75 r.ż.	27 (32,1)	84				

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*		FED	
				n (%)	N
JAKARTA-2 (EMA 2020)			>75 r.ż.	3 (23,1)	13
			75-84 r.ż.	5 (31,3)	16
		Płeć	Mężczyźni	13 (24,5)	53
			Kobiety	17 (38,6)	44
		Objętość śledziona na początku badania	≤mediana	18 (38,3)	47
			>mediana	12 (25,5)	47
		Rozmiar śledziona na początku badania	≤10 cm	7 (58,3)	12
			>10 cm	23 (27,1)	85
		Status mutacji JAK2	Mutant	23 (37,7)	61
			Typ dziki	5 (17,2***)	29
		Grupa ryzyka	Pośrednie	21 (33,3)	63
			Pośrednie-1 z objawami	3 (18,8)	16
			Pośrednie-2	18 (38,3)	47
			Wysokie	9 (26,5)	34
		Status sprawności wg ECOG	0	13 (50,0)	26
			1	13 (28,9)	45
			2	4 (17,4)	23
		Rodzaj MF	PMF	15 (28,3)	53
			Post-PV	11 (44,0)	25
			Post-ET	4 (21,1)	19
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)		Chorzy z nawrotem choroby lub oporni na leczenie RUX ^{^^}	20 (30,8)		65
			Chorzy z nietolerancją RUX ^{^^}		4 (28,6)
		Liczba wcześniejszych terapii	≤2	19 (32,8)	58
			>2	5 (23,8)	21
		Liczba płytek krwi na początku badania	50-100 x 10 ⁹ /l	11 (39,3)	28
			≥100 x 10 ⁹ /l	13 (25,5)	51
		Poziom hemoglobiny na początku badania	<10 g/dl	12 (26,1)	46
			≥10 g/dl	12 (36,4)	33
		Wiek	≤65 r.ż.	12 (33,3)	36
			>65 r.ż.	12 (27,9)	43

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*		FED			
				n (%)	N		
JAKARTA-2 (Harrison 2017)				≤75 r.ż.	21 (30,9)	68	
				>75 r.ż.	3 (27,3)	11	
		Płeć		Mężczyźni	11 (26,8)	41	
				Kobiety	13 (34,2)	38	
		Objętość śledziona na początku badania		≤mediana	15 (36,6)	41	
				>mediana	9 (23,7)	38	
		Rozmiar śledziona na początku badania		≤10 cm	7 (58,3)	12	
				>10 cm	17 (25,4)	67	
		Status mutacji JAK2		Mutant	17 (35,4)	48	
				Typ dziki	5 (20,0)	25	
		Grupa ryzyka		Pośrednie-1 z objawami	2 (18,2)	11	
				Pośrednie-2	15 (36,6)	41	
				Wysokie	7 (25,9)	27	
		Status sprawności wg ECOG		0	11 (45,8)	24	
				1	9 (28,1)	32	
				2	4 (19,0)	21	
		Kohorta analizy wrażliwości bez LOCF		Chorzy z nawrotem choroby lub oporni na leczenie RUX ^{^^}		20 (35,7)	56
				Chorzy z nietolerancją RUX ^{^^}		4 (40,0)	10
				Liczba wcześniejszych terapii	≤2	19 (38,8)	49
					>2	5 (29,4)	17
				Liczba płytek krwi na początku badania	50-100 x 10 ⁹ /l	11 (42,3)	26
					≥100 x 10 ⁹ /l	13 (32,5)	40
				Poziom hemoglobiny na początku badania	<10 g/dl	12 (30,0)	40
					≥10 g/dl	12 (46,2)	26
				Wiek	≤65 r.ż.	12 (37,5)	32
					>65 r.ż.	12 (35,3)	34
				Status mutacji JAK2	Mutant	17 (41,5)	41
Typ dziki	5 (25,0)	20					
Populacja PP**	Chorzy oporni lub z nietolerancją RUX ogółem		46 (55,4)	83 [#]			
	Ogółem		29 (52,7)	55			

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*			FED	
					n (%)	N
		Chorzy oporni na leczenie RUX	Niewystarczająca odpowiedź na leczenie	10 (52,6)	19	
			Progresja choroby	5 (38,5)	13	
			Utrata odpowiedzi	14 (60,9)	23	
		Chorzy z nietolerancją RUX		17 (63,0)	27	
		Liczba płytek krwi na początku badania	50-100 x 10 ⁹ /l	19 (61,3)	31	
			>100 x 10 ⁹ /l	27 (51,9)	52	
JAKARTA-2 (EMA 2020)		Wiek	65-74 r.ż.	18 (50,0)	36	
			75-84 r.ż.	6 (40,0)	15	
JAKARTA-2 (Mesa 2020a ab konf)		Chorzy z wykonaną oceną objętości śledziony i nasilenia objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia		24 (57,1)	42	

*analiza w podgrupach chorych względem przyczyny niepowodzenia terapii RUX była analizą *post-hoc*
 **zastosowano metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. *Last Observation Carried Forward*, LOCF)

***autorzy podali odsetek 18%, nieznana jest przyczyna rozbieżności

^na podstawie oceny badacza. Jeden chory został zaklasyfikowany jako: „Inne: brak skuteczności”

^^nawrót/oporność lub nietolerancja została zdefiniowana zgodnie ze zaktualizowanymi rygorystycznymi kryteriami oceny

#1 chory przerwał leczenie z powodu innych niezdefiniowanych powodów, dlatego nie został zaklasyfikowany do żadnej z grup

Analiza chorych w podgrupach wykazała, że odpowiedź na leczenie w przypadku większości podgrup wynosiła ponad 20%. Najniższy efekt terapeutyczny odnotowano u chorych z populacji ITT >75 r.ż. (0% chorych z odpowiedzią na leczenie), chorych z grupy ryzyka pośredniego-1 z objawami (ok. 7% chorych), chorych z nieokreślonym statusem sprawności według ECOG (0% chorych). Podgrupy te odznaczały się jednak wyjątkowo niską liczebnością, dlatego wnioskowanie na podstawie tych danych jest mocno ograniczone.

U chorych opornych na leczenie RUX odsetek ten wynosił 21,3%, a u chorych z nietolerancją RUX 32,1% chorych. Biorąc pod uwagę podgrupy chorych względem liczby płytek krwi na początku badania większy efekt terapeutyczny obserwowano u chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą 50-100 x 10⁹/l na początku badania (38,7% chorych) niż z liczbą płytek krwi wynoszącą >100 x 10⁹/l (u 18,6% chorych).

Tabela 68.
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*		FED		
				n (%)	N	
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby						
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020, Harrison 2019b ab konf)</i>			Chorzy z liczbą płytek krwi wynoszącą 50-100 x 10 ⁹ /l na początku badania	12 (38,7)	31	
			Chorzy z liczbą płytek krwi wynoszącą ≥100 x 10 ⁹ /l na początku badania	12 (20,3)	59	
<i>JAKARTA-2 (Harrison 2019d)</i>	24 tyg.	Populacja ITT	Płeć			
				Mężczyźni	14 (29,2)	48
				Kobiety	10 (23,8)	42
			Wiek	≤65 r.ż.	15 (38,5)	39
				>65 r.ż.	9 (17,6)	51
				≤75 r.ż.	24 (30,8)	78
				>75 r.ż.	0 (0,0)	12
			Rasa	Biała	22 (25,9)	85
				Azjatycka	2 (50,0)	4
				Czarna lub afroamerykańska	22 (25,9)	85
			Typ MF	PMF	12 (25,0)	48
				Post-ET	6 (33,3)	18
				Post-PV	6 (25,0)	24
			Grupa ryzyka	Pośrednie-1 z objawami	1 (7,1)	14
				Pośrednie-2	13 (28,3)	46
				Wysokie ryzyko	10 (33,3)	30
			Status sprawności wg ECOG	0	7 (26,9)	26
1	10 (23,8)	42				
2	7 (35,0)	20				
Brak danych	0 (0,0)	2				
Poziom hemoglobiny na początku badania <10 g/dl	Tak	12 (25,5)	47			
	Nie	12 (27,9)	43			
Objętość śledziony na początku badania	≤mediana	15 (32,6)	46			
	>mediana	9 (20,0)	44			

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja*		FED	
				n (%)	N
		Rozmiar śledzony	≤10 cm	2 (14,3)	14
			>10 cm	22 (28,9)	76
		Status mutacji JAK	Negatywny	10 (37,0)	27
			Pozytywny	12 (20,3)	59
		Brak danych	2 (50,0)	4	
JAKARTA-2 (Harrison 2019b ab konf)		Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	Chorzy z liczbą płytek krwi wynoszącą <100 x 10 ⁹ /l na początku badania	10 (35,7)	28
			Chorzy z liczbą płytek krwi wynoszącą ≥100 x 10 ⁹ /l na początku badania	10 (21,7)	46
JAKARTA-2 (Harrison 2020a, EMA 2020)		Kohorta analizy wrażliwości		20 (32,3)	62
JAKARTA-2 (EMA 2020)		Populacja analizy nasilenia objawów choroby (MFSAF)		28 (31,1)	90
		Chorzy, którzy otrzymywali dawkę 400 mg FED przez cały okres badania***		20 (21,5)	93
Zmniejszeniem objawów choroby**					
JAKARTA-2 (Harrison 2017)	24 tyg.	Populacja PP	Chorzy oporni na leczenie RUX	13 (21,3)	61
			Chorzy z nietolerancją RUX	9 (32,1)	28
			Chorzy z liczbą płytek krwi wynoszącą 50-100 x 10 ⁹ /l na początku badania	12 (38,7)	31
			Chorzy z liczbą płytek krwi wynoszącą >100 x 10 ⁹ /l na początku badania	11 (18,6)	59
JAKARTA-2 (Mesa 2020a ab konf)		Chorzy z wykonaną oceną objętości śledzony i nasilenia objawów na początku badania oraz po 6 cyklach leczenia		20 (47,6)	42

*w publikacji Harrison 2017 podano informację, że analiza w podgrupach chorych względem przyczyny niepowodzenia terapii RUX była analizą *post-hoc*

**zastosowano metodę ostatniej obserwacji przeniesionej dalej (ang. *Last Observation Carried Forward*, LOCF)

***chorych, którzy wymagali zwiększenia dawki FED uznawano za chorych bez odpowiedzi na leczenie

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

7.5. Ocena bezpieczeństwa RUX na podstawie badania *COMFORT-II*

Długookresowe bezpieczeństwo RUX na podstawie badania *COMFORT-II* (publikacja *Cervantes 2013*).

Z uwagi na kluczowe znaczenie zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3 lub 4. uwzględniono jedynie te dane.

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3. lub 4.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Czas ekspozycji - pacjentolata	Częstość występowania zdarzeń/ 100 pacjentolat* (N=146)
<i>COMFORT-II</i> (<i>Cervantes 2013</i>)	Obrzęk obwodowy	304,84	0
	Biegunka		0,7
	Astenia		1,6
	Duszność		1,3
	Gorączka		1,3
	Zmęczenie		0,7
	Zapalenie nosogardzieli		0
	Zapalenie oskrzeli		1,3
	Kaszel		0
	Ból stawów		0,7
	Przyrost masy ciała		1,0
	Nudności		0,3
	Ból kończyn		0,3
	Ból głowy		0,7
	Ból pleców		1,3
	Bezsenna		0

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Czas ekspozycji - pacjentolata	Częstość występowania zdarzeń/ 100 pacjentolat* (N=146)
	Ból brzucha		1,6
	Krwawienie z nos		0,7
	Świąd		0

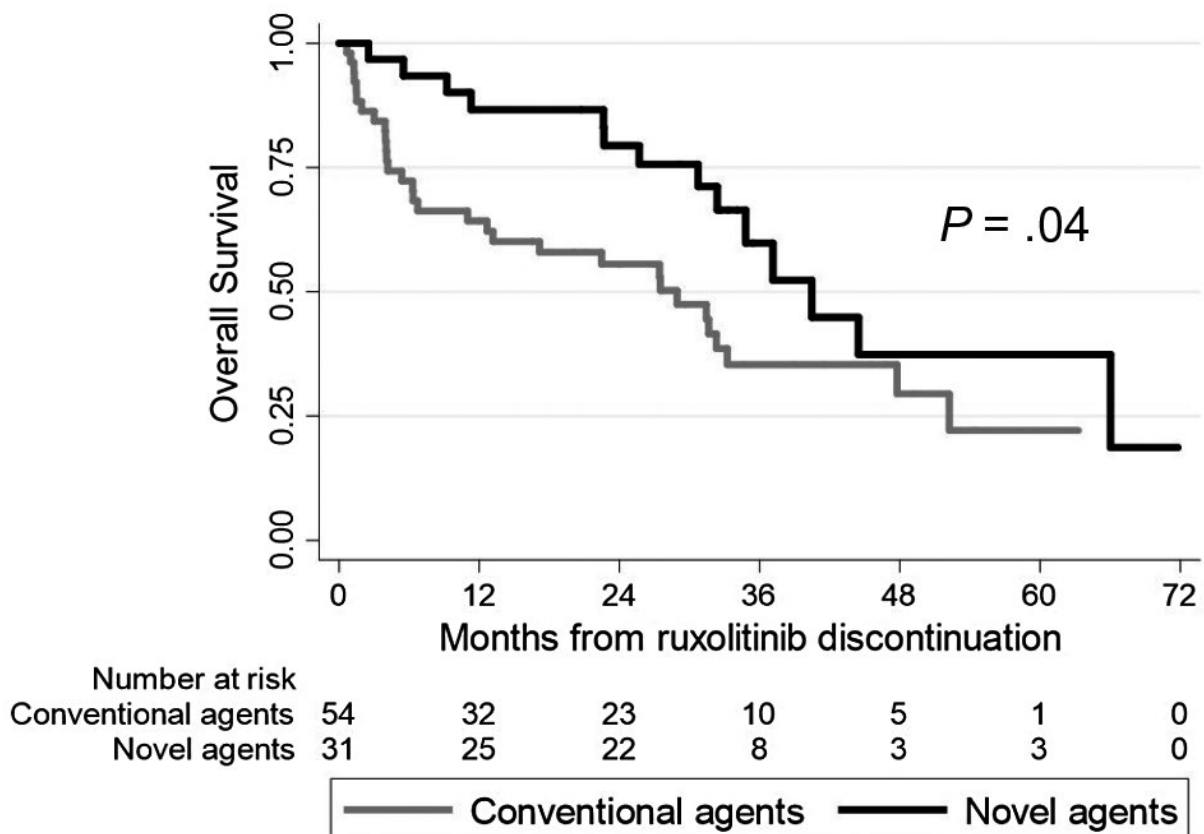
*jeśli zdarzenie występowało u danego pacjenta wielokrotnie było zliczane tylko raz w ramach danej kategorii

7.6. Czas przeżycia całkowitego – BAT

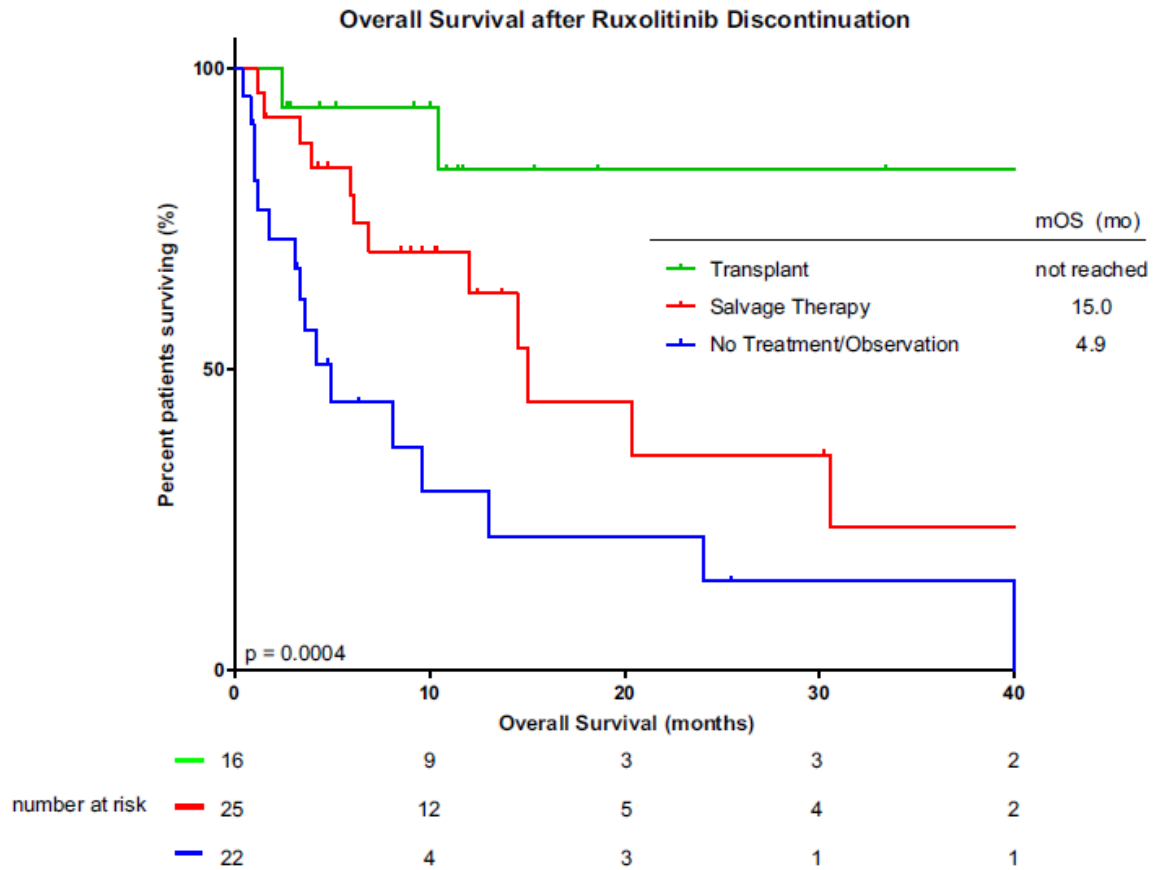
W toku przeglądu systematycznego zidentyfikowano oprócz wykorzystanego badania Schein 2019 również inne publikacje wstępnie spełniające kryteria włączenia, ale odrzucone w ramach analizy homogeniczności.

W niniejszym rozdziale uwzględniono dane dla przeżycia całkowitego z tych publikacji, które nie zostały ostatecznie uwzględnione w zestawieniu z FED.

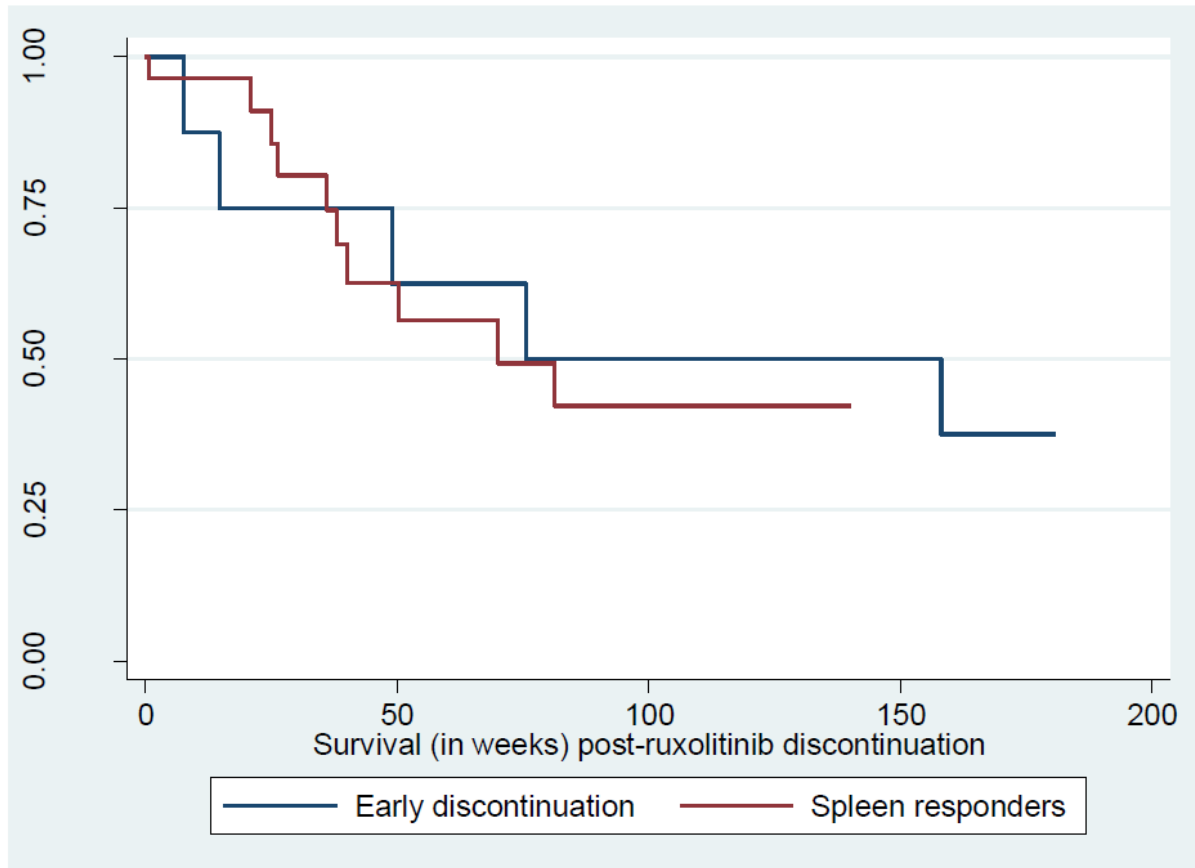
Rysunek 28.
Krzywa OS, badanie Palandi 2020

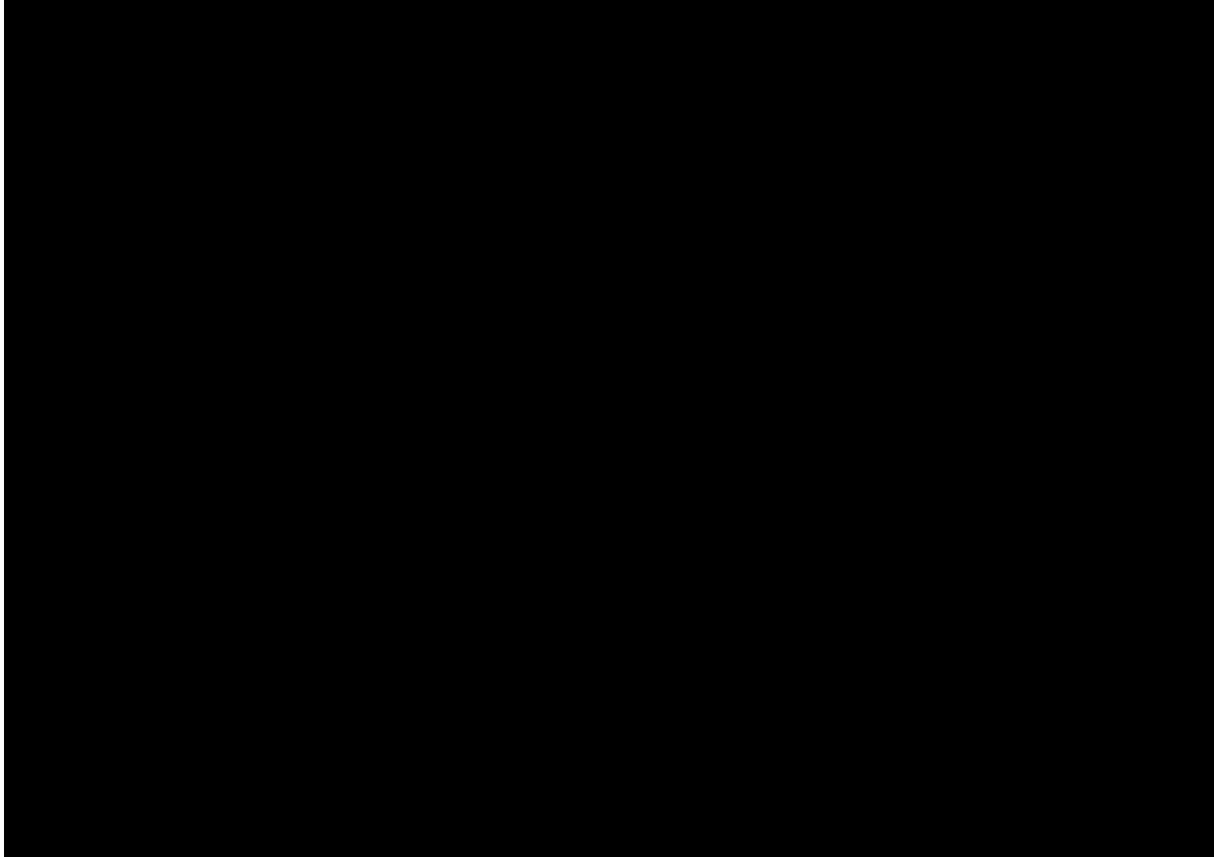


Rysunek 29.
Krzywa OS, badanie *Kuykendall 2017*



Rysunek 30.
Krzywa OS, badanie *COMFORT-II* (publikacja NICE)

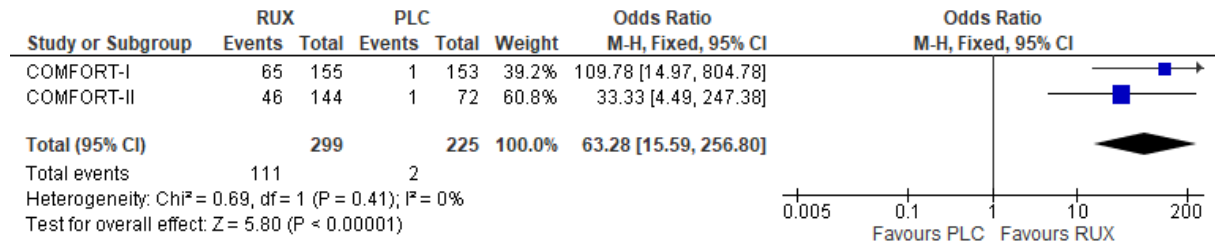




7.7. Wykresy forest-plot dla metaanaliz

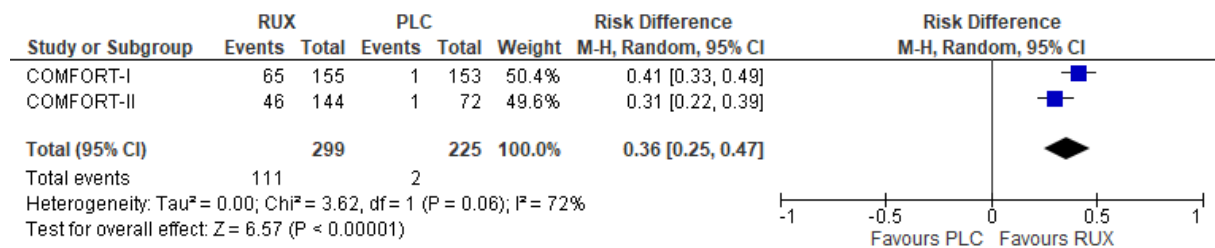
Rysunek 32.

Zmniejszenie objętości śledziony, metaanaliza badań COMFORT-I i COMFORT-II – OR



Rysunek 33.

Zmniejszenie objętości śledziony, metaanaliza badań COMFORT-I i COMFORT-II – RD



7.8. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 71

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fedratynibu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Phase 1/2, Multicenter, Single-arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib in Japanese Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF)</i>	NCT04446650	Rekrutujące	Celgene	Eksperymentalne, jednoramienne, wielośrodkowe fazy I i II	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności fedratynibu w dawce 300 i 400 mg.	20 października 2020 r.	31 grudnia 2024 r.
<i>A Phase 1b Study of BMS-986158 Monotherapy and in Combination With Either Ruxolitinib or Fedratinib in Participants With DIPSS-Intermediate or High Risk Myelofibrosis</i>	NCT04817007	Rekrutujące	Bristol-Myers Squibb	Eksperymentalne, randomizowane, fazy 1	Celem tego badania jest ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności samego BMS-986158 oraz w połączeniu z Ruksolitynibem lub Fedratynibem u uczestników badania Dynamic International.	23 marca 2021 r.	3 listopada 2023 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Phase 3b, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Efficacy and Safety Study of Fedratinib in Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-Risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF) and Previously Treated With Ruxolitinib Including a Sub-study With Concomitant Luspatercept for Subjects With Anemia</i>	NCT03755518	Rekrutujące	Celgene	Eksperymentalne, wieloośrodkowe, jednoramienne, fazy 3	Głównym celem badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji luspaterceptu podawanego jednocześnie z fedratynibem.	27 marca 2019 r.	19 czerwca 2023 r.
<i>A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fedratinib Compared to Best Available Therapy (BAT) in Subjects With DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-Intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis (PMF), Post-polycythemia Vera Myelofibrosis (Post-PV MF), or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis (Post-ET MF) and Previously Treated With Ruxolitinib</i>	NCT03952039	Rekrutujące	Celgene	Eksperymentalne, wieloośrodkowe, randomizowane, fazy 3	Głównym celem badania jest ocena odsetka chorych z co najmniej 35% zmniejszeniem objętości śledziony podczas stosowania fedratynibu i BAT.	9 września 2019 r.	24 sierpnia 2024 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>Compassionate Use of Fedratinib for Patients Who Have Previously Received TG101348, SAR302503 or Fedratinib</i>	NCT03723148	Dostępne	Celgene	Eksperymentalne, jednoramienne, rozszerzony dostęp	b/d	b/d	b/d
<i>An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Effects of Orally Administered SAR302503 in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis</i>	NCT00724334	Zakończone	Sanofi	Eksperymentalne, jednoramienne, fazy I i II	Celem tego badania jest ocena odległych skutków doustnego podania SAR302503 (TG101348) u chorych z mielofibrozą, którzy ukończyli badanie MF-TG101348-001.	lipiec 2008 r.	maj 2024 r.
<i>A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Orally Administered TG101348 in Patients With Primary, Post-polycythemia Vera, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis</i>	NCT00631462	Zakończone	TargeGen	Eksperymentalne, jednoramienne, fazy I	Celem tego badania jest ocena bezpieczeństwa i tolerancji doustnie podawanego TG101348 u chorych z mielofibrozą.	styczeń 2008 r.	październik 2009 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 07.06. 2021 r.

7.9. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 72.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Embase, The Cochrane Library

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	"myelofibroses" OR "myelofibrosis" OR "marrow fibrosis" OR "marrow fibroses" OR "post-PV" OR "post-ET" OR "metaplasia" OR "osteomyelofibrosis" OR "myelosclerosis" OR osteomyelofibros* OR myelofibros* OR myeloscleros* OR myelos*	64 823	6532
#2	"fedratinib" OR "TG101348" OR "SAR302503" OR "sar 302503" OR "sar 302503a" OR "sar302503a" OR "tg 101348" OR "Inrebic" OR "Inrebiq"	707 ^{^^}	32
#3	#1 AND #2	415	28 [^]

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (26), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 2, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 0

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 18.03.2021 r.

Tabela 73.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Medline

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	"myelofibroses" [All Fields] OR "myelofibrosis" [All Fields] OR "marrow fibrosis" [All Fields] OR "marrow fibroses" [All Fields] OR "post-PV" [All Fields] OR "post-ET" [All Fields] OR "metaplasia" [All Fields] OR "osteomyelofibrosis" [All Fields] OR "myelosclerosis" [All Fields] OR osteomyelofibros* [All Fields] OR myelofibros* [All Fields] OR myeloscleros* [All Fields] OR myelos* [All Fields]	41 731
#2	"fedratinib" [All Fields] OR "TG101348" [All Fields] OR "SAR302503" [All Fields] OR "sar 302503" [All Fields] OR "sar 302503a" [All Fields] OR "sar302503a" [All Fields] OR "tg 101348" [All Fields] OR "Inrebic" [All Fields] OR "Inrebiq" [All Fields]	160
#3	#1 AND #2	80

Data wyszukiwania: 18.03.2021 r.

Tabela 59.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – ruksolitynib, BAT (komparatory)

Nr	Zapytanie	Wyniki w The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	("myelofibroses" OR "myelofibrosis" OR "marrow fibrosis" OR "marrow fibroses" OR "post-PV" OR "post-ET" OR "metaplasia" OR "osteomyelofibrosis" OR "myelosclerosis"	6 554	55 443

Nr	Zapytanie	Wyniki w The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
	OR osteomyelofibros* OR myelofibros* OR myeloscleros* OR myelos*)		
#2	("ruxolitininib" OR "INCB-018424" OR "INCB018424" OR "INCA24" OR "inc 424" OR "inc424" OR "incb 018424" OR "incb 18424" OR "incb 424" OR "incb18424" OR "incb424" OR "Jakavi" OR "Jakafi")	462	4 054 ^{^^}
#3	("best available therapy" OR "best available treatment" OR "best supportive care" OR "best available health care" OR "best available medical care" OR "best available clinical practice" OR "supportive care" OR "BSC" OR "BAT" OR "best possible care")	7 751	55 562 ^{^^}
#4	#2 OR #3	7 726	59 354
#5	(random* OR "random" OR "randomised" OR "randomized" OR "randomly" OR "randomisation" OR "randomization" OR "RCT" OR "controlled" OR "control" OR "controls" OR "prospective" OR "prospectived" OR "prospectives" OR "prospectively" OR "comparative" OR "randomized" OR "comparatively" OR "study" OR "studies" OR "cohort" OR "cohorts" OR "retrospective" OR "randomized" OR "retrospectives" OR "retrospectively" OR "observational" OR "experimental" OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR "trial" OR "trail" OR "trials" OR "blind" OR "blinded" OR "blinding" OR "mask" OR "masked" OR "masking")	n/d	17 834 130 ^{^^^}
#6	#1 AND #4	727 [^]	n/d
#7	#1 AND #4 AND #5	n/d	1 706
#8	#6 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	1 166

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (334)

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 07.04.2021 r.

Tabela 59.

Strategia wyszukiwania w bazie Medline wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – ruxolitynib, BAT (komparatory)

Nr	Zapytanie	Medline [All fields]
#1	"myelofibroses" [All fields] OR "myelofibrosis" [All fields] OR "marrow fibrosis" [All fields] OR "marrow fibroses" [All fields] OR "post-PV" [All fields] OR "post-ET" [All fields] OR "metaplasia" [All fields] OR "osteomyelofibrosis" [All fields] OR "myelosclerosis" [All fields] OR osteomyelofibros* [All fields] OR myelofibros* [All fields] OR myeloscleros* [All fields] OR myelos* [All fields]	41 817
#2	"ruxolitininib" [All fields] OR "INCB-018424" [All fields] OR "INCB018424" [All fields] OR "INCA24" [All fields] OR "inc 424" [All fields] OR "inc424" [All fields] OR "incb 018424" [All fields] OR "incb 18424" [All fields] OR "incb 424" [All fields] OR "incb18424" [All fields] OR "incb424" [All fields] OR "Jakavi" [All fields] OR "Jakafi" [All fields]	1 766

Nr	Zapytanie	Medline [All fields]
#3	"best available therapy" [All fields] OR "best available treatment" [All fields] OR "best supportive care" [All fields] OR "best available health care" [All fields] OR "best available medical care" [All fields] OR "best available clinical practice" [All fields] OR "supportive care" [All fields] OR "BSC" [All fields] OR "BAT" [All fields] OR "best possible care" [All Fields]	47 227
#4	#2 OR #3	48 920
#5	random* [All fields] OR "random" [All fields] OR "randomised" [All fields] OR "randomized" [All fields] OR "randomly" [All fields] OR "randomisation" [All fields] OR "randomization" [All fields] OR "RCT" [All fields] OR "controlled" [All fields] OR "control" [All fields] OR "controls" [All fields] OR "prospective" [All fields] OR "prospectived" [All fields] OR "prospectives" [All fields] OR "prospectively" [All fields] OR "comparative" [All fields] OR "randomized" [All fields] OR "comparatively" [All fields] OR "study" [All fields] OR "studies" [All fields] OR "cohort" [All fields] OR "cohorts" [All fields] OR "retrospective" [All fields] OR "randomized" [All fields] OR "retrospectives" [All fields] OR "retrospectively" [All fields] OR "observational" [All fields] OR "experimental" [All fields] OR "cross-sectional" [All fields] OR "cross sectional" [All fields] OR "follow up" [All fields] OR "follow-up" [All fields] OR "trial" [All fields] OR "trail" [All fields] OR "trials" [All fields] OR "blind" [All fields] OR "blinded" [All fields] OR "blinding" [All fields] OR "mask" [All fields] OR "masked" [All fields] OR "masking" [All fields]	16 157 577
#6	#1 AND #4 AND #5	664

Data wyszukiwania: 07.04.2021 r.

7.10. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 74.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	fedratynib	27
	Inrebic	16
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(fedratynib OR Inrebic)	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(fedratynib OR Inrebic)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	fedratynib	30
	Inrebic	27

Baza	Strategia	Wynik
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(fedratynib OR Inrebic) AND myelofibrosis	11
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(fedratynib OR Inrebic) AND myelofibrosis	4
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	fedratynib	0
	Inrebic	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
Data wyszukiwania: 05.05.2021 r.

7.11. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 75.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Sureau 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov oraz abstrakty konferencyjne prezentowane podczas konferencji hematologicznych (12 kwiecień 2021)	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK w oparciu o przegląd systematyczny i metaanalizę danych.	<p>Do metaanalizy włączono 7 badań RCT oceniających następujące inhibitory JAK: fedratynib, ruksolitynib, momelotynib i pakrytynib.</p> <p>Analiza obejmowała łącznie 1 953 chorych, w tym chorych z pierwotną mielofibrozą (PM) – 58,3%, wtórną mielofibrozą poprzedzoną czerwienicą prawdziwą (post-PV MF) – 25,4% lub wtórną mielofibrozą poprzedzoną nadpłytkowością samoistną (post-ET MF) – 16,2%.</p> <p><i>Ocena skuteczności</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie fedratynibu, momelotynibu i ruksolitynibu wiązało się z istotną klinicznie poprawą w odniesieniu do SVR (redukcji objętości śledziony) w porównaniu z placebo; • stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między fedratynibem, momelotynibem i ruksolitynibem w odniesieniu do SVR; • ocenę redukcji nasilenia objawów choroby wg wskaźnika TSS o $\geq 50\%$ po 24. tyg. przeprowadzono w 2 badaniach. Analiza wykazała, że zarówno ruksolitynib, jak i fedratynib były związane z istotną statystycznie poprawą nasilenia objawów w porównaniu z PLC. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami. <p><i>Ocena bezpieczeństwa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zdarzeń niepożądanych związanych z anemią o 3. lub 4. stopniu nasilenia wykazała brak istotnych statystycznie różnic między ruksolitynibem, fedratynibem i pakrytynibem;

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<ul style="list-style-type: none"> metaanaliza wykazała na mniejszą częstość występowania małopłytkowości w badaniach dla fedratynibu w porównaniu z ruksolitynibem, momelotinibem i pakrytynibem <p>Wyniki porównania pośredniego potwierdzają, że fedratynib jest odpowiednią alternatywą dla ruksolitynibu i może stanowić wartościowy lek w I. linii leczenia u chorych nieleczonych uprzednio ruksolitynibem. Analiza wykazała, że fedratynib nie jest gorszy od ruksolitynibu w odniesieniu do redukcji objętości śledziony czy łagodzenia objawów.</p>

7.12. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 76.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		Możliwe odpowiedzi: TAK**, NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”
przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

7.13. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.13.1. Badanie JAKARTA

JAKARTA [Pardanani 2015, EMA 2020]	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej FED w dawce 400 mg, 500 mg lub PLC raz dziennie przez co najmniej 6 kolejnych cykli trwających 4 tygodnie. Randomizacja i przypisanie leczenia zostało przeprowadzone centralnie przez interaktywny system odpowiedzi głosowej (IVRS), który nadał każdemu chorego unikatowy 9-cyfrowy numer identyfikacyjny. IVRS wygenerował osobną listę randomizacyjną z przypisanym ramieniem badania oraz poinstruował personel, który zestaw oraz numer leczenia podać choremu. Po 24 tygodniach, lub wcześniej jeśli wystąpiła progresja choroby zdefiniowana w protokole, chorych z grupy PLC ponownie randomizowano do grupy otrzymującej FED w dawce 400 mg lub 500 mg w stosunku 1:1;</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: podano informację, że placebo zostało dopasowane względem FED (ang. <i>matched placebo</i>). W przypadku ponownej randomizacji chorych z grupy PLC do grup FED, sponsor i badacz byli zaślepieni względem stosowanej dawki FED;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>Utrata chorych do momentu ukończeniu 6 pełnych cykli leczenia (do 24. tygodnia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 96 chorych zrandomizowanych do grupy PLC utracono łącznie 24 (25,0%) chorych (z wykluczeniem chorych, których ponownie zrandomizowano do grupy FED), w tym 12 (12,5%) chorych z przyczyny innej niż AE, progresja choroby, 8 (8,3%) chorych z powodu AE, 4 (4,2%) chorych z powodu progresji choroby; • spośród 96 chorych zrandomizowanych do grupy FED 400 mg utracono łącznie 21 (21,9%) chorych: 13 (13,5%) chorych z powodu AE, 6 (6,3%) chorych z innych powodów, 1 (1,0%) chorego z powodu nieprzestrzegania wymagań protokołu, 1 (1,0%) chorego z powodu progresji choroby; • spośród 97 chorych zrandomizowanych do grupy FED 500 mg utracono łącznie 31 (32,0%) chorych w tym: 24 (24,7%) chorych z powodu AE, 6 (6,2%) chorych z innych powodów i 1 (1,0%) chorego z powodu progresji choroby. <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki w ramach analizy skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, tj. wszystkich chorych zrandomizowanych do badania;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Sanofi;</p> <p>Liczba ośrodków: 94 (w 24 państwach);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie (w momencie ukończenia 6 pełnych cykli leczenia);</p> <p>Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej dla analiz statystycznych z użyciem testu χ^2 wyniósł $p < 0,025$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>	
POPULACJA	
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • pierwotna mielofibroza (MF), mielofibroza wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej (post-PV MF), mielofibroza wtórną w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (post-EV MP); • grupa pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami WHO z 2008 roku i zmodyfikowanymi kryteriami IWG-MRT; 	

JAKARTA [Pardanani 2015, EMA 2020]

- oczekiwana długość życia wynosząca ≥ 6 miesięcy;
- status sprawności wg ECOG w zakresie 0 do 2;
- wyczuwalne splenomegalia tj. powiększenie śledziony w badaniu palpacyjnym (≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego);
- liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Kryteria wykluczenia:

- wykonana splenektomia;
- stosowanie chemioterapii (np. hydroksymocznika), leczenia immunomodulującego (np. talidomidu, interferonu alfa), anagrelidu, terapii immunosupresyjnej, kortykosteroidów w dawce >10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu lub terapii czynnikami wzrostu (np. erytropoetyną), terapii hormonalnej (np. androgeny, danazol), w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego lub placebo; stosowanie darbepoetyny w czasie 28 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego lub placebo. Chorzy, którzy wcześniej stosowali hydroksymocznik byli włączani do badania pod warunkiem, że nie był stosowany w czasie 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo.
- poważny zabieg chirurgiczny w czasie 28 dni lub radioterapia w czasie 6 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo;
- wcześniejsze leczenie inhibitorem JAK2;
- jednoczesne stosowanie leków lub preparatów ziołowych, które należą do grupy umiarkowanych do silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (chyba, że otrzymano pozwolenie sponsora badania);
- stosowanie aspiryny w dawce >150 mg;
- aktywne ostre zakażenie wymagające leczenia antybiotykami;
- niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca (klasa 3 lub 4 wg *New York Heart Association Classification*), angina, zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu, zabieg chirurgiczny pomostowania tętnic obwodowych/wieńcowych, przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość płucna w czasie 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku lub placebo;
- udział w innych badaniach w czasie 30 dni przed rozpoczęciem stosowania leku badanego lub placebo, chyba, że jest to faza badania podczas której nie stosuje się żadnego leczenia;
- ciąża lub karmienie piersią;
- wiek rozrodczy w przypadku kobiet lub ich partnerów, chyba, że chorzy będą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie stosowania badanego leku lub placebo;
- rozpoznanie wirusa HIV lub nabyty niedobór odporności;
- klinicznie aktywny wirus zapalenia wątroby typu B lub C;
- jakkolwiek ostra, ciężka lub przewlekła choroba, a także zaburzenia neurologiczne i psychiczne lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogłyby zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu lub podaniem leku badanego lub placebo oraz które mogłyby przeszkodzić w procesie uzyskania świadomej zgody i/lub stosowania się do wymagań badania, lub mogłyby przeszkodzić w interpretacji wyników badania w opinii badacza;
- niezdolność do połknięcia kapsułek;
- obecność jakiegokolwiek schorzenia przewodu pokarmowego lub inne, które mogłyby hamować absorpcję leku podawanego doustnie.

Dane demograficzne

Parametr		FED 400 mg	FED 500 mg	PLC
Liczba chorych		96	97	96
Mężczyźni, n (%)		54 (56,3)	61 (62,9)	55 (57,3)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63 (39; 86)	65 (39; 80)	66 (27; 85)
Rodzaj MF, n (%)	Pierwotna	62 (64,6)	63 (64,9)	58 (60,4)
	Post-PV	23 (24,0)	25 (25,8)	27 (28,1)
	Post-ET	10 (10,4)	9 (9,3)	11 (11,5)

JAKARTA [Pardanani 2015, EMA 2020]				
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%)	Pośrednie-2	57 (59,4)	47 (49,0)	46 (47,9)
	Wysokie	39 (40,6)	50 (51,5)	50 (52,1)
Wcześniejsze leczenie HU, n (%)		69 (71,9)	59 (60,8)	54 (56,3)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [x10 ⁹ /l]		221 (31; 1155)	241 (23; 873)	187 (52; 1075)
Poziom hemoglobiny, mediana (zakres) [g/dl]		10,7 (4,8; 16,8)	9,8 (5,0; 17,4)	10,1 (4,5; 17,1)
Długość śledziona w badaniu palpacyjnym, mediana (zakres) [cm]		16 (5; 40)	14 (4; 32)	17 (5; 40)
Objętość śledziona, mediana (zakres) [cm ³]		2652 (316; 6 430)	2366 (388; 82 44)	2660 (662; 7 911)
Status mutacji JAK2 ^{V617F} , n (%)	Dodatni	62 (64,6)	72 (74,2)	59 (61,5)
	Ujemny	30 (31,3)	20 (20,6)	32 (33,3)
	Brak danych	4 (4,2)	5 (5,2)	5 (5,2)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: FED w dawce 400 mg lub 500 mg;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC;</p> <p>Leczenie wspomagające:</p> <p>W czasie trwania badania <u>niedozwolone</u> było jednoczesne stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesne stosowanie leków lub preparatów ziołowych, które należą do grupy umiarkowanych do silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 było niedozwolone (chyba, że otrzymano pozwolenie sponsora badania); • innych leków przeciwko MF w czasie trwania badania; • leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, w tym hydroksymocznikiem lub ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (tj. >10 mg/dobę prednizonu lub ekwiwalentu przez >5 dni); • innych substancji będących w fazie badań klinicznych; • erytropoetyny lub darbepoetyny. <p>W czasie trwania badania <u>dozwolone</u> było jednoczesne stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przetoczeń krwi, jeśli było to klinicznie wskazane; • czynników wzrostu kolonii granulocytów. 				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmniejszenia objętości śledziona, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszeniem objętości śledziona (odsetek chorych); • zmiana objętości śledziona; • czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziona; • ocena zmniejszenia nasilenia objawów choroby, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszeniem nasilenia objawów choroby (odsetek chorych); • zmiana nasilenia objawów choroby; • ocena zmniejszenia objętości śledziona i/lub objawów choroby: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziona i/lub objawów choroby; • zmiana obciążenia allelem JAK2 V617F; • ocena jakości życia; • ocena korzystania z usług opieki zdrowotnej; • czas przeżycia całkowitego; 				

JAKARTA [Pardanani 2015, EMA 2020]

- czas do przerwania terapii;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- dane zaprezentowane pojedynczo dla indywidualnych chorych, w tym dane przedstawione w postaci wykresów wodospadowych (ang. *waterfall plots*);
- dane dla dawki FED wynoszącej 500 mg (dawkowanie niezalecane w ChPL Inrebic®);
- dane dla obu dawek FED (400 i 500 mg) przedstawione łącznie;
- dane dla oceny skuteczności powyżej 24 tygodni (tzn. po przeprowadzeniu *crossover* w badaniu);
- dane dla punktów końcowych innych niż wskazane w PICOS;
- dane dla oceny bezpieczeństwa dla ramienia PLC powyżej 24 tygodni (tzn. po przeprowadzeniu *crossover* w badaniu).
- dane z publikacji *Mesa 2021* z Fig.2, Fig.5 i Fig.6
- dane z publikacji *Pardanani 2021* z Fig.1

*na podstawie informacji zawartym w protokole badania

7.13.2. Badanie JAKARTA-2

JAKARTA-2 [Harrison 2017, Harrison 2020a, EMA 2020, Harrison 2019b ab konf, Harrison 2019d ab konf, Mesa 2020a ab konf]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy II

Przydział chorych do grupy: b/d;

Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 97 (100,0%) spośród 97 włączonych do badania chorych:

- 63 (64,9%) chorych utracono z powodu przerwania badania przez sponsora;
- 18 (18,6%) chorych utracono z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- 6 (6,2%) chorych utracono z powodu decyzji chorego;
- 3 (3,1%) chorych utracono z powodu progresji choroby;
- 7 (7,2%) chorych utracono z powodu zgonu.

Skala NICE: 7/8 (nie podano informacji, że chorych włączano kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki dotyczące skuteczności analizowano dla wszystkich chorych włączonych do badania. Populacja oceny bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę fedratynibu;

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Sanofi;

Liczba ośrodków: 31 (wg publikacji *Harrison 2017*) lub 40 (wg publikacji *Harrison 2020a*);

Okres obserwacji: 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: wyniki badań zostały podsumowane za pomocą statystyki opisowej, w tym liczby obserwacji (n), średniej, mediany i IQR. Dane przygotowano przy użyciu oprogramowania SAS w wersji 9.4. Procedury nadzorował komitet monitorujący badanie;

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie PMF lub post-PV MF lub post-ET MF według Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku i kryteriów IWG-MRT;
- grupa ryzyka pośrednie-1 z objawami ogólnymi, pośrednie-2 lub wysokie wg DIPSS;
- leczenie ruksolitynibem przez co najmniej 14 dni (chyba że chory musiał przerwać stosowanie RUX w czasie 14 dni z powodu objawów nietolerancji lub alergii);

- powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żeberowego w badaniu palpacyjnym;
- stan sprawności według ECOG wynoszący 2 lub mniej;
- oczekiwana długość życia ≤ 6 miesięcy.

Kryteria wykluczenia:

- uprzednie stosowanie chemioterapii, w tym RUX, w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem HU, którego stosowanie było dozwolone do 1 dnia przed rozpoczęciem przyjmowania FED);
- liczba płytek krwi poniżej $50 \times 10^9/l$.

Dane demograficzne (publikacja Harrison 2017)

Parametr		FED
Liczba chorych		97
Mężczyźni, n (%)		53 (54,6)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		67 (62,0; 72,0)
Rodzaj mielofibrozy, n (%)	PMF	53 (54,6)
	Post-PV	25 (25,8)
	Post-ET	19 (19,6)
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1	16 (16,5)
	Pośrednie-2	47 (48,5)
	Wysokie ryzyko	34 (35,1)
Czas od rozpoznania MF, mediana (IQR) [lata]		4,08 (2,93; 5,23)
Status mutacji JAK2, n (%)	Typ dziki	29 (29,9)
	Mutant	61 (62,9)
	Brak danych	7 (7,2)
Liczba płytek krwi, n (%)	$<50 \times 10^9/l$	1 (1,0)
	$50 \times 10^9/L$ do $<100 \times 10^9/l$	32 (33,0)
	$\geq 100 \times 10^9/l$	64 (66,0)

Dane demograficzne (publikacja Harrison 2020a)

Parametr		Populacja ITT	Kohorta chorych z rygorystycznymi kryteriami oceny	Kohorta analizy wrażliwości
Liczba chorych		97	79	66
Wiek, mediana (zakres) [lata]		67 (38; 83)	66 (38; 83)	66 (38; 83)
Rodzaj mielofibrozy, n (%)	PMF	53 (54,6)	47 (59,5)	38 (57,6)
	Post-PV	25 (25,8)	18 (22,8)	17 (25,8)
	Post-ET	19 (19,6)	14 (17,7)	11 (16,7)
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1 z objawami	16 (16,5)	11 (13,9)	6 (9,1)
	Pośrednie-2	47 (48,5)	41 (51,9)	35 (53,0)
	Wysokie	34 (35,1)	27 (34,2)	25 (37,9)
Czas od rozpoznania MF, mediana (zakres) [lata]		4,1 (0,3; 24,5)	5,4 (0,4; 24,5)	5,6 (0,4; 24,5)

Wcześniejsza ekspozycja na ruksolitynib, mediana (zakres) [lata]		10,7 (0,1; 62,4)	11,5 (1,0; 62,4)	11,5 (1,0; 62,4)
Zależność od przetoczeń KKCz, n (%)		14 (14,4)	13 (16,5)	12 (18,2)
Objawy MFSAF ^A , n (%)	Tak	93 (95,9)	76 (96,2)	64 (97,0)
	Nie	4 (4,1)	3 (3,8)	2 (3,0)
Status mutacji JAK2, n (%)	Mutant	61 (62,9)	48 (60,8)	41 (62,1)
	Typ dziki	29 (29,9)	25 (31,6)	20 (30,3)
	Brak danych	7 (7,2)	6 (7,6)	5 (7,6)
Liczba płytek krwi, n (%)	50 do <100× 10 ⁹ /l	33 (34,0)	28 (35,4)	26 (39,4)
	≥100× 10 ⁹ /l	64 (66,0)	51 (64,6)	40 (60,6)
Poziom hemoglobiny, n (%)	<10 g/dl	51 (52,6)	46 (58,2)	40 (60,6)
	≥10 g/dl	46 (47,4)	33 (41,8)	26 (39,4)
Objętość śledziony, mediana (zakres) [ml]		2894 (737; 7815)	2946 (737; 7815)	2998 (784; 7815)
Rozmiar śledziony, mediana (zakres), [cm]		18 (5; 36)	18 (5; 36)	18 (5; 36)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: FED doustnie w dawce 400 mg dziennie;</p> <p>Dozwolone było także dostosowanie dawki o 100 mg/dziennie – dawka minimalna wynosiła 200 mg/dzień (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności), a maksymalna 600 mg/dzień (gdy chory nie osiągnął redukcji rozmiaru śledziony o 50% w badaniu palpacyjnym przy jednoczesnym braku objawów toksyczności);</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy nie mogli stosować innych leków przeciw MF w trakcie trwania badania. Stosowanie leczenia cytotoksycznego lub immunosupresyjnego, w tym HU oraz ogólnoustrojowymi GKS (tj. >10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu przez >5 dni) było niedozwolone. Stosowanie innych substancji będących w fazie badań klinicznych było niedozwolone. Przetoczenia krwi w przypadku istnienia wskazań klinicznych były dopuszczalne. Stosowanie erytropoetyny, darbepoetyny oraz czynników wzrostu kolonii granulocytów było niedozwolone;</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmniejszenia objętości śledziony, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie objętości śledziony (odsetek chorych); ○ zmiana objętości śledziony; ○ czas utrzymywani się zmniejszonej objętości śledziony; • ocena zmniejszenia objawów choroby, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmniejszenie nasilenia objawów choroby (odsetek chorych); ○ zmiana nasilenia objawów choroby; • ocena jakości życia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ poprawa wyniku formularza PGIC; ○ poprawa wyniku kwestionariusza QLQ-C30; • czas przeżycia całkowitego; • czas do przerwania terapii; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane przedstawione dla indywidualnych chorych na wykresach wodospadowych (np. <i>Figure 2</i> w publikacji <i>Harrison 2017</i>); 				

- dane dla punktów końcowych innych niż wskazane w PICOS
- dane z publikacji Harrison 2021, z Fig. 5 i Fig.8

^nocne poty, świąd, dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, wczesne uczucie sytości lub ból kości

7.13.3. Badanie COMFORT-I

COMFORT-I [Verstovsek 2012]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III

Opis metody randomizacji: 309 chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy chorych stosujących ruksolitynib (15 lub 20 mg/2 razy dziennie) lub PLC;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: podano informację, że chorzy stosowali dopasowane tabletki placebo (ang. *matched placebo*);

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 58 (18,8%) z 309 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 155 chorych w grupie RUX utracono 21 (13,5%) chorych: 9 (5,8%) chorych z powodu zgonu, 8 (5,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,9%) chorych z powodu progresji choroby, 1 (0,6%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- spośród 154 w grupie PLC utracono 37 (24,0%) chorych: 12 (7,8%) chorych z powodu progresji choroby, 9 chorych (5,8%) z powodu zgonu, 8 (5,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) chorych z innych powodów;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. W ocenie bezpieczeństwa populację stanowili wszyscy chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego (tj. 155 chorych w grupie RUX oraz 151 chorych w grupie PLC);

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Incyte;

Liczba ośrodków: 89 ośrodków z 3 państw (Stany Zjednoczone Ameryki, Australia, Kanada);

Okres obserwacji: 24 tygodnie (datę odcięcia danych do analizy stanowiła chwila, gdy połowa chorych pozostających w badaniu odbyła 36 wizytę i gdy wszyscy chorzy ukończyli 24 tygodnie badania lub przegrali terapię);

Analiza statystyczna: analizy przeprowadzono zgodnie z zasadą populacji ITT. Jednak dla wszystkich mających zastosowanie zmiennych, chorzy z brakiem wartości początkowej wyłączone z analiz zmian i procentowej zmiany względem wartości początkowej. W analizach zmiany względem wartości początkowej do 24. tygodnia, chorzy, którzy zaprzestali stosowania badanego leku lub zmienili grupę przed 24. tygodniem, zostali uznani za chorych bez odpowiedzi na leczenie (dla miar odpowiedzi w postaci zmniejszenia objętości śledziony i zmiany nasilenia objawów). Drugorzędowe punkty końcowe testowano w procedurze testowania o stałej sekwencji przy poziomie istotności alfa równym 0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie pierwotnej mielofibrozy, mielofibrozy w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub mielofibrozy w przebiegu nadpłytkowości samoistnej na podstawie kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku;
- oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy;
- wynik 2 w systemie IPSS (ryzyko pośrednie-2) lub ≥ 3 (ryzyko wysokie);
- stan sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynoszący ≤ 3 ;
- odsetek blastów we krwi obwodowej $< 10\%$;
- całkowita liczba komórek CD34 + we krwi obwodowej $> 20 \times 10^6/l$;
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$;
- palpacyjnie wyczuwalna splenomegalia ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego;

- oporność na dostępne leczenie lub zdarzenia niepożądane podczas przyjmowania leczenia lub brak możliwości zastosowania u chorego wymagającego terapii dostępnego leczenia.

Kryteria wykluczenia*:

- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\leq 1000/\mu\text{l}$;
- zaburzona czynność wątroby lub nerek;
- nowotwory złośliwe w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat (oprócz wyleczonego raka podstawnkomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry);
- napromienianie śledziony w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją;
- jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorami JAK.

Dane demograficzne (Verstovsek 2012)^a

Parametr		RUX	PLC
Liczba chorych		155	154
Wiek, mediana [lata] (zakres)		66 (43; 91)	70 (40; 86)
Mężczyźni, n (%)		79 (51,0)**	88 (57,1)**
Podtyp mielofibrozy, n (%)	PMF	70 (45,2)**	84 (54,5)**
	Post-PV	50 (32,3)**	47 (30,5)**
	Post-ET	35 (22,6)**	22 (14,3)**
Poziom ryzyka IPSS, n (%)	Wysoki	90 (58,1)**	99 (64,3)**
	Pośredni-2	64 (41,3)**	54 (35,1)**
Wcześniejsze stosowanie hydroksymocznika, n (%)		104 (67,1)**	87 (56,5)**
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/\text{litr}$]		262 (81; 984)	238 (100; 887)
Poziom hemoglobiny, mediana (zakres) [g/l]		105 (66; 170)	105 (35; 173)
Długość śledziony w badaniu palpacyjnym, mediana (zakres) [cm]		16 (0; 33) ^b	16 (5; 34)
Mediana objętości śledziony [cm ³] (zakres)		2598 (478; 7462)	2566 (521; 8881)
Dodatni status <i>JAK2 V617F</i> , n (%)		113 (72,9)**	123 (79,9)**

INTERWENCJA

Interwencja badana: RUX doustnie w dawce 15 mg/2 razy dziennie w przypadku liczby płytek 100-200 $\times 10^9/\text{l}$ lub 20 mg/2 razy dziennie w przypadku $>200 \times 10^9/\text{l}$;

Interwencja kontrolna: dopasowane tabletki PLC 2 razy dziennie doustnie;

Leczenie wspomagające: w czasie badania dozwolone było stosowanie przetoczeń krwi. Niedozwolone było przyjmowanie podczas badania m.in. HU, IFN, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu oraz anagrelidu.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione w analizie (spójne z tymi z badania *JAKARTA*, na podstawie których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii):

- zmniejszenie objętości śledziony,
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby,
- zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby,
- czas przeżycia całkowitego;
- profil bezpieczeństwa.

Nieuwzględnione w analizie (niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu *JAKARTA*, oceniane dla innego okresu obserwacji lub zaprezentowane w postaci miar uniemożliwiających odniesienie wyników, wyniki analiz w podgrupach).

*dane pochodzą z protokołu badania

**obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

^anie było istotnych różnic między dwiema grupami, z wyjątkiem wieku ($p < 0,05$)

^bu jednego chorego wyjściowa długość śledziony została zapisana jako niewyczuwalna z powodu błędu, ale wcześniej dokonano pomiaru i uzyskano wynik 16 cm oraz początkową objętość śledziony 2450 cm³

7.13.4. Badanie *COMFORT-II*

<i>COMFORT-II [Harrison 2012]</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, III fazy</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy zostali stratyfikowani z uwzględnieniem wyniku oceny prognostycznej w chwili kwalifikacji do badania i zrandomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej RUX lub grupy chorych stosujących najlepszą dostępną terapię (BAT);</p> <p>Zaślepienie: brak, badanie otwarte;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 219 zrandomizowanych chorych w badaniu <i>COMFORT-II</i> utracono łącznie 50 (22,8%) chorych w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spośród 146 chorych zrandomizowanych do grupy RUX utracono łącznie 26 (17,8%) chorych: 12 (8,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,7%) chorego z powodu progresji choroby, 2 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,4%) z powodu odchyień od protokołu, 2 (1,4%) z powodu niestosowania się do zaleceń związanych z przyjmowaniem interwencji badanej oraz 7 (4,8%) chorych z innych przyczyn; • spośród 73 chorych zrandomizowanych do grupy BAT utracono łącznie 24 (32,9%) chorych, w tym: 4 (5,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (4,1%) chorych z powodu progresji choroby, 9 (12,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,4%) chorego z powodu niestosowania się do procedur badania oraz 7 (9,6%) chorych z innych przyczyn; <p>Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki w ramach analizy skuteczności przedstawiono dla populacji ITT, tj. dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Dniem odcięcia danych był 4 stycznia 2011 roku, gdy ostatni chory ukończył wizytę 48. tygodnia badania. Chorych, którzy nie odbyli oceny objętości śledziony w 48. tygodniu uznawano za chorych bez odpowiedzi. Populacja w ramach oceny bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych z grupy RUX, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz wszystkich chorych z grupy BAT;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Novartis Pharmaceuticals;</p> <p>Liczba ośrodków: 61;</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni (faza randomizowana). Po 48 tygodniach chorych włączano do otwartej fazy przedłużonej terapii ruksolitynibem (ang. <i>extension phase</i>);</p> <p>Analiza statystyczna: jako poziom istotności alfa przyjęto ogólnie 0,05 dla dwóch wcześniej zdefiniowanych porównań (pierwszorzędowe oraz kluczowe drugorzędowe punkty końcowe). Istotność statystyczna była testowana dla drugorzędowych punktów końcowych tylko jeśli wykazano istotność statystyczną dla pierwszorzędowego punktu końcowego na poziomie 0,05 z dwustronnym przedziałem ufności. Nie zastosowano formalnych poprawek dla porównań wielokrotnych. Krzywe przeżycia dla przeżycia wolnego od białaczki, przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji oszacowano metodą Kaplana–Meiera. HR i 95% CI oszacowano z zastosowaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, stratyfikowano według stanu wyjściowego kategorii prognostycznej. Różnice w leczeniu między grupami badano za pomocą stratyfikowanego dwustronnego testu log-rank.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p>

COMFORT-II [Harrison 2012]

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie mielofibrozy pierwotnej lub mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej;
- grupa pośredniego-2 (dwa czynniki prognostyczne) lub wysokiego ryzyka wg IPSS (3 lub 4 czynniki prognostyczne[^]);
- odsetek blastów we krwi obwodowej $< 10\%$;
- ogólny status sprawności wg ECOG ≤ 3 (na skali od 0 do 5);
- śledziona wyczuwalna w badaniu palpacyjnym (≥ 5 cm poniżej łuku żebrowego) – niezależnie od statusu mutacji JAK2 V617F;
- liczba płytek krwi co najmniej $100 \times 10^9/l$;
- brak wcześniejszego leczenia z zastosowaniem inhibitora JAK;
- chorzy którzy w momencie rekrutacji do badania nie zostali uznani za odpowiednich kandydatów do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych;
- oczekiwana długość przeżycia > 6 mies.;
- odpowiednia rezerwa szpiku kostnego określona przez bezwzględną liczbę neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ bez pomocy czynników wzrostu, czynników trombopoetycznych lub transfuzji płytek krwi.

Kryteria wykluczenia:

- liczba płytek w wywiadzie $< 50 \times 10^9/l$ lub ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ z wyjątkiem wyniku w czasie leczenia nowotworu mieloproliferacyjnego lub leczenia terapią cytotoksyczną z dowolnego innego powodu;
- nowotwór złośliwy w czasie poprzednich 5 lat z wyjątkiem leczenia raka płaskonabłonkowego lub podstawokomórkowego skóry we wczesnym stadium;
- ciąża, chore w wieku rozrodczym, które nie chcą podjąć odpowiednich środków ostrożności przed zajściem w ciążę, chorzy z niewydolnością wątroby lub nerek (bilirubina bezpośrednia $> 2,0 \times$ górna granica normy [GGN], aminotransferaza alaninowa $> 2,5 \times$ GGN lub kreatynina $> 2,0$ mg/dl) oraz chorzy z napromienianiem śledziony w ciągu 12 miesięcy przed kwalifikacją.

Dane demograficzne

Parametr		RUX	BAT
Liczba chorych		146	73
Mężczyźni, n (%)		83 (56,8)	42 (57,5)
Wiek, mediana (zakres) [lata]		67 (35; 83)	66 (35; 85)
Rodzaj MF, n (%)	Pierwotna	77 (52,7)	39 (53,4)
	Post-PV	48 (32,9)	20 (27,4)
	Post-ET	20 (13,7)	14 (19,2)
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%) [*]	Pośrednie-2	58 (39,7)	29 (39,7)
	Wysokie	88 (60,3)	43 (58,9)
	Nie określone	0 (0,0)	1 (1,4)
Status sprawności wg ECOG ^{^^} , n (%)	0	58 (39,7)	26 (35,6)
	1	77 (52,7)	37 (50,7)
	2	10 (6,8)	9 (12,3)
	3	1 (0,7)	1 (1,4)
Wcześniejsza terapia mielofibrozy, n (%)		111 (76,0)	53 (72,6)
Wcześniejsze leczenie HU, n (%)		109 (74,7)	50 (68,5)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)		0 (0,0)	4 (5,5)

COMFORT-II [Harrison 2012]			
Obecność objawów ustrojowych choroby ^{^^^} , n (%)		101 (69,2)	46 (63,0)
Liczba neutrofilów, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		11,3 (b/d)	9,4 (b/d)
Liczba płytek krwi, mediana (zakres) [$\times 10^9/l$]		244 (b/d)	228 (b/d)
Liczba leukocytów $>25 \times 10^9/l$ w wywiadzie, n (%)		55 (37,7)	26 (35,6)
Poziom hemoglobiny <10 g/dl, n (%)		66 (45,2)	38 (52,1)
Odsetek blastów we krwi obwodowej $\geq 1\%$, n (%)		111 (76,0)	54 (74,0)
Długość śledziona poniżej łuku żebrowego w badaniu palpacyjnym, mediana (zakres) [cm]		14 (5; 30)	15 (5; 37)
Objętość śledziona ^{**} , mediana (zakres) [cm^3]		2408 (451; 7766)	2318 (728; 7701)
Status mutacji JAK2V617F, n (%)	Dodatni	109 (74,7)	49 (67,1)
	Ujemny	35 (24,0)	20 (27,4)
	Brak danych	1 (0,7)	4 (5,5)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: RUX stosowany doustnie w początkowej dawce 15 mg/2 razy dziennie u chorych z liczbą płytek krwi na początku badania wynoszącą $200 \times 10^9/l$ bądź mniej lub w dawce 20 mg/2 razy dziennie u chorych z liczbą płytek krwi wynoszącą $>200 \times 10^9/l$;</p> <p>Dopuszczano możliwość redukcji dawki z powodów bezpieczeństwa (jeśli u chorego rozwinęła się neutropenia lub trombocytopenia) lub zwiększenie dawki w celu zwiększenia skuteczności, jednakże dawka nie mogła przekroczyć 25 mg/2 razy na dobę.</p> <p>Leczenie RUX rozpoczęto w dawce 15 mg/2 x dziennie u 38% chorych i w dawce 20 mg/2 x dziennie u 62%.</p> <p>Mediana dawki RUX wynosiła 30 mg/dobę (zakres 10-49).</p> <p>Interwencja kontrolna: najlepsza dostępna terapia (BAT);</p> <p>W ramach BAT chorzy mogli stosować jakikolwiek dostępny komercyjnie lek (w monoterapii lub w skojarzeniu) lub nie stosować żadnej terapii. Rodzaj leczenia stosowanego przez chorych w ramach BAT mógł ulegać zmianie w czasie badania. Jakikolwiek lek w ramach BAT stosowało łącznie 49 (67,1%) chorych, przy czym najczęściej stosowany był HU (u 46,6% chorych) i prednizon (u 12,3% chorych). 32,9% chorych z grupy BAT nie otrzymywało żadnego leczenia.</p> <p>Chorzy stosowali RUX lub BAT, dopóki nie wystąpiła u nich progresja choroby. W każdym momencie badania, jeśli chory spełnił kryteria protokołu (przebyte splenektomii lub wzrost objętości śledziona o $>25\%$ względem najniższej osiągniętej wartości w czasie badania, w tym początku badania) przerywano jego udział w randomizowanej fazie badania oraz włączano go do przedłużonej fazy badania.</p> <p>W przedłużonej fazie badania chorzy zrandomizowani do BAT mogli zacząć terapię RUX, jeśli spełnili kryteria zdefiniowane przez protokół badania, natomiast chorzy zrandomizowani do RUX mogli kontynuować jego stosowanie, jeśli odnosili korzyść kliniczną. Chorzy, u których wystąpiła transformacja białaczkowa lub chorzy z przebyłym naświetlaniem śledziona byli wycofywani z badania.</p> <p>Leczenie wspomagające: niedozwolone było stosowanie innych substancji będących w fazie badań klinicznych oraz stosowanie potencjalnych induktorów CYP3A. Ponadto w grupie RUX niedozwolone było stosowanie HU, interferonu, talidomidu, busulfanu, lenalidomidu i anagrelidu.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Uwzględnione w analizie (spójne z tymi z badania JAKARTA, na podstawie których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie objętości śledziona, • czas przeżycia całkowitego; • czas do przerwania terapii; • profil bezpieczeństwa (tylko jako dane dodatkowe w przeliczeniu na pacjentolata, nie wykonywano porównania pośredniego, ze względu na okres raportowania danych). 			

COMFORT-II [Harrison 2012]

Nieuwzględnione w analizie (niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu *JAKARTA*, oceniane dla innego okresu obserwacji lub zaprezentowane w postaci miar uniemożliwiających odniesienie wyników, wyniki analiz w podgrupach).

*ryzyko zostało sklasyfikowane jako „nieokreślone”, jeśli nie był dostępny żaden z 5 czynników ryzyka; u jednego chorego zrandomizowanego do grupy BAT nie określono kategorii ryzyka

**mediana prawidłowej objętości wątroby wynosi około 200 cm³

^czynniki prognostyczne: wiek >65 r.ż., poziom hemoglobiny <10 g/dl, liczba leukocytów >25×10⁹/l, ≥1% krążących mieloblast i obecność objawów konstytucyjnych

^^stan sprawności wg ECOG mieści się w zakresie od 0 do 5. Wynik 0 wskazuje, że chory jest w pełni aktywny i jest w stanie bez ograniczeń wykonywać wszystkie czynności jak przed chorobą, 1 wskazuje, że chory ma ograniczoną aktywność fizyczną, ale porusza się i jest w stanie wykonywać prace o charakterze lekkim lub siedzącym (np. lekkie prace domowe lub biurowe), 2 wskazuje, że chory porusza się i jest zdolny do wszelkiej samoopieki, ale nie jest w stanie podejmować żadnych czynności w pracy i jest aktywny (ponad 50% godzin czuwania), a 3 wskazuje, że chory jest w stanie tylko w ograniczonym stopniu dbać o siebie i jest przykuty do łóżka lub krzesła przez ponad 50% godzin czuwania

^^^utrata masy ciała, gorączka, poty nocne

7.13.5. Badanie *PERSIST-2*

PERSIST-2 [Mascarenhas 2018]

METODYKA

Badanie eksperymentalne, randomizowane, otwarte, międzynarodowe, wieloośrodkowe, fazy III

Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy stosującej pakrytynib w dawce 400 mg raz/dobę, 200 mg dwa razy/dobę lub BAT. Randomizację blokową ze stratyfikacją względem regionu geograficznego, kategorii ryzyka i liczby płytek krwi przeprowadzono centralnie przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej;

Zaślepienie: brak zaślepienia;

Opis metody zaślepienia: przydział chorych do grup był znany badaczowi, personelowi ośrodka, choremu, monitorom badania klinicznego oraz personelowi odpowiedzialnemu za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Zaślepieniu poddano sponsora badania, a także niezależnych, oceniających radiologów;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 308 (99,0%) z 311 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 104 chorych (≥22 tyg. zrandomizowanych zostało 75 chorych z tego ramienia) w grupie pakrytynib 400 mg raz dziennie utracono 104 (100,0%) chorych: 61 (58,7%) chorych z powodu zawieszenia badania, 15 (14,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 (8,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (4,8%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (4,8%) chorych z powodu decyzji lekarza, 5 (4,8%) chorych z powodu zgonu, 3 (2,9%) chorych z innych powodów (poważne zdarzenie niepożądane, decyzja chorego, małopłytkowość), 1 (1,0%) chorego z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarskich;
- spośród 107 chorych (1 chory nie otrzymał PAC; ≥22 tyg. zrandomizowanych zostało 74 chorych z tego ramienia) w grupie pakrytynib 200 mg dwa razy dziennie utracono 106 (99,1%) chorych: 75 (70,1%) chorych z powodu zawieszenia badania, 10 (9,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (6,5%) chorych z powodu progresji choroby, 5 (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (3,7%) z innych powodów (powód osobisty, chory leczony z powodu chłoniaka, przewidywanie alloSCT, zawieszenie badania), 3 (2,8%) chorych z powodu decyzji lekarza, 2 (1,9%) z powodu zgonu;
- spośród 100 chorych (2 chorych nie otrzymało PAC; ≥22 tyg. zrandomizowanych zostało 72 chorych z tego ramienia) w grupie BAT utracono 98 (98,0%) chorych: 41 (41,0%) z powodu decyzji lekarza, 26 (26,0%) chorych z powodu zawieszenia badania, 11 (11,0%) z powodu progresji choroby, 5 (5,0%) z powodu zgonu, 6 (6,0%) chorych z innych powodów (planowana terapia BAT zakończona 10 lutego 2015 r., napromienianie śledziony, decyzja chorego lub badacza, przejście na pakritinib, zawieszenie badania), 4 (4,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (4,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,0%) chorego z powodu decyzji sponsora;

Skala Jadad: 3/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla chorych zrandomizowanych do badania ≥ 22 tygodnie przed jego zawieszeniem: 75 chorych z grupy pakrytynib 400 mg raz dziennie, 74 chorych z grupy pakrytynib 200 mg dwa razy dziennie i 72 chorych z grupy BAT;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: CTI BioPharma Corp;

Liczba ośrodków: b/d;

Okres obserwacji: 24 tygodnie (do momentu zawieszenia badania);

Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;

Ocenę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT, obejmującej wszystkich chorych zrandomizowanych do badania ≥ 22 tygodnie przed jego zawieszeniem, co umożliwiło przedstawienie wyników po 24 tygodniach leczenia. Różnice w odsetku chorych, którzy osiągnęli redukcję SVR lub TSS między interwencją a komparatorem testowano przy użyciu dokładnego testu Fishera i przedziału ufności opartego na metodzie Agresti-Caffo. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie pierwotnej lub wtórnej mielofibrozy o ryzyku pośrednim-1, pośrednim-2 lub wysokim określonym według IPSS;
- liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$;
- powiększenie śledziona ≥ 5 cm wyczuwalne w badaniu palpacyjnym poniżej lewego łuku żebrowego;
- łączny wynik ≥ 13 pkt w formularzu oceny objawów nowotworu mieloproliferacyjnego (MPN-SAF TSS 2.0);
- status sprawności według ECOG w zakresie od 0 do 3 (punktacja w skali od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, a wyższe liczby wskazują na rosnącą niepełnosprawność);
- odsetek blastów we krwi obwodowej $< 10\%$;
- bezwzględna liczba neutrofilii większa niż $0,5 \times 10^9/l$;
- prawidłowa czynność wątroby i nerek;
- oczekiwana długość życia wynosząca ≥ 6 miesięcy;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsza splenektomia lub przeszczep komórek krwiotwórczych;
- klinicznie objawowa i niekontrolowana choroba sercowo-naczyniowa;
- zawał mięśnia sercowego, ciężka / niestabilna dławica piersiowa lub objawowa zastoinowa niewydolność serca w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;
- zastoinowa niewydolność serca klasy III-IV według kryteriów Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego;
- arytmia serca ≥ 3 stopnia wg CTCAE;
- skorygowane wydłużenie odstępu QT > 450 ms lub inne czynniki zwiększające ryzyko wydłużenia odstępu QT (np. niewydolność serca, hipokaliemia [$< 3,0$ mEq/l, która jest trwała i oporna na leczenie] lub zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym).

Dane demograficzne: populacja ITT

Parametr	Grupa badana		Grupa kontrolna
	PAC 400 mg raz/dobę	PAC 200 mg dwa razy/dobę	BAT
Liczba chorych	75	74	72
Wiek, mediana [lata] (zakres)	69 (39; 85)	67 (39; 85)	69 (32; 83)
Wiek ≥ 65 lat, n (%)	53 (70,7)	46 (62,2)	51 (70,8)
Mężczyźni, n (%)	38 (50,7)	48 (64,9)	39 (54,2)
Status sprawności ECOG, n (%)	0-1	57 (76,0)	65 (87,8)
	2-3	17 (22,7)	8 (10,8)
	b/d	1 (1,3)	1 (1,4)
PMF	46 (61,3)	55 (74,3)	43 (59,7)

Rodzaj mielofibrozy, n (%)	Post-PV	16 (21,3)	14 (18,9)	16 (22,2)
	Post-ET	13 (17,3)	5 (6,8%)	13 (18,1)
Grupa ryzyka wg IPSS, n (%)	Pośrednie-1	13 (17,3)	14 (18,9)	13 (18,1)
	Pośrednie-2	40 (53,3)	38 (51,4)	37 (51,4)
	Wysokie	22 (29,3)	22 (29,7)	22 (30,6)
Długość śledziona w badaniu palpacyjnym, ^a mediana (zakres) [cm]		13 (3-33)	15 (5-32)	13 (2-34)
Obecność mutacji JAK2 V617F, n (%)		60 (80,0)	59 (79,7)	51 (70,8)
Stopień zwłóknienia szpiku (włókna retikulino- i kolagenowe), n (%)	MF-0	4 (5,5)/73	1 (1,4)	4 (5,6)
	MF-1	1 (1,4)/73	6 (8,1)	6 (8,3)
	MF-2	23 (31,5)/73	19 (25,7)	21 (29,2)
	MF-3	38 (52,1)/73	46 (62,2)	36 (50,0)
	b/d	7 (9,6)/73	2 (2,7)	5 (6,9)
Liczba płytek krwi <50 x 10 ⁹ /l, n (%)		38 (50,7)	31 (41,9)	32 (44,4)
Poziom hemoglobiny <10 g/dl, n (%)		45 (60,0)	44 (59,5)	41 (56,9)
Odsetek blastów obwodowych, n (%)	0- $<$ 5%	62 (82,7)	61 (82,4)	60 (83,3)
	\geq 5%	9 (12,0)	7 (9,5)	7 (9,7)
	b/d	4 (5,3)	6 (8,1)	5 (6,9)
Liczba białych krwinek >25 x 10 ⁹ /l, n (%)		15 (20,0)	17 (23,0)	14 (19,4)
Konieczność przetaczenia czerwonych krwinek ^b , n (%)	Konieczne	17 (22,7)	14 (18,9)	14 (19,4)
	Brak konieczności	38 (50,7)	37 (50,0)	37 (51,4)
	Nieokreślone	20 (26,7)	22 (29,7)	21 (29,2)
	b/d	0 (0,0)	1 (1,4)	0 (0,0)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	0	21 (28,0)	18 (24,3)	17 (23,6)
	1	18 (24,0)	25 (33,8)	21 (29,2)
	2	12 (16,0)	16 (21,6)	16 (22,2)
	3	12 (16,0)	5 (6,8)	9 (12,5)
	\geq 3	12 (16,0)	10 (13,5)	9 (12,5)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów JAK2, n (%)		33 (44,0)	33 (44,6)	34 (47,2)
Wcześniejsze stosowanie ruksolityny, n (%)		31 (41,3)	31 (41,9)	33 (45,8)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: pakrytynib 400 mg raz na dobę lub pakrytynib 200 mg dwa razy na dobę; Interwencja kontrolna: BAT W grupie BAT 44 (44,9%) z 98 chorych stosowało RUX, 19 (19,4%) chorych było poddanych tylko obserwacji, 19 (19,4%) chorych stosowało HU, 13 (13,3%) chorych stosowało prednizon/prednizolon, 5 (5,1%) chorych stosowało danazol, 3 (3,1%) chorych stosowało talidomid, 2 (2,0%) chorych stosowało decytabinę, 2 (2,0%) chorych stosowało interferon. Chorzy zrandomizowani do grupy BAT mogli przejść do grupy stosującej PAC w przypadku progresji splenomegalii lub po 24 tyg. niezależnie od progresji choroby.</p>				

Chorzy we wszystkich ramionach badania byli leczeni do momentu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnego zdarzenia niepożądanego związanego z toksycznością lub jeżeli chory nie odnosił już korzyści klinicznej z terapii.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione w analizie (spójne z tymi z badania *JAKARTA-2*, na podstawie których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii):

- zmniejszenie objętości śledziony,
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby,
- zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby,

Nieuwzględnione w analizie (niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu *JAKARTA-2*, oceniane dla innego okresu obserwacji lub zaprezentowane w postaci miar uniemożliwiających odniesienie wyników, wyniki analiz w podgrupach).

^ana podstawie badania fizykalnego

^bzdefiniowane według kryteriów Gale

7.13.6. Badanie *SIMPLIFY-2*

SIMPLIFY-2 [Harrison 2018]

METODYKA

Badanie randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, fazy III

Badanie miało 24-tygodniową randomizowaną fazę leczenia. Po zakończeniu randomizowanej fazy leczenia wszyscy chorzy kwalifikowali się do otrzymywania momelotynibu w ramach fazy przedłużonej.

Opis metody randomizacji: chorych randomizowano w stosunku 2:1 do grupy stosującej momelotynib w dawce 200 mg raz/dobę lub BAT. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IWRS, ang. *interactive web response system*). Przydział leczenia stratyfikowano według konieczności wykonania transfuzji (tak lub nie; zdefiniowanej jako ≥ 4 jednostki przetoczeń krwinek czerwonych lub stężenie hemoglobiny < 8 g/dl w ciągu 8 tygodni przed randomizacją, z wyłączeniem przypadków z klinicznie jawnym krwawieniem) oraz według początkowej wartości TSS (< 18 lub ≥ 18);

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 47 (30,1%) z 156 zrandomizowanych chorych w tym:

- spośród 104 chorych w grupie momelotynib 200 mg raz dziennie utracono 35 (33,7%) chorych: 14 (13,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (6,7%) z powodu decyzji chorego, 5 (4,8%) z powodu progresji choroby, 3 (2,9%) z powodu decyzji badacza, 3 (2,9%) z powodu braku skuteczności terapii, 2 (1,9%) z powodu zgonu, 1 (1,0%) z powodu niespełniania wymogów;
- spośród 52 chorych w grupie BAT utracono 12 (23,1%) chorych: 5 (9,6%) z powodu zgonu, 4 (7,7%) z powodu decyzji chorego, 2 (3,8%) z powodu objawowego wzrostu śledziony, 1 (1,9%) z powodu decyzji badacza;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia w badaniu);

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania²⁰;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Gilead Sciences, Inc;

Liczba ośrodków: 52 ośrodki kliniczne w Kanadzie, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych;

²⁰ wyjątek stanowiła odpowiedź TSS w 24. tygodniu, wykluczono bowiem chorych z brakującym wynikiem na początku badania, a także chorych, u których wynik na początku badania i w 24. tygodniu wynosił 0 (zmiana procentowa względem wartości początkowej w 24. tygodniu była niemożliwa do obliczenia, a zatem odpowiedź TSS w 24. tygodniu pozostała nieokreślona)

Okres obserwacji: 24 tygodnie;

Analiza statystyczna: całkowita wielkość próby wynosząca 150 chorych zapewniła 95% mocy przy dwustronnym poziomie istotności 0,05 z zastosowaniem testu Fishera. W celu porównania dwóch sposobów leczenia zastosowano test Cochrań-Mantela-Haenszela dostosowany do czynników stratyfikacyjnych. Przewidywano, że moc statystyczna dla analizy drugorzędowych punktów końcowych może wynosić ponad 80%, jeśli różnice między grupami osiągną 25%. Testy sekwencyjne przeprowadzono dla czterech drugorzędnych punktów końcowych. Analizę drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono podobnie jak w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego odpowiedzi śledziona po 24 tygodniach, z wyjątkiem szybkości przetaczania RBC, którą poddano analizie metodą ujemnej regresji dwumianowej. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego stanowiła punkt kontrolny dla analiz drugorzędowych punktów końcowych. Tylko w przypadku odrzucenia pierwotnej hipotezy dotyczącej skuteczności można było przeprowadzić formalne, sekwencyjne testy statystyczne dla czterech drugorzędowych punktów końcowych skuteczności. Test Cochrań-Mantela-Haenszela, po skorygowaniu o czynniki stratyfikacyjne, zastosowano do porównania różnic między grupami leczenia pod względem kategoriycznych punktów końcowych. Do analizy statystycznej zastosowano program SAS wersja 9.4.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- rozpoznanie pierwotnej mielofibrozy zgodnie z kryteriami WHO;
- mielofibroza wtórna w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej według kryteriów IWG-MRT²¹;
- leczenie ruksolitynibem²² obecnie lub w wywiadzie przez okres co najmniej 28 dni u chorych wymagających przetaczania krwinek czerwonych podczas stosowania ruksolitynibu lub wymagających zmniejszenia dawki ruksolitynibu poniżej 20 mg dwa razy/dobę z towarzyszącą anemią, trombocytopenią stopnia 3. lub krwawieniem stopnia ≥ 3 . podczas stosowania ruksolitynibu;
- wyraźnie wyczuwalna śledziona o wielkości co najmniej 5 cm;
- stan sprawności według ECOG wynoszący 2 lub mniej;
- oczekiwana długość przeżycia ponad 24 tygodnie;
- klasyfikacja do grupy ryzyka wysokiego, pośredniego-2 lub pośredniego-1 z objawowym powiększeniem śledziona lub wątroby wg klasyfikacji DIPSS²³.

Kryteria wykluczenia:

- zabieg splenektomii w wywiadzie;
- zabieg naświetlania promieniowaniem jonizującym śledziona w ciągu 3 miesięcy przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku;
- stosowanie badanego leku lub krwiotwórczego czynnika wzrostu w okresie 28 dni przed randomizacją;
- nieopanowana toksyczność niehematologiczna;
- neuropatia obwodowa stopnia 2. lub wyższego;
- niekontrolowana współistniejąca choroba, która mogłaby wpłynąć na wyniki badania.

Dane demograficzne

Parametr	MOMELOTYNIB 200 mg	BAT
Liczba chorych	104	52
Wiek, średnia (SD), [lata]	66,4 (8,1)	69,4 (7,4)
BMI, średnia (SD), [kg/m ²]	26,7 (4,8)	26,2 (3,8)

²¹ ang. *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment* – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy

²² Włączano chorych, u których po leczeniu ruksolitynibem wystąpiła suboptymalna odpowiedź lub toksyczność hematologiczna. Nie był wymagany okres wypłukiwania dla poprzedniego leczenia.

²³ ang. *Dynamic International Prognostic Scoring System* – Dynamiczny Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny

Mężczyźni, n (%)		69 (66,3)	24 (46,2)
Rasa, n (%)	Biała	83 (79,8)	44 (84,6)
	Czarna	6 (5,8)	0 (0,0)
	Nieokreślona	15 (14,4)	8 (15,4)
	Iberyjska lub latynoska	5 (4,8)	4 (7,7)
Podtyp mielofibrozy, n (%)	PMF	64 (61,5)	30 (57,7)
	Post-PV	18 (17,3)	12 (23,1)
	Post-ET	22 (21,2)	10 (19,2)
Poziom ryzyka DIPSS, n (%)	Pośredni-1	23 (22,1)	16 (30,8)
	Pośredni-2	62 (59,6)	28 (53,8)
	Wysoki	19 (18,3)	8 (15,4)
Wynik wg skali TSS, średnia (SD)		18,5 (13,0)	20,5 (16,0)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	36 (34,6)	19 (36,5)
	1	61 (58,7)	26 (50,0)
	2	7 (6,7)	7 (13,5)
Czas trwania leczenia ruksolitynibem przed randomizacją, n (%) [tygodnie]	Brak danych	13 (12,5)	9 (17,3)
	<12 tygodni	16 (15,4)	10 (19,2)
	≥12 tygodni	75 (72,1)	33 (63,5)
Wcześniejszy test na obecność mutacji JAK2 V617Phe, n (%)	Tak	101 (97,1)	49 (94,2)
	Nie	3 (2,9)	3 (5,8)
Status mutacji JAK2 V617Phe, n (%)	Dodatni	69 (66,3)	37 (71,2)
	Ujemny	32 (30,8)	12 (23,1)
Poziom hemoglobiny, średnia (SD), [g/dl]		9,4 (1,9)	9,5 (1,6)
Poziom hemoglobiny ≥8 g/dl, n (%)		77 (74,0)	46 (88,5)
Niezależność od transfuzji krwi, n (%)	Tak	32 (30,8)	19 (36,5)
	Nie	58 (55,8)	27 (51,9)
Liczba płytek krwi, średnia (SD), [liczba×10 ³ /μl]		170,8 (148,0)	126,5 (95,9)
Bezwzględna liczba neutrofilii, średnia (SD), [liczba×10 ³ /μl]		10,2 (13,5)	8 (9,9)

INTERWENCJA

Interwencja badana: momelotynib 200 mg raz na dobę podawany doustnie w postaci soli jednowodnej dichlorowodoru.

Dawkę momelotynibu można było zmniejszyć (zmniejszając o 50 mg) w przypadku wystąpienia małopłytkowości i przerwać na okres do 28 dni, jeśli liczba płytek krwi spadła poniżej 25×10^9 płytek na litr.

Interwencja kontrolna: BAT podawany zgodnie ze standardem opieki i według decyzji badaczy (obejmujące, ale nie ograniczone do m.in. chemioterapii ruksolitynibem, anagrelidu, kortykosteroidów, krwiotwórczych czynników wzrostu, środków immunomodulujących, androgenu, interferonu alfa lub braku leczenia);

Leczenie wspomagające: b/d.

PUNKTY KOŃCOWE

Uwzględnione w analizie (spójne z tymi z badania *JAKARTA-2*, na podstawie których możliwa była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii):

- zmniejszenie objętości śledziony,
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby,
- zmniejszenie objętości śledziony lub nasilenia objawów choroby,
- profil bezpieczeństwa.

Nieuwzględnione w analizie (niezgodne z tymi ocenianymi w badaniu *JAKARTA-2*, oceniane dla innego okresu obserwacji lub zaprezentowane w postaci miar uniemożliwiających odniesienie wyników, wyniki analiz w podgrupach).

7.13.7. Badania dla populacji chorych leczonych uprzednio ruksolitynibem (do analizy OS)

Tabela 77.
Badania dla populacji chorych leczonych poprzednio ruksolitynibem

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Komparator	
Kuykendall 2017	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe</p> <p>Skala NICE: 4/8</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Hipoteza: b/d</p> <p>Punkty końcowe: w analizie uwzględniano jedynie dane z krzywej Kaplana-Meiera dla OS</p>	1 stycznia 2004 – 31 grudnia 2017	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem włóknienia szpiku (MF). W badaniu analizowano chorych, którzy zaprzestali leczenia RUX i zostali poddani leczeniu ratunkowemu.</p> <p>Pierwotne zwłóknienie szpiku (PMF) zostało zdefiniowane przez kryteria WHO z 2008 dla chorych z rozpoznaniem przed 2016 r. oraz przez kryteria WHO 2016 dla chorych z rozpoznaniem w 2016 r. lub później.</p> <p>Chorzy byli retrospektywnie przypisywani do danej kategorii ryzyka za pomocą dynamicznego międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (DIPSS ang. <i>dynamic international prognostic scoring system</i>) opartego na zmiennych klinicznych określonych w momencie zgłoszenia do placówki. Zmienne docelowe, w tym przyczynę przerwania leczenia, schematy leczenia ratunkowego, parametry kliniczne na początku i na końcu leczenia RUX oraz wyniki uzyskano dzięki szczegółowemu przeglądowi wykresów. Odpowiedzi na leczenie określono na podstawie kryteriów odpowiedzi IWG-MRT dla MF.</p> <p>Kryteria wykluczenia chorych obejmowały: otrzymywanie RUX na podstawie badania klinicznego (n = 3).</p> <p>Utrata chorych: utracono łącznie 23 (15,9%) ze 145 zrandomizowanych do badania chorych z powodu zgonu.</p> <p>64 (44,1%) ze 145 zrandomizowanych do badania chorych przerwało leczenie: 24 (37,5%) chorych z powodu cytopenii [z niedokrwistością 21 (32,8%) chorych, częściej związaną z małopłytkowością 9 (14,1%) chorych, a 6 (9,4%) chorych przerwało leczenie z powodu dwóch cytopenii], 10 (15,6%) chorych z powodu przeszczepienia alloHSCT, 9 (14,1%) chorych z powodu braku odpowiedzi, 8 (12,5%) chorych z powodu progresji do ostrej białaczki szpikowej, 7 (11,0%) chorych z powodu progresji objawów oraz 6 (9,4%) chorych z powodu niehematologicznych zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Sponsor: b/d</p>	RUX	n/d	
			Dane demograficzne		<u>Leczenie dodatkowe:</u>	
			Parametr	Grupa badana (Ruksolitynib)	po zaprzestaniu stosowania RUX chorym podawano lenalidomid, talidomid, hydroksymocznik,	
			Liczba chorych	64		

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja		Interwencja	Komparator
			Mężczyźni, n (%)	41 (64,1)	interferon, danazol oraz środki hipometylujące.	
			Wiek, średnia (zakres) [lata]	65 (40; 84)		
			Liczba chorych z rozpoznaniem pierwotnego włóknienia szpiku, n (%)	48 (75,0)		
			Liczba chorych z rozpoznaniem zwłóknienia szpiku po czerwienicy prawdziwej, n (%)	8 (12,5)		
			Liczba chorych z rozpoznaniem zwłóknienia szpiku po nadpłytkowości samoistnej, n (%)	8 (12,5)		
Schain 2019	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe</p> <p>Skala NICE: 5/8</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Hipoteza: b/d</p> <p>Punkty końcowe: w analizie uwzględniano jedynie dane z krzywej Kaplana-Meiera dla OS</p>	<p>Szwecja: 2001-2015; Norwegia: 2002-2016)</p>	<p>Dorośli chorzy z rozpoznaniem włóknienia szpiku (MF) ze Szwecji i Norwegii zarejestrowani w <i>National Cancer Registries</i>.</p> <p>Kryteria chorych włączenia obejmowały wiek ≥ 18 r.ż. w momencie diagnozy MF oraz przyjęcie ≥ 1 dawki RUX (odnotowane w rejestrze <i>Prescribed Drug Registries</i> (2013-2017)).</p> <p>Brak informacji odnośnie kryteriów wykluczenia.</p> <p>Utrata chorych: utracono łącznie 24 (12,6%) ze 190 zrandomizowanych do badania chorych z powodu zgonu: z Norwegii 8 (9,0%) z 89 chorych; ze Szwecji 16 (15,8%) ze 101 chorych.</p> <p>71 (37,4%) ze 190 zrandomizowanych do badania chorych przerwało leczenie, w tym: z Norwegii 34 (38,2%) z 89 chorych; ze Szwecji 37 (36,6%) ze 101 chorych.</p> <p>Po zaprzestaniu leczenia RUX chorzy ze Szwecji otrzymywali glikokortykosteroidy, hydroksymocznik, busulfan, danazol i lenalidomid.</p> <p>Sponsor: Janssen Research & Development, LLC.</p>		RUX	n/d
			Dane demograficzne		<p><u>Leczenie dodatkowe:</u> po zaprzestaniu stosowania RUX chorym ze Szwecji</p>	
			Parametr	Grupa badana (Ruksolitynib)		

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja		Interwencja	Komparator
			Liczba chorych	190	<p>podawano glikokortykosteroidy, hydroksymocznik, busulfan, danazol i lenalidomid.</p> <p>Nie przedstawiono informacji nt. leczenia zastosowanego u chorych z Norwegii.</p>	
			Mężczyźni, n (%)	101 (53,2)		
			Wiek w momencie rozpoznania, mediana (IQR) [lata]	64 (55, 71)		
			Liczba chorych rozpoznaniem pierwotnego włóknienia szpiku, n (%)	189 (99,5)		
			Czas od momentu rozpoznania do rozpoczęcia terapii RUX (IQR) [lata]	3,2 (1,1; 5,9)		
			Czas trwania terapii RUX, mediana (IQR) [mies.]	11,5 (5,2; 22,0)		
<i>Palandri 2020</i>	<p>Obserwacyjne, kohortowe retrospektywne, wieloośrodkowe</p> <p>Skala NICE: 5/8</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Hipoteza: b/d</p> <p>Punkty końcowe: w analizie uwzględniano jedynie dane z krzywej Kaplana-Meiera dla OS</p>	<p>Czerwiec 2011 – październik 2018</p>	<p>Dorośli chorzy na zwłóknienie szpiku, leczeni ruksolitynibem od czerwca 2011 r. W 20 europejskich ośrodkach hematologicznych utworzono scentralizowaną elektroniczną bazę zawierającą dane kliniczne i laboratoryjne 524 chorych, którzy otrzymali ruksolitynib z powodu zwłóknienia szpiku. Dane zostały pobrane z elektronicznej bazy danych, która obejmowała kolejnych chorych leczonych ruksolitynibem od czerwca 2011 do października 2018 roku.</p> <p>Kryteria włączenia obejmowały: rozpoznanie pierwotnego zwłóknienia szpiku, zwłóknienia szpiku po czerwienicy prawdziwej lub po nadpłytkowości samoistnej zgodnie z kryteriami WHO 2008 r. lub Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (IWG-MRT). Wszyscy chorzy otrzymujący leczenie ruksolitynibem w bieżącej analizie byli w fazie przewlekłej (komórki blastyczne obwodowe i szpiku kostnego <10%).</p> <p>Utrata chorych: utracono łącznie 482 (92,0%) z 524 włączonych chorych. W tym 214 (40,8%) utracono po 3 latach stosowania RUX oraz 268 (51,1%) z 524 chorych podczas ostatniego kontaktu, z czego 50 chorych (18,7%) utracono z powodu zgonu. Pozostałych 218 badanych z grupy 268 chorych utracono z różnych powodów, w tym: 60 (27,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z RUX, 51 (23,4%) chorych z powodu progresji do fazy kryzy blastycznej 50 (22,9%) chorych z powodu braku odpowiedzi ze strony śledziony, 26 (11,9%) chorych z powodu słabej odpowiedzi</p>		RUX	n/d

Badanie	Metodyka badania	Okres obserwacji	Populacja		Interwencja	Komparator
			śledzony, 20 (9,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z ruksolitynibem oraz 11 (5,1%) z powodu przeszczepu allogenicznego podczas odpowiedzi. Sponsor: brak			
			Dane demograficzne		<u>Leczenie dodatkowe:</u> po zaprzestaniu stosowania RUX chorym podawano hydroksymocznik, środki hipometylujące (azacytydynę i decytabinę) lub włączono chemioterapię albo wykonano przeszczep alogenicznych komórek macierzystych ₁	
			Parametr	Grupa badana (Ruksolitynib)		
			Liczba chorych	524		
			Mężczyźni, n (%)	309 (59,0)		
			Wiek, średnia (zakres) [lata]	68 (24; 88)		
			Liczba chorych z rozpoznaniem pierwotnego włóknienia szpiku, n (%)	277 (52,9)		
			Liczba chorych z rozpoznaniem włóknienia szpiku po czerwienicy pierwotnej, n (%)	146 (27,8)		
			Liczba chorych z rozpoznaniem włóknienia szpiku po nadpłytkowości pierwotnej, n (%)	101 (19,3)		

7.14. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 78.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – FED

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Abdelrahman 2013 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania nieopublikowanego w pełnym tekście. Brak wyników dla chorych na MF leczonych FED, wyniki pokazano zbiorczo dla wszystkich leków z grupy inhibitorów JAK.	Abdelrahman R. A., Begna K., Zblewski D. i in., <i>Clonal evolution as determined by sequential bone marrow karyotype analysis during JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: impact on treatment response and overall and leukemia-free survival</i> , Blood 2013, 122 (21): 2821.
<i>Benevolo 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Benevolo G., Elli E. M., Guglielmelli P. i in., <i>Thrombocytopenia in patients with myelofibrosis: management options in the era of JAK inhibitor therapy</i> , Leukemia & lymphoma 2020, 61(7): 1535-1547.
<i>Bollin 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Bollin K. B., Geyer H. L. & Mesa R. A., <i>Pomalidomide and the growing role of immunomodulatory agents in the treatment of myelofibrosis</i> , Expert Opinion on Orphan Drugs 2013,1(7): 539-547.
<i>Cervantes 2013a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Cervantes F. & Martinez-Trillos A., <i>Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions</i> , Expert opinion on pharmacotherapy 2013, 14(7): 873-884.
<i>Chen 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Chen A. T. & Prchal J. T., <i>JAK2 kinase inhibitors and myeloproliferative disorders</i> , Current opinion in hematology 2010, 17(2): 110-116.
<i>Gupta 2020 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do jednoramiennego, trwającego badania FREEDOM, które nie zostało opublikowane w pełnym tekście. Podano wstępne wyniki oceny bezpieczeństwa w zakresie zaburzeń żołądka i jelit.	Gupta V., Yacoub A., Fazal S. i in., <i>MPN-183: Preliminary Gastrointestinal Safety and Tolerability of Fedratinib from the Phase IIIb FREEDOM Trial in Patients with Intermediate-or High-Risk Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib</i> , Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2020, 20: S331-S332.
<i>Harrington 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Harrington P. M. & Harrison C. N., <i>Beyond JAK-2: potential targets for myeloproliferative neoplasm therapy</i> , Expert review of hematology 2018, 11(4): 315-324.
<i>Harrison 2013 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania JAKARTA-2 zawierające dane dla krótszego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	Harrison C. N., Schaap N. P., Zweegman S. i in., <i>Efficacy and safety of fedratinib (SAR302503/TG101348) in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis (MF), post-polycythemia vera (PV) MF, or post-essential thrombocythemia (ET) MF previously treated with ruxolitinib: interim results from a phase II study (JAKARTA-2)</i> , Blood 2013, 122 (21): 661-661.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Harrison 2017 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza serii przypadków encefalopatii Wernickego wśród chorych leczonych FED. W analizie uwzględniono jedynie 6 chorych z MF.	Harrison C. N., Mesa R. A., Jamieson C. i in., <i>Case series of potential Wernicke's encephalopathy in patients treated with Fedratinib</i> , Blood 2017, 130(1): 4197-4197.
<i>Harrison 2019 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań JAKARTA i JAKARTA-2 niezawierający dodatkowych danych względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Harrison C., Schaap N., Vannucchi A. i in., <i>Fedratinib Induces Spleen Responses and Reduces Symptom Burden as First-line or Salvage Therapy in Patients with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis (MF) and Low Platelet</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019, 19 (1): S355.
<i>Harrison 2019a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania JAKARTA-2 niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Harrison C., Schaap N., Vannucchi A. i in., <i>Fedratinib induces spleen responses in patients with myeloproliferative neoplasm (MPN)-associated intermediate-or high-risk myelofibrosis (MF) resistant or intolerant to ruxolitinib: an updated analysis of the phase II JAKARTA2 study</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019, 19 (1): S356.
<i>Harrison 2019c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania JAKARTA-2 niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Harrison C. N., Schaap N., Vannucchi A. M. i in., <i>Fedratinib Induces Spleen Responses in Patients with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Intermediate-or High-Risk Myelofibrosis (MF) Previously Exposed to Ruxolitinib (RUX), Regardless of Reason for Discontinuing RUX</i> , Blood 2019, 134(1): 4165-4165.
<i>Jamieson 2013 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia niniejszej analizy.	Jamieson C. H., Hasserjian R. P., Gotlib J. i in., <i>Effect of treatment with the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) on bone marrow histology in patients with myeloproliferative neoplasms with myelofibrosis</i> , Blood 2013, 122 (21): 2823.
<i>Jamieson 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Przedłużenie badania fazy I dla fedratynibu mającego na celu wyznaczenie właściwego dawkowania. W badaniu większość chorych nie stosowała dawki FED zgodnej z ChPL.	Jamieson C., Hasserjian R., Gotlib J. i in., <i>Effect of treatment with a JAK2-selective inhibitor, fedratinib, on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis</i> , Journal of translational medicine 2015, 13(1): 1-8.
<i>Kiss 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd literatury patentowej	Kiss R., Sayeski P. P. & Keserü G. M., <i>Recent developments on JAK2 inhibitors: a patent review</i> , Expert opinion on therapeutic patents 2010, 20(4): 471-495.
<i>Liu 2013 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt dotyczący walidacji zestawu PCR do ilościowego wyznaczania obciążenia allelem JAK2V617F. Wyniki oceny skuteczności FED	Liu F., Talpaz M., Pardanani A., i in., <i>Determination of JAK2V617F allele burden in a phase II study of patients with myelofibrosis treated with SAR302503 using a sensitive and robust allele-specific</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawiono jedynie dla 12 tygodni leczenia.	<i>qPCR assay</i> , Cancer Research 2013, 73: 8.
<i>Lucia 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Lucia E., Recchia A. G., Gentile M. i in., <i>Janus kinase 2 inhibitors in myeloproliferative disorders</i> , Expert opinion on investigational drugs 2011, 20(1), 41-59.
<i>Marti-Carvajal 2015</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie włączono badań dla FED.	Martí-Carvajal A. J., Anand V. & Sola I., <i>Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, (4): CD010298.
<i>Mascarenhas 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Mascarenhas J. O., Cross N. C. & Mesa R. A., <i>The future of JAK inhibition in myelofibrosis and beyond</i> , Blood reviews 2014, 28(5): 189-196.
<i>Mesa 2013 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, który nie zawiera dodatkowych danych względem włączonych publikacji pełnotekstowych.	Mesa R. A., Cortes J. E., Cervantes F. i in., <i>Symptom burden and health-related quality of life (HRQoL) in patients with myelofibrosis (MF) treated with fedratinib (SAR302503) in a phase III study (JAKARTA)</i> , Blood 2013, 122 (21): 4061.
<i>Mullally 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Mullally A., Hood J., Harrison C. i in., <i>Fedratinib in myelofibrosis</i> , Blood advances 2020 4(8): 1792-1800.
<i>Palandri 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Palandri F., Auteri G. & Baccarani M., <i>New strategies in myelofibrosis: the evolving paradigm of disease pathogenesis, prognostication and treatment</i> , Hematological oncology 2017, 35(2): 145-150.
<i>Palmer 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Palmer J. & Mesa R., <i>The role of fedratinib for the treatment of patients with primary or secondary myelofibrosis</i> , Therapeutic Advances in Hematology 2020,11:2040620720925201.
<i>Pardanani 2008 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki podano dla okresu obserwacji krótszego niż w przypadku publikacji pełnotekstowej.	Pardanani A. D., Gotlib J., Jamieson C. i in., <i>A phase I study of TG101348, an orally bioavailable JAK2-selective inhibitor, in patients with myelofibrosis</i> , Blood 2008, 112 (11): 97.
<i>Pardanani 2009 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania fazy 1 niespełniającego kryteriów włączenia niniejszej analizy.	Pardanani A. D., Gotlib J. R., Jamieson C. i in., <i>A Phase I Evaluation of TG101348, a Selective JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis: Clinical Response Is Accompanied by Significant Reduction in JAK2 V617F Allele Burden</i> , Blood 2009, 114(22): 755-755.
<i>Pardanani 2010 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania fazy 1 niespełniającego kryteriów włączenia niniejszej analizy.	Pardanani A., Gotlib J. R., Jamieson C. i in., <i>Longer-Term Follow up with TG101348 Therapy In Myelofibrosis Confirms Sustained Improvement In Splenomegaly, Disease-Related Symptoms, and JAK2 V617F Allele Burden</i> , Blood 2010, 116 (21): 459-459.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Pardanani 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Pardanani A. & Tefferi A., <i>Targeting myeloproliferative neoplasms with JAK inhibitors</i> , Current opinion in hematology 2011,18(2): 105-110.
<i>Pardanani 2011 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania niespełniającego kryteriów włączenia niniejszej analizy.	Pardanani A., Gotlib J., Jamieson C., i in., <i>SAR302503: interim safety, efficacy and long-term impact on JAK2 V617F allele burden in a phase I/II study in patients with myelofibrosis</i> , Blood 2011, 118 (21): 3838-3838
<i>Pardanani 2012 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zapowiadający badanie JAKARTA.	Pardanani, A. D., Cortes J. E., Cervantes F. i in., <i>JAKARTA: A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, three-arm study of SAR302503 in patients with intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis (MF), post-polycythemia vera (PV) MF, or post-essential thrombocythemia (ET) MF with splenomegaly</i> , Journal of Clinical Oncology 2012, 30 (15): TPS6639-TPS6639.
<i>Pardanani 2013 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny niezawierający dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Pardanani A., Harrison C. N., Cortes J. E. i in., <i>Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study (JAKARTA) of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis (MF)</i> , Blood 2013, 122 (2): 393-393.
<i>Pardanani 2013a ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania fazy 2 niespełniającego kryteriów włączenia do niniejszej analizy (liczba chorych stosujących dawkę 400 mg FED wynosiła 10).	Pardanani A., Tefferi A., Jamieson C. H. i in., <i>Long-term follow up of a randomized phase II study of the JAK2-selective inhibitor fedratinib (SAR302503) in patients with myelofibrosis (MF)</i> , Blood 2013, 122 (21): 4047.
<i>Pardanani 2013b ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne nieopublikowane w pełnym tekście. Analizowano skuteczność inhibitorów JAK w grupie chorych z MF, nie przedstawiono osobnych wyników dla chorych leczonych FED.	Pardanani A., Abdelrahman R. A., Begna K. i in., <i>Baseline Spleen Size and Mutations Involving ASXL1 and SRSF2 Predict Survival and Treatment Response In JAK Inhibitor Treated Myelofibrosis Patients</i> , Blood 2013, 122(21): 4048-4048.
<i>Pardanani 2013c ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Wyniki badania retrospektywnego nieopublikowanego w pełnym tekście.	Pardanani A., Abdelrahman R. A., Begna K. i in., <i>Retrospective Comparison Of Survival and Leukemic Transformation In Myelofibrosis Patients Treated With Ruxolitinib Versus Momelotinib Versus Fedratinib Versus Pomalidomide</i> , Blood 2013, 122 (21): 4049.
<i>Pardanani 2013d ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania fazy 2 niespełniającego kryteriów włączenia do niniejszej analizy (liczba chorych	Pardanani A. D., Jamieson C. H., Gabrail N. Y. i in., <i>Updated results from a randomized phase II dose-ranging study of the JAK2-selective inhibitor SAR302503 in patients with myelofibrosis (MF)</i> , Journal of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		stosujących dawkę 400 mg FED wynosiła 10).	Clinical Oncology 2013, 31 (15): 7109-7109.
<i>Pardanani 2020 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przedłużonej fazy badań dla FED mającej na celu ocenę bezpieczeństwa. Badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście. Ponadto chorzy pochodzili z badania, którego celem było ustalenie dawki FED - podano informację, że dawkowanie wśród chorych miało zakres od 30 do 800 mg/dobę, wobec czego nie jest możliwa dokładna interpretacja wyników w odniesieniu do zastosowanego dawkowania. Dawkowanie zalecane przez ChPL Inrebic to 400 mg/dobę.	Pardanani A., Stone R., Talpaz M. i in., <i>Long-term safety of fedratinib in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis (MF)</i> , HemaSphere 2020, 4(1): 505-506.
<i>Passamonti 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Passamonti F., Maffioli M. & Caramazza D., <i>New generation small-molecule inhibitors in myeloproliferative neoplasms</i> , Current Opinion in Hematology 2012,19(2):117-23.
<i>Passamonti 2020 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań <i>JAKARTA</i> i <i>JAKARTA-2</i> . Autorzy analizowali wielkość efektu terapeutycznego FED w zależności od czasu oraz częstość uzyskiwania odpowiedzi na leczenie. Wyniki te nie zostały podane dla okresu obserwacji dłuższego niż we włączonych publikacjach pełnotekstowych, a także nie stanowią dodatkowych punktów końcowych.	Passamonti F., Jourdan E., Harrison C., <i>Early onset of spleen and symptom responses with fedratinib (FEDR) in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis (MF)</i> , HemaSphere 2020, 4(1): 513 – 514.
<i>Pozdnyakova 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano zgodność oceny poziomu retikuliny u chorych na MF w badaniach klinicznych dla FED. Celem badania była ocena powtarzalności oceny retikuliny wg systemu WHO u chorych przed i po leczeniu inhibitorem JAK.	Pozdnyakova O., Wu K., Patki A. i in., <i>High concordance in grading reticulin fibrosis and cellularity in patients with myeloproliferative neoplasms</i> , Modern Pathology 2014, 27(11): 1447-1454.
<i>Pozdnyakova 2014 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny, w którym wyniki analizowano zbiorczo dla trzech badań klinicznych dla FED.	Pozdnyakova O., Wu K., Patki A. i in., <i>High concordance in grading reticulin fibrosis and hematopoietic cellularity in patients with myeloproliferative neoplasms enrolled on fedratinib (a JAK2 inhibitor) trials</i> , Laboratory Investigation 2014, 94 (1): 371 A – 372A.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Ragheb 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Ragheb M., Harrison C. N., & McLornan D. P., <i>Current and future role of fedratinib in the treatment of myelofibrosis</i> , Future Oncology 2020, 16(6): 175-186.
<i>Romeder 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Romeder F., Greil R. & Egle A., <i>Therapy with JAK 1/2 inhibitors for myelofibrosis</i> , memo-Magazine of European Medical Oncology 2013, 6(2): 109-113.
<i>Senkevitch 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Senkevitch E. & Durum S., <i>The promise of Janus kinase inhibitors in the treatment of hematological malignancies</i> , Cytokine 2017, 98: 33-41.
<i>Sonbol 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook	Sonbol M. B., Firwana B., Zarzour A. i in., <i>Comprehensive review of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms</i> , Therapeutic advances in hematology 2013, 4(1): 15-35.
<i>Talpaz 2012 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt dotyczący badania fazy 2, wyniki przedstawiono jedynie dla 3-go cyklu leczenia, co odpowiada 6 tygodniom terapii.	Talpaz M., Jamieson C., Gabrail N. Y. i in., <i>A Phase II Randomized Dose-Ranging Study of the JAK2-Selective Inhibitor SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis (MF), Post-Polycythemia Vera (PV) MF, or Post-Essential Thrombocythemia (ET) MF</i> , Blood 2012, 122 (21): 2837-2837.
<i>Talpaz 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Talpaz M., Kiladjan JJ., <i>Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis</i> , Leukemia 2021, 35(1):1-17.
<i>Tam 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Tam C.S.; Verstovsek S., <i>Investigational Janus kinase inhibitors</i> , Expert Opinion on Investigational Drugs (2013) 22:6, 687-699
<i>Tang 2020 ab konf</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do opracowania porównania pośredniego FED vs RUX, które nie zostało opublikowane w pełnym tekście.	Tang D., Taneja A., Smith S. i in., <i>MPN-115: Indirect Treatment Comparisons (ITCs) of the Effect of Fedratinib Versus Ruxolitinib (RUX) on Spleen Volume for Patients with Myelofibrosis (MF) and No Prior RUX Treatment</i> , Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 2020, 20: S329.
<i>Tibes 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja typu redakcyjnego (editorial).	Tibes R., Bogenberger J. M., Geyer H. L. i in., <i>JAK2 inhibitors in the treatment of myeloproliferative neoplasms</i> , Expert opinion on investigational drugs, 21(12), 1755-1774.
<i>ab Tremblay 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Oceniano wyniki dotyczące pomiarów antropometrycznych i metabolicznych	Tremblay D., Cavalli L., Banerjee S.R. i in., <i>The effect of fedratinib, a selective inhibitor of janus kinase 2(JAK2), on weight and metabolic parameters in patients with intermediate (INT)-or high-risk myelofibrosis (MF)</i> , Blood (2020) 136:SUPPL 1 (16-17)
<i>Venugopal 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Artykuł poglądowy dotyczących chorych na AML	Venugopal S., Bar-Natan M. & Mascarenhas J. O., <i>JAKs to STATs: A tantalizing therapeutic target in acute</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>myeloid leukemia</i> , Blood reviews 2020, 40: 100634.
<i>Verstovsek 2009</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Verstovsek S., <i>Therapeutic potential of JAK2 inhibitors</i> , American Society of Hematology, The Education Program Book 2009, (1): 636-642.
<i>Verstovsek 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja typu redakcyjnego (<i>editorial</i>).	Verstovsek S., <i>Janus-Activated Kinase 2 Inhibitors: A New Era of Targeted Therapies Providing Significant Clinical Benefit for Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms</i> , Journal of Clinical Oncology 2011, 29 (7): 781 – 783.
<i>Zimran 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy	Zimran E., Keyzner A., Iancu-Rubin C. i in., <i>Novel treatments to tackle myelofibrosis</i> , Expert review of hematology 2018, 11(11): 889-902.

Tabela 79.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Al-Ali 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.	Al-Ali H.K., Stalbovskaya V., Gopalakrishna P., i in., <i>Impact of ruxolitinib treatment on the hemoglobin dynamics and the negative prognosis of anemia in patients with myelofibrosis</i> , LEUKEMIA & LYMPHOMA, 29 Feb., 2016
<i>Barosi 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora. Badanie jednoramienne dotyczące RUX.	Barosi G., Klersy C., Villani L., i in., <i>JAK2V617F allele burden ≥50% is associated with response to ruxolitinib in persons with MPN-associated myelofibrosis and splenomegaly requiring therapy</i> , Leukemia 29 February 2016
<i>Barraco 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nieinterwencyjne dotyczące oceny bezpieczeństwa RUX w okresie po dopuszczeniu leku do obrotu.	Barraco F., Greil R., Herbrecht R., i in., <i>Real-world non-interventional long-term post-authorisation safety study of ruxolitinib in myelofibrosis</i> , British Journal of Haematology, 16 April 2020
<i>Chen 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Punkty końcowe związane z farmakokinetyką	Chen X., Williams W.V., Sandor V., i in., <i>Population Pharmacokinetic Analysis of Orally-Administered Ruxolitinib (INCB018424 Phosphate) in Patients With Primary Myelofibrosis (PMF), Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis (PPV-MF) or Post-Essential</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>Thrombocythemia Myelofibrosis (PET MF) Xuejun</i> , The Journal of Clinical Pharmacology 53(7) 721–730
<i>Deiniger 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Długoterminowa ocena skuteczności RUX w zakresie redukcji obciążenia allelem JAK2V617F. Punkty końcowe i okresy obserwacji niespójne z tymi w badaniu JAKARTA.	Deininger, M., Radich J., Burn T.C., <i>The effect of long-term ruxolitinib treatment on JAK2p.V617F allele burden in patients with myelofibrosis</i> , Blood, 24 September 2015 x Vol. 126, Nr 13
<i>Ellis 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne jednoramienne dla RUX. Brak krzywej OS.	Ellis M.H., Lavi N., Mishchenko E. i in., <i>Ruxolitinib treatment for myelofibrosis: Efficacy and tolerability in routine practice</i> , Leukemia Research 2015, journal
<i>Guglielmelli 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Krótki raport dotyczący wpływu statusu mutacji u chorych na MF na wyniki terapii RUX.	Guglielmelli P., Biamonte F., Rotunno G., i in., <i>Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study</i> , The American Society of Hematology, Blood Journal 2014 123: 2157-2160
<i>Gupta 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora. Wpływ występowania niedokrwistości u chorych na MF na przeżycie całkowite w badaniach COMFORT.	Gupta V., Harrison C., Hexner E.O., i in., <i>The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies</i> , Haematologica, Vol. 101 No. 12 (2016): December, 2016
<i>Gupta 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne. Celem badania była identyfikacja czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie w zakresie odpowiedniego rozmiaru śledziony oraz poprawy objawów choroby u chorych na MF stosujących MF.	Gupta V., Griesshammer M., Martino B., i in., <i>Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study</i> , Leukemia & Lymphoma Volume 62, 2021 - Issue 4
<i>Harrison 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja dotycząca oceny jakości życia u chorych z badania COMFORT-II. Jakość życia w badaniu dla RUX była jednak oceniana według innych kwestionariuszy niż w badaniu JAKARTA. Porównanie pośrednie dla tego punktu końcowego nie jest możliwe.	Harrison C.N., Mesa R.A., Kiladjian J-J, i in., <i>Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy</i> , British Journal of Haematology, 2013, 162, 229–239
<i>Harrison 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badania COMFORT-II, w której zaprezentowano wyniki dla ostatecznej 5-letniej analizy oceny bezpieczeństwa i skuteczności. Okresy obserwacji oraz punkty	Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjian J-J, i in., <i>Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis</i> , Leukemia advance online publication, 17 June 2016, Leukemia (2016), 1–7

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		końcowe oceniane w publikacji nie są spójne z tymi, które oceniano w badaniu dla FED.	
<i>Harrison 2016 erratum</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do wykluczonego badania <i>Harrison 2016</i> .	Harrison C.N., Vannucchi A.M., Kiladjan J-J., i in., <i>Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis</i> , <i>Leukemia</i> (2017) 31, 775, Correction to: <i>Leukemia</i> (2016) 30, 1701–1707
<i>Kadir 2018</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak krzywej OS dla odpowiedniej populacji	Kadir S., Christopeit M, Wulf G, i in.. <i>Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis</i> . <i>European Journal of Haematology</i> . 2018; 101(3):305-17
<i>Kvasnicka 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja dotycząca porównania długoterminowej skuteczności RUX vs BAT na stopień włóknienia szpiku. Analiza obejmowała chorych z badania fazy 1/2, które nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy (chorzy stosowali różne dawki RUX niezgodne z ChPL). Brak możliwości uwzględnienia wyników dla BAT, brak krzywej OS.	Kvasnicka H.M., Thiele J., Bueso-Ramos C.E., i in., <i>Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis</i> , <i>Journal of Hematology & Oncology</i> (2018) 11:42
<i>Mascarenhas 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	W badaniu po progresji na RUX nie jest wiadome co stosowało 83%, jednak zgodnie z informacjami w badaniu nie były to terapie uwzględnione jako BAT w niniejszej analizie	Mascarenhas J., Mehra M., He J., i in., <i>Patient characteristics and outcomes after ruxolitinib discontinuation in patients with myelofibrosis</i> , <i>J Med Econ</i> . 2020 Jul;23(7):721-727
<i>McMullin 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badania <i>COMFORT-1</i> , jednak szczególnej grupy chorych stosujących RUX oraz ESA wspomagająco.	McMullin M.F., Claire N. Harrison C.N., Niederwieser D., i in., <i>The use of erythropoiesis-stimulating agents with ruxolitinib in patients with myelofibrosis in COMFORT-II: an open-label, phase 3 study assessing efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in the treatment of myelofibrosis</i> , <i>Exp. Hematol. Oncol.</i> (2015) 4:26
<i>Mesa 2013</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Publikacja do badania <i>COMFORT-I</i> , w której przedstawiono wyniki dla punktów końcowych niespójnych z punktami końcowymi ocenianymi w badaniu <i>JAKARTA</i> (np. wynik oceny w kwestionariuszu PROMIS).	Mesa R.A., Gotlib J., Gupta V., i in., <i>Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Volume 31, nr 10, April 1 2013

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Mesa 2013a	Niewłaściwa metodyka	Publikacja, w której zaprezentowano wyniki z badania COMFORT-I tylko dla jednego ramienia badania, tj. dla grupy kontrolnej.	Mesa R.A., Shields A., Hare T., i in., <i>Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: Assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study</i> , Leukemia Research 37 (2013) 911– 916
Mesa 2015	Niewłaściwe punkty końcowe	Punkty końcowe niespójne z tymi, które oceniano w badaniu JAKARTA (parametry metaboliczne oraz stopień odżywienia).	Mesa R.A., Verstovsek S., Gupta V., i in., <i>Effects of Ruxolitinib Treatment on Metabolic and Nutritional Parameters in Patients With Myelofibrosis From COMFORT-I</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 15, No. 4, 214-21
Mesa 2017	Niewłaściwa populacja	Publikacja dotycząca porównania pakrytynib vs BAT w populacji nieleczzonej wcześniej inhibitorami JAK. Na jej podstawie nie jest możliwe przedstawienie wyników dla BAT w warunkach II linii leczenia Programu Lekowego.	Mesa R.A., Vannucchi A.M., Mead A., i in., <i>Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial</i> , Lancet Haematology 2017 Published Online March 20, 2017
Mesa 2019a	Niewłaściwa metodyka	Badanie mające na celu opracowanie i walidację systemu oceny objawów u chorych na mielofibrozę, w tym u chorych wcześniej leczonych RUX (n=16) oraz nieleczonych (n=7).	Mesa R.A., Su Y., Woolfson A., i in., <i>Development of a symptom assessment in patients with myelofibrosis: qualitative study findings</i> , Health and Quality of Life Outcomes (2019) 17:61
Miller 2017	Niewłaściwe punkty końcowe	Analiza eksploracyjna badania COMFORT-I mająca na celu ocenę zmiany objętości śledziony, nasilenie objawów raportowanych przez chorych, masę ciała oraz poziom albumin w osoczu, a także całkowitego czasu przeżycia w podziale na podgrupy chorych względem stopnia redukcji długości śledziony po 12 tygodniach leczenia. W badaniu JAKARTA nie oceniano takich punktów końcowych w wymienionych podgrupach.	Miller C.B., Komrokji R.S., Ruben R.A., i in., <i>Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 10 March 2017
Newberry 2017	Niewłaściwa metodyka	Znaczny odsetek chorych po dyskontynuacji terapii RUX stosował terapie ekeperymentalne, ASCT czy spelektomię. Wyniki OS w podgrupach.	Newberry KJ, Patel K, Masarova L, i in. <i>Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation</i> . Blood. 2017; 130(9):1125-31
Oritani 2015	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dotyczące terapii RUX w	Oritani K., Okamoto S., Tauchi T., <i>A multinational, open-label, phase 2 study of ruxolitinib in Asian patients</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		populacji azjatyckiej. Brak krzywej OS.	<i>with myelofibrosis: Japanese subset analysis</i> , The Japanese Society of Hematology Feb.,2015
<i>Oritani 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX z udziałem populacji azjatyckiej. Brak krzywej OS.	Oritani K., Ohishi K., Okamoto S., <i>Effect of ruxolitinib therapy on the quality of life of Japanese patients with myelofibrosis</i> , Current Medical Research and Opinion, ISSN: 0300-7995 (Print) 1473-4877 (Online) Journal
<i>Palandri 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Oceniano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u chorych leczonych RUX. List do edytora.	Palandri F., Palumbo G.A., Bonifacio M., i in., <i>Durability of Spleen Response affects the outcome of Ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis: results from a multicentre study on 284 patients</i> , Leukemia Research, Volume 74, November 2018, Pages 86-88 2018
<i>Palandri 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca ponownego zastosowania RUX u chorych z odnotowanym niepowodzeniem leczenia RUX.	Palandri F, Tiribelli M, Breccia M, i in., <i>Ruxolitinib rechallenge in resistant or intolerant patients with myelofibrosis: Frequency, therapeutic effects, and impact on outcome.</i> , Cancer. 2021
<i>Palandri 2021a</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja.	Palandri F., Palumbo G.A., Elli E.A., i in., <i>Ruxolitinib discontinuation syndrome: incidence, risk factors, and management in 251 patients with myelofibrosis</i> , Blood Cancer Journal (2021) 11:4
<i>Passamonti 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Krótki raport z badania retrospektywnego, w którym analizowano wpływ RUX na naturalny przebieg choroby. Porównywano wyniki uzyskane w badaniu COMFORT-2 uzyskane u chorych leczonych RUX z wynikami dobrej kohorty chorych reprezentujących naturalny przebieg choroby. Brak danych odnośnie terapii stosowanych w grupie kontrolnej.	Passamonti F., Maffioli M., Francisco Cervantes F., i in., <i>Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts</i> , Blood, 20 March 2014 x Vol. 123, Nr12
<i>Pugliese 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym porównywano RUX vs RUX+HU.	Pugliese N., Giordano C., Nappi D., i in., <i>Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis</i> , Cancer Medicine. 2019;1–8.
<i>Shah 2017 poster</i>	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny	Shah S., Talati C., Ali N.A., i in., <i>Between a Rux and a Hard Place: Investigating Causes of Ruxolitinib Discontinuation, Salvage Treatment</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			<i>and Outcome in Myelofibrosis, Blood (2017) 130 (Supplement 1): 4186.</i>
<i>Shanavas 2016</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak krzywej OS dla odpowiedniej populacji	Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, i in., <i>Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors.</i> Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22(3):432-40
<i>Strati 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne retrospektywne porównujące RUX vs terapie inne niż RUX w ramach leczenia pierwszej linii.	Strati P., Abdelrahim M., Selamet U, i in., <i>Ruxolitinib therapy is associated with improved renal function in patients with primary myelofibrosis,</i> Annals of Hematology (2019) 98:1611–1616
<i>Sylvine 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne na podstawie danych na temat bezpieczeństwa RUX zgromadzonych we francuskiej bazie danych. List do edytora	Sylvine P., Thomas S., Pirayeh E., <i>Infections associated with ruxolitinib: study in the French Pharmacovigilance database,</i> Annals of Hematology, Springer Nature 2018
<i>Talpaz 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX. Brak danych dla krzywej OS.	Talpaz M., Paquette R., Afrin L, i in., <i>Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts,</i> Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:81
<i>Tefferi 2011</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora.	Tefferi A., Litzow M.R., Pardanani, A., <i>Long-Term Outcome of Treatment with Ruxolitinib in Myelofibrosis,</i> The New England Journal of Medicine 365;15, october 13, 2011
<i>Tremblay 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne z udziałem chorych wcześniej niestosujących RUX oraz chorych leczonych RUX. Większość chorych w kohorcie chorych leczonych RUX stosowała wcześniej leczenie co najmniej pierwszej linii (około 70%). Porównanie RUX vs terapia inna niż RUX nie odpowiada warunkom stosowania RUX w ramach leczenia pierwszoliniowego w programie lekowym. Ramię terapii standardowych nie odpowiada populacji chorych stosującym BAT w ramach leczenia drugiej linii po uprzedniej terapii RUX.	Tremblay D., King A., Li L., i in., <i>Risk factors for infections and secondary malignancies in patients with a myeloproliferative neoplasm treated with ruxolitinib: a dual-center, propensity score-matched analysis,</i> LEUKEMIA & LYMPHOMA, Volume 61, 2020 - Issue 3
<i>Tremblay 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca analizy post-hoc badań PERSIST-1 i PERSIST-2. Wyniki oceniano w podziale na podgrupy	Tremblay D., Mesa R., Scott B., i in., <i>Pacritinib demonstrates spleen volume reduction in patients with myelofibrosis independent of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		względem początkowego obciążenia allelem JAK2V617F. Wyników nie da się odnieść do tych, które uzyskano w badaniu dla FED.	<i>JAK2V617F allele burden</i> , The American Society of Hematology, Dec 2020
<i>Vanucchi 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza zbiorcza badań <i>COMFORT-I</i> i <i>COMFORT-II</i> zawierająca wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia dla mediany okresu obserwacji równego 3 lata. W analizie uwzględniono wyniki dla dłuższego okresu obserwacji dla OS.	Vannucchi A.M., Kantarjian H.M., Kiladjian J-J., i in., <i>A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis</i> , Haematologica 2015; 100(9), 1139-45
<i>Verstovsek 2010</i>	Niewłaściwy komparator	W badaniu chorzy stosowali różne dawki RUX, w tym włączono grupę chorych stosujących RUX zgodnie z obowiązującym ChPL. W badaniu nie uwzględniono grupy niestosującej aktywnego leczenia, dlatego na podstawie tego badania nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z FED.	Verstovsek S., Kantarjian H., Mesa R.A., i in., <i>Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis</i> , The new england journal of medicine, 2010;363:1117-27
<i>Verstovsek 2012a</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie nierandomizowane dotyczące oceny RUX względem historycznej grupy kontrolnej. Grupa kontrolna z tego badania nie może być uwzględniona w porównaniu vs BAT, ponieważ połowa chorych należała do grupy ryzyka pośredniego-1, a także nie jest wiadomo, które terapie stosowali chorzy.	Verstovsek S., Kantarjian H.M., Estrov Z. i in., <i>Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls</i> , The American Society of Hematology, Blood Journal 2012 120: 1202-1209
<i>Verstovsek 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>COMFORT-I</i> , w której oceniano zmianę objętości śledziony oraz zmianę nasilenia symptomów wg wskaźnika TSS w podgrupach chorych. W przypadku FED wyniki dla takich podgrup nie były dostępne.	Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., i in. <i>The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis</i> , British Journal of Haematology, 2013, 161, 508–516
<i>Verstovsek 2013a</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza długoterminowa (mediana okresu obserwacji 2 lata) dla RUX. W przypadku FED wyniki dla takiego okresu obserwacji nie są dostępne. W analizie wykorzystano dane OS dla dłuższego okresu.	Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., i in., <i>Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I</i> , Hematologica 2013; 98 (12)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Verstovsek 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena skuteczności RUX z zastosowaniem różnych schematów dawkowania.	Verstovsek S., Gotlib J., Gupta V., i in., <i>Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes</i> , <i>Oncotargets and Therapy</i> 2014;7 13–21
<i>Verstovsek 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Ocena długoterminowa skuteczności, bezpieczeństwa i czasu przeżycia u chorych leczonych RUX w ramach badania COMFORT-I (mediana okresu obserwacji wynosiła 149 tygodni). Punkty końcowe i okresy obserwacji niespójne z badaniem dla FED. W analizie wykorzystano dane OS dla dłuższego okresu	Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., i in., <i>Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I</i> , <i>Haematologica</i> 2015; 100(4)
<i>Verstovsek 2015a</i>	Niewłaściwa metodyka	List do edytora. Wpływ terapii RUX na hepatomegalię.	Verstovsek S., Atallah E., Mascarenhas J., i in., <i>Efficacy of ruxolitinib on hepatomegaly in patients with Myelofibrosis</i> , <i>Leukemia</i> (2015), 1–3
<i>Verstovsek 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja dotycząca badania COMFORT-I, w której zaprezentowano wyniki dla ostatecznej 5-letniej analizy oceny bezpieczeństwa i skuteczności. Okresy obserwacji oraz punkty końcowe oceniane w publikacji nie są spójne z tymi, które oceniano w badaniu dla FED. W analizie wykorzystano dane dla OS ze zbiorczej analizy z obu badań COMFORT.	Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J., i in. <i>Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial</i> , <i>Journal of Hematology & Oncology</i> (2017) 10:55
<i>Verstovsek 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie fazy 2 dla ruxolitynibu, w którym testowano różne dawki leku.	Verstovsek S., Yeleswaram S., Hou K., i in., <i>Sustained-Release Ruxolitinib: Findings From a Phase 1 Study in Healthy Subjects and a Phase 2 Study in Patients With Myelofibrosis</i> , <i>Hematological Oncology</i> , Volume 36, Issue 4, October 2018, Pages 701-708

7.15. Skale oceny jakości badań

Tabela 80.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 81.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 82.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 83.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
Dobór próby		
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	*
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych	
	c) brak opisu	
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia	
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*
	b) chorzy ze szpitala	
	c) brak opisu	
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*
	b) brak opisu	
Porównywalność		
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*
Ekspozycja		
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna	
	e) brak opisu	
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*
	b) nie	
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia	

Tabela 84.

Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
	d) nie określono	

Tabela 85.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 86.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

7.17. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 89.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.7.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.13.7, 3.14.1, 3.18, 3.19
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.7
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 7.9, 7.10
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.4, 3.7, 7.14
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdziały 0, 7.11
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdziały 0, 7.11
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdziały 0, 7.11
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdziały 0, 7.11
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdziały 0, 7.11

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdziały 0, 7.11
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdziały 0, 7.11
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdziały 0, 7.11
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 3.12, 3.12.9, 3.13.7, 3.14.1, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 3.22

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – wyszukiwanie dla RUX i BAT	26
Tabela 3. Kryteria włączenia badań do porównania FED vs BAT w zakresie OS.....	36
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy.....	38
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	43
Tabela 6. Podsumowanie oceny homogeniczności badań <i>JAKARTA</i> , <i>COMFORT-I</i> i <i>COMFORT-II</i>	55
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>COMFORT - I</i> , <i>COMFORT - II</i> , <i>JAKARTA</i> , <i>SIMPLIFY – 2</i> oraz <i>PERSIST – 2</i> wg zaleceń Cochrane.....	62
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	68
Tabela 9. Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony	73
Tabela 10. Częstość występowania zmiany objętości śledziony	75
Tabela 11. Procentowa zmiana objętości śledziony	76
Tabela 12. Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony na podstawie estymacji przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera.....	77
Tabela 13. Częstość występowania zmniejszenia nasilenia objawów choroby	78
Tabela 14. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi związanej ze zmianą nasilenia objawów [tygodnie]	80
Tabela 15. Mediana czasu do definitywnej poprawy objawów [tygodnie]	80
Tabela 16. Częstość występowania zmiany objawów choroby	82

Tabela 17. Zmiana wskaźnika nasilenia objawów ogólnych (TSS)	83
Tabela 18. Zmiana nasilenia poszczególnych objawów choroby względem wartości początkowych	84
Tabela 19. Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony i/lub objawów choroby	86
Tabela 20. Zmiana obciążenia allelem <i>JAK2 V617F</i>	87
Tabela 21. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D.....	88
Tabela 22. Częstość występowania poprawy w wynikach kwestionariusza EQ-5D	89
Tabela 23. Roczny wskaźnik korzystania z usług opieki zdrowotnej.....	90
Tabela 24. Częstość występowania konieczności ≥ 1 hospitalizacji lub ≥ 1 wizyty na pogotowiu	92
Tabela 25. Czas przeżycia całkowitego	94
Tabela 26. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	97
Tabela 27. Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony	101
Tabela 28. Częstość zmniejszenia rozmiaru śledziony o $\geq 50\%$ w badaniu palpacyjnym.....	102
Tabela 29. Częstość zmniejszania objętości śledziony	103
Tabela 30. Zmiana objętości śledziony względem wartości początkowych.....	103
Tabela 31. Czas utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony	104
Tabela 32. Częstość występowania mediany czasu utrzymywania się zmniejszonej objętości śledziony krótszej niż 9,4 miesięcy.....	104
Tabela 33. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o $\geq 50\%$).....	105
Tabela 34. Mediana czasu uzyskania TSS $\geq 50\%$ [tygodnie].....	106











Tabela 35. Częstość zmniejszania się nasilenia objawów choroby	107
Tabela 36. Zmiana nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych [%]	107
Tabela 37. Zmiana nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych [pkt]	108
Tabela 38. Zmniejszenie objętości śledziony i/lub objawów choroby	110
Tabela 39. Wyniki formularza oceny ogólnego odczucia zmiany (PGIC)	110
Tabela 40. Średnia zmiana wyniku w skali QLQ-30 – ogólna ocena stanu zdrowia	111
Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie – porównanie pośrednie FED vs RUX	119
Tabela 42. Czas przeżycia całkowitego – wyniki porównania pośredniego FED vs RUX....	123
Tabela 43. Częstość występowania zgonów w czasie 24 tygodni obserwacji	135
Tabela 44. Częstość występowania zgonów w czasie >24 tygodni obserwacji	137
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zgonu w czasie >24 tygodni obserwacji	138
Tabela 46. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji	139
Tabela 47. Częstość występowania działań niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji	140
Tabela 48. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie 24 tygodni obserwacji	142
Tabela 49. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji	142

Tabela 50. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie 24 tygodni obserwacji	145
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie >24 tygodni obserwacji	152
Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia w czasie 24 tygodni obserwacji	158
Tabela 53. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia.....	164
Tabela 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas leczenia.....	164
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia	166
Tabela 56. Częstość występowania hematologicznych i biochemicznych nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych.....	179
Tabela 57. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – subpopulacja chorych z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim	181
Tabela 58. Ocena profilu bezpieczeństwa – porównanie pośrednie FED vs RUX.....	184
Tabela 59. Porównanie profilu bezpieczeństwa – FED vs BAT.....	189
Tabela 60. Porównanie profilu bezpieczeństwa – FED vs BAT, subpopulacja chorych z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim	191
Tabela 61. Charakterystyka początkowa i wyniki przeżycia chorych otrzymujących FED po przerwaniu terapii RUX oraz chorych nie-FED, którzy otrzymywali inną terapię niż FED po przerwaniu leczeniu RUX	194
Tabela 62. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®	207
Tabela 63. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®	214

Tabela 64. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Inrebic®	216
Tabela 65. Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony	232
Tabela 66. Częstość występowania zmniejszenia nasilenia objawów choroby	234
Tabela 67. Częstość występowania zmniejszenia objętości śledziony	237
Tabela 68. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	241
Tabela 69. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych FED	243
Tabela 70. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3. lub 4...	247
Tabela 71 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla fedratynibu w populacji docelowej.....	254
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Embase, The Cochrane Library	257
Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – Medline	257
Tabela 74. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	259
Tabela 75. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	261
Tabela 76. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	263
Tabela 77. Badania dla populacji chorych leczonych uprzednio ruksolitynibem	284
Tabela 78. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – FED.....	288
Tabela 79. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie.....	294
Tabela 80. Kryteria Cook.....	302

Tabela 81. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	302
Tabela 82. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	302
Tabela 83. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	303
Tabela 84. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	303
Tabela 85. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	305
Tabela 86. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	306
Tabela 87. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	307
Tabela 88. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	307
Tabela 89. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	308

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie bezpośrednie	30
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie.....	31
	93
	
	95
	
	96
Rysunek 6. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby	98
Rysunek 7. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS o $\geq 50\%$) – analiza w podgrupach	106
Rysunek 8. Zmiana nasilenia objawów choroby względem wartości początkowych – wyniki w podskalach.....	109
Rysunek 9. Istotne klinicznie (≥ 10 punktów) zmiany wyniku w domenach kwestionariusza QLQ-C30 (cz.1)	112
Rysunek 10. Istotne klinicznie (≥ 10 punktów) zmiany wyniku w domenach kwestionariusza QLQ-C30 (cz.2)	113
	114
	
	115
	
	116

Rysunek 14. Czas przeżycia całkowitego wolnego od progresji choroby – JAKARTA-2.....117

.....121

Rysunek 16. Czas przeżycia całkowitego – badania COMFORT I i COMFORT II (analiza zbiorcza).....122


.....123


.....124

Rysunek 19. Czas do przerwania terapii RUX, badanie COMFORT II (publikacja NICE 2016).....124

Rysunek 20. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby – badanie JAKARTA-2.....125

.....129

Rysunek 22. Czas przeżycia całkowitego dla BAT, badanie Schain 2019.....130


.....131



.....132


.....132

Rysunek 26. Analiza Kaplana-Meiera na podstawie wskaźników przeżycia dla grupy FED i grupy nie-FED (podgrupy B) za pomocą metody Cox'a przy założeniu proporcjonalnego hazardu195

Rysunek 27. Zmiana nasilenia objawów w poszczególnych podskalach – JAKARTA (publikacja Mesa 2021).....236

Rysunek 28. Krzywa OS, badanie Palandi 2020.....249

Rysunek 29. Krzywa OS, badanie <i>Kuykendall 2017</i>	250
Rysunek 30. Krzywa OS, badanie <i>COMFORT-II</i> (publikacja NICE).....	251
	252
Rysunek 32. Zmniejszenie objętości śledziony, metaanaliza badań <i>COMFORT-I</i> i <i>COMFORT-II</i> – OR	253
Rysunek 33. Zmniejszenie objętości śledziony, metaanaliza badań <i>COMFORT-I</i> i <i>COMFORT-II</i> – RD	253

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Inrebic® (fedratynib) w leczeniu dorosłych chorych z mielofibrozą pierwotną oraz mielofibrozą wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2021
ChPL Inrebic	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inrebic®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.2021)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 05.2021)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 05.2021)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 05.2021)
<i>Rozporządzenie MZ 2021</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 05.2021)
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 05.2021)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009;; 151: 264–269
NICE 2016	NICE, <i>Single Technology Appraisal, Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (review of TA289) [ID831]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/documents/committee-papers-2 (data dostępu: 9.06.2021 r.)
Sinnott 2007	Sinnott P.L., Joyce V.R., Barnett P.G., <i>Preference Measurement in Economic Analysis. Guidebook</i> . Menlo Park CA. VA Palo Alto, Health Economics Resource Center; 2007
FDA 2015	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Non-Small Cell Lung Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2015
Wells 2009	Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., <i>Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons In Meta-Analysis</i> , Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa 2009
Aggarwal 2017	Aggarwal C., Borghaei H., <i>Treatment Paradigms for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer at Academic Medical Centers: Involvement in Clinical Trial Endpoint Design</i> , The Oncologist 2017; 22:700–708
Perricone 2017	Perricone M., Polverelli N., Martinelli G., i in., <i>The relevance of a low JAK2V617F allele burden in clinical practice: a monocentric study</i> , Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 23), pp: 37239-37249
Mesa 2014	Mesa, R.A., Kiladjian, J.J., Verstovsek, S., i in., <i>Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies</i> . Haematologica, 99(2), 291-298, 2014
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Sureau 2021	Sureau L., Orvain C., Ianotto J.C. i in., <i>Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis</i> . Blood Cancer J. 2021 Jul 27;11(7):135
Badania pierwotne włączone do analizy	
Ab Harrison 2019b	Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M I in., <i>Fedratinib induces spleen responses and reduces symptom burden in patients with myeloproliferative neoplasm (MPN)-associated myelofibrosis (MF) and low platelet counts, who were either ruxolitinib-naïve or were previously treated with ruxolitinib</i> , Blood (2019) 134 Supplement 1
Ab Harrison 2019d	Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., <i>Health-related quality of life (HRQoL) with fedratinib, a selective, oral inhibitor of Janus kinase 2 (JAK2), in the phase II Jakarta2 study in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis previously treated with ruxolitinib</i> , Blood (2019) 134 Supplement 1
Ab Mesa 2019	Mesa R.A., Schaap N., Vannucchi A.M. i in., <i>Health-related quality of life (HRQoL) in patients with myelofibrosis treated with fedratinib, an oral, selective inhibitor of Janus kinase 2 (JAK2), in the randomized, placebo-controlled, phase III JAKARTA study</i> , Blood (2019) 134 Supplement 1
Ab Mesa 2020	Mesa R., Schaap N., Kiladjian J., I in., <i>Healthcare resource utilization (HRU) in the randomized, placebo-controlled, phase III Jakarta study of fedratinib (FEDR) in patients with intermediate-or high-risk myelofibrosis (MF)</i> , HemaSphere (2020) 4 Supplement 1 (799).
Ab Mesa 2020a	Mesa R., Vannucchi A., Passamonti F. i in., <i>MPN-095: Fedratinib Elicits Spleen Volume or Symptom Responses in a Majority of Patients with Intermediate- or High-Risk Myelofibrosis (MF) Treated for 6 Cycles: Results from the JAKARTA and JAKARTA2 Studies</i> , Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia (2020) 20 Supplement 1 (S328)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Ab Pardanani 2020a	Pardanani A., Tefferi A., Masszi T., i.in., <i>Fedratynib, an oral, selective inhibitor of janus kinase 2 (JAK2), inpatients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis (MF): Updated results from the randomized, placebo-controlled, Phase III Jakarta Trial</i> , Blood (2020) 136:SUPPL 1 (10-12)
Cervantes 2013	Cervantes F., Vannucchi A.M., Kiladjian J.J., i in., <i>Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis.</i> , Blood. 2013 Dec 12;122(25):4047-53
ChPL Inrebic	EMA, Charakterystyka Produktu Leczniczego Inrebic®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inrebic-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.2021)
Deisseroth 2011	Deisseroth, Center For Drug Evaluation And Research, Application number: 202192Orig1s000
EMA 2020 assessment report	EMA, Assessment report, Inrebic, 10 December 2020, EMA/705612/2020
EMA RMP 2021	EMA, Summary of risk management plan for Inrebic, (FEDRATINIB) https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/inrebic-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (data dostępu: 05.2021)
FDA 2020	FDA, Inrebic®, Label, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212327s000lbl.pdf (data dostępu: 05.2021)
Harrison 2012	Harrison C., Kiladjian J.J., Al-Ali H.K., i in., <i>AK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis</i> , N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98
Harrison 2017	Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., <i>Janus kinase-2 inhibitor fedratynib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study</i> , Lancet Haematol. 2017 Jul;4(7):e317-e324
Harrison 2018	Harrison C.N., Vannucchi AM(2), Platzbecker U(3), Cervantes F(4), Gupta V(5), <i>Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial.</i> Lancet Haematol . 2018 Feb;5(2):e73-e81
Harrison 2020a	Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., <i>Fedratynib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure</i> , Am J Hematol. 2020 Jun;95(6):594-603
Harrington 2021	Harrison C.N., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., <i>Fedratynib Improves Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in Patients with Myelofibrosis Previously Treated with Ruxolitinib: Patient-reported Outcomes from the Phase II JAKARTA2 Trial</i> , HemaSphere (2021) 5:5(e562).
Harrington 2021_ab	Harrison C. Kiladjian J.J., Verstovsek S., i in., <i>Overall and progression-free survival in patients treated with fedratynib as first-line myelofibrosis therapy and after prior ruxolitinib: results from the JAKARTA and JAKARTA2 trials</i> , EHA, S203
HMRN	Haematological Malignancy Research Network, dane dla czasu do przerwania terapii i OS
Kuykendall 2017	Kuykendall A.t., Shah S., Talati C.,i in., <i>Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation</i> , Ann Hematol. 2018 Mar;97(3):435-441

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Mascarenhas 2018	Mascarenhas J., Hoffman R., Talpaz M., i in., <i>Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial</i> , JAMA Oncol. 2018 May 1;4(5):652-659
Mesa 2021	Mesa R.A., Schaap N., Vannucchi A.M., i in., <i>Patient-reported Effects of Fedratinib, an Oral, Selective Inhibitor of Janus Kinase 2, on Myelofibrosis-related Symptoms and Health-related Quality of Life in the Randomized, Placebo-controlled, Phase III JAKARTA Trial</i> , HemaSphere (2021) 5:5(e553).
NICE 2016	NICE, Single Technology Appraisal, Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis (review of TA289), 2016
Palandri 2020	Palandri F., Breccia M., Bonifacio M., <i>Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis</i> , Cancer. 2020 Mar 15;126(6):1243-1252
Pardanani 2015	Pardanani A., Harrison C., Cortes J. E. i in., <i>Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis</i> , JAMA Oncol. 2015, 1(5): 643-651
Passamonti 2021	Passamonti F., Quynh Do., Lou Y. I in., <i>Real-World Outcomes with Fedratinib Therapy in Patients Who Discontinued Ruxolitinib for Primary Myelofibrosis</i> , 63rd ASH Annual Meeting & Exposition, December 11–14, 2021
Schain 2019	Schain F., Vago E., Song C., i in., <i>Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway</i> , Eur J Haematol. 2019 Dec;103(6):614-619
Verstovsek 2012	Verstovsek S., Mesa R.A., Gotlib J, i in., <i>A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis</i> , N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799-807
Verstovsek 2017	Verstovsek S., Gotlib J., Mesa R. A., i in., <i>Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses.</i> , J Hematol Oncol. 2017 Sep 29;10(1):156