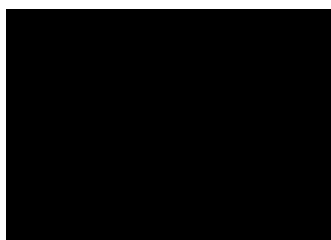




**JAKAVI® (RUKSOLITYNIB) W LECZENIU PACJENTÓW
W WIEKU 12 LAT I STARSZYCH, Z OSTRĄ CHOROBA
PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI
LUB PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO
GOSPODARZOWI**

ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, marzec-maj 2022 (uzupełnienie: luty 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31-232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa, Polska		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	22
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	23
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	24
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	25
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	27
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	28
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	29
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	32
2.9. SYNTEZA DANYCH	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	35
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	45
4.1. WSTĘP	45
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	46
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA NIEWYSTARCZAJĄCA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE KORTYKOSTEROIDAMI	49
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII, W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI.....	50
5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI	53
5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI	68
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII, W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI	76
5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI	80
5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI	98
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	108
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU.....	120
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU	121
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	123
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH.....	123
9. DYSKUSJA	126
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	141
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	144
12. BIBLIOGRAFIA.....	146
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW	156

14. ANEKS	161
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	161
14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	162
14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH.....	164
14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)	166
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	171
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	172
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	173
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA RUKSOLITYNIBU.....	202
14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU.....	215
14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	240
14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	248
14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	255
14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE.....	256
14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	259
14.12. OPIS SKALI I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	262
14.13. TABELY POMOCNICZE.....	263
14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	269
14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	272

Jakavi® (ruxsolytynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AE	ang. <i>Adverse event</i> ; Zdarzenie niepożądane
aGvHD	ang. <i>Acute graft versus host disease</i> ; Ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
AK	Analiza kliniczna
alloHSCT	ang. <i>Allogenic hematopoietic stem cells transplantation</i> ; Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> ; Skala do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych
ANC	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Bezwzględna liczba neutrofilów (granulocytów obojętnochłonnych)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
BAT	ang. <i>Best available therapy</i> ; Najlepsza dostępna terapia
bd	Brak danych
BMI	ang. <i>Body mass index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
cGvHD	ang. <i>Chronic graft versus host disease</i> ; Przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CMV	Cytomegalowirus (wirus cytomegalii)
CNI	Inhibitory kalcyneuryny
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CsA	Cyklosporyna A
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Wspólne kryteria terminologii dotyczące zdarzeń niepożądanych [Powszechne Kryteria Stopniowania Toksyczności]
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala do oceny stopnia sprawności pacjenta
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica dataBASE</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D-5L	ang. <i>EuroQol-5D-5L</i> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia
FACT-BMT	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant</i> ;

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Ocena funkcjonalna terapii przeciwnowotworowej – przeszczep szpiku kostnego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FFS	ang. <i>Failure-free survival</i> ; Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia/terapii
GGN	Górna granica normy
GKS	Glikokortykosteroidy, kortykosteroidy, steroidy
GvHD	ang. <i>Graft versus host disease</i> ; Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HCV	ang. <i>Hepatitis C Virus</i> ; Wirus zapalenia wątroby typu C
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko [hazard] względne
HSCT	ang. <i>Hematopoietic stem cells transplantation</i> ; Przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
l	Litr
JAK	Kinazy Janusowe
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
mITT	ang. <i>Modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
ml	Mililitr
MF	Mielofibroza – zwłóknienie szpiku
MMF	Mykofenolan mofetylu
mLSS	ang. <i>Modified Lee Symptom Scale</i> ; Zmodyfikowana skala objawów Lee
MTX	Metotreksat
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NE	ang. <i>Not estimable</i> ; Niemożliwe do oszacowania/nie oszacowano
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i>
NNH	ang. <i>Number Needed To Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed To Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
ORR	ang. <i>Overall response rate</i> ; Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie; ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
OS	ang. Overall survival; <i>Przeżycie całkowite</i>
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PGIC	ang. <i>The Patient Global Impression of Change</i> ; Globalne wrażenie zmiany w ocenie pacjenta
PGIS	ang. <i>The Patient Global Impression of Severity</i> ; Globalne wrażenie zmiany nasilenia [ciężkości] choroby przez pacjenta
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
PV	łac. <i>Polycythemia vera</i> ; Czerwieńca prawdziwa
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją
REACH2	Akronim badania randomizowanego, w którym porównywano ruksolitynib z BAT, w populacji pacjentów z ostrą GvHD
REACH3	Akronim badania randomizowanego, w którym porównywano ruksolitynib z BAT, w populacji pacjentów z przewlekłą GvHS
RMP	ang. <i>Risk Management Plan</i> ; Plan zarządzania ryzykiem
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RR	ang. <i>Rate ratio</i> ; Wskaźnik częstości
SAE	ang. <i>Serious adverse event</i> ; Ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy
TEAE	ang. <i>Treatment-emergent adverse events</i> ; Zdarzenia nieporządane zaistniałe w trakcie leczenia
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnica

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [146]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib, tabletki 5, 10, 15, 20 mg) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (GKS) lub innymi rodzajami leczenia układowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0” [157].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [143], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [145] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [146];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej opcji terapeutycznej;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), *NICE* (badania jednoramienne) oraz skali *AMSTAR 2* (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu *StatsDirect 3*.

Na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Jakavi® (ruksolitynib) stosowanym w leczeniu pacjentów z GvHD w wieku 12 lat lub starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie GKS lub inne rodzaje leczenia układowego, za najodpowiedniejsze komparatory, stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (ang. *best available therapy*; BAT) wybrano:

- w subpopulacji z ostrą GvHD (aGvHD) - globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab;
- w subpopulacji z przewlekłą GvHD (cGvHD) - fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT), III fazy, o akronimie REACH2 [1]-[12] przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu z BAT (wybranej przez badacza spośród następujących opcji: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste zrębu, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, etanercept lub infliksymab), w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek, ze sterydooporną, ostrą GvHD, o stopniu nasilenia II-IV;
- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT), III fazy, o akronimie REACH3 [13]-[20] przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu z BAT (wybranej przez badacza

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



spośród następujących opcji: fotofereza pozaustrojowa, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib, ibrutynib w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, z umiarkowaną do ciężkiej, sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD;

- 13 badań o niższej wiarygodności dla ruksolitynibu: w tym 7 badań dotyczących zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi: Bousiou i wsp. 2020 [24], Ferreira i wsp. 2021, 2020 [29]-[30], Linn i wsp. 2020 [33], Hari i wsp., 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021 [23]/2020 [22], Wang i wsp. 2021 [38] oraz 6 badań, w których populację stanowili zarówno pacjenci z ostrą jak i przewlekłą GvHD (lub zespołem nakładania): Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] (wyniki dla obu subpopulacji przedstawione oddzielnie), Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32], Assouan i wsp. 2018 [21] (większość pacjentów z ostrą GvHD), Ilhan i wsp. 2020 [27], Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36] (wyniki dla obu subpopulacji przedstawione oddzielnie, przy czym w aGvHD nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu), Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28];
- 5 przeglądów systematycznych, w tym 2 z meta-analizą: Hui i wsp. 2020 [41] i Ali i wsp. 2020 [42] i 3 bez meta-analizy: Shapiro i wsp. 2020 [43], Fatoum i wsp. 2021 [44] i Saleh i wsp. 2019 [45];
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Jakavi® [46], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego Jakavi® [47], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) [48], raporty o działaniach niepożądanych zgłoszone Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [49], sygnały dotyczące przypadków występowania neuropatii obwodowej w czasie stosowania ruksolitynibu, opublikowane przez WHO [50];
- 2 badania nieopublikowane: NCT03616184 [39], NCT04629833 [40].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu do BAT, w populacji pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD)

W otwartym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie REACH2 [1]-[12] oceniano efekty stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu z BAT (wybranej przez badacza spośród następujących opcji: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste zrębu, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, etanercept lub infliksymab). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, ze sterydooporną, ostrą GvHD, o stopniu nasilenia II-IV [1], [5], których zrandomizowano do 2 grup:

- grupy badanej, stosującej ruksolitynib w dawce 10 mg/2xdobę (po 56 dniach, u pacjentów z odpowiedzią na leczenie dawka mogła być obniżana), N=154;
- grupy kontrolnej, stosującej BAT w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym/zalecanym przez producenta/wytyczne instytucjonalne; N=155.

Okres leczenia w badaniu wynosił do 24 tygodni, a okres obserwacji - do 24 miesięcy po randomizacji; bezpieczeństwo oceniano do 30 dni po ostatniej dawce przydzielonej terapii [1].

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej z badania REACH2

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**
 - większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii (główny punkt końcowy);
 - większym prawdopodobieństwem na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii;
 - niższym ryzykiem progresji choroby czy uzyskaniem innej kategorii braku odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania: trwałej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu, trwałej całkowitej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu, trwałej częściowej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu, najlepszej odnotowanej

- o odpowiedzi w 28 dniu, najlepszej odnotowanej całkowitej odpowiedzi w 28 dniu;
- o wydłużeniem o 4 miesiące przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS) w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:**
 - o częściowej odpowiedzi na leczenie, braku odpowiedzi na leczenie i mieszanej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii;
 - o najlepszej odnotowanej częściowej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii;
 - o prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania GKS w 56 dniu;
 - o przeżycia całkowitego, niemniej jednak mediana przeżycia całkowitego była liczbowo dłuższa w grupie leczonej ruksolitynibem: [REDACTED]

Ponadto:

- po 6 miesiącach skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie wynosiło 10% w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu z 39% w grupie stosującej BAT (trend na korzyść ruksolitynibu) [1];
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące) wynosił 167,0 dni (zakres: 22,0-677,0) w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu do 106,0 dni (zakres: 10,0-526,0) w grupie leczonej BAT [12];
- we wszystkich punktach czasowych (tj. po 1, 12 i 18 miesiącach) odnotowano trend wskazujący na niższą skumulowaną częstość FFS, nawrotu lub progresji raka a także zgonu niezwiązanego z nawrotem, w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT;
- stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z liczbowo większą poprawą funkcjonalności (jakości życia); w obu grupach zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych była porównywalna i wynosiła 0,12 jednostek [12];
- stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z liczbowo większym odsetkiem pacjentów, u których rozwinęła się przewlekła GvHD.

Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki dla najważniejszych punktów końcowych (w tabeli przedstawiono wyniki dla głównego punktu końcowego i kluczowych dodatkowych punktów końcowych).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	OR/RR/RB/HR [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%) [główny punkt końcowy]	[1], [3], [4], [6], [7], [8], [9], [11]	96 (62,3%)	61 (39,4%)	OR=2,64 [1,65; 4,22] [^] RB=1,58 [1,26; 2,01]*	<0,001 [^] <0,05*
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1], [7], [8]	53 (34,4%)	30 (19,4%)	RB=1,78 [1,21; 2,62]*	<0,05*
Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1], [7]	43 (27,9%)	31 (20,0%)	RB=1,40 [0,94; 2,09]*	>0,05*
Pacjenci z trwałą odpowiedzią na leczenie ogółem, n (%) [kluczowy dodatkowy punkt końcowy]	[1], [3], [4], [6], [7], [8], [12]	61 (39,6%)	34 (21,9%)	OR=2,38 [1,43; 3,94] RB=1,81 [1,27; 2,58]	<0,001 [^] <0,05*
Pacjenci z trwałą całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1]	41* (26,6%)	25* (16,1%)	RB=1,65 [1,07; 2,58]	<0,05*
Pacjenci z trwałą częściową odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1]	20* (13,0%)	9* (5,8%)	RB=2,24 [1,07; 4,70]	<0,05*

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	OR/RR/RB/HR [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie w 28 dniu, n (%)#	[1], [12]	126 (82%)	94 (61%)	OR=3,07 [1,80; 5,25] RB=1,35 [1,17; 1,57]	<0,05^ <0,05*
Pacjenci z najlepszą odnotowaną całkowitą odpowiedzią na leczenie w 28 dniu, n (%)	[1]	67 (43,5%)	42 (27,1%)	RB=1,61 [1,18; 2,21]	<0,05*
Pacjenci z najlepszą odnotowaną częściową odpowiedzią na leczenie w 28 dniu, n/N (%)	[1]	59 (38,3%)	52 (33,5%)	RB=1,14 [0,85; 1,54]	>0,05*
Pacjenci, u których zaprzestano stosowania GKS w 56 dniu, n (%)	[1]	32 (21%)	21 (14%)	RR=1,53 [0,93; 2,53]	>0,05
FFS, mediana [miesiące]	[1]	5,0	1,0	HR=0,46 [0,35; 0,60]#	<0,05^
OS, mediana [miesiące] (analiza pierwotna)	[1]	11,1	6,5	0,83 [0,60; 1,15]§	>0,05^

BAT (ang. *best available therapy*) – najlepsza dostępna terapia; CI (ang. *confidence interval*) – przedział ufności; WMD (ang. *weighted mean difference*) – średnia ważona różnica; RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne.

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; **wartość podana na podstawie dostępnych w referencji 95% CI; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; # HR dla nawrotu lub progresji choroby hematologicznej, zgonu niezwiązanego z nawrotem lub dodania nowej terapii systemowej w przypadku ostrej GvHD; § HR dla zgonu.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania REACH2

Mediana czasu trwania ekspozycji na terapię wyniosła 63 dni (zakres: 6-396) w grupie ruksolitynibu i 29 dni (zakres: 1-188) w grupie kontrolnej. Mediana intensywności dawki ruksolitynibu wynosiła 16,8 mg na dobę (zakres międzykwartyłowy: 11,9 -19,6) [1]. Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych w badaniu należała trombocytopenia, anemia i infekcja cytomegalowirusem [1].

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawkowania;
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
 - trombocytopenii, w tym trombocytopenii o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - upadków;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:**
 - zdarzeń niepożądanych ogółem (jakichkolwiek);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - poszczególnych typów infekcji;
 - najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - ryzyka wszystkich pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - zgonów;

w ciągu 28 dni terapii.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*
Ogólny profil bezpieczeństwa, n (%)					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	[1], [4]	145 (95%)	140 (93%)	1,02 [0,95; 1,09]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	[1], [4], [6]	57 (38%)	51 (34%)	1,10 [0,82; 1,49]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania, n (%)	[1]	58 (38%)	13 (9%)	4,40 [2,57; 7,69]	<0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	[1], [4], [6]	17 (11%)	7 (5%)	2,40 [1,05; 5,50]	<0,05
Zgony ogółem	[1]	72 (47%)	77 (51%)	0,92 [0,73; 1,16]	>0,05
Zgony w czasie fazy randomizowanej	[1]	43 (28%)	36 (24%)	1,18 [0,81; 1,73]	>0,05
Zgony z powodu ostrej GvHD	[1]	34 (22%)	37 (25%)	0,91 [0,60; 1,36]	>0,05
Zgon z powodu nowotworu złośliwego (progresją choroby podstawowej)	[1]	8 (5%)*	8 (5%)*	0,99 [0,39; 2,48]	>0,05
Zgon z powodu niewydolności wielonarządowej	[1]	3 (2%)*	1 (1%)*	2,96 [0,43; 20,55]	>0,05
Zgon z powodu posocznicy	[1]	4 (3%)*	3 (2%)*	1,32 [0,33; 5,19]	>0,05
Zgon z powodu wstrząsu septycznego	[1]	3 (2%)*	3 (2%)*	0,99 [0,23; 4,22]	>0,05
Zgony w ciągu 28 dni	[4], [6]	15 (9,9%)	21 (14,0%)	0,70 [0,38; 1,30]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%) – najczęściej notowane					
Posocznica	[4], [6]	8* (5,3%)	3* (2,0%)	2,63 [0,77; 9,02]	>0,05
Biegunka	[4], [6]	5* (3,3%)	1* (0,7%)	4,93 [0,78; 31,68]	>0,05
Infekcja / reaktywacja cytomegalowirusa	[4], [6]	4* (2,6%)	5* (3,3%)	0,79 [0,23; 2,67]	>0,05
Zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia, n (%)					
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	[1], [4], [6], [8]	118 (78%)	117 (78%)	1,00 [0,88; 1,13]	>0,05
Infekcje o 3 stopniu nasilenia	[1]	34 (22%)	28 (19%)	1,20 [0,77; 1,87]	>0,05

RR (ang. *relative risk*) – ryzyko względne; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Wśród pacjentów z infekcją, mediana czasu do pierwszej infekcji o 3 stopniu nasilenia wyniosła 0,8 miesiąca w przypadku ruksolitynibu w porównaniu z 0,7 miesiąca w przypadku leczenia kontrolnego; wśród wszystkich chorych (cenzurowanie danych od chorych bez zdarzeń metodą Kaplana–Meiera) mediana czasu do pierwszego zdarzenia nie została osiągnięta w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 6,0 miesięcy w grupie kontrolnej [1]. Wśród pacjentów z infekcją mediana czasu do pierwszego wystąpienia zakażenia wyniosła 2,1 (zakres 0-27,0) tygodni dla ruksolitynibu vs 1,9 tygodni (zakres 0-21,3) dla BAT [6].

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu do BAT, w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD)

Zidentyfikowano otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne o akronimie REACH3 [13]-[20] przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu z BAT (wybranej przez badacza spośród następujących opcji: fotofereza pozaustrojowa, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib, ibrutynib). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, z umiarkowaną do ciężkiej, sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, których zrandomizowano do:

- grupy badanej, stosującej ruksolitynib w dawce 10 mg/2xdobę, N=165;
- grupy kontrolnej, stosującej BAT, N=164.

Okres leczenia w badaniu wynosił do 24 tygodni, chyba że wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane lub progresja GvHD, a okres obserwacji - do 26-28 miesięcy po randomizacji (ocena wskaźników przeżycia) [13].

Wyniki z zakresu skuteczności z badania REACH3

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**
 - większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii (główny punkt końcowy);
 - większą szansą na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii;
 - niższym ryzykiem progresji choroby w 24 tygodniu terapii;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w zmodyfikowanej skali objawów Lee (mLSS), w tym w obrębie skóry, oczu, ust;
 - prawdopodobieństwem uzyskania najlepszej odnotowanej odpowiedzi na leczenie do 24 tygodnia terapii;
 - wydłużeniem przeżycia wolnego od niepowodzeń (FFS);
 - poprawą jakości życia, mierzoną w skali EQ-5D-5L oraz całkowitym wynikiem FACT-BMT, w czasie 24 tygodni terapii;
 - zwiększeniem prawdopodobieństwa umiarkowanie lepszego stanu w ocenie pacjenta, istotnym zmniejszeniem ryzyka braku zmiany stanu i nieco gorszego stanu zdrowia w skali PGIC, w czasie 24 tygodni terapii;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - częstości uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii;
 - częstości uzyskania niezmienionej odpowiedzi na leczenie, mieszanej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi na leczenie innej kategorii czy braku danych na temat uzyskanej odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii;
 - najlepszej odnotowanej całkowitej [wynik na granicy istotności] jak i częściowej odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni terapii;
 - przeżycia całkowitego (przy czym nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup w momencie analizy danych);
 - globalnego wrażenia zmiany przez pacjenta (PGIS) w 24 tygodniu terapii;
 - prawdopodobieństwa znacznie lepszego stanu, nieco lepszego stanu, umiarkowanie gorszego czy bardzo złego stanu w PGIC, w czasie 24 tygodni terapii.

Ponadto:

- wśród pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną GvHD, z odpowiedzią w dowolnym momencie, szacowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 miesiącach wyniosło 68,5% (95% CI, 58,9 do 76,3) w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 40,3% (95% CI, 30,3 do 50,2) w grupie leczonej BAT [13];
- możliwa była redukcja dawki stosowanych jednocześnie GKS w obu grupach, przy nieco większym spadku w przypadku ruksolitynibu [13];
- skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego była liczbowo porównywalna pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a BAT.

Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki dla najważniejszych punktów końcowych (w tabeli przedstawiono wyniki dla głównego punktu końcowego i kluczowych dodatkowych punktów końcowych).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR/RR/RB/HR [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%) [główny punkt końcowy]	[13], [14], [15], [16], [17]	82 (49,7%)	42 (25,6%)	OR=2,99 [1,86; 4,80]^ RR [risk ratio]=1,93 [1,44; 2,60]^ RB=1,95 [1,45; 2,66]*	<0,001^ <0,05*
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	[13], [14], [15]	11 (6,7%)	5 (3,0%)	RB=2,19 [0,81; 5,92]*	>0,05*
Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie, n (%)	[13], [14], [15]	71 (43,0%)	37 (22,6%)	RB=1,91 [1,37; 2,67]*	<0,05*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee, n (%)	[13], [14], [15], [17], [18]	40 (24,2%)	18 (11,0%)	OR=2,62 [1,42; 4,82]^ RR [risk ratio]=2,19 [1,31; 3,65]^ RB=2,21 [1,34; 3,69]*	0,001^ <0,05*
Pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia, n (%)#	[13], [17]	126 (76,4%)	99 (60,4%)	OR=2,17 [1,34; 3,52]^ RR [risk ratio]=1,24 [1,07; 1,43]^ RB=1,27 [1,09; 1,48]*	0,001^ <0,05*
Pacjenci z najlepszą odnotowaną całkowitą odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia, n (%)	[13]	20* (12,1%)	11* (6,7%)	RB=1,81 [0,91; 3,61]*	>0,05*
Pacjenci z najlepszą odnotowaną częściową odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia, n/N (%)	[13]	106* (64,2%)	88* (53,7%)	RB=1,20 [1,00; 1,44]*	>0,05*
FFS, mediana (95% CI) [miesiące]	[13], [14], [15]	>18,6 (18,6; nie osiągnięto)	5,7 [5,6; 6,5]	HR=0,37 [0,27; 0,51]^	<0,001^
OS, mediana [miesiące]	[13]	NE	NE	HR=1,09 [0,65; 1,82]^	>0,05*

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; #oszacowane metodą Kaplana-Meiera. FFS – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia; OS – przeżycie całkowite.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa z badania REACH3

Do 179. dnia mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 25,6 tygodnia (zakres: 0,7-25,6) w grupie ruksolitynibu i 24,0 tygodnie (zakres: 0,6-25,6) w grupie kontrolnej [13].

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
 - działań niepożądanych;
 - działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii;
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania;

- o niedokrwistości;
- o infekcji wirusem BK;
- o wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej, kreatyniny, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy, amylazy, lipazy;
- o hipercholesterolemii;
- o działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
- o ciężkich działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
- o zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia prowadzących do przerwania terapii;
- o zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia wymagających zmiany dawkowania;
- o wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej o ≥ 3 stopniu nasilenia, gamma-glutamylotransferazy, amylazy;
- o ciężkiej infekcji dolnych dróg oddechowych;
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - o pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych;
 - o ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - o ciężkich działań niepożądanych;
 - o zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu;
 - o działań niepożądanych prowadzących do zgonu;
 - o udokumentowanego zapalenia płuc prowadzącego do przerwania terapii;
 - o zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii;
 - o pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - o jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - o ciężkich zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - o działań niepożądanych ≥ 3 stopniu nasilenia prowadzących do zgonu;
 - o działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia prowadzących do przerwania terapii;
 - o zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia wymagających dodatkowej terapii;
 - o ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, ciężkiej gorączki;
 - o infekcji, w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - o zgonów

w ciągu 24 tygodni terapii.

Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – ogólny profil bezpieczeństwa.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*
Ogólny profil bezpieczeństwa, n (%)					
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	[13], [14], [15], [17]	161 (97,6%)	145 (91,8%)	1,06 [1,01; 1,13]	<0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[13]	55 (33,3%)	58 (36,7%)	0,91 [0,67; 1,22]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	[13]	27 (16,4%)	11 (7,0%)	2,35 [1,23; 4,54]	<0,05
Działania niepożądane	[13]	104 (63,0%)	45 (28,5%)	2,21 [1,70; 2,93]	<0,05
Ciężkie działania niepożądane	[13]	27 (16,4%)	16 (10,1%)	1,62 [0,92; 2,87]	>0,05

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	[13]	12 (7,3%)	8 (5,1%)	1,44 [0,62; 3,34]	>0,05
Działania niepożądane prowadzące do zgonu	[13]	7 (4,2%)	4 (2,5%)	1,68 [0,53; 5,28]	>0,05
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii	[13]	16 (9,7%)	6 (3,8%)	2,55 [1,06; 6,20]	<0,05
Udokumentowane zapalenie płuc prowadzące do przerwania terapii	[13]	8* (4,8%)	2* (1,3%)	3,83 [0,94; 15,80]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania	[13]	62 (37,6%)	26 (16,5%)	2,28 [1,54; 3,43]	<0,05
Zdarzenia niepożądane wymagające dodatkowej terapii	[13]	138 (83,6%)	131 (82,9%)	1,01 [0,91; 1,12]	>0,05
Infekcje ogółem	[13]	105* (63,6%)	89* (56,3%)	1,13 [0,95; 1,36]	>0,05
Infekcje 3 stopnia nasilenia	[13]	32 (19,4%)	29 (18,4%)	1,06 [0,67; 1,66]	>0,05
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13], [14], [15], [17]	94 (57,0%)	91 (57,6%)	0,99 [0,82; 1,20]	>0,05
Działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	56 (33,9%)	23 (14,6%)	2,33 [1,53; 3,6]	<0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	49 (29,7%)	53 (33,5%)	0,89 [0,64; 1,22]	>0,05
Ciężkie działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	25 (15,2%)	12 (7,6%)	1,99 [1,05; 3,81]	<0,05
Działania niepożądane prowadzące do zgonu o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	7 (4,2%)	4 (2,5%)	1,68 [0,53; 5,28]	>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	20 (12,1%)	8 (5,1%)	2,39 [1,11; 5,20]	<0,05
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	12 (7,3%)	5 (3,2%)	2,30 [0,87; 6,15]	>0,05
Zdarzenia niepożądane wymagające zmiany dawkowania o ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	38 (23,0%)	12 (7,6%)	3,03 [1,67; 5,57]	<0,05
Zdarzenia niepożądane wymagające dodatkowej terapii ≥ 3 stopniu nasilenia	[13]	72 (43,6%)	74 (46,8%)	0,93 [0,73; 1,18]	>0,05
Zgony ogółem	[13]	31 (18,8%)	27 (16,5%)	1,10 [0,69; 1,75]	>0,05
Zgony z powodu przewlekłej GvHD lub leczenia lub obu tych przyczyn	[13]	22 (13,3%)	13 (7,9%) [^]	1,62 [0,86; 3,08]	>0,05
Zgony z powodu infekcji	[13]	2 (1,2%)	6 (3,7%)	0,32 [0,07; 1,36]	>0,05
Nawrót lub progresja nowotworu złośliwego	[13]	9 (5,8%)	8 (5,0%)	1,08 [0,44; 2,64]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)					

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*
Zapalenie płuc	[13]	13 (7,9%)	13 (8,2%)	0,96 [0,46; 1,97]	>0,05
Infekcja dolnych dróg oddechowych	[13]	4 (2,4%)	0 (0%)	Peto OR=7,21 [1,01; 51,71]	<0,05
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	[13]	2 (1,2%)	4 (2,5%)	0,48 [0,10; 2,20]	>0,05
Gorączka	[13]	8 (4,8%)	3 (1,9%)	2,55 [0,75; 8,76]	>0,05

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej;

Badania o niższej wiarygodności:

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania nierandomizowane, retrospektywne:

- 7 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi: Bousiou i wsp. 2020 [24], Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30], Linn i wsp. 2020 [33], Hari i wsp. 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021 [23]/2020 [22], Wang i wsp. 2021 [38];
- 6 badań, w których populację stanowili zarówno pacjenci z ostrą jak i przewlekłą GvHD (lub zespołem nakładania): Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] (wyniki dla obu subpopulacji przedstawione oddzielnie); Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32], Assouan i wsp. 2018 [21] (większość pacjentów z ostrą GvHD), Ilhan i wsp. 2020 [27], Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28], Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36].

W populacji pacjentów ze sterydooporną, przewlekłą GvHD, zastosowanie ruksolitynibu wiąże się z:

- **wysoką szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie:**
 - najwyższy **odsetek odpowiedzi na leczenie** odnotowano w badaniu Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30]: 89% pacjentów po medianie 4 tygodni leczenia (mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2), a podobny wynik uzyskano w badaniu Abedin i wsp. 2019 [37]: 83% (mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2). Najniższy odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskano w Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] – 57,1%;
 - porównywalny odsetek odpowiedzi na leczenie pomiędzy ruksolitynibem, imatynibem i ibrutynibem w badaniu Linn i wsp. 2020 [33];
 - w tym **całkowitej odpowiedzi**, który wahał się od 3,5% w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] do 48,6% w badaniu Wang i wsp. 2021 [38];
- **OS** wynoszącym od 66,0% po 12 miesiącach leczenia w badaniu Wang i wsp. 2021 [38], do 100% dla ruksolitynibu i ibrutynibu po 12 miesiącach leczenia i 96% dla imatynibu w badaniu Linn i wsp. 2020 [33];
- **wysokim wskaźnikiem FFS**, który wynosił w badaniu Abedin i wsp. 2019 [37]: 88% po 6 miesiącach leczenia. Najniższy wskaźnik FFS wynoszący 51,4% w raportowano w badaniu Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30], co mogło wynikać ze szczególnie długiego okresu leczenia, wynoszącego 36 miesięcy;
- **FFS** dla imatynibu wynoszącym 71%; dla ruksolitynibu: 67%; a dla ibrutynibu był niższy i wynosił 46% po 12 miesiącach w badaniu Linn i wsp. 2020 [33];
- **możliwością redukcji dawki** GKS: w badaniu Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30] u 89% pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź możliwe było >50% zmniejszenie dawki. White i wsp. 2021/2020 [22]-[23] zaraportowali zmniejszenie dawki prednizonu poniżej 0,1 mg/kg/dobę u 63,8% pacjentów w ciągu 12 miesięcy leczenia. W badaniu Wang i wsp. 2021 [38], 24 tygodnie po leczeniu, 54% pacjentów było w stanie ostatecznie przerwać leczenie steroidami, a 20% pacjentów było nadal leczonych steroidami z medianą dawki wynoszącą 1 mg/kg/dobę. Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] odnotowali możliwość redukcji dawki u 59,2% chorych;
- ryzykiem wystąpienia **działań/zdarzeń niepożądanych, związanych z obniżoną odpornością**, takich jak infekcje

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



bakteryjne (86,6% [4]; 20% [29]-[30]; 21% [37]), infekcje wirusowe (40% [29]-[30]; 16% [37]), infekcje górnych dróg oddechowych (23% [29]-[30]), reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem [CMV] (53% [24], 19,6% [25]-[26], 17% [29]-[30], 11,4% [38]; w tym ciężka infekcja CMV: 1,5% [35]-[36]). W badaniach notowano zgony pacjentów z różnych przyczyn, w tym z powodu infekcji (40% [24]; 11,4% [29]-[30], 28,3% [34]), ciężkiego przebiegu cGvHD (8,5% [29]-[30], 7,6% [25]-[26]), śmiertelności bez nawrotu choroby (12% [22]-[23]), pojawienia się odporności wymagającej innego rodzaju terapii (14,8% [22]-[23]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (11,1%, [35]-[36]).

W populacji pacjentów ze sterydooporną, ostrą GvHD, zastosowanie ruksolitynibu wiąże się z:

- **wysokim wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie** wynoszącym od 69,5% po medianie 2 tygodni leczenia w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] do 70% po medianie 1 miesiąca obserwacji w badaniu Assouan i wsp. 2018 [21]; **odsetek całkowitych odpowiedzi** wnosił od 21,7% w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] a w badaniu Assouan i wsp. 2018 [20] - 50%;
- **wskaźnikiem przeżycia całkowitego** (OS) wynoszącym 83% po 12 miesiącach leczenia w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26];
- **możliwością redukcji dawki** GKS: u Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]: zmniejszenie dawki odnotowano u 73,7% chorych. W przypadku Assouan i wsp. 2018 [20] w przypadku 5 osób z odpowiedzią (50%) możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki poniżej 0,3 mg/kg/dobę po medianie 55,5 dni oraz odstawienie kortykosteroidów po medianie 92 dni;
- ryzykiem wystąpienia następujących najczęstszych **działań niepożądanych** pojawiających się podczas leczenia, takich jak: reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (15% [25]-[26], zakażenia III-IV stopnia (9/10, 90% [20]). Odnotowano zgony 43,5 % pacjentów ([25]-[26]) oraz dwa zgony z powodu wstrząsu septycznego (20% [20]).

W populacji pacjentów ze sterydooporną, ostrą i przewlekłą GvHD (populacja mieszana), zastosowanie ruksolitynibu wiąże się z:

- **wysokim odsetkiem pacjentów z odpowiedzią na leczenie:** najwyższy **odsetek odpowiedzi na leczenie** odnotowano w badaniu Ilhan i wsp. 2020 [27]: 84% dla aGvHD po 28 dniach leczenia oraz 80,4% dla cGvHD do 28 dnia leczenia (mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 3). W badaniu Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28] odsetek odpowiedzi na leczenie był równie wysoki: 77% (mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 3);
- **szansą na uzyskanie całkowitej odpowiedzi** na leczenie: najwyższy **odsetek odpowiedzi całkowitej** odnotowano w badaniu Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28] i wyniósł on 23%. W badaniu Ilhan i wsp. 2020 [27] odsetek wynosił 20,5% dla cGvHD do 28 dnia leczenia i 19% dla aGvHD po 28 dniach leczenia a w badaniu Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32] odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi całkowitej: 11,76%;
- **możliwością redukcji dawki** GKS, którą odnotowano u 86,6% pacjentów w badaniu Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32].

Podsumowując, wyniki licznych badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej potwierdzają korzyści wynikające z terapii ruksolitynibem i świadczą o stosowaniu z powodzeniem w praktyce analizowanej interwencji, w populacji pacjentów z sterydooporną przewlekłą i/lub ostrą GvHD, którzy byli wcześniej leczeni innymi terapiami.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ruksolitynibu:

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania ruksolitynibu [46], [47], [48], [49], [50] zarówno w populacji pacjentów z GvHD, jak i innych wskazaniach (w tym zwłóknieniu szpiku, czerwienicy prawdziwej). Należy zaznaczyć że, ruksolitynib jest lekiem immunosupresyjnym, w przypadku których zwiększenie częstości infekcji jest typowym działaniem niepożądanym. Działania niepożądane raportowane podczas stosowania ruksolitynibu można podzielić na dwie

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



kategorie: hematologiczne i niehematologiczne. Do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych, niezależnie od wskazania należą małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia.

Z kolei w przypadku działań niehematologicznych, występują pewne różnice w najczęściej występujących zdarzeniach, w zależności od wskazania:

- w przypadku zwłóknienia szpiku były to wylewy podskórne (33,3%), inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotok po zabiegach i krwimocz, 24,3%) i zawroty głowy (21,9%);
- w przypadku czerwienicy prawdziwej były to zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, masy ciała (20,3%), zawroty głowy (19,4%) i ból głowy (17,9%);
- w przypadku GvHD były to zakażenia cytomegalowirusem (CMV, 32,3%), posocznica (25,4%) i zakażenia dróg moczowych (17,9%) [46], [48].

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa w leczeniu GvHD. Niezbędne jest jednakże przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Jakavi®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, szczególnie pod kątem występowania zdarzeń infekcyjnych, w tym reaktywacji utajonych wirusów a także zaburzeń hematopoetycznych (cytopenii, trombocytopenii).

Opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych [41]-[45] są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej, ostrej lub przewlekłej GvHD. Pacjenci stosujący analizowaną interwencję mają wysoką szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz obniżenie dawki stosowanych jednocześnie GKS. Pod względem bezpieczeństwa, do częstych działań niepożądanych należą infekcje, wynikające z immunosupresyjnego działania leku oraz hematologiczne działania niepożądane, tzn. cytopenia, trombocytopenia, leukopenia.

WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi jest stanem zagrażającym życiu, który może wystąpić u pacjentów po przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT), w celu leczenia niektórych nowotworów krwi lub szpiku kostnego. Pacjenci z GvHD cierpią z powodu dużego obciążenia objawami, złej jakości życia, wysokiej śmiertelności i często wymagają pomocy opiekunów. Rokowanie w GvHD może dodatkowo ulec pogorszeniu w przypadku wystąpienia oporności na GKS, które stanowią pierwszą linię leczenia tego schorzenia, w przypadku aGvHD o II-IV stopniu nasilenia a także w cGvHD o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Zatem pacjenci z wnioskowanej populacji stanowią szczególną grupę chorych, wymagającą uważnego doboru terapii. Pacjenci z GvHD oporną na GKS mają wysokie niezaspokojone zapotrzebowanie na nową, skuteczną, dobrze tolerowaną i wygodną opcję leczenia.

Ruksolitynib, będący selektywnym blokerem kinaz janusowych (JAK; głównie JAK1 i JAK 2), stanowi pierwszą zatwierdzoną przez EMA terapią dla aGvHD. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że ruksolitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów, zarówno z ostrą jak i przewlekłą GvHD, oporną na leczenie GKS lub innymi rodzajami leczenia układowego. Jako że aktualnie wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują jednoznacznie jednego najlepszego standardu postępowania w przypadku niepowodzenia terapii GKS (stosowane są głównie terapie *off-label*), w dwóch badaniach randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących podstawę analizy, REACH2 i REACH3, wnioskowaną interwencję porównywano do aktywnego komparatora zbiorczego, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT), dobieranej przez badacza, która zasadniczo odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. W subpopulacji pacjentów z aGvHD zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiąże się z istotnie wyższą, bezprecedensową szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (w tym całkowitej odpowiedzi), trwałej odpowiedzi, istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii a także trendem w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego oraz zmniejszenia dawki jednocześnie stosowanych GKS.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Również w populacji pacjentów z cGvHD zastosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiązało się z większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, w tym w zmodyfikowanej skali Lee, niższym ryzykiem progresji choroby, wydłużeniem przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii, a także poprawą jakości życia w skali EQ-5D-5L. Do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych, w trakcie stosowania ruksolitynibu, u pacjentów z GvHD należą małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia a do działań niehematologicznych - zakażenia cytomegalowirusem, posocznica i zakażenia dróg moczowych. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu jest relatywnie dobrze poznany, ponieważ lek ten od lat jest stosowany w leczeniu innych schorzeń, w tym czerwienicy prawdziwej czy włóknienia szpiku kostnego.

Skuteczność ruksolitynibu potwierdzają wyniki licznych badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ponadto, w porównaniu do niektórych komparatorów np. zabiegu fotoferezy pozaustrojowej (wymagającej udania się do specjalistycznego ośrodka, posiadającego odpowiedni sprzęt i wyszkoloną kadre), czy rysuksymabu podawanego w postaci infuzji, komfort terapii podnosi dogodna, doustna forma podania ruksolitynibu w tabletkach..

Biorąc pod uwagę korzyści kliniczne, refundacja ruksolitynibu w Polsce w populacji pacjentów z GvHD, pozwoli zaspokoić potrzebę tej grupy chorych na wysoce skuteczną, łatwą w stosowaniu terapię.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib, tabletki 5, 10, 15, 20 mg) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” [157].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [143], a także Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [146].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O);
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S);
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby);
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby);
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych;
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy;
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą;
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych;
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy;
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [143] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych i baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*;
- *European Medicines Agency (EMA)*;
- *Health Canada (HC)*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 10.03.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 10.03.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów (ang. *population*)**, którą stanowią pacjenci w wieku 12 lat i starsi z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” [157];
- **(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)**, którą stanowi podawanie ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®, tabletki), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [46] oraz proponowanym programem lekowym [157];

(C) komparatory/refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*), które obejmują podawanie najlepszej dostępnej terapii (ang. *Best available therapy*, BAT):

- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD): globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, etanerceptu lub infliksymabu;
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD): fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu;

(O) wyniki zdrowotne (ang. *outcomes*) - punkty końcowe istotne klinicznie, z zakresu:

- skuteczności klinicznej - odpowiedź na leczenie (np. całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, brak odpowiedzi), czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do niepowodzenia leczenia, czas do nawrotu lub progresji choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu, przeżycie całkowite – w tym czas do zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz czas do zgonu z przyczyn innych niż progresja choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu, zmiana nasilenia objawów choroby w obrębie poszczególnych narządów/organów, przejście aGvHD w postać przewlekłą GvHD (dotyczy badań dedykowanych aGvHD), redukcję dawki stosowanych jednocześnie leków immunosupresyjnych (głównie glikokortykosteroidów; GKS), konieczność zastosowania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych z powodu choroby, ocena zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HR-QoL);
- profilu bezpieczeństwa - rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem, poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych oraz wystąpienia zgonu;

(S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*), randomizowane i nierandomizowane badania, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ruksolitynibu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, obserwacyjne, uwzględniające ≥10 pacjentów) dedykowane wnioskowanej interwencji.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych dla ruksolitynibu do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim i polskim;
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi;
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci w wieku 12 lat lub starsi, z przewlekłą, lub ostrą GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie GKS; dopuszczono włączenie badań, w których była populacja mieszana (tj. chorzy z ostrą i przewlekłą GvHD, a wyniki były przedstawione łącznie);

- randomizowane badania kliniczne (w tym uwzględniające porównanie z komparatorami lub placebo), a także badania o niższej wiarygodności, w których uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów;
- w przypadku braku jakichkolwiek badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorami, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego (tj. przeprowadzenie przeszukania baz danych w celu znalezienia badań RCT dla komparatorów, opublikowanych w postaci pełnotekstowej, użytecznych do porównania pośredniego) lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań, w których ruksolitynib stosowano:
 - w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym lub jeśli nie przedstawiono informacji o dawkowaniu ruksolitynibu;
 - w populacji pacjentów z innymi schorzeniami niż GvHD;
 - w populacji pacjentów, co do których nie podano informacji o wcześniej stosowanych terapiach;
 - w populacji pediatrycznej <12 roku życia;
 - w skojarzeniu z interwencjami stanowiącymi komparatory lub terapie niezarejestrowane/niestosowane w Polsce;
- badań:
 - w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
 - oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową - opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych;
 - przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań przeglądowych (niebędących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu

dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej głównie w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*);
- amerykańskiej agencji FDA (ang. *Food and Drug Administration*);
- URPLWMIpB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych);
- *Health Canada*;
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*;
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły i streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań

przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTURA]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTURA]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (99%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności i ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por. tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- czasu obserwacji;
- protokołu dawkowania porównywanych leków;
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTMiT [143].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie

z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [143], [145]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii, takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy, by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [145].

Ocena wiarygodności badan jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [143] przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK, przyznając 1 punkt lub NIE, przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [158].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [143]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi w 2016 roku [143], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [156] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-

RCT). Każde z pytań zawiera pomocnicze podpunkty, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Spśród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [156].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brakuje negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska – w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska – w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [156].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozd. 14.13, Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej);
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej);
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. *compliance*).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
 - charakterystykę interwencji;
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych;
 - okres obserwacji;
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]);
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił badany punkt końcowy;
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (ang. *standard deviation*, SD) lub błędu standardowego (ang. *standard error*, SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości *p*. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat* – liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm* – liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości *p* [147].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości *p*.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego, (ang. *Hazard Ratio*, HR; o ile takie dane podano w publikacji referencyjnej) wraz z

podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; a także wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników planowano przeprowadzić (o ile to było możliwe) dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [150]-[154].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [151] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [153]-[155].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymującą substancję A i C.

Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywano dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

gdzie:

$E_{A/C}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C;

$E_{A/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B);

$E_{C/B}$ - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B);

$var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego efekty klinicznego porównywanych interwencji i oraz j .

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi) pod względem informacji z zakresu: etiologii, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [148].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *Population*) w stanie klinicznym, wskazanym we wniosku, stanowią pacjenci w wieku 12 lat i starsi z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)” [157].

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *Graft versus host disease*, GvHD) jest ciężkim powikłaniem immunologicznym po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cells transplantation*, alloHSCT). Limfocyty dawcy napotykając obce antygeny, inicjują ciąg mechanizmów molekularnych, w których pośredniczą cytokiny, chemokiny i inne mediatory cytotoksyczności komórkowej. GvHD pojawia się w momencie osłabienia odporności biorcy po przeszczepie, przy towarzyszącej niezgodności histologicznej i zachowanej funkcji odpornościowej komórek przeszczepu. Do klinicznych objawów GvHD zalicza się uszkodzenia skóry, błony śluzowej przewodu pokarmowego, wątroby i innych narządów [161].

W zależności od czasu po przeszczepie, w jakim ujawniły się objawy choroby wyróżnia się klasycznie:

- **ostrą GvHD** (ang. *acute graft versus host disease*; aGvHD) – ujawniającą się w ciągu 100 dni po alloHSCT, w której przebiegu występują objawy skórne, takie jak rumień, rumień grudkowo-plamkowy, pęcherze lub złuszczenie skóry oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego – biegunka, ból, niedrożność jelit lub żółtaczką;
- **przewlekłą GvHD** (ang. *chronic graft versus host disease*; cGvHD) - ujawniającą się po 100 dniach od alloHSCT; schorzenie to może być kontynuacją aGvHD lub progresją nieprawidłowej odnowy limfocytów, wykształconych z komórek macierzystych w organizmie biorcy i w tym przypadku objawy przypominają zaburzenia autoimmunologiczne. Do objawów cGvHD zalicza się zmiany skórne - twardzina skóry lub zmiany podobne do liszaja płaskiego, nieprawidłowa pigmentacja, zaburzenia przydatków; zmiany ze strony błon śluzowych - zapalenie błony śluzowej, kserostomia; suche zapalenie spojówek i twardówki. Oprócz nich występują również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak zespół złego wchłaniania, cholestaza oraz objawy ze strony innych narządów - zarostowe zapalenie oskrzelików, zapalenie powięzi czy zapalenie stawów [161], [162].

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



GvHD jest poważnym schorzeniem, a cGvHD stanowi najczęstszą przyczynę umieralności niezwiązanej ze wznową choroby podstawowej u pacjentów po przeszczepie allogenicznym komórek macierzystych [148].

Szacunki dotyczące częstości występowania aGvHD w stopniu II-IV różnią się znacznie i wskazują, że **schorzenie to ujawnia się u 26%-59% biorców alloHSCT** [187], [188], [189], [190].

Co ważne, częstość występowania aGvHD pozostaje stosunkowo wysoka pomimo profilaktyki dwoma lub więcej lekami immunosupresyjnymi. **Ponadto, około 50% do 60% pacjentów z aGvHD nie reaguje na leczenie pierwszego rzutu (głównie kortykosteroidy) [193], [194], [195], a podobny wskaźnik obserwuje się w przypadku obecnych terapii drugiej linii [192]. Z kolei wg danych *National Institutes of Health (NIH)* częstość występowania najcięższych kategorii aGvHD stopnia III-IV, wymagających drugiej lub kolejnych linii leczenia wynosi poniżej 10% [187].**

Częstość występowania cGvHD jest zróżnicowana w zależności od źródła, a powszechnie podawane szacunki wahają się od zaledwie 30% biorców alloSCT do nawet 70% biorców [196], [197].

Dane na temat zapadalności i chorobowości GvHD (w tym aGvHD i cGvHD) w Polsce są ograniczone. W latach 2006-2007 zebrano dane dotyczące procedur transplantacji komórek krwiotwórczych, koordynowanych i finansowanych przez Poltransplant w latach 2001-2007. Zbierane informacje dotyczyły między innymi częstości występowania choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. Do połowy 2008 roku zgromadzono dane dotyczące 599 przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej (alloSCT) od dawcy niespokrewnionego (pacjenci w wieku od 2 miesięcy do 57 lat). Do najczęstszych wskazań do przeszczepu należały białaczki, zespoły mielodysplastyczne czy anemia aplastyczna. Ogółem na 599 transplantacji, u 105 pacjentów wystąpiła GvHD (17,5%), spośród których u 65 osób (61,9%) była ona główną przyczyną zgonu. Zaobserwowano istotne podwyższenie ryzyka i skrócenie czasu przeżycia po przeszczepie u pacjentów, u których zdiagnozowano GvHD (bez względu na dopasowanie dawcy) [198].

Zgodnie z danymi uzyskanymi od ekspertów klinicznych, w Polsce liczba pacjentów w wieku ≥ 12 lat z aGvHD waha się w granicach od 50 do 400, natomiast z cGvHD od 100 do 500 chorych [148].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *Intervention*) stanowi stosowanie ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®, tabletki) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [46] oraz proponowanym programem lekowym [157].

Ruksolitynib jest selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych (JAK), JAK1 i JAK2 (dla enzymów JAK1 i JAK2 wartość IC50 wynosi odpowiednio 3,3 nM oraz 2,8 nM). Kinazy te są mediatorami przesyłania sygnału dla szeregu cytokin i czynników wzrostu, odgrywających ważną rolę w procesie hemopozy i

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



funkcjonowaniu układu immunologicznego. Szlaki sygnałowe JAK-STAT odgrywają rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD [46].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jakavi® [46] oraz proponowanym programem lekowym [157], leczenie wnioskowaną interwencją powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® należy wykonać pełne badanie morfologii krwi z rozmazem krwinek białych. Takie badanie należy wykonywać co 2-4 tygodnie do czasu ustabilizowania dawki produktu leczniczego Jakavi®, a następnie w zależności od wskazań klinicznych.

Dawkowanie w GvHD

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Jakavi® w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Produkt leczniczy Jakavi® można dodać do nieprzerwanego leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitors*, CNI) [46].

Dawki można modyfikować w oparciu o skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku [46].

Zmniejszenie dawki i czasowe przerwanie leczenia mogą być konieczne u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej po standardowym leczeniu wspomagającym, obejmującym czynniki wzrostu, leczenie przeciwnieinfekcyjne i przetoczenia. Zaleca się zmniejszenie dawki o jeden poziom (z 10 mg dwa razy na dobę do 5 mg dwa razy na dobę lub z 5 mg dwa razy na dobę do 5 mg raz na dobę). U pacjentów nietolerujących produktu leczniczego Jakavi® w dawce 5 mg raz na dobę należy przerwać leczenie [46]. Szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej [46].

Parametr laboratoryjny	Zalecenia dotyczące dawkowania
Liczba płytek krwi <math>< 20\ 000/\text{mm}^3</math>	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Jeśli liczba płytek krwi wyniesie $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$ w ciągu siedmiu dni, dawkę można zwiększyć do dawki początkowej, w innym przypadku utrzymać zmniejszoną dawkę.
Liczba płytek krwi <math>< 15\ 000/\text{mm}^3</math>	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie $\geq 20\ 000/\text{mm}^3$, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Bezwzględna liczba obojętnochłonnych (ANC) $\geq 500/\text{mm}^3$ do $< 750/\text{mm}^3$	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Jakavi® o jeden poziom. Wznowić podawanie od dawki początkowej, jeśli ANC $> 1\ 000/\text{mm}^3$.
Bezwzględna liczba obojętnochłonnych $< 500/\text{mm}^3$	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do czasu, gdy ANC wyniesie $> 500/\text{mm}^3$, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom. Jeśli ANC $> 1\ 000/\text{mm}^3$, podawanie można wznowić od dawki początkowej.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Parametr laboratoryjny	Zalecenia dotyczące dawkowania
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej niespowodowane przez GvHD (bez GvHD w wątrobie)	>3,0 do 5,0 x górna granica normy (GGN): Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi® od dawki zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości $\leq 3,0$ x GGN.
	>5,0 do 10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® na okres do 14 dni, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0$ x GGN. Jeśli bilirubina całkowita $\leq 3,0$ x GGN podawanie można wznowić od aktualnie stosowanej dawki. Jeśli nie osiągnięto wartości $\leq 3,0$ x GGN po 14 dniach, wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
	>10,0 x GGN: Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Jakavi® do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0$ x GGN, następnie wznowić podawanie od dawki zredukowanej o jeden poziom.
Zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej spowodowanej przez GvHD (GvHD w wątrobie)	>3,0 x GGN: Kontynuować podawanie produktu leczniczego Jakavi® w dawce zredukowanej o jeden poziom, do osiągnięcia wartości bilirubiny całkowitej $\leq 3,0$ x GGN.

ANC – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów); GGN – górna granica normy.

Ponadto w ChPL Jakavi® [46] przedstawiono szczegóły dostosowywania dawkowania ruksolitynibu w następujących sytuacjach:

- podczas jednoczesnego przyjmowania silnych inhibitorów CYP3A4 lub podwójnych inhibitorów CYP2C9/3A4;
- w szczególnych subpopulacjach pacjentów.

Przerwanie leczenia

W przypadku GvHD można rozważyć zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi® u pacjentów z odpowiedzią na leczenie i po przerwaniu stosowania kortykosteroidów. Zaleca się zmniejszanie dawki produktu leczniczego Jakavi® o 50% co dwa miesiące. Jeśli przedmiotowe i podmiotowe objawy GvHD wystąpią ponownie w trakcie lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Jakavi®, należy rozważyć ponowne zwiększenie dawki [46].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Jakavi® przyjmuje się doustnie, z jedzeniem lub bez. W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, ale zażyć kolejną przepisaną dawkę leku [46].

(C) Komparatory (ang. *Comparison*) – technologie opcjonalne, obejmują podawanie najlepszej dostępnej terapii (ang. *Best available therapy*, BAT):

- w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD): globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, etanerceptu lub infliksymabu;
- w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD): fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu.

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej [164], [165], [166] wskazują, że dobór leków u pacjentów z aGvHD czy cGvHD po niepowodzeniu GKS, powinien być przeprowadzony indywidualnie, a sposoby postępowania mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi ośrodkami klinicznymi. Wymieniane są liczne opcje możliwe do zastosowania (w tym: fotofereza pozaustrojowa, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksumab, infliksymab, etanercept, adalimumab, mezenchymalne komórki macierzyste, przeszczep flory jelitowej, imatynib, ibrutynib, sirolimus, ewerolimus, pentostatyna), przy czym wytyczne nie preferują szczególnie w tym zakresie żadnej z opcji - zatem można uznać, że należy zastosować najlepszą dostępną terapię (ang. *best available therapy*, BAT).

Terapie stosowane w praktyce w leczeniu GvHD w Polsce

Z uwagi na szerokie spektrum terapii potencjalnie możliwych do zastosowania w GvHD po niepowodzeniu leczenia GKS, zwrócono się do 7 ekspertów, z różnych wiodących ośrodków hematologicznych/transplantologicznych, w celu ustalenia, które z opcji są stosowane w praktyce klinicznej w Polsce we wnioskowanych wskazaniach [148].

Do opcji stosowanych w leczeniu aGvHD, które rozpatrzono jako potencjalne komparatory dla ruksolitynibu, najczęściej wymienianych przez ekspertów¹ należały:

- globulina antytymocytarna (71% ekspertów, średnio u 20% pacjentów);
- fotofereza pozaustrojowa (100% ekspertów, średnio u 29% pacjentów);
- mykofenolan mofetylu (100% ekspertów, średnio u 42% pacjentów);
- etanercept (71% ekspertów, średnio u 6% pacjentów);
- mezenchymalne komórki macierzyste (29% ekspertów, średnio u 0% pacjentów);
- metotreksat (43% ekspertów, średnio u 1% pacjentów);
- sirolimus (57% ekspertów, średnio u 4% pacjentów);
- infliksymab (43% ekspertów, średnio u 2% pacjentów);
- przeszczep flory jelitowej (29% ekspertów, średnio u 5% pacjentów) [148].

Pozostałe opcje terapeutyczne zostały wskazane przez pojedynczych ekspertów, u znikomego odsetka pacjentów, zatem zostały wykluczone z grona komparatorów dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z aGvHD. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, wskazanych przez co najmniej dwóch ekspertów, z grona komparatorów wykluczono ponadto:

- mezenchymalne komórki macierzyste – opcję tę wskazało co prawda dwóch ekspertów, którzy zaznaczyli, że jest to terapia trudno dostępna i bardzo rzadko stosowana, jedynie w pojedynczych ośrodkach (odsetek pacjentów korzystających z tej terapii został określony jako 0%);
- przeszczep flory jelitowej - opcję tę wskazało co prawda dwóch ekspertów, przy czym zgodnie z wynikami ankiet jest to opcja stosowana w specyficznej subpopulacji pacjentów z aGvHD, tj. z jelitowym GvHD.

¹ Opcja wskazana przez co najmniej 2 ekspertów.

Zatem jako najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z aGvHD uznano następujące terapie stosowane w Polsce w ramach BAT: globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab.

Do opcji stosowanych w leczeniu cGvHD, które rozpatrzono jako potencjalne komparatory dla ruksolitynibu, najczęściej wymienianych przez ekspertów² należały:

- fotofereza pozaustrojowa (100% ekspertów, średnio u 48% pacjentów);
- mykofenolan mofetylu (86% ekspertów, średnio u 25% pacjentów);
- metotreksat (86% ekspertów, średnio u 9% pacjentów);
- rytuksymab (100% ekspertów, średnio u 7% pacjentów);
- mezenchymalne komórki macierzyste (29% ekspertów, średnio u 0% pacjentów);
- ewerolimus (43% ekspertów, średnio u 0% pacjentów);
- sirolimus (71% ekspertów, średnio u 8% pacjentów);
- imatynib (86% ekspertów, średnio u 5% pacjentów);
- ibrutynib (57% ekspertów, średnio u 4% pacjentów);
- cyklosporyna/takrolimus (29% ekspertów, średnio u 5% pacjentów) [148].

Pozostałe opcje terapeutyczne zostały wskazane przez pojedynczych ekspertów, u znikomego odsetka pacjentów, zatem zostały wykluczone z grona komparatorów dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z cGvHD. Spośród wymienionych opcji terapeutycznych, wskazanych przez co najmniej dwóch ekspertów, z grona komparatorów wykluczono ponadto:

- mezenchymalne komórki macierzyste – opcję tę wskazało co prawda dwóch ekspertów, którzy zaznaczyli, że jest to terapia trudno dostępna i bardzo rzadko stosowana, jedynie w pojedynczych ośrodkach (odsetek pacjentów korzystających z tej terapii został określony jako 0%);
- cyklosporynę/takrolimus - opcję tę wskazało co prawda dwóch ekspertów, przy czym zgodnie z wynikami ankiet jest to opcja stosowana u pacjentów, którzy wcześniej jej nie stosowali – wynika to z faktu, że zgodnie z danymi literaturowymi, cyklosporyna jest zazwyczaj stosowana na wcześniejszych etapach leczenia, tj. w ramach profilaktyki, w celu zapobiegania GvHD [162]; ponadto zgodnie z ChPL Jakavi® [46], ruksolitynib można dodać do nieprzerwanego leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny – a do inhibitorów kalcyneuryny należy m.in. takrolimus.

Zatem jako najodpowiedniejsze komparatory dla ruksolitynibu w populacji pacjentów z cGvHD uznano następujące terapie stosowane w Polsce w ramach BAT: fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.

² Opcja wskazana przez co najmniej 2 ekspertów.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla ruksolitynibu (stan na maj 2022) [158], [148].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Mykofenolan mofetylu	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – kwas mykofenolowy i jego pochodne	209,24	232,84	108,46	ryczałt
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg		107,68	124,20	77,47	ryczałt
	CellCept, tabl., 500 mg		107,68	124,20	77,47	ryczałt
	Mycofit, kaps. twarde, 250 mg		63,18	77,47	77,47	ryczałt
	Mycofit, tabl. powl., 500 mg		63,18	77,47	77,47	ryczałt
	Mycophenolate mofetil Sandoz 250 mg kapsułki twarde, kaps. twarde, 250 mg		62,64	76,90	76,90	ryczałt
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 500 mg		70,20	84,84	77,47	ryczałt
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg		66,80	81,27	77,47	ryczałt
Myfenax, tabl. powl., 500 mg	66,80	81,27	77,47	ryczałt		
Metotrekast*	Załącznik C.41 – katalog chemioterapii					
Fotofereza pozaustrojowa	Najprawdopodobniej finansowana w ramach realizacji zadania „Leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) odpornej na sterydoterapię metodą fotoferezy”					
Sirolimus	Rapamune, tabl. draż., 1 mg	135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - sirolimus	456,40	503,70	503,70	ryczałt
	Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml		912,82	994,92	994,92	ryczałt
Ewerolimus	Certican tabletki, tabl., 0.25 mg	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne - ewerolimus	391,17	433,88	433,88	ryczałt
	Certican tabletki, tabl., 0.5 mg		811,08	885,42	885,42	
	Certican tabletki, tabl., 0.75 mg		1222,67	1328,24	1328,13	

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać)	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Etanercept	Istnieje jednak możliwość, żeby pacjent otrzymywał wszystkie potrzebne mu leki w ramach hospitalizacji, np. w ramach świadczeń z katalogu świadczeń odrębnych: <ul style="list-style-type: none"> 5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu); 5.52.01.0001460 - Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001461 - Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu; 5.52.01.0001006 - Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu); bądź w ramach rozliczenia za zgodą płatnika, podczas leczenia szpitalnego.					
Inflixymab						
Imatynib						
Ibrutynib						
Globulina antytymocytarna						
Rytuksymab		Finansowanie w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowej				

*we wskazaniu choroby nowotworowe, w tym nowotwory złośliwe szpiku kostnego.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *Outcomes*):

a) w zakresie skuteczności klinicznej:

- odpowiedź na leczenie (np. całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź, częściowa odpowiedź, stabilizacja choroby, brak odpowiedzi);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- czas do niepowodzenia leczenia;
- czas do nawrotu lub progresji choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu;
- przeżycie całkowite – w tym czas do zgonu z jakichkolwiek przyczyn oraz czas do zgonu z przyczyn innych niż progresja choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania przeszczepu;
- przeżycie wolne od niepowodzenia terapii;
- zmiana nasilenia objawów choroby w obrębie poszczególnych narządów/organów;
- przejście aGvHD w postać przewlekłą GvHD (dotyczy badań dedykowanych aGvHD);
- redukcję dawki stosowanych jednocześnie leków immunosupresyjnych (głównie glikokortykosteroidów);
- konieczność zastosowania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych z powodu choroby;
- ocenę zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HR-QoL);

b) w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:

- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), o dużym natężeniu (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zgonu.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA, rozdział 14.1.3). Wyniki zidentyfikowanych:

- badań randomizowanych REACH2 [1]-[12] i REACH3 [13]-[20], przedstawiono w rozdziale 5;
- badań o niższej wiarygodności (nierandomizowanych) przedstawiono w rozdziale 6;
- referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7;
- pozostałych opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych i analiz zbiorczych) przedstawiono w rozdziale 8.

Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania [badania] wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci w wieku ≥ 12 lat, z ostrą, sterydooporną GvHD	Ruksolitynib 10 mg/2x dobę vs najlepsza dostępna terapia (BAT) tj. globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste zębę, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, etanercept lub infliksymab	bezpośrednie	Badanie REACH2 [1]-[12]
Pacjenci w wieku ≥ 12 lat, z przewlekłą, sterydooporną GvHD	Ruksolitynib 10 mg/2x dobę vs najlepsza dostępna terapia (BAT) tj. fotofereza pozaustrojowa, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib, ibrutynib	bezpośrednie	Badanie REACH3 [13]-[20]
Badania o niższej wiarygodności			

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi		Ruksolitynib W badaniu Linn i wsp. 2020 [33] dodatkowo analiza w podgrupach pacjentów stosujących ibrutynib i imatynib	-	Bousiou i wsp. 2020 [24]; Ferreira i wsp. 2021, 2020 [29]-[30]; Linn i wsp. 2020 [33]; Hari i wsp., 2020 [34]; Abedin i wsp. 2019 [37]; White i wsp. 2021 [23], 2020 [22]; Wang i wsp. 2021 [38]
Pacjenci z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (lub zespołem nakładania)		Ruksolitynib	-	Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]; Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32]; Assouan i wsp. 2018 [21]; Ilhan i wsp. 2020 [27]; Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]; Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36]
Populacja	Źródło	Interwencja		Rodzaj badania/publikacji
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjenci leczeni ruksolitynibem, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, w tym GvHD	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Ruksolitynib		ChPL Jakavi® [46] Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Jakavi® [47]
Pacjenci leczeni ruksolitynibem, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, w tym GvHD	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	Ruksolitynib		Ulotka dla pacjentów dołączona do produktu leczniczego Jakafi® [48]
Pacjenci leczeni ruksolitynibem, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, w tym GvHD	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	Ruksolitynib		Zestawienie raportów dotyczących działań niepożądanych zgłaszanych do Lareb i WHO [49]
Pacjenci leczeni ruksolitynibem w różnych wskazaniach	<i>World Health Organization (WHO)</i>	Ruksolitynib		Sygnaly dotyczące przypadków występowania neuropatii obwodowej w czasie stosowania ruksolitynibu, publikowane przez WHO [50]
Przeglądy systematyczne z meta-analizą				
Dorośli pacjenci z przewlekłą lub ostrą sterydooporną GvHD		Ruksolitynib		Hui i wsp. 2020 [41]; Ali i wsp. 2020 [42]
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
Pacjenci z przewlekłą lub ostrą, sterydooporną GvHD		Ruksolitynib i inne terapie		Shapiro i wsp. 2020 [43]
Pacjenci z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną GvHD		Ruksolitynib i inne terapie		Fatoum i wsp. 2021 [44]
Pacjenci z przewlekłą lub ostrą GvHD		Ruksolitynib		Saleh i wsp. 2019 [45]
Badania nieopublikowane/w toku				

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci ze sterydooporną ostrą lub przewlekłą GvHD	www.clinicaltrials.gov , https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Ruksolitynib 10 mg/2x dobę		NCT03616184 [39]; NCT04629833 (IDUNN) [40]

BAT (ang. *best available therapy*) – najlepsza dostępna terapia; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA - Europejska Agencja ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*); EPAR – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. *European Public Assessment Report*); FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*); GvHD (ang. *graft versus host disease*) – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA NIEWYSTARCZAJĄCA ODPOWIEDŹ NA LECZENIE KORTYKOSTEROIDAMI

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) względem stosowania komparatorów, w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie GKS lub innymi rodzajami leczenia układowego. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z badań o najwyższej wiarygodności:

- randomizowanego badania klinicznego o akronimie REACH2 [1]-[12], uwzględniającego porównanie ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT; tj. globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, mezenchymalnych komórek macierzystych zrębu, niskich dawek metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, ewerolimusu lub sirolimusu, etanerceptu lub infliksymabu), w populacji pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD);
- randomizowanego badania klinicznego o akronimie REACH3 [13]-[20], uwzględniającego porównanie ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT; tj. fotoferezy pozaustrojowej, niskich dawek metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, ewerolimusu lub sirolimusu, infliksymabu, rytuksymabu, pentostatyny, imatynibu, ibrutynibu) w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD).

Szczegółową charakterystykę:

- powyższych badań pierwotnych (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.4;
- ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.9;
- wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach opisano w rozdziale 14.12.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII, W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano otwarte, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne o akronimie REACH2 [1]-[12] przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu z BAT (ang. *best available therapy*; najlepszą dostępną terapią). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny dawca, dowolny typ komórek), ze sterydooporną, ostrą GvHD, o stopniu nasilenia II-IV [1], [5].

Chorobę sterydooporną definiowano jako progresję choroby na podstawie oceny organów po co najmniej 3 dniach stosowania wysokich dawek systemowych GKS, z lub bez inhibitorów kalcyneuryny; brak odpowiedzi (brak częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie) po 7 dniach lub niepowodzenie leczenia w czasie obniżania dawek stosowanych GKS (zwiększenie dawki metyloprednizolonu do ≥ 2 mg na kg masy ciała na dobę [lub ekwiwalent $\geq 2,5$ mg/kg na dobę prednizonu] lub niemożność zmniejszenia dawki metyloprednizolonu do $< 0,5$ mg/kg na dzień [lub ekwiwalentu $< 0,6$ mg/kg na dzień prednizonu] przez co najmniej 7 dni [1].

W badaniu REACH2 [1]-[12] pacjentów zrandomizowano do 2 grup:

- grupy badanej, stosującej ruksolitynib w dawce 10 mg/2xdobę (po 56 dniach, u pacjentów z odpowiedzią na leczenie dawka mogła być obniżana), N=154;
- grupy kontrolnej, stosującej BAT wybranej przez badacza spośród następujących opcji: globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste zrębu, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, etanercept lub infliksymab; w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym/zalecanym przez producenta/wytyczne instytucjonalne; N=155.

Jednocześnie pacjenci mogli stosować inhibitorów kalcyneuryny i GKS oraz standardową terapię wspomagającą. Przejście z terapii kontrolnej na terapię ruksolitynibem było dozwolone, jeśli u pacjentów nie wystąpiła odpowiedź w 28. dniu lub jeśli później nastąpiła utrata odpowiedzi i otrzymywali oni dodatkową terapię ogólnoustrojową i nie mieli objawów przewlekłej GvHD [1].

Okres leczenia w badaniu wynosił do 24 tygodni, a okres obserwacji - do 24 miesięcy po randomizacji; bezpieczeństwo oceniano do 30 dni po ostatniej dawce przydzielonej terapii [1].

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Podsumowanie metodyki badania o akronimie REACH2 [1]-[12].

Opis metodyki badania	REACH2 [1]-[12]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wielośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (przewaga ruksolitynibu nad komparatorem).
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny dawca, dowolny typ komórek), ze sterydooporną, ostrą GvHD stopnia nasilenia II-IV, która wymagała zastosowania terapii ogólnoustrojowej (systemowej).
Grupa badana	Ruksolitynib w dawce początkowej 10 mg/2x dobę, doustnie (dawka mogła być obniżona u pacjentów z odpowiedzią na leczenie lub z działaniami niepożądanymi), N=154.
Grupa kontrolna	Najlepsza dostępna terapia (BAT) wybrana przez badacza (tj. globulina antytymocytarna, fotofereza pozaustrojowa, mezenchymalne komórki macierzyste zrębu, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, etanercept lub infliksymab), N=155.
Okres leczenia/obserwacji	- okres leczenia – do 24 tygodni; - okres obserwacji - do 24 miesięcy po randomizacji; - wizyta na potrzeby oceny bezpieczeństwa – 30 dni po ostatniej dawce przydzielonej terapii.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii (ORR ; ang. <i>overall response rate</i>) - definiowany jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź w porównaniu z wyjściową oceną zaawansowania narządowego choroby bez zastosowania dodatkowej terapii systemowej w ostrej GvHD.
	Kluczowy dodatkowy punkt końcowy Trwała odpowiedź na leczenie w 56 dniu - definiowana jako odsetek pacjentów w każdej leczonej grupie, u których odpowiedź w 28. dniu utrzymywała się w 56. dniu.
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie/utrata odpowiedzi na leczenie - czas od pierwszej odpowiedzi do progresji ostrej GvHD lub dodania nowej terapii systemowej ostrej GvHD; ryzykiem konkurencyjnym był początek przewlekłej GvHD lub zgon bez progresji ostrej GvHD.
	Najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie - odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią w dowolnym momencie do dnia 28 włącznie i przed rozpoczęciem dodatkowej terapii systemowej ostrej GvHD.
	Przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS ; ang. <i>failure-free survival</i>) - czas od randomizacji do nawrotu lub progresji choroby hematologicznej, zgonu niezwiązanego z nawrotem lub dodania nowej terapii systemowej ostrej GvHD; ryzykiem konkurencyjnym był początek przewlekłej GvHD.
	Przeżycie całkowite (OS ; ang. <i>overall survival</i>) - czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.
	Skumulowane zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) - całkowita i tygodniowa skumulowana dawka steroidu dla każdego pacjenta do dnia 56. lub przerwania przydzielonego leczenia.
Oceniane punkty końcowe	Skumulowana częstość: - zgonów niezwiązanych z nawrotem choroby – czas od randomizacji do zgonu bez nawrotu lub progresji choroby hematologicznej; konkurującym wydarzeniem był nawrót lub progresja choroby hematologicznej; - nawrotu lub progresji nowotworu - czas od randomizacji do nawrotu lub progresji raka hematologicznego; współzawodniczącym ryzykiem był zgon bez nawrotu.
	Profil bezpieczeństwa Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie częstotliwości, czasu trwania i nasilenia zdarzeń niepożądanych, w tym wystąpienia jakiegokolwiek infekcji lub drugiego raka pierwotnego, za pomocą rutynowego badania fizykalnego i oceny laboratoryjnej. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 4.03.
Zastosowane w referencji metody statystyczne	Docelowa grupa 308 pacjentów poddawanych randomizacji zapewniała w badaniu 90% moc do przetestowania pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź w 28. dniu) i około 90% mocy do przetestowania drugorzędowego punktu końcowego (trwała odpowiedź utrzymująca się w 56. dniu). W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego wyniki podsumowano według grup leczenia przy użyciu statystyki opisowej z dwustronnym dokładnym dwumianowym przedziałem ufności 95%. Test

Opis metodyki badania	REACH2 [1]-[12]
	<p>chi-kwadrat Cochrane-Mantel-Haenszel, ze stratyfikacją (wg stopnia ostrej GvHD tj. II vs. III vs. IV), zastosowano do porównania punktów końcowych między dwiema grupami leczenia przy dwustronnym poziomie istotności 5%.</p> <p>Do kontrolowania ogólnego błędu typu I zastosowano hierarchiczną strategię testowania, w której trwała odpowiedź w dniu 56 była formalnie testowana i interpretowana tylko wtedy, gdy podstawowa analiza odpowiedzi w dniu 28 była istotna. Rodzinny poziom alfa był kontrolowany na poziomie 0,025 ogólnie dla dwóch porównań (pierwszorzędowe i kluczowe drugorzędowe punkty końcowe). W szczególności, badanie osiągnęłoby cel skuteczności, gdyby pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi w dniu 28 wykazywał znaczący efekt leczenia przy jednostronnym poziomie alfa 0,025 (zgłaszany przy dwustronnym poziomie alfa 0,05).</p>
<p>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</p>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>safety analysis set</i>), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (odpowiada definicji mITT).</p> <p>Pacjentów z brakującymi ocenami, które uniemożliwiałyby ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, uznawano za niereagujących na leczenie w tym ramieniu leczenia. Obejmuje to ocenę odpowiedzi dla ostrej GvHD na początku badania oraz w 28. i 56. dniu. Pacjenci, którzy przerwali randomizowane leczenie przed zakończeniem wizyty 28. dnia, byli uznawani za niereagujących na leczenie w tym ramieniu leczenia.</p>

Charakterystyka wyjściowa grupy badanej leczonej ruksolitynibem i grupy kontrolnej, stosującej BAT była ogólnie porównywalna pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby. Łącznie 104 pacjentów (34%) miało ostrą GvHD stopnia II, 136 (44%) miało chorobę stopnia III, a 62 (20%) miało chorobę stopnia IV; rozkład pacjentów w zależności stopnia nasilenia GvHD był podobny w obu leczonych grupach (5 pacjentów [2%] miało chorobę stopnia 0, a 2 [1%] miało chorobę stopnia I; ci pacjenci zostali błędnie poddani randomizacji i zostali oznaczeni jako wykazujący odstępstwo od protokołu). Mediana wieku pacjentów wyniosła 54 lata (zakres: 12-73 lat), 9 pacjentów było nastolatkami, a 59% pacjentów stanowili mężczyźni [1].

Najczęstszą początkową terapią kontrolną była fotofereza pozaustrojowa, którą otrzymało 41 ze 150 pacjentów (27%). Spośród 155 pacjentów, którzy zostali przydzieleni do grupy kontrolnej, 49 (32%) przeszło na ruksolitynib w 28 dniu lub później. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,04 miesiąca (zakres: 0,03-24,02) wśród pacjentów z grupy ruksolitynibu oraz 3,58 miesiąca (zakres: 0,03-23,62) wśród osób z grupy kontrolnej w momencie odcięcia zbierania danych 25 lipca 2019 r. Spośród wszystkich zrandomizowanych pacjentów w grupie badanej, 111 (72,1%) przerwało stosowanie ruksolitynibu, a w grupie kontrolnej 132 (85,2%) przerwało stosowanie przypisanej terapii [1]. Przyczyny przerwania obejmowały: brak skuteczności (ruksolitynib: 20,8% vs BAT: 43,9%; zdarzenie niepożądane (16,9% vs 3,2%) i zgon (16,2% vs 14,2%) [8].

Wyniki badania REACH2 opisano przede wszystkim na podstawie pełnotekstowej publikacji [1] i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [2]-[9] oraz rejestrów badań klinicznych [11], [12].

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu REACH2 [1]-[12] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT; w badaniu populacja określona jako FAS, tj. *full analysis set*), tj.: 154 pacjentów w grupie badanej leczonej ruksolitynibem i 155 pacjentów z grupy kontrolnej, stosującej najlepszą dostępną terapię (BAT) [1].

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w 28 dniu terapii – główny punkt końcowy

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii (ORR; ang. *overall response rate*) definiowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź w porównaniu z wyjściową oceną zaawansowania narządowego choroby bez zastosowania dodatkowej terapii systemowej w ostrej GvHD [1].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii – główny punkt końcowy [1], [3], [4], [6], [7], [8], [9], [12].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	OR [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1], [3], [4], [6], [7], [8], [9], [11]	96 (62,3%)	61 (39,4%)	OR=2,64 [1,65; 4,22] RB=1,58 [1,26; 2,01]	<0,001^ <0,05*	5 [3; 9]

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej, obliczone testem Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie ruksolitynibu zamiast BAT spowoduje, że 1 pacjent na 5 chorych uzyska odpowiedź na leczenie w czasie 28 dni terapii.

Pozostałe punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie

Tabela 6. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – rodzaj odpowiedzi na leczenie [1], [7], [8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie						
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1], [7], [8]	53 (34,4%)	30 (19,4%)	RB=1,78 [1,21; 2,62]	<0,05	7 [5; 20]
Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1], [7]	43 (27,9%)	31 (20,0%)	RB=1,40 [0,94; 2,09]	>0,05	-
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie						
Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie, n (%)	[1]	7 (4,5%)	10 (6,5%)	RR=0,70 [0,28; 1,74]	>0,05	-
Pacjenci z mieszaną odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1]	10 (6,5%)	17 (11,0%)	RR=0,59 [0,28; 1,23]	>0,05	-
Pacjenci z progresją choroby, n (%)	[1]	4 (2,6%)	13 (8,4%)	RR=0,31 [0,11; 0,88]	<0,05	NNT=18 [9; 130]
Inne kategoria, n (%) §	[1]	1 (0,6%)	7 (4,5%)	RB=0,14 [0,02; 0,88]	<0,05	NNT=26 [12; 240]
Brak danych #	[1]	36 (23,4%)	47 (30,3%)	RR=0,77 [0,53; 1,11]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; #obejmuje pacjentów którzy zmarli, wcześniej przerwali leczenie lub opuścili wizyty kontrolne; §pacjenci z dodatkowymi terapiami systemowymi wraz z całkowitą/częściową odpowiedzią na leczenie według oceny badacza.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (NNT=7) oraz istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji choroby (NNT=18) czy uzyskaniem innej kategorii braku odpowiedzi na leczenie (NNT=26) w 28 dniu terapii.**

Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy ruksolitynibem a grupą kontrolną w zakresie częstości uzyskania:

- częściowej odpowiedzi na leczenie;
- braku odpowiedzi na leczenie i mieszanej odpowiedzi na leczenie

w 28 dniu terapii.

Tabela 7. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w podgrupach pacjentów [1], [9]#.

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o II stopniu nasilenia, n/N (%)	[1], [9]	40/53 (75%)	27/53 (51%)	OR=2,96 [1,30; 6,76] RB=1,48 [1,10; 2,05]	<0,05*	5 [3; 17]
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o II stopniu nasilenia, n/N (%)	[1]	27/53 (50,9%)	14/53 (26,4%)	RB=1,93 [1,17; 3,28]	<0,05*	5 [3; 17]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o III stopniu nasilenia, n/N (%)	[1]	40/71 (56%)	27/72 (38%)	RB=1,50 [1,05; 2,18]	<0,05*	6 [3; 42]
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o III stopniu nasilenia, n/N (%)	[1]	20/71 (28,2%)	12/72 (16,7%)	RB=1,69 [0,91; 3,19]	>0,05*	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o IV stopniu nasilenia, n/N (%)	[1]	16/30 (53%)	7/30 (23%)	OR=3,76 [1,24; 11,38] RB=2,29 [1,15; 4,82]	<0,05^ <0,05*	4 [2; 19]
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie spośród osób z ostrą GvHD o IV stopniu nasilenia, n/N (%)	[1]	6/30 (20,0%)	4/30 (13,3%)	RB=1,50 [0,50; 4,58]	>0,05*	-
Pacjenci z zajęciem skóry, (%)	[9]	72,0%	47,3%	OR=2,99 [1,55; 5,79]	<0,05^	-
Pacjenci, u których wyjściowo nie było odpowiedzi po 7 dniach stosowania GKS w wysokich dawkach, (%)	[9]	56,9%	38,1%	OR=2,04 [1,00; 4,16]	>0,05	-
Pacjenci oporni na GKS z progresją GvHD po ≥3 dniach stosowania GKS w wysokich dawkach, (%)	[9]	68,6%	32,6%	OR=5,04 [1,85; 13,75]	<0,05^	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od wieku, n/N (%)						

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
12-<18 lat	[9]	4/5 (80,0%)	3/4 (75,0%)	RB=1,07 [0,46; 2,81]	>0,05*	-
18-65 lat	[9]	83/128 (64,8%)	48/126 (38,1%)	OR=3,12 [1,84; 5,30] RB=1,70 [1,33; 2,22]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 7]
>65 lat	[9]	9/21 (42,9%)	10/25 (40,0%)	OR=0,99 [0,28; 3,45] RB=1,07 [0,53; 2,12]	>0,05^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od płci, n/N (%)						
Żeńska	[9]	39/62 (62,9%)	25/64 (39,1%)	OR=2,57 [1,25; 5,28] RB=1,61 [1,13; 2,34]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 16]
Męska	[9]	57/92 (62,0%)	36/91 (39,6%)	OR=2,85 [1,53; 5,38] RB=1,57 [1,17; 2,13]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 13]
Odpowiedź na leczenie w zależności od rasy, n/N (%)						
Azjatycka	[9]	14/19 (73,7%)	16/29 (55,2%)	OR=2,39 [0,65; 8,84] RB=1,34 [0,85; 2,08]	>0,05^ >0,05*	-
Biała	[9]	70/111 (63,1%)	33/102 (32,4%)	OR=3,55 [2,00; 6,32] RB=1,95 [1,44; 2,70]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 6]
Inna	[9]	4/8 (50,0%)	2/4 (50,0%)	OR=2,00 [0,11; 35,81] RB=1,00 [0,34; 3,75]	>0,05^ >0,05*	-
Nieznana	[9]	8/16 (50,0%)	10/19 (52,6%)	OR=0,81 [0,20; 3,28] RR=0,95 [0,48; 1,81]	>0,05^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszej terapii ostrej GvHD, n/N (%)						
GKS+inhibitory kalcyneuryny	[9]	48/77 (62,3%)	31/76 (40,8%)	OR=2,41 [1,24; 4,68] RB=1,53 [1,12; 2,13]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 18]
GKS+inhibitory kalcyneuryny +inna terapia ogólnoustrojowa	[9]	37/56 (66,1%)	19/49 (38,8%)	OR=3,20 [1,41; 7,26] RB=1,70 [1,17; 2,59]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 13]
GKS+inna terapia ogólnoustrojowa	[9]	6/9 (66,7%)	5/12 (41,7%)	OR=3,58 [0,43; 29,95] RB=1,60 [0,70; 3,75]	>0,05^ >0,05*	-
Tylko GKS	[9]	5/12 (41,7%)	6/18 (33,3%)	OR=1,55 [0,31; 7,71] RB=1,25 [0,48; 3,09]	>0,05^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od terapii kondycjonującej, n/N (%)						

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Mieloablacyjna	[9]	47/85 (55,3%)	24/65 (36,9%)	OR=2,45 [1,22; 4,91] RB=1,50 [1,05; 2,20]	<0,05^ <0,05*	6 [3; 46]
Niemieloablacyjna	[9]	22/31 (71,0%)	17/41 (41,5%)	OR=3,36 [1,25; 9,00] RB=1,71 [1,12; 2,67]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 17]
O zredukowanej intensywności	[9]	27/38 (71,1%)	20/49 (40,8%)	OR=3,15 [1,27; 7,77] RB=1,74 [1,18; 2,62]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 11]
Odpowiedź na leczenie w zależności od dopasowania dawcy, n/N (%)						
Niespokrewniony i dopasowany	[9]	40/65 (61,5%)	25/62 (40,3%)	OR=2,41 [1,17; 4,98] RB=1,53 [1,08; 2,21]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 27]
Niespokrewniony i niedopasowany	[9]	27/38 (71,1%)	16/36 (44,4%)	OR=3,19 [1,20; 8,47] RB=1,60 [1,07; 2,50]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 26]
Spokrewniony i dopasowany	[9]	16/27 (59,3%)	7/29 (24,1%)	OR=5,09 [1,45; 17,84] RB=2,46 [1,25; 5,12]	<0,05^ <0,05*	3 [2; 11]
Spokrewniony i niedopasowany	[9]	11/21 (52,4%)	11/21 (52,4%)	OR=1,10 [0,31; 3,86] RB=1,00 [0,55; 1,81]	>0,05^ >0,05*	-

GKS – glikokortykosteroidy; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; # w referencji [9] z uwagi na trudności z odczytaniem danych z figur, nie była możliwa ekstrakcja wszystkich wyników.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w subpopulacji:**

- z ostrą GvHD o II stopniu nasilenia (NNT=5) – w tym całkowitej odpowiedzi (NNT=5);
- z ostrą GvHD o III stopniu nasilenia (NNT=6);
- z ostrą GvHD o IV stopniu nasilenia (NNT=4);
- pacjentów z zajęciem skóry (brak możliwości obliczenia parametru NNT);
- pacjentów opornych na GKS, z progresją GvHD po ≥ 3 dniach stosowania GKS w wysokich dawkach (brak możliwości obliczenia parametru NNT);
- w wieku 18-65 lat (NNT=4);
- płci męskiej (NNT=5) i żeńskiej (NNT=5);
- rasy białej (NNT=4);
- pacjentów stosujących wcześniej GKS + inhibitory kalcyneuryny (NNT=5) czy GKS + inhibitory kalcyneuryny + inną terapię ogólnoustrojową (NNT=4);
- pacjentów niezależnie od rodzaju zastosowanej terapii kondycjonującej (mieloablacyjnej – NNT=6;

niemieloablacyjnej – NNT=4; o zredukowanej intensywności – NNT=4);

- otrzymującej przeszczep od dawcy niespokrewnionego i dopasowanego (NNT=5), niespokrewnionego i niedopasowanego (NNT=4) czy spokrewnionego i dopasowanego (NNT=3) w 28 dniu terapii.

W większości pozostałych subpopulacji wykazano trend na korzyść ruksolitynibu, jednakże z uwagi na niewielkie liczebności w grupie badanej i kontrolnej wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu poszczególnymi terapiami w obrębie BAT w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w 28 dniu terapii [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT – poszczególne terapie	RB [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
BAT – globulina antytymocytarna						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62,3%)	6/20 (30,0%)	2,08 [1,18; 4,32]	<0,05	4 [3; 12]
BAT – etanercept						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	10/22 (45,5%)	1,37 [0,93; 2,34]	>0,05	-
BAT – ewerolimus						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	0/2 (0%)	Peto OR=13,69 [0,79; 238,61]	>0,05	-
BAT – fotofereza pozaustrojowa						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	18/41 (43,9%)	1,42 [1,02; 2,12]	<0,05	6 [3; 73]
BAT – infliksymab						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	6/17 (35,3%)	1,77 [1,04; 3,63]	<0,05	4 [3; 45]
BAT – niskie dawki metotreksatu						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	2/5 (40,0%)	1,56 [0,79; 5,32]	>0,05	-
BAT – mezenchymalne komórki macierzyste						

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT – poszczególne terapie	RB [95% CI]/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	9/15 (60,0%)	1,04 [0,75; 1,76]	>0,05	-
BAT – mykofenolan mofetylu						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	8/25 (32,0%)	1,95 [1,18; 3,66]	<0,05	4 [3; 11]
BAT - sirolimus						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii, n (%)	[1]	96 (62%)	2/3 (66,7%)	0,94 [0,64; 3,02]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej;

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z następującymi rodzajami BAT **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie:**

- globuliną antytymocytarną (NNT=4);
- fotoferezą pozaustrojową (NNT=6);
- infliksymabem (NNT=4);
- mykofenolanem mofetylu (NNT=4)

w 28 dniu terapii.

W przypadku porównania z etanerceptem, ewerolimusem, niskimi dawkami metotreksatu i mezenchymalnymi komórkami macierzystymi wykazano trend na korzyść ruksolitynibu, jednakże z uwagi na niewielkie liczebności w grupie badanej i kontrolnej wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 9. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – trwała odpowiedź na leczenie w 56 dniu terapii i pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii [1], [3], [4], [6], [7], [8], [12].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	OR [95% CI]^ /RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z trwałą odpowiedzią na leczenie ogółem, n (%) [kluczowy dodatkowy punkt końcowy]	[1], [3], [4], [6], [7], [8], [12]	61 (39,6%)	34 (21,9%)	OR=2,38 [1,43; 3,94] RB=1,81 [1,27; 2,58]	<0,001^ <0,05*	6 [4; 14]
Pacjenci z trwałą całkowitą	[1]	41* (26,6%)	25* (16,1%)	RB=1,65 [1,07; 2,58]	<0,05*	10 [6; 74]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	OR [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
odpowiedzią na leczenie, n (%)						
Pacjenci z trwałą częściową odpowiedzią na leczenie, n (%)	[1]	20* (13,0%)	9* (5,8%)	RB=2,24 [1,07; 4,70]	<0,05*	14 [8; 143]
Pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie w 28 dniu, n (%)#	[1], [12]	126 (82%)	94 (61%)	OR=3,07 [1,80; 5,25] RB=1,35 [1,17; 1,57]	<0,05^ <0,05*	5 [4; 9]
Pacjenci z najlepszą odnotowaną całkowitą odpowiedzią na leczenie w 28 dniu, n (%)	[1]	67 (43,5%)	42 (27,1%)	RB=1,61 [1,18; 2,21]	<0,05*	7 [4; 18]
Pacjenci z najlepszą odnotowaną częściową odpowiedzią na leczenie w 28 dniu, n/N (%)	[1]	59 (38,3%)	52 (33,5%)	RB=1,14 [0,85; 1,54]	>0,05*	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; #odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź w dowolnym momencie do 28. dnia włącznie i przed rozpoczęciem dodatkowej terapii systemowej ostrej GvHD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- trwałej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (NNT=6);
- trwałej całkowitej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (NNT=10);
- trwałej częściowej odpowiedzi na leczenie w 56 dniu (NNT=14);
- najlepszej odnotowanej odpowiedzi w 28 dniu (NNT=5);
- najlepszej odnotowanej całkowitej odpowiedzi w 28 dniu (NNT=7).

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie najlepszej odnotowanej częściowej odpowiedzi na leczenie w 28 dniu.

Tabela 10. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – szacunkowe skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi po 6 miesiącach [1], [8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	HR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi po 6 miesiącach, %	[1], [8]	10% [4; 17]	39% [26; 52]	bd	bd	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	HR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
[95% CI]						
Skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi po 12 miesiącach, % [95% CI]	[1]	11,76% [5,51; 20,57]	NE	-	-	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; NE – niemożliwe do szacowania.

Po 6 miesiącach skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie wynosiło 10% w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu z 39% w grupie stosującej BAT (trend na korzyść ruksolitynibu).

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące) wynosił 167,0 dni (zakres: 22,0-677,0) w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu do 106,0 dni (zakres: 10,0-526,0) w grupie leczonej BAT [12].

Zmiana jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów (GKS)

Tabela 11. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zmiany w jednoczesnym stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS) [1].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci, u których zaprzestano stosowania GKS w 56 dniu, n (%)	[1]	32 (21%)	21 (14%)	1,53 [0,93; 2,53]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie prawdopodobieństwa zaprzestania stosowania GKS w 56 dniu.

Skumulowana mediana dawki GKS w:

- 4 tygodniu terapii (28 dnia) wynosiła 2866,9 mg (zakres: 420,0 -7000,0) w grupie ruksolitynibu i 2816,3 mg (zakres: 420,0-9050,0) w grupie leczonej BAT;
- 8 tygodniu terapii (56 dnia) wynosiła 4000,0 mg (zakres: 857,5 -7475,0) w grupie ruksolitynibu i 4006,3 mg (zakres: 420,0-11875,0) w grupie leczonej BAT [12].

Punkty końcowe związane z przeżyciem

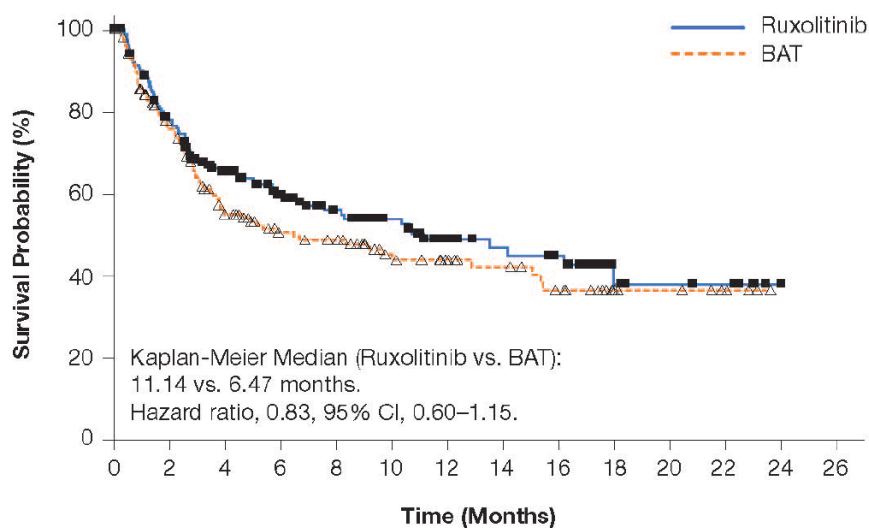
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS) i przeżycie całkowite (OS) [1], [10].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	HR [95% CI]^	Wartość p
FFS, mediana [miesiące]	[1]	5,0	1,0	0,46 [0,35; 0,60]#	<0,05^
OS, mediana [miesiące] (analiza pierwotna)*	[1]	11,1	6,5	0,83 [0,60; 1,15]\$	>0,05^

^wartości podane w publikacji referencyjnej; # HR dla nawrotu lub progresji choroby hematologicznej, zgonu niezwiązanego z nawrotem lub dodania nowej terapii systemowej w przypadku ostrej GvHD; \$ HR dla zgonu; *na potrzeby tej analizy 49 pacjentów z grupy BAT, którzy przeszli na ruksolitynib, zostało włączonych do grupy BAT. **wartość podana na podstawie dostępnych w referencji 95% CI.

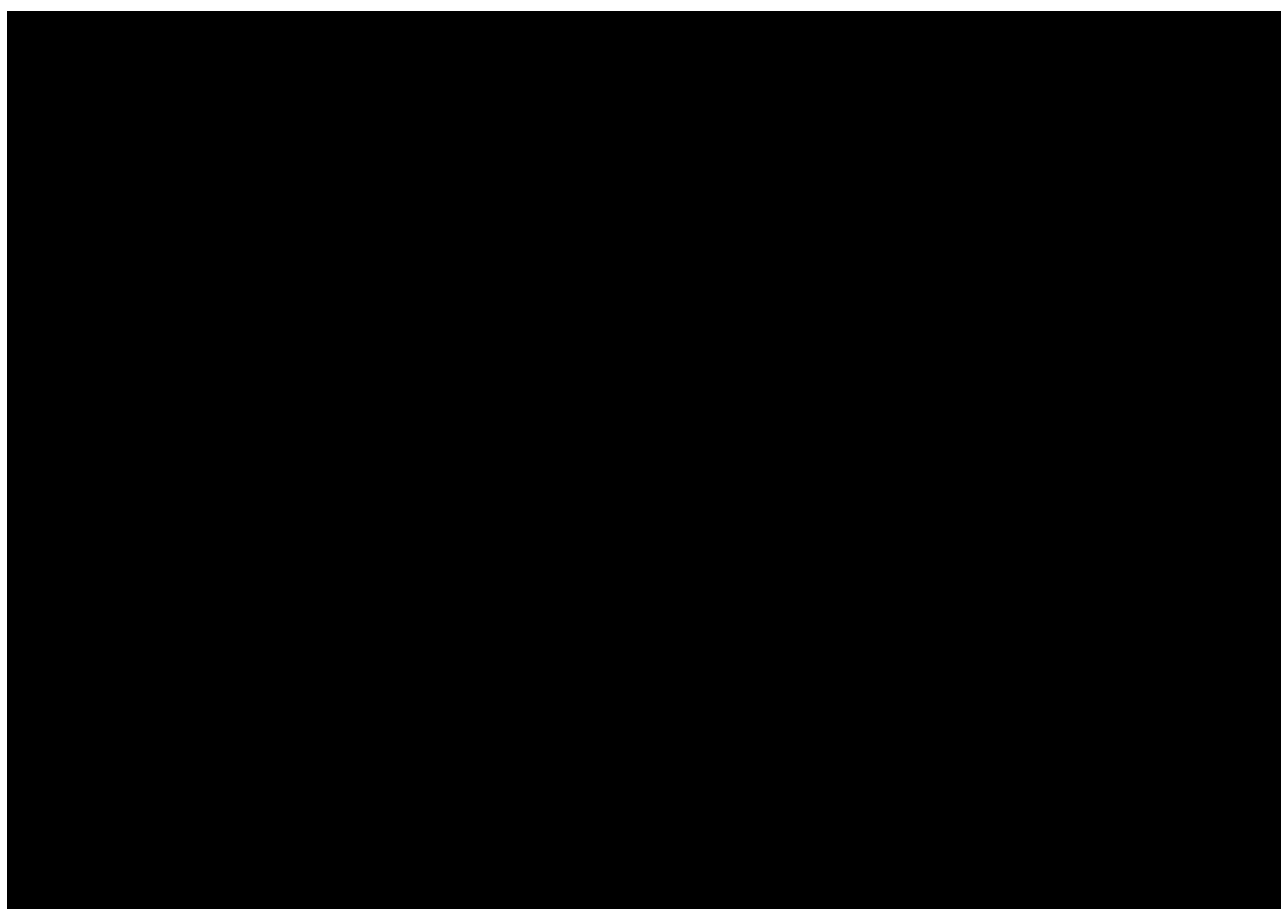
Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie przeżycia całkowitego, niemniej jednak mediana przeżycia całkowitego była liczbowo dłuższa w grupie leczonej ruksolitynibem. [REDACTED]

Wykazano natomiast istotne statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenie o 4 miesiące przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS) w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT.



	Number of patients still with response													
Ruxolitinib	154	114	85	68	54	44	30	23	20	8	6	5	1	0
BAT	155	105	69	54	49	33	28	24	18	9	7	4	0	0

Schemat 1. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego (OS) dla ruksołitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT), w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; analiza pierwotna [1]. Na potrzeby tej analizy 49 pacjentów z grupy BAT, którzy przeszli na ruksołitynib, zostało włączonych do grupy BAT.



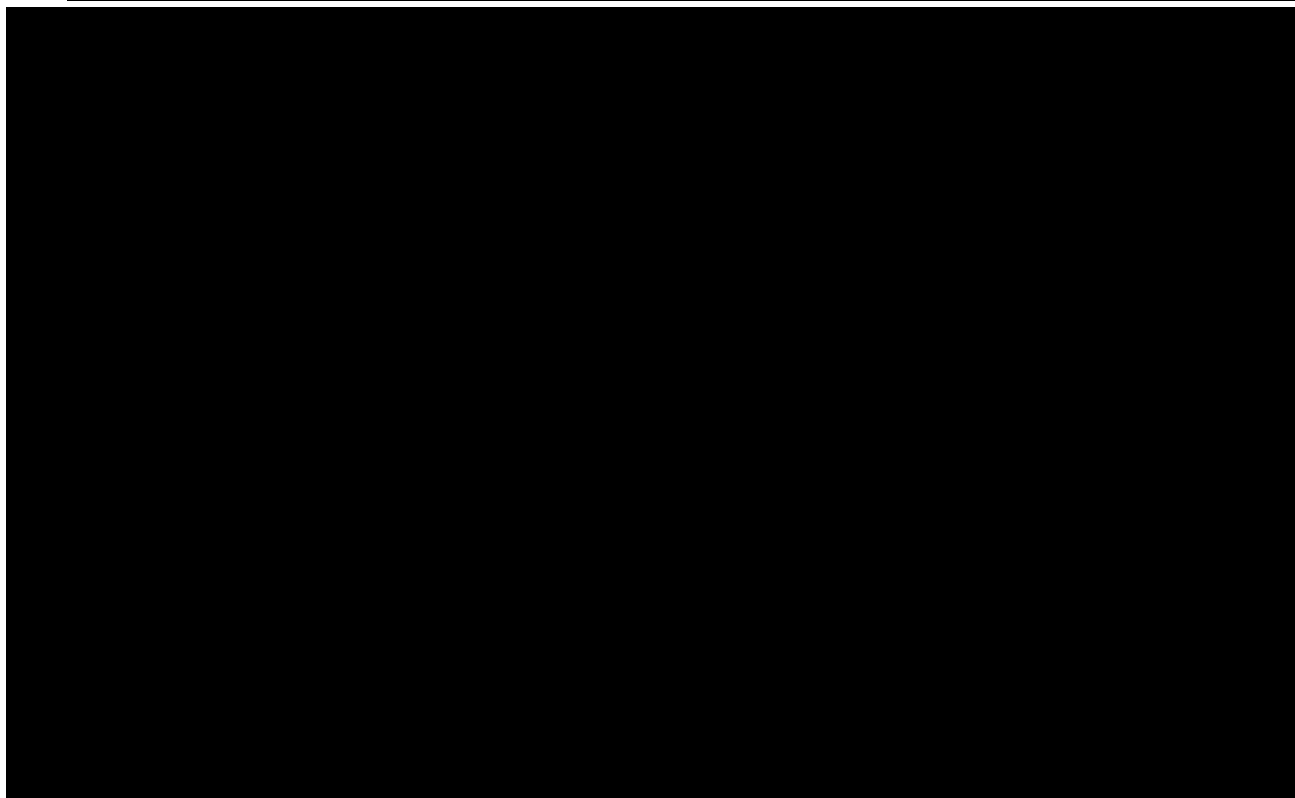


Tabela 13. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – skumulowana częstość niepowodzenia (FFS), nawrotu lub progresji raka oraz zgonu niezwiązanego z nawrotem [1], [12].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	HR [95% CI]	Wartość p
Skumulowana częstość FFS po 1 miesiącu, % [95% CI]	[1], [12]	18% [13; 25]	49% [41; 57]	-	-
Skumulowana częstość FFS do 12 miesięcy, % [95% CI]	[1], [12]	59% [50; 67]	82% [74; 88]	-	-
Skumulowana częstość FFS do 18 miesięcy, % [95% CI]	[1], [12]	61% [51; 69]	82% [74; 88]	-	-
Skumulowana częstość nawrotu lub progresji raka w 1 miesiącu, % [95% CI]	[1], [12]	0,69% [0,06; 3,51]	2,80% [0,92; 6,54]	-	-
Skumulowana częstość nawrotu lub progresji raka w 12 miesięcy, % [95% CI]	[1], [12]	11% [6; 17]	15% [9; 22]	-	-
Skumulowana częstość nawrotu lub progresji raka w 18 miesięcy, % [95% CI]	[1], [12]	13% [7; 20]	19% [11; 28]	-	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	HR [95% CI]	Wartość p
Skumulowana częstość zgonu niezwiązanego z nawrotem w 1 miesiącu, % [95% CI]	[1], [12]	10% [6; 15]	15% [9; 21]	-	-
Skumulowana częstość zgonu niezwiązanego z nawrotem w 12 miesiącu, % [95% CI]	[1], [12]	43% [34; 51]	51% [41; 60]	-	-
Skumulowana częstość zgonu niezwiązanego z nawrotem w 18 miesiącu, % [95% CI]	[1]	49% [36; 61]	51% [41; 60]	-	-

We wszystkich punktach czasowych (tj. po 1, 12 i 18 miesiącach) odnotowano trend wskazujący na niższą skumulowaną częstość FFS, nawrotu lub progresji raka a także zgonu niezwiązanego z nawrotem, w wyniku zastosowania ruksolitynibu w porównaniu z BAT. Sposób raportowania wyników uniemożliwił przeprowadzanie obliczeń HR.

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów – jakość życia

Do oceny jakości życia w badaniu zastosowano Ocenę funkcjonalną terapii nowotworowej – przeszczep szpiku kostnego (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant*; FACT-BMT) czyli 50-elementowy kwestionariusz samoopisowy, który mierzy wpływ terapii na takie obszary, jak samopoczucie fizyczne, funkcjonalne, społeczne/rodzinne i emocjonalne, wraz z dodatkowymi problemami, istotnymi dla pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego [12].

Tabela 14. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki raportowane przez pacjentów [12].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	WMD [95% CI]	Wartość p
Zmiana wyniku z FACT-BMT względem wartości wyjściowych do 24 tygodnia, mediana (zakres) [jednostki]	[12]	9,00 (-40; 44,0)	4,50 (-29,0; 41,0)	-	-
Zmiana wyniku z EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych do 24 tygodnia, mediana (zakres) [jednostki]	[12]	0,12 (-0,3; 1,1)	0,12 (-0,2; 0,3)	-	-

*z uwagi na podanie mediany w referencji, nie było możliwości obliczenia parametru WMD.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z liczbowo większą poprawą funkcjonalności (jakości życia). W obu grupach zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości wyjściowych była porównywalna i wynosiła 0,12 jednostek.

Sposób raportowania wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń WMD oraz wartości p.

Konwersja choroby do formy przewlekłej

Tabela 15. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – skumulowana częstość przewlekłej GvHD [12].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna BAT, N=155	HR [95% CI]	Wartość p
Skumulowana częstość po 1 miesiącu, % [95% CI]	[12]	0 [-999; 999]	1,33 [0,26; 4,3]	-	-
Skumulowana częstość do 12 miesięcy, % [95% CI]	[12]	29,66 [22,41; 37,25]	20,24 [13,98; 27,34]	-	-
Skumulowana częstość do 18 miesięcy, % [95% CI]	[12]	32,48 [24,96; 40,20]	23,36 [16,62; 30,76]	-	-
Skumulowana częstość do 24 miesięcy, % [95% CI]	[12]	36,00 [28,20; 43,84]	24,95 [18,00; 32,50]	-	-

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT wiąże się z liczbowo większym odsetkiem pacjentów, u których rozwinęła się przewlekła GvHD.

Sposób raportowania wyników uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń HR oraz wartości p.

Dodatkowe analizy

W zidentyfikowanym abstrakcie przeprowadzono eksploracyjną analizę badania REACH2, w której oceniano czy wyjściowe poziomy cytokin prozapalnych i markerów GvHD były czynnikami prognostycznymi dla odpowiedzi na leczenie [2].

Poziomy wyjściowe interleukiny-6, interleukiny-8, TNF α , IL2RA, TNFRSF1A, ST2, REG3A i HGF były zazwyczaj wyższe u pacjentów z brakiem odpowiedzi, w porównaniu z pacjentami z całkowitą odpowiedzią. Wyższe poziomy wiązały się z niższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie po dostosowaniu do ramienia leczenia. Zajęcie skóry i wątroby również miało wpływ na odpowiedź: zajęcie skóry wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie, niezależnie od wyjściowego poziomu biomarkerów, prawdopodobnie dlatego, że brak zajęcia skóry sugerował zajęcie innych narządów i zwykle wiązało się z wyższym ogólnym wyjściowym stopniem ciężkości choroby. Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie w grupie leczonej ruksolitynibem mieli

niższe wyjściowe poziomy TNF α i wykazywali tendencję w kierunku obniżenia, od wartości wyjściowych do dnia 14, poziomu receptorów rozpuszczalnych cytokin ST2, TNFRSF1A i IL2RA oraz tkankowo-specyficznego markera REG3A [2].

W abstraktach [3] i [7] przedstawiono dane z zakresu skuteczności z 6-miesięcznego okresu obserwacji z badania REACH2. W momencie odcięcia zbierania danych, **6 stycznia 2020 roku**, 35 pacjentów z grupy badanej leczonej ruksolitynibem (22,7%) i 21 pacjentów z grupy kontrolnej (BAT) (13,5%) ukończyło okres randomizacji. Głównymi przyczynami wczesnego przerwania leczenia były brak skuteczności (ruksolitynib: 20,8% vs BAT: 44,5%), zgon (16,2% vs 13,5%) oraz zdarzenia niepożądane (17,5% vs 3,9%). 49 pacjentów z grupy BAT (31,6%) zostało przestawionych na terapię ruksolitynibem (*crossover*); 11 zakończyło okres *crossover*, a 36 (73,5%) z niego zrezygnowało, przy czym najczęściej z powodu zdarzeń niepożądanych (24,5%), zgonu (16,3%) i braku skuteczności (12,2%). Na początku mediana wieku w grupie po przestawieniu wynosiła 54 lata (zakres 13-71 lat), a 53,1% pacjentów stanowili mężczyźni; 38,8% i 61,2% chorych miało odpowiednio II i III/IV stopnia. Ogólnie globulina antytymocytarna (20,4%) i etanercept (20,4%) były najczęstszymi BAT; 12 pacjentów (24,5%) było leczonych ≥ 2 BAT. Ogółem 96 pacjentów leczonych ruksolitynibem (62,3%) i 51 pacjentów leczonych BAT (32,9%) zostało objętych długoterminową obserwacją. Mediana ekspozycji wyniosła 63 dni dla ruksolitynibu i 29 dni dla BAT. Dwudziestu siedmiu pacjentów po zmianie leczenia (55,1%) zostało objętych długoterminową obserwacją. Ogólnie:

- mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była dłuższa w ramieniu ruksolitynibu (163 dni [zakres: 22,0-623,0]) niż w ramieniu BAT (101 dni [zakres: 10,0-456,0]);
- pacjenci przestawieni z BAT na ruksolitynib uzyskali odpowiedzi zgodne z odpowiedziami obserwowanymi dla interwencji wnioskowanej w analizie pierwotnej: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) w 28. dniu po przestawieniu na ruksolitynib wynosił 67,3% (całkowita odpowiedź: 46,9%, częściowa odpowiedź: 20,4%); odsetek trwałych odpowiedzi w 56 dniu wynosił 42,9%;
- mediana FFS była istotnie dłuższa w przypadku ruksolitynibu niż w przypadku BAT (4,86 vs 1,02 miesiąca; $p < 0,0001$);
- mediana EFS (zdarzenia: nawrót/progresja choroby hematologicznej, niepowodzenie przeszczepu lub zgon) była dłuższa w przypadku ruksolitynibu (8,18 vs 4,17 miesiąca);
- niewielu pacjentów doświadczyło nawrotu/progresji nowotworu złośliwego (ruksolitynib: 10,9% [16/147]; BAT: 17,0% [25/147]);
- skumulowana częstość występowania zgonów niepowodowanych nawrotem raka (NRM) wykazała podobną częstość zdarzeń w czasie w obu ramionach, przy czym NRM po 6 miesiącach wynosiło 37,7% dla grupy ruksolitynibu i 42,4% dla BAT;
- u 29,2% pacjentów z grupy leczonej ruksolitynibem i 18,7% pacjentów z grupy leczonej BAT rozwinęła się przewlekła GvHD; mniej przypadków ciężkiej przewlekłej GVHD wystąpiło w ramieniu ruksolitynibu niż w BAT ($n=4$ vs $n=7$);
- więcej pacjentów leczonych ruksolitynibem, w porównaniu do leczenia za pomocą BAT odstawiło

kortykosteroidy (22,1% vs 14,8%);

- średnia ocena zdrowia w skali EQ-5D-5L w 24. tygodniu była wyższa w przypadku pacjentów leczonych ruksolitynibem, niż BAT (76,4 vs 63,1);
- 49 pacjentów miało zmianę dawki, a 63,3% miało przerwę w dawce; 61,2% miało zmianę dawki lub przerwę z powodu działań niepożądanych. Ponowna eskalacja dawki wystąpiła u 38,8% pacjentów.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU W PORÓWNIANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z OSTRĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

Łącznie 152 pacjentów w grupie badanej, leczonej ruksolitynibem i 150 w grupie kontrolnej, stosującej najlepszą dostępną terapię (BAT), otrzymało co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii i zostało uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa. Mediana czasu trwania ekspozycji na terapię wyniosła 63 dni (zakres: 6-396) w grupie ruksolitynibu i 29 dni (zakres: 1-188) w grupie kontrolnej. Mediana intensywności dawki ruksolitynibu wynosiła 16,8 mg na dobę (zakres międzykwartylowy: 11,9 -19,6) [1].

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenie niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, występujące z częstością co najmniej 5% w którejkolwiek z grup, odnotowane do 28 dnia terapii [1], [4], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	[1], [4]	145 (95%)	140 (93%)	1,02 [0,95; 1,09]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	[1], [4], [6]	57 (38%)	51 (34%)	1,10 [0,82; 1,49]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawkowania, n (%)	[1]	58 (38%)	13 (9%)	4,40 [2,57; 7,69]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	[1], [4], [6]	17 (11%)	7 (5%)	2,40 [1,05; 5,50]	<0,05	NNH=15 [7; 230]
Zdarzenia niepożądane, n (%)						
Trombocytopenia	[1], [4], [6]	50 (33%)	27 (18%)	1,83 [1,22; 2,76]	<0,05	NNH=6 [4; 19]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niedokrwistość	[1], [4], [6]	46 (30%)	42 (28%)	1,08 [0,76; 1,54]	>0,05	-
Infekcja cytomegalowirusem^	[1], [4], [6]	39 (26%)	31 (21%)	1,24 [0,82; 1,88]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	[1]	28 (18%)	26 (17%)	1,06 [0,66; 1,72]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	[1]	26 (17%)	21 (14%)	1,22 [0,72; 2,07]	>0,05	-
Neutropenia	[1]	24 (16%)	19 (13%)	1,25 [0,72; 2,17]	>0,05	-
Hipokaliemia	[1]	20 (13%)	25 (17%)	0,79 [0,46; 1,35]	>0,05	-
Nadciśnienie	[1]	16 (11%)	14 (9%)	1,13 [0,58; 2,20]	>0,05	-
Hipoalbuminemia	[1]	16 (11%)	15 (10%)	1,05 [0,55; 2,03]	>0,05	-
Gorączka	[1]	16 (11%)	17 (11%)	0,93 [0,49; 1,75]	>0,05	-
Niedobór magnezu	[1]	15 (10%)	20 (13%)	0,74 [0,40; 1,37]	>0,05	-
Biegunka	[1]	14 (9%)	15 (10%)	0,92 [0,47; 1,82]	>0,05	-
Obniżenie liczby białych krwinek	[1]	14 (9%)	13 (9%)	1,06 [0,52; 2,15]	>0,05	-
Nudności	[1]	13 (9%)	9 (6%)	1,43 [0,64; 3,17]	>0,05	-
Hipokalcemia	[1]	12 (8%)	10 (7%)	1,18 [0,54; 2,61]	>0,05	-
Hipofosfatemia	[1]	12 (8%)	14 (9%)	0,85 [0,41; 1,74]	>0,05	-
Ból brzucha	[1]	11 (7%)	7 (5%)	1,55 [0,64; 3,79]	>0,05	-
Posocznica	[1]	11 (7%)	6 (4%)	1,81 [0,71; 4,62]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	[1]	10 (7%)	3 (2%)	3,29 [1,00; 10,94]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	[1]	10 (7%)	10 (7%)	0,99 [0,43; 2,25]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	[1]	10 (7%)	14 (9%)	0,70 [0,33; 1,51]	>0,05	-
Wymioty	[1]	10 (7%)	6 (4%)	1,64 [0,64; 4,27]	>0,05	-
Infekcja wirusem Epstein-Barr	[1]	9 (6%)	8 (5%)	1,11 [0,45; 2,72]	>0,05	-
Hiperglikemia	[1]	9 (6%)	14 (9%)	0,63 [0,29; 1,39]	>0,05	-
Hipogammaglobulinemia	[1]	9 (6%)	5 (3%)	1,78 [0,64; 4,96]	>0,05	-

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNH [95% CI]*
Upadek	[1]	8 (5%)	1 (1%)	7,89 [1,31; 48,36]	<0,05	NNH=21 [10; 103]
Hiperkaliemia	[1]	8 (5%)	6 (4%)	1,32 [0,49; 3,56]	>0,05	-
Niedociśnienie	[1]	8 (5%)	9 (6%)	0,88 [0,36; 2,15]	>0,05	-
Leukopenia	[1]	8 (5%)	2 (1%)	3,95 [0,97; 16,27]	>0,05	-
Pancytopenia	[1]	8 (5%)	6 (4%)	1,32 [0,49; 3,56]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	[1]	8 (5%)	6 (4%)	1,32 [0,49; 3,56]	>0,05	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	[1]	7 (5%)	10 (7%)	0,69 [0,28; 1,71]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[1]	6 (4%)	8 (5%)	0,74 [0,27; 2,00]	>0,05	-
Wzrost poziomu bilirubiny	[1]	5 (3%)	12 (8%)	0,41 [0,15; 1,09]	>0,05	-
Ból kończyn	[1]	4 (3%)	8 (5%)	0,49 [0,16; 1,51]	>0,05	-
Poszczególne typy infekcji, n (%)						
Infekcje (z wykluczeniem gruźlicy)	[4], [6]	93* (61%)	89* (59%)	1,03 [0,86; 1,24]	>0,05	-
Infekcje (z wykluczeniem gruźlicy) o ≥3 stopniu nasilenia	[4], [6]	49* (32%)	56* (37%)	0,86 [0,63; 1,18]	>0,05	-
Infekcje grzybicze	[1]	13 (8,6%)	6 (4,0%)	2,14 [0,87; 5,33]	>0,05	-
Infekcje grzybicze o ≥3 stopniu nasilenia	[1]	7 (4,6%)	3 (2,0%)	2,30 [0,66; 8,07]	>0,05	-
Infekcje wirusowe	[1]	65 (42,8%)	50 (33,3%)	1,28 [0,96; 1,72]	>0,05	-
Infekcje grzybicze o ≥3 stopniu nasilenia	[1]	13 (8,6%)	12 (8,0%)	1,07 [0,51; 2,23]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne	[1]	45 (29,6%)	48 (32,0%)	0,93 [0,66; 1,30]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne o ≥3 stopniu nasilenia	[1]	18 (11,8%)	13 (8,7%)	1,37 [0,70; 2,67]	>0,05	-
Inne	[1]	4 (2,6%)	1 (0,7%)	3,95 [0,60; 26,11]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%) – najczęściej notowane						
Posocznica	[4], [6]	8* (5,3%)	3* (2,0%)	2,63 [0,77; 9,02]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Biegunka	[4], [6]	5* (3,3%)	1* (0,7%)	4,93 [0,78; 31,68]	>0,05	-
Infekcja/reaktywacja cytomegalowirusa	[4], [6]	4* (2,6%)	5* (3,3%)	0,79 [0,23; 2,67]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^nie stosowano rozgraniczenia na infekcję i reaktywację cytomegalowirusa.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawkowania (NNH=3);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=15);
- trombocytopenii (NNH=6);
- upadków (NNH=21)

w ciągu 28 dni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych a także zdarzeń niepożądanych ogółem (jakichkolwiek), ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych typów infekcji oraz najczęściej notowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych w ciągu 28 dni terapii.

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, odnotowane do 28 dnia terapii [1], [4], [6], [8].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]* / Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)						
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n (%)	[1], [4], [6], [8]	118 (78%)	117 (78%)	1,00 [0,88; 1,13]	>0,05	-
Infekcje o 3 stopniu nasilenia	[1]	34 (22%)	28 (19%)	1,20 [0,77; 1,87]	>0,05	-
Trombocytopenia	[1], [4], [6], [8]	41 (27%)	23 (15%)	1,76 [1,12; 2,78]	<0,05	NNH=8 [4; 40]
Niedokrwistość	[1], [4], [6], [8]	33 (22%)	28 (19%)	1,16 [0,74; 1,82]	>0,05	-
Infekcja cytomegalowirusem^	[1], [4], [6]	11 (7%)	12 (8%)	0,90 [0,42; 1,95]	>0,05	-

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Obrzęk obwodowy	[1]	2 (1%)	1 (1%)	1,97 [0,26; 14,98]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi	[1], [8]	22 (14%)	20 (13%)	1,09 [0,62; 1,89]	>0,05	-
Neutropenia	[1], [8]	20 (13%)	14 (9%)	1,41 [0,75; 2,66]	>0,05	-
Hipokaliemia	[1]	9 (6%)	9 (6%)	0,99 [0,41; 2,35]	>0,05	-
Nadciśnienie	[1]	9 (6%)	6 (4%)	1,48 [0,56; 3,91]	>0,05	-
Hipoalbuminemia	[1]	6 (4%)	10 (7%)	0,59 [0,23; 1,53]	>0,05	-
Gorączka	[1]	2 (1%)	2 (1%)	0,99 [0,18; 5,54]	>0,05	-
Niedobór magnezu	[1]	0 (0%)	1 (1%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,73]	>0,05	-
Biegunka	[1]	7 (5%)	5 (3%)	1,38 [0,47; 4,04]	>0,05	-
Obniżenie liczby białych krwinek	[1]	11 (7%)	11 (7%)	0,99 [0,45; 2,16]	>0,05	-
Nudności	[1]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Hipokalcemia	[1]	3 (2%)	4 (3%)	0,74 [0,19; 2,91]	>0,05	-
Hipofosfatemia	[1]	5 (3%)	7 (5%)	0,70 [0,24; 2,06]	>0,05	-
Ból brzucha	[1]	4 (3%)	2 (1%)	1,97 [0,43; 9,13]	>0,05	-
Posocznica	[1]	10 (7%)	5 (3%)	1,97 [0,72; 5,42]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	[1]	1 (1%)	3 (2%)	0,33 [0,05; 2,27]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	[1]	3 (2%)	4 (3%)	0,74 [0,19; 2,91]	>0,05	-
Obniżenie liczby neutrofilów	[1]	10 (7%)	11 (7%)	0,90 [0,40; 2,00]	>0,05	-
Wymioty	[1]	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,29 [0,14; 367,55]	>0,05	-
Infekcja wirusem Epstein-Barr	[1]	0 (0%)	3 (2%)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,28]	>0,05	-
Hiperglikemia	[1]	5 (3%)	8 (5%)	0,62 [0,22; 1,75]	>0,05	-
Hipogammaglobulinemia	[1]	2 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,46; 117,91]	>0,05	-
Upadek	[1]	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,29 [0,14; 367,55]	>0,05	-
Hiperkaliemia	[1]	3 (2%)	2 (1%)	1,48 [0,30; 7,33]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niedociśnienie	[1]	4 (3%)	3 (2%)	1,32 [0,33; 5,19]	>0,05	-
Leukopenia	[1]	7 (5%)	2 (1%)	3,45 [0,83; 14,48]	>0,05	-
Pancytopenia	[1]	7 (5%)	5 (3%)	1,38 [0,47; 4,05]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	[1]	3 (2%)	4 (3%)	0,74 [0,19; 2,91]	>0,05	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	[1]	3 (2%)	7 (5%)	0,42 [0,12; 1,47]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[1]	5 (3%)	7 (5%)	0,70 [0,24; 2,06]	>0,05	-
Wzrost poziomu bilirubiny	[1]	3 (2%)	7 (5%)	0,42 [0,12; 1,47]	>0,05	-
Ból kończyn	[1]	2 (1%)	1 (1%)	1,97 [0,26; 14,98]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^nie stosowano rozgraniczenia na infekcję i reaktywację cytomegalowirusa.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia trombocytopenii o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=8) w ciągu 28 dni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia w ciągu 28 dni terapii.

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenia niepożądane do momentu odcięcia zbierania danych tj. 25 lipca 2019 roku [1], [4], [6].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane, n (%)						
Infekcje	[1]	121 (79,6%)	104 (69,3%)	1,15 [1,01; 1,32]	<0,05	NNH=9 [4; 233]
Infekcje o 3 stopniu nasilenia	[1]	56 (37%)	42 (28%)	1,32 [0,95; 1,83]	>0,05	-
Infekcje grzybicze	[1]	26 (17,1%)	13 (8,7%)	1,97 [0,07; 3,67]	<0,05	NNH=11 [6; 112]
Infekcje grzybicze o ≥ 3 stopniu nasilenia	[1]	13 (8,6%)	6 (4,0%)	2,14 [0,87; 5,33]	>0,05	-
Infekcje wirusowe	[1]	87 (57,2%)	65 (43,3%)	1,32 [1,05; 1,67]	<0,05	NNH=7 [4; 38]

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=152	Grupa kontrolna BAT, N=150	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNH [95% CI]*
Infekcje grzybicze o ≥ 3 stopniu nasilenia	[1]	19 (12,5%)	16 (10,7%)	1,17 [0,63; 2,17]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne	[1]	73 (48,0%)	68 (45,3%)	1,06 [0,83; 1,35]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne o ≥ 3 stopniu nasilenia	[1]	33 (21,7%)	23 (15,3%)	1,42 [0,88; 2,29]	>0,05	-
Inne infekcje	[1]	5 (3,3%)	3 (2,0%)	1,64 [0,44; 6,15]	>0,05	-
Krwawienie o ≥ 3 stopniu nasilenia	[1]	19 (12%)	11 (7%)	1,70 [0,85; 3,42]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[1]	10 (7%)	8 (5%)	1,23 [0,52; 2,96]	>0,05	-
Zgony, n (%)						
Zgony ogółem	[1]	72 (47%)	77 (51%)	0,92 [0,73; 1,16]	>0,05	-
Zgony w czasie fazy randomizowanej	[1]	43 (28%)	36 (24%)	1,18 [0,81; 1,73]	>0,05	-
Zgony z powodu ostrej GvHD	[1]	34 (22%)	37 (25%)	0,91 [0,60; 1,36]	>0,05	-
Zgon z powodu nowotworu złośliwego (progresja choroby podstawowej)	[1]	8 (5%)*	8 (5%)*	0,99 [0,39; 2,48]	>0,05	-
Zgon z powodu niewydolności wielonarządowej	[1]	3 (2%)*	1 (1%)*	2,96 [0,43; 20,55]	>0,05	-
Zgon z powodu posocznicy	[1]	4 (3%)*	3 (2%)*	1,32 [0,33; 5,19]	>0,05	-
Zgon z powodu wstrząsu septycznego	[1]	3 (2%)*	3 (2%)*	0,99 [0,23; 4,22]	>0,05	-
Zgony w ciągu 28 dni	[4], [6]	15 (9,9%)	21 (14,0%)	0,70 [0,38; 1,30]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną, ostrą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- infekcji (NNH=9);
- infekcji grzybiczych (NNH=11);
- infekcji wirusowych (NNH=7)

do momentu odcięcia zbierania danych 25 lipca 2019 roku.

Nie odnotowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka pozostałych typów infekcji, w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia do momentu odcięcia zbierania danych 25 lipca 2019 roku.

Ponadto w momencie odcięcia zbierania danych 25 lipca 2019 roku nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05\%$) różnic pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a BAT w zakresie ryzyka zgonu ogółem, zgonów w czasie fazy randomizowanej, zgonów z powodu ostrej GvHD, zgonów z powodu nowotworu złośliwego, zgonu z powodu niewydolności narządowej, posocznicy, wstrząsu septycznego oraz zgonów w czasie 28 dni terapii.

Wśród pacjentów z infekcją, mediana czasu do pierwszej infekcji o 3 stopniu nasilenia wyniosła 0,8 miesiąca w przypadku ruksolitynibu, w porównaniu z 0,7 miesiąca w przypadku leczenia kontrolnego; wśród wszystkich chorych (cenzurowanie danych od chorych bez zdarzeń metodą Kaplana–Meiera) mediana czasu do pierwszego zdarzenia nie została osiągnięta w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 6,0 miesięcy w grupie kontrolnej [1].

Wśród pacjentów z infekcją mediana czasu do pierwszego wystąpienia zakażenia wyniosła 2,1 (zakres: 0-27,0) tygodni dla ruksolitynibu vs 1,9 (zakres: 0-21,3) tygodni dla BAT [6].

Mediana czasu trwania randomizowanego okresu leczenia wynosiła 63 dni w grupie badanej vs 29 dni w grupie kontrolnej [1].

Dodatkowe analizy

W abstraktach [3] i [7] przedstawiono dane z zakresu skuteczności z 6-miesięcznego okresu obserwacji z badania REACH2, w momencie odcięcia zbierania danych **6 stycznia 2020 roku**.

Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu był zgodny z analizą pierwotną. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (ruksolitynib w porównaniu z BAT, wskaźnik skorygowany o ekspozycję na 100 pacjento-lat) to niedokrwistość (181,7 vs z 216,0), małopłytkowość (158,6 vs 122,3) i zakażenie wirusem cytomegalii (127,7 vs 169,8). W badaniu odnotowano 168 zgonów, 82 (53,9%) w ramieniu ruksolitynibu i 86 (57,3%) w ramieniu BAT (RR [95% CI]= 0,94 [0,77; 1,15]; $p > 0,05$) [3].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) dla ruksolitynibu po przejściu z BAT były niedokrwistość (30,6%; stopień ≥ 3 , 18,4%), małopłytkowość (30,6%; 26,5%), hipokaliemia (22,4%; 8,2%) i neutropenia (20,4%; 20,4%). Odnotowano 19 zgonów (38,8%), głównie z powodu aGVHD ($n=8$) [7].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII, W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano otwarte, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne o akronimie REACH3 [13]-[20], przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające efekty stosowania ruksolitynibu w bezpośrednim porównaniu z BAT (ang. *best available therapy*; najlepszą dostępną terapią). Badanie przeprowadzono w populacji pacjentów w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny typ komórek), z umiarkowaną do ciężkiej, sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów NIH (*National Health Institute*) [13].

Chorobę sterydooporną/sterydozależną definiowano jako:

- brak odpowiedzi lub progresja choroby po podaniu prednizonu w dawce co najmniej 1 mg/kg/dobę przez ≥ 1 tydzień (lub odpowiednika) lub
- utrzymywanie się choroby bez poprawy pomimo kontynuacji leczenia prednizonem w dawce $>0,5$ mg/kg/dobę lub 1 mg/kg/co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie (lub odpowiednika) lub
- zwiększenie dawki prednizonu do $>0,25$ mg/kg/dobę po dwóch nieudanych próbach zmniejszenia dawki (lub odpowiednika) [13].

W badaniu REACH3 [13]-[20] pacjentów zrandomizowano do 2 grup:

- do grupy badanej, stosującej ruksolitynib w dawce 10 mg/2xdobę, N=165;
- do grupy kontrolnej, stosującej BAT wybranej przez badacza spośród następujących opcji: fotofereza pozaustrojowa, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib, ibrutynib), N=164.

Pacjenci mogli stosować jednocześnie glikokortykosteroidy z lub bez inhibitorów kalcyneuryny. Profilaktyka zakażeń była dozwolona i prowadzona zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji. Dawki jednocześnie stosowanych GKS można było stopniowo zmniejszać po uzyskaniu pełnej lub częściowej odpowiedzi u pacjentów; zmniejszanie dawki inhibitorów kalcyneuryny lub ruksolitynibu było dozwolone w 7. dniu 1. cyklu (tydzień 24) lub po nim i po uzyskaniu pełnej lub częściowej odpowiedzi u pacjentów. Dodanie lub rozpoczęcie nowej terapii kontrolnej było dozwolone przed 24. tygodniem z powodu braku odpowiedzi, niedopuszczalnych skutków ubocznych lub zaostrzenia przewlekłej GvHD i uznawano je za niepowodzenie leczenia. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła lub utrzymywała się całkowita lub częściowa odpowiedź, wystąpiły niedopuszczalne działania niepożądane terapii kontrolnej lub wystąpiło zaostrzenie przewlekłej GvHD, przejście z terapii kontrolnej na ruksolitynib mogło nastąpić w 24. tygodniu lub później. Pacjenci z grupy kontrolnej, którzy mieli całkowitą lub częściową odpowiedź w 24. tygodniu, nie mogli przejść na ruksolitynib, chyba że mieli progresję choroby, odpowiedź mieszaną lub niedopuszczalne działania niepożądane terapii kontrolnej [13].

Okres leczenia w badaniu wynosił do 24 tygodni, chyba że wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane lub progresja GvHD, a okres obserwacji - do 26-28 miesięcy po randomizacji (ocena wskaźników przeżycia) [13].

Szczegółowe dane dotyczące metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Podsumowanie metodyki badania o akronimie REACH3 [13]-[20].

Opis metodyki badania	REACH3 [13]-[20]
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> (przewaga ruksolitynibu nad komparatorem).
Populacja	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny typ komórek), z umiarkowaną do ciężkiej, sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów NIH (<i>National Health Institute</i>).
Grupa badana	Ruksolitynib w dawce początkowej 10 mg/2x dobę, doustnie, N=165.
Grupa kontrolna	Najlepsza dostępna terapia (BAT) wybrana przez badacza (tj. fotofereza pozaustrojowa, niskie dawki metotreksatu, mykofenolan mofetylu, ewerolimus lub sirolimus, infliksymab, rytuksymab, pentostatyna, imatynib, ibrutynib), N=164.
Okres leczenia/obserwacji	- okres leczenia – do 24 tygodni (co najmniej 6 cykli leczenia po 28 dni), chyba że wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane lub progresja GvHD; - okres obserwacji - do 28 miesięcy [156 tygodni] po randomizacji (ocena wskaźników przeżycia); - ocena bezpieczeństwa – dodatkowo 30 dni po ostatniej dawce leku.
Oceniane punkty końcowe	Główny punkt końcowy Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii (ORR; ang. overall response rate) - definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami NIH (<i>National Health Institute</i>).
	Kluczowe dodatkowe punkty końcowe - przeżycie wolne od niepowodzeń terapii - definiowane jako czas do nawrotu choroby podstawowej, rozpoczęcia nowego leczenia systemowego przewlekłej GvHD lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej; - odpowiedź na leczenie w zmodyfikowanej skali objawów Lee - definiowana jako ≥ 7 -punktowa redukcja w stosunku do wartości początkowej całkowitego wyniku objawów na skali, która mierzy objawy przewlekłej GvHD w skali od 0 do 100, z wyższymi wynikami wskazującymi na gorsze objawy w 24. tygodniu terapii. Modyfikacje Skali Objawów Lee obejmowały zmianę miary z „kłopotliwej” na nasilenie każdego objawu i skrócenie okresu oceny z ostatniego miesiąca do ostatnich 7 dni.
	Ocena odpowiedzi na leczenie w podgrupach
	Odpowiedź na leczenie w obrębie poszczególnych organów
	Najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie w 24 tygodniu terapii - zdefiniowana jako odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź lub częściową w dowolnym momencie do dnia 1 w 7 cyklu włącznie oraz przed rozpoczęciem dodatkowego leczenia ogólnoustrojowego przewlekłej GvHD.
	Czas trwania odpowiedzi na leczenie - czas od pierwszej odpowiedzi do progresji przewlekłej GvHD, zgonu lub daty dodatkowych ogólnoustrojowych terapii z powodu przewlekłej GvHD.
	Przeżycie całkowite (OS)
	Zmiana dawkowania glikokortykosteroidów (GKS)
	Ocena jakości życia z zastosowaniem <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant (FACT-BMT)</i> , EQ-5D-5L (wersja 4.0), globalnego wrażenia zmiany przez pacjenta i globalnego wrażenia zmiany ciężkości choroby przez pacjenta (<i>Patient Global Impression of Change [PGIC]</i> , <i>Patient Global Impression of Severity [PGIS]</i>)
	Profil bezpieczeństwa Bezpieczeństwo oceniano poprzez monitorowanie częstotliwości, czasu trwania i nasilenia zdarzeń niepożądanych, za pomocą rutynowego badania fizykalnego i oceny laboratoryjnej. Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , wersja 4.03.

Opis metodyki badania	REACH3 [13]-[20]
<p>Zastosowane w referencji metody statystyczne</p>	<p>Obliczenia wielkości próbki przeprowadzono w celu uzyskania 90% mocy dla całkowitego odsetka odpowiedzi i przeżycia bez niepowodzenia; za odpowiednią wielkość próby uznano 324 pacjentów. Test chi-kwadrat Cochrane-Mantel-Haenszel, stratyfikowany według ciężkości przewlekłej GVHD, został użyty do porównania ogólnych odpowiedzi i odpowiedzi w zmodyfikowanej skali objawów Lee między dwiema grupami. Przeżycie bez niepowodzeń porównywano z zastosowaniem stratyfikowanego testu log-rank. Wartości p, ilorazy szans i ilorazy ryzyka, w tym 95% przedziały ufności, wyprowadzono z odpowiednich analiz stratyfikowanych. Obliczono skorygowane współczynniki ryzyka, dopasowując uogólniony model liniowy z grupą leczoną i nasileniem przewlekłej GvHD jako współzmiennymi.</p> <p>Ogólna hierarchiczna procedura testowa została zastosowana w celu zbadania pierwszorzędowego punktu końcowego i dwóch kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w układzie sekwencyjnym o dwóch spojrzaniach w analizie pośredniej (196 pacjentów; poziom istotności alfa, 0,01176) i w analizie pierwotnej (329 pacjentów; poziom istotności alfa, 0,01858, jeśli nie jest dodatni w analizie pośredniej). Ogólna hierarchiczna procedura testowa utrzymała ogólny jednokierunkowy błąd alfa typu I równy 0,025 dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych; testy jednokierunkowe zastosowano, aby umożliwić badanie sekwencyjne tylko w przypadkach, w których ruksolitynib przewyższał terapię kontrolną.</p>
<p>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</p>	<p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>safety set</i>), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (odpowiada definicji mITT).</p> <p>Pacjenci z brakującymi ocenami, które uniemożliwiały ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego, byli uznawani za niereagujących na leczenie w tym ramieniu leczenia. Obejmuje to brakujące oceny przewlekłej GvHD wyjściowo i 1. dnia cyklu 7. Nie stosowano imputacji danych.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że nie wszyscy pacjenci, którzy przeszli z grupy kontrolnej do grupy z ruksolitynibem, ukończyli 24-tygodniowe leczenie ruksolitynibem w czasie tej analizy, jedynym wynikiem przedstawionym dla pacjentów z grupy krzyżowej jest najlepsza ogólna odpowiedź aż do momentu odcięcia danych.</p>

Charakterystyka wyjściowa grupy badanej leczonej ruksolitynibem i grupy kontrolnej, stosującej BAT, była ogólnie porównywalna pod względem cech demograficznych i przebiegu choroby. Mediana wieku pacjentów wynosiła 49 lat (zakres: 12-76 lat; 12 chorych było w wieku 12-17 lat); 61,1% stanowili mężczyźni. Ogólnie, 42,9% pacjentów miało umiarkowaną przewlekłą GvHD, a 56,5% pacjentów miało ciężką przewlekłą GvHD; 71,4% miało przewlekłą GvHD oporną na GKS, a 28,6% miało chorobę zależną od GKS. Terapia kontrolna obejmowała przede wszystkim fotoferezę pozaustrojową (34,8%), mykofenolan mofetylu (22,2%) i ibrutynib (17,1%). Około połowa pacjentów otrzymywała podczas badania inhibitory kalcyneuryny [13].

W momencie odcięcia danych (8 maja 2020 r.; mediana czasu obserwacji 57,3 tygodnia), 125 pacjentów (38,0%) nadal otrzymywało przydzielone leczenie; 82 pacjentów (49,7%) przerwało leczenie ruksolitynibem, a 122 pacjentów (74,4%) przerwało leczenie w grupie kontrolnej. Przyczyny przerwania leczenia obejmowały brak skuteczności (14,5% w grupie ruksolitynibu vs. 42,7% w grupie kontrolnej), zdarzenia niepożądane (17,0% vs 4,9%) oraz nawrót choroby podstawowej (5,5% vs 4,3%); 61 pacjentów (37,2%) w grupie kontrolnej przeszło na ruksolitynib. Mediana ekspozycji na terapię wyniosła

41,3 tygodnia (zakres: 0,7-127,3) w grupie ruksolitynibu i 24,1 tygodnia (zakres: 0,6-108,4) w grupie kontrolnej [13], [16], [17].

Wyniki badania REACH3 opisano przede wszystkim na podstawie pełnotekstowej publikacji [13] i uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [14]-[18] oraz rejestrów badań klinicznych [19], [20].

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ RUKSOLITYNIBU W PORÓWNANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej w badaniu REACH3 [13]-[20] przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT), tj.: 165 pacjentów w grupie badanej leczonej ruksolitynibem i 164 pacjentów z grupy stosującej najlepszą dostępną terapię (BAT) [13].

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) w 24 tygodniu terapii – główny punkt końcowy

Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii (ORR; ang. *overall response rate*) definiowano jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami *National Health Institute* (NIH) [13].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii, wg kryteriów NIH – główny punkt końcowy [13], [14], [15], [16], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR [95% CI]/RR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13], [14], [15], [16], [17]	82 (49,7%)	42 (25,6%)	OR=2,99 [1,86; 4,80]^ RR [risk ratio]=1,93 [1,44; 2,60]^ RB=1,95 [1,45; 2,66]*	<0,001^ <0,05*	5 [3; 8]

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej, obliczone testem Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii.**

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie ruksolitynibu zamiast BAT spowoduje, że 1 pacjent na 5 chorych uzyska odpowiedź na leczenie w czasie 24 tygodni terapii.

Granica skuteczności dla całkowitej odpowiedzi wg kryteriów NIH, została przekroczona w analizie pośredniej, przy czym wartość była wyższa w przypadku ruksolitynibu niż w przypadku BAT (50,5% [8 z całkowitą odpowiedzią, 41 z częściową odpowiedzią] vs 26,3% [3 z całkowitą odpowiedzią, 23 z częściową odpowiedzią]; p<0,001) [13].

Pozostałe punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie

Tabela 21. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – rodzaj odpowiedzi na leczenie wg kryteriów NIH [13], [14], [15].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	RR/RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie						
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	[13], [14], [15]	11 (6,7%)	5 (3,0%)	RB=2,19 [0,81; 5,92]	>0,05	-
Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie, n (%)	[13], [14], [15]	71 (43,0%)	37 (22,6%)	RB=1,91 [1,37; 2,67]	<0,05	5 [4; 10]
Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie						
Pacjenci z niezmienioną odpowiedzią, n (%)	[13]	9 (5,5%)	15 (9,1%)	RR=0,60 [0,27; 1,29]	>0,05	-
Pacjenci z mieszaną odpowiedzią na leczenie, n (%)	[13]	10 (6,1%)	17 (10,4%)	RR=0,58 [0,28; 1,21]	>0,05	-
Pacjenci z progresją choroby, n (%)	[13]	4 (2,4%)	21 (12,8%)	RR=0,19 [0,07; 0,51]	<0,05	10 [7; 20]
Inne kategoria, n (%) §	[13]	5 (3,0%)	9 (5,5%)	RR=0,55 [0,20; 1,54]	>0,05	-
Brak danych	[13]	55 (33%)	60 (36,6%)	RR=0,91 [0,68; 1,22]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; §Pacjent z dodatkowymi terapiami ogólnoustrojowymi wraz z całkowitą odpowiedzią/częściową odpowiedzią według oceny badacza.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą szansą na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie (NNT=5) oraz istotnie statystycznie niższym ryzykiem progresji choroby (NNT=10) w 24 tygodniu terapii.**

Nie wykazano natomiast istotnych różnic ($p>0,05$) pomiędzy ruksolitynibem a grupą kontrolną w zakresie częstości uzyskania:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie;
- niezmienionej odpowiedzi na leczenie, mieszanej odpowiedzi na leczenie, odpowiedzi na leczenie innej kategorii czy braku danych na temat uzyskanej odpowiedzi na leczenie

w 24 tygodniu terapii.

Tabela 22. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanej skali objawów Lee (Modified Lee Symptom Scale) po 24 tygodniach [13], [14], [15], [17], [18].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR [95% CI]/RR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee, n (%)	[13], [14], [15], [17], [18]	40 (24,2%)	18 (11,0%)	OR=2,62 [1,42; 4,82]^ RR [risk ratio]=2,19 [1,31; 3,65]^ RB=2,21 [1,34; 3,69]*	0,001^ <0,05*	8 [5; 20]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee w obrębie skóry, n (%)	[18]	68* (41,2%)	25* (15,5%)	RB=2,70 [1,83; 4,07]*	<0,05*	4 [3; 7]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee w obrębie oczu, n (%)	[18]	43* (26,0%)	18* (10,8%)	RB=2,37 [1,45; 3,94]*	<0,05*	7 [5; 15]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee w obrębie ust, n (%)	[18]	83* (50,0%)	41* (25,3%)	RB=2,01 [1,49; 2,74]*	<0,05*	4 [3; 7]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee w obrębie płuc, n (%)	[18]	14* (8,6%)	10* (6,1%)	RB=1,39 [0,65; 2,99]*	>0,05*	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee na jakiegokolwiek wizycie, n (%)	[18]	69 (41,8%)	46 (28,0%)	RB=1,49 [1,10; 2,03]*	<0,05*	8 [5; 29]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee na ≥2 kolejnych wizytach, n (%)	[18]	44 (26,7%)	29 (17,7%)	RB=1,51 [1,00; 2,29]*	>0,05*	-
Pacjenci z umiarkowaną przewlekłą GvHD z odpowiedzią na leczenie w skali Lee, n (%)	[18]	20/79 (25,3%)	13/80 (16,3%)	RB=1,56 [0,85; 2,90]*	>0,05*	-
Pacjenci z ciężką przewlekłą GvHD z odpowiedzią na leczenie w skali Lee, n (%)	[18]	20/86 (23,3%)	5/84 (6,0%)	RB=3,91 [1,61; 9,72]*	<0,05*	6 [4; 15]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee spośród osób z ogólną odpowiedzią#, n	[18]	33/82 (40,2%)	12/42 (28,6%)	RB=1,41 [0,84; 2,48]*	>0,05*	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR [95% CI]/RR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
(%)						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w skali Lee spośród osób bez ogólnej odpowiedzi#, n (%)	[18]	7/83 (8,4%)	6/122 (4,9%)	RB=1,71 [0,62; 4,71]*	>0,05*	-
Pacjenci z ≥15% poprawą całkowitego wyniku objawów względem wartości wyjściowych, n (%)	[18]	63 (38,2%)	31 (18,9%)	RB=2,02 [1,40; 2,94]*	<0,05*	6 [4; 11]

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; #całkowitą lub częściową.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem uzyskania:**

- odpowiedzi na leczenie w zmodyfikowanej skali objawów Lee (mLSS) (NNT=8);
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w obrębie skóry (NNT=4);
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w obrębie oczu (NNT=7);
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w obrębie ust (NNT=4);
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS na jakiegokolwiek wizycie (NNT=8);
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w subpopulacji pacjentów z ciężką przewlekłą GvHD (NNT=6);
- ≥15% poprawy całkowitego wyniku objawów względem wartości wyjściowych (NNT=6)

w 24 tygodniu terapii.

Nie wykazano natomiast istotnych różnic (p>0,05) pomiędzy ruksolitynibem a grupą kontrolną w zakresie częstości uzyskania:

- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w obrębie płuc;
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS na ≥2 kolejnych wizytach;
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w subpopulacji pacjentów z umiarkowaną przewlekłą GvHD;
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w subpopulacji pacjentów z ogólną odpowiedzią;
- odpowiedzi na leczenie w skali mLSS w subpopulacji pacjentów bez ogólnej odpowiedzi

w 24 tygodniu terapii.

Wśród pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, u pacjentów leczonych ruksolitynibem częściej występowała odpowiedź w zmodyfikowanej skali objawów Lee (mLSS; ruksolitynib: 40,2%; BAT: 28,6%). Wskaźniki odpowiedzi w podskalach mLSS były wyższe w przypadku

ruksolitynibu w porównaniu z BAT (OR >1,7; p<0,05, z wyjątkiem płuc). Większe średnie redukcje zaobserwowano dla ruksolitynibu w porównaniu z BAT w 24. tygodniu, we wszystkich 7 podskalach mLSS; poprawa w podskalach narządowych odpowiadała wyższym obiektywnym odpowiedziom w odpowiednim narządzie w 24. tygodniu w obu ramionach badania. Jak wykazały redukcje w podskalach Psychiczych i Energii, ogólne obciążenie objawami niezwiązane bezpośrednio z odpowiedziami narządowymi było również lepsze w przypadku ruksolitynibu niż BAT [18].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zmiana wyniku względem wartości wyjściowych w zmodyfikowanej skali objawów Lee (*Modified Lee Symptom Scale*) po 24 tygodniach[^] [18].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana wyniku w skali Lee w 24 tygodniu z podskali związanej ze skórą [punkty]	[18]	-13,9	-4,4	9,5	-
Zmiana wyniku w skali Lee w 24 tygodniu z podskali związanej z oczami [punkty]	[18]	-6,6	-2,3	4,3	-
Zmiana wyniku w skali Lee w 24 tygodniu z podskali związanej z ustami [punkty]	[18]	-15,0	-8,8	6,2	-
Zmiana wyniku w skali Lee w 24 tygodniu z podskali związanej z płucami [punkty]	[18]	-3,0	2,8	5,8	-
Zmiana wyniku w skali Lee w 24 tygodniu z podskali związanej z psychiką [punkty]	[18]	-11,5	-1,3	10,2	-
Zmiana wyniku w skali Lee w 24 tygodniu z podskali związanej z energią [punkty]	[18]	-9,4	-0,3	9,1	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]wartości odczytane z wykresu o niskiej jakości, przedstawionego w referencji.

Zastosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną GvHD, wiąże się z liczbowo większą poprawą objawów w zmodyfikowanej skali objawów Lee, w tym w poszczególnych podskalach. Z uwagi na brak danych na temat miary rozrzutu (np. odchylenia standardowego) nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń WMD oraz oszacowania istotności statystycznej.

Tabela 24. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w podgrupach pacjentów [13], [16].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie w zależności od wieku, n/N (%)						
12-<18 lat	[13]	3/4 (75,0%)	2/8 (25,0%)	OR=9,00 [0,51; 159,15] RB=3,00 [0,82; 11,24]*	>0,05^ >0,05*	-
18-65 lat	[13]	70/143 (49,0%)	31/134 (23,1%)	OR=3,44 [2,02; 5,86] RB=2,12 [1,50; 3,02]*	<0,05^ <0,05*	4 [3; 7]
>65 lat	[13]	9/18 (50,0%)	9/22 (40,9%)	OR=1,19 [0,32; 4,46] RB=1,22 [0,61; 2,43]*	>0,05^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od płci, n/N (%)						
Żeńska	[13]	30/56 (53,6%)	16/72 (22,2%)	OR=4,30 [1,95; 9,46] RB=2,41 [1,49; 3,99]*	<0,05^ <0,05*	4 [3; 7]
Męska	[13]	52/109 (47,7%)	26/92 (28,3%)	OR=2,30 [1,28; 4,15] RB=1,69 [1,17; 2,49]*	<0,05^ <0,05*	6 [4; 17]
Odpowiedź na leczenie w zależności od rasy, n/N (%)						
Azjatycka	[13]	17/33 (51,5%)	7/21 (33,3%)	OR=2,19 [0,70; 6,90] RB=1,55 [0,82; 3,19]	<0,05^ >0,05*	-
Nieznana	[13]	2/3 (66,7%)	1/7 (14,3%)	OR=9,00 [0,47; 172,65] RB=4,67 [0,79; 28,36]	>0,05^ >0,05*	-
Biała	[13]	55/116 (47,4%)	32/132 (24,2%)	OR=2,90 [1,68; 5,03] RB=1,96 [1,38; 2,81]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 9]
Odpowiedź na leczenie w zależności od ciężkości [nasilenia] przewlekłej GvHD, n/N (%)						
Umiarkowana	[13], [16]	47/79 (59,5%)	26/80 (32,5%)	OR=3,05 [1,59; 5,84] RB=1,83 [1,29; 2,66]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 9]
Ciężka	[13], [16]	35/86 (40,7%)	16/84 (19,0%)	OR=2,92 [1,46; 5,84] RB=2,14 [1,30; 3,57]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 13]
Odpowiedź na leczenie w zależności od kryteriów sterydooporności/sterydozależności GvHD, n/N (%)						
A	[13], [16]	28/62 (45,2%)	15/73 (20,5%)	OR=3,28 [1,53; 7,04] RB=2,20 [1,31; 3,74]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 12]

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^ / RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
B	[13], [16]	32/58 (55,2%)	8/42 (19,0%)	OR=5,55 [2,12; 14,54] RB=2,90 [1,56; 5,72]	<0,05^ <0,05*	3 [2; 6]
C	[13], [16]	22/45 (48,9%)	19/49 (38,8%)	OR=1,56 [0,68; 3,58] RB=1,26 [0,80; 2,01]	>0,05^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniej stosowanej terapii z powodu przewlekłej GvHD, n/N (%)						
GKS+inhibitory kalcyneuryny	[13]	31/68 (45,6%)	20/69 (29,0%)	OR=2,31 [1,12; 4,79] RB=1,57 [1,01; 2,49]	<0,05^ <0,05*	7 [4; 282]
GKS+inhibitory kalcyneuryny +inna terapia ogólnoustrojowa	[13]	3/10 (30,0%)	2/4 (50,0%)	OR=0,56 [0,04; 7,29] RB=0,60 [0,17; 2,49]	>0,05^ >0,05*	-
GK+inna terapia ogólnoustrojowa	[13]	4/14 (28,6%)	3/9 (33,3%)	OR=0,81 [0,14; 4,65] RB=0,86 [0,27; 2,93]	>0,05^ >0,05*	-
Tylko GKS	[13]	41/70 (58,6%)	17/81 (21,0%)	OR=5,22 [2,53; 10,78] RB=2,79 [1,78; 4,49]	<0,05^ <0,05*	3 [2; 5]
Odpowiedź na leczenie w zależności od terapii kondycjonującej, n/N (%)						
Mieloablacyjna	[13]	48/97 (49,5%)	22/91 (24,2%)	OR=3,28 [1,73; 6,24] RB=2,05 [1,37; 3,13]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 9]
Niemieloablacyjna	[13]	11/22 (50,0%)	9/24 (37,5%)	OR=1,79 [0,53; 6,02] RB=1,33 [0,69; 2,62]	>0,05^ >0,05*	-
O zredukowanej intensywności	[13]	22/45 (48,9%)	11/49 (22,4%)	OR=3,28 [1,35; 7,96] RB=2,18 [1,22; 4,00]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 15]
Odpowiedź na leczenie w zależności od dawcy, n/N (%)						
Niespokrewniony	[13]	37/76 (48,7%)	21/78 (26,9%)	OR=2,46 [1,24; 4,89] RB=1,81 [1,19; 2,81]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 16]
Spokrewniony	[13]	45/89 (50,6%)	21/86 (24,4%)	OR=3,45 [1,78; 6,68] RB=2,07 [1,37; 3,19]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 9]
Odpowiedź na leczenie w zależności od deplecji limfocytów T, n/N (%)						
Nie	[13]	70/142 (49,3%)	39/144 (27,1%)	OR=2,72 [1,65; 4,50] RB=1,82 [1,34; 2,51]	<0,05^ <0,05*	5 [4; 10]
Tak	[13]	11/22 (50,0%)	3/15 (20,0%)	OR=3,85 [0,85; 17,47]	>0,05^ >0,05*	-

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
				RB=2,50 [0,95; 7,54]		
Odpowiedź na leczenie w zależności od statusu dopasowania dawcy, n/N (%)						
Dopasowany	[13]	55/117 (47,0%)	30/126 (23,8%)	OR=2,88 [1,66; 5,01] RB=1,97 [1,38; 2,86]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 9]
Niedopasowany	[13]	25/46 (54,3%)	11/33 (33,3%)	OR=2,91 [1,07; 7,86] RB=1,63 [0,97; 2,90]	<0,05^ >0,05*	-
Odpowiedź na leczenie w zależności od statusu dopasowania dawcy pod względem płci, n/N (%)						
Kobieta/kobieta	[13]	12/22 (54,5%)	6/32 (18,8%)	OR=6,18 [1,63; 23,45] RB=2,91 [1,34; 6,59]	<0,05^ <0,05*	3 [2; 11]
Kobieta/mężczyzna	[13]	21/48 (43,8%)	10/34 (29,4%)	OR=1,86 [0,75; 4,65] RB=1,49 [0,83; 2,79]	>0,05^ >0,05*	-
Mężczyzna/kobieta	[13]	17/33 (51,5%)	10/40 (25,0%)	OR=3,30 [1,21; 8,98] RB=2,06 [1,12; 3,91]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 25]
Mężczyzna/mężczyzna	[13]	29/59 (49,2%)	15/55 (27,3%)	OR=2,46 [1,11; 5,45] RB=1,80 [1,11; 3,02]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 26]
Odpowiedź na leczenie w zależności od źródła komórek do przeszczepu, n/N (%)						
Szpipek kostny	[13], [16]	8/22 (36,4%)	4/31 (12,9%)	OR=3,69 [0,96; 14,15] RB=2,82 [1,02; 7,98]	>0,05^ <0,05*	5 [3; 266]
Krew obwodowa	[13], [16]	72/141 (51,1%)	38/131 (29,0%)	OR=2,68 [1,60; 4,49] RB=1,76 [1,30; 2,42]	<0,05^ <0,05*	5 [4; 10]
Odpowiedź na leczenie w zależności od pokrewieństwa i zgodności tkankowej dawcy, n/N (%)						
Niespokrewniony/dopasowany	[13]	22/51 (43,1%)	14/57 (24,6%)	OR=2,21 [0,97; 5,04] RB=1,76 [1,02; 3,07]	>0,05^ <0,05*	6 [3; 146]
Niespokrewniony/niedopasowany	[13]	14/24 (58,3%)	7/19 (36,8%)	OR=2,52 [0,70; 9,15] RB=1,58 [0,84; 3,25]	>0,05^ >0,05*	-
Spokrewniony/dopasowany	[13]	33/66 (50,0%)	16/69 (23,2%)	OR=3,40 [1,61; 7,17] RB=2,16 [1,34; 3,56]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 10]
Spokrewniony/niedopasowany	[13]	11/22 (50,0%)	20/76 (26,3%)	OR=2,92 [1,45; 5,90] RB=1,90 [1,05; 3,23]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 73]

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	OR [95% CI]^/RB [95% CI]*	Wartość p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie w zależności od wcześniejszego wystąpienia ostrej GvHD, n/N (%)						
Tak	[13]	46/92 (50,0%)	22/88 (25,0%)	OR=3,05 [1,60; 5,79] RB=2,00 [1,34; 3,06]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 10]
Nie	[13]	36/73 (49,3%)	20/76 (26,3%)	OR=2,92 [1,45; 5,90] RB=1,87 [1,22; 2,94]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 14]
Odpowiedź na leczenie w zależności od zajęcia organów w przebiegu przewlekłej GvHD (wynik ≥1 w kryteriach stopnia zajęcia organów), n/N (%)						
Oczy	[13]	44/97 (45,4%)	24/92 (26,1%)	OR=2,43 [1,30; 4,54] RB=1,74 [1,17; 2,63]	<0,05^ <0,05*	6 [4; 18]
Układ pokarmowy	[13]	20/39 (51,3%)	9/36 (25,0%)	OR=3,18 [1,19; 8,51] RB=2,05 [1,12; 3,96]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 25]
Drogi rodne	[13]	6/14 (42,9%)	3/17 (17,6%)	OR=3,52 [0,68; 18,10] RB=2,43 [0,80; 7,78]	>0,05^	-
Stawy i powięzi	[13]	21/48 (43,8%)	7/42 (16,7%)	OR=4,15 [1,51; 11,43] RB=2,63 [1,30; 5,58]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 13]
Wątroba	[13]	20/42 (47,6%)	11/40 (27,5%)	OR=2,56 [0,99; 6,67] RB=1,73 [0,98; 3,18]	>0,05^ >0,05*	-
Płuca	[13]	30/74 (40,5%)	17/67 (25,4%)	OR=2,12 [1,01; 4,45] RB=1,60 [0,99; 2,64]	<0,05^ >0,05*	-
Skóra	[13]	64/121 (52,9%)	29/113 (25,7%)	OR=3,24 [1,86; 5,67] RB=2,06 [1,46; 2,96]	<0,05^ <0,05*	4 [3; 7]
Usta	[13]	50/97 (51,5%)	30/103 (29,1%)	OR=2,71 [1,49; 4,92] RB=1,77 [1,25; 2,55]	<0,05^ <0,05*	5 [3; 12]

GKS – glikokortykosteroidy; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym prawdopodobieństwem (RB)/szansą (OR) uzyskania odpowiedzi na leczenie w subpopulacji:**

- pacjentów w wieku 18-65 lat (NNT=4);
- płci żeńskiej (NNT=4) i męskiej (NNT=6);
- pacjentów rasy białej (NNT=5) i azjatyckiej (tylko w przypadku obliczania parametru OR);

- pacjentów z umiarkowanym nasileniem GvHD (NNT=4) i ciężkim nasileniem GvHD (NNT=5);
- pacjentów z sterydoopornością/sterydozależnością wg kryteriów A (NNT=5) i B (NNT=3);
- pacjentów stosujących wcześniej GKS+inhibitory kalcyneuryny (NNT=7) oraz pacjentów stosujących wcześniej tylko GKS (NNT=3);
- pacjentów poddanych wcześniej terapii mieloablacyjnej (NNT=4) czy o zredukowanej intensywności (NNT=4);
- pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy niespokrewnionego (NNT=5), jak i spokrewnionego (NNT=4);
- pacjentów bez wcześniejszej deplecji limfocytów T (NNT=5);
- pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dawcy dopasowanego (NNT=5) jak i niedopasowanego (tylko w przypadku obliczania parametru OR);
- pacjentów, w przypadku których przeszczep odbywał się pomiędzy: kobietą/kobietą (NNT=3), mężczyzną/kobietą (NNT=4), mężczyzną/mężczyzną (NNT=5);
- chorych, którzy otrzymali w ramach przeszczepu komórki szpiku kostnego (NNT=5; w przypadku obliczeń parametru OR wynik nieistotny statystycznie) czy krwi obwodowej (NNT=5);
- chorych w zależności od stopnia pokrewieństwa i zgodności tkankowej (dopasowania dawcy): niespokrewniony/dopasowany (NNT=6; w przypadku obliczeń parametru OR wynik nieistotny statystycznie), spokrewniony/dopasowany (NNT=4), spokrewniony/niedopasowany (NNT=5);
- pacjentów, u których wcześniej wystąpiła ostra GvHD (NNT=5), jak i osób u których nie wystąpiła ostra GvHD (NNT=5);
- pacjentów z zajętymi oczami (NNT=6), układem pokarmowym (NNT=4), stawami i powięziami (NNT=4), płucami (tylko w przypadku obliczania parametru OR), skórą (NNT=4) czy ustami (NNT=5)

po 24 tygodniach terapii.

W większości pozostałych subpopulacji wykazano trend na korzyść ruksolitynibu, jednakże z uwagi na niewielkie liczebności w grupie badanej i kontrolnej wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu poszczególnymi terapiami w obrębie BAT w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w 24 tygodniu terapii [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT – poszczególne terapie	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
BAT – ewerolimus						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	1/5 (20,0%)	2,48 [0,78; 13,78]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT – poszczególne terapię	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
BAT – fotofereza pozaustrojowa						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	16/55 (19,1%)	1,71 [1,14; 2,71]	<0,05	5 [3; 19]
BAT – ibrutynib						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	6/27 (22,2%)	2,24 [1,19; 4,75]	<0,05	4 [3; 14]
BAT – imatynib						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	2/8 (25,0%)	1,99 [0,82; 7,00]	>0,05	-
BAT – infliksymab						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	1/5 (20,0%)	2,48 [0,78; 13,78]	>0,05	-
BAT – niskie dawki metotreksatu						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	3/10 (30,0%)	1,66 [0,80; 4,65]	>0,05	-
BAT – mykofenolan mofetylu						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	10/35 (28,6%)	1,74 [1,07; 3,10]	<0,05	5 [3; 34]
BAT – rytuksymab						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	1/6 (16,7%)	2,98 [0,87; 16,61]	>0,05	-
BAT - sirolimus						
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie w 24 tygodniu terapii, n (%)	[13]	82 (49,7%)	2/7 (28,6%)	1,74 [0,76; 6,09]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z następującymi rodzajami BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie:**

- fotoferezą pozaustrojową (NNT=5);
- ibrutynibem (NNT=4);
- mykofenolanem mofetylu (NNT=5)

w 24 tygodniu terapii.

W przypadku porównania z ewerolimusem, imatynibem, infliksymabem, niskimi dawkami metotreksatu, rytuksymabem i sirolimusem wykazano wyraźny trend na korzyść ruksolitynibu, jednakże z uwagi na niewielkie liczebności w grupie badanej i kontrolnej wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia terapii [13], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	OR [95% CI]/RR/RB [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]*
Pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia, n (%)#	[13], [17]	126 (76,4%)	99 (60,4%)	OR=2,17 [1,34; 3,52]^ RR [risk ratio]=1,24 [1,07; 1,43]^ RB=1,27 [1,09; 1,48]*	0,001^ <0,05*	7 [4; 17]
Pacjenci z najlepszą odnotowaną całkowitą odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia, n (%)	[13]	20* (12,1%)	11* (6,7%)	RB=1,81 [0,91; 3,61]*	>0,05*	-
Pacjenci z najlepszą odnotowaną częściową odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia, n/N (%)	[13]	106* (64,2%)	88* (53,7%)	RB=1,20 [1,00; 1,44]*	>0,05*	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; #odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź w dowolnym momencie do 24 tygodnia włącznie (1 dnia w 7 cyklu) i przed rozpoczęciem dodatkowej terapii systemowej ostrej GvHD.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania najlepszej odnotowanej odpowiedzi na leczenie do 24 tygodnia terapii (NNT=7).**

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w zakresie najlepszej odnotowanej całkowitej (wynik na granicy istotności) jak i częściowej odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni terapii.

Pacjenci, którzy przeszli z terapii kontrolnej na ruksolitynib (61 pacjentów) również uzyskiwali odpowiedź na leczenie, z najlepszą ogólną odpowiedzią w punkcie odcięcia danych u 78,7% pacjentów (4 z całkowitą odpowiedzią i 44 z częściową odpowiedzią) [13].

Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Tabela 27. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – utrzymanie odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie [13], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	HR/RR [95% CI]	Wartość p
Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie w dowolnym czasie, którzy utrzymali odpowiedź do 12 miesięcy, % [95% CI]#	[13]	68,5% [58,9; 76,3]	40,3% [30,3; 50,2]	-	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana [miesiące]	[13], [17]	NE	6,24	-	-

NE – nie osiągnięto; #szacowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie do 12 miesięcy.

Wśród pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną GvHD, z odpowiedzią w dowolnym momencie, szacowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi po 12 miesiącach wyniosło 68,5% (95% CI, zakres: 58,9 - 76,3) w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 40,3% (95% CI, zakres: 30,3 - 50,2) w grupie leczonej BAT [13].

Zmiana jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów (GKS)

Dawka glikokortykosteroidów zmniejszała się w czasie w obu grupach, przy nieco większym spadku w przypadku ruksolitynibu [13].

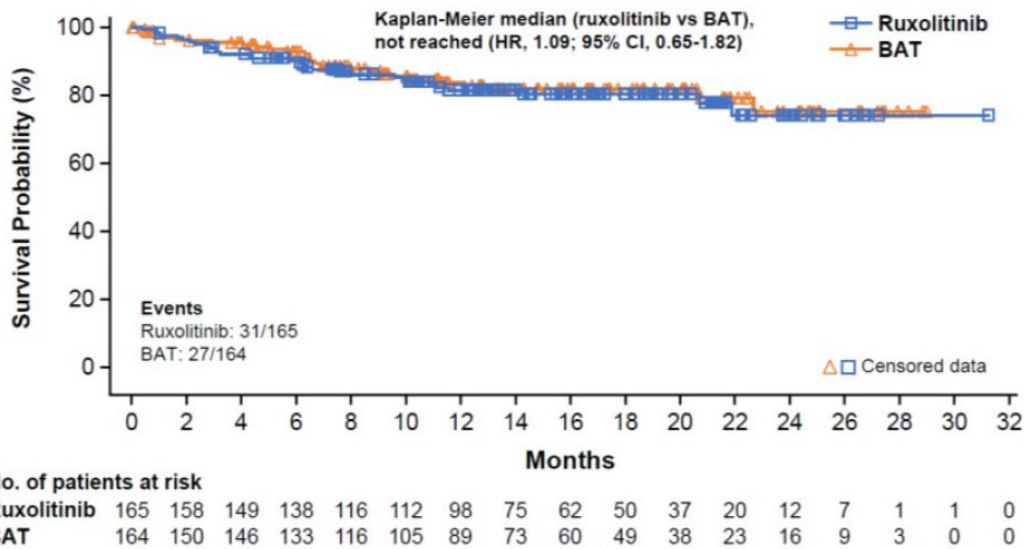
Punkty końcowe związane z przeżyciem

Tabela 28. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS) i przeżycie całkowite (OS) [13], [14], [15].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	HR [95% CI]^	Wartość p
FFS, mediana (95% CI) [miesiące]	[13], [14], [15]	>18,6 [18,6; nie osiągnięto]	5,7 [5,6; 6,5]	0,37 [0,27; 0,51]	<0,001^
Prawdopodobieństwo FFS po 6 miesiącach#, % [95% CI]	[13]	74,9%\$ [67,5; 80,9]	44,5% [36,5; 52,1]	-	-
OS, mediana [miesiące]	[13]	NE	NE	1,09 [0,65; 1,82]	>0,05*
Prawdopodobieństwo przeżycia po 12 miesiącach#, % [95% CI]	[13]	81,4% [74,1; 86,8]	83,8% [76,5; 89,0]	-	-

NE – nie osiągnięto; *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; #oszacowane metodą Kaplana-Meiera.

Nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od niepowodzenia (FFS) w przypadku ruksolitynibu, ale dolną granicę 95% przedziału ufności oszacowano na 18,6 miesiąca, przy czym granica skuteczności została przekroczona w analizie pośredniej. Wykazano, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem przeżycia wolnego od niepowodzeń (FFS)**, natomiast nie wykazano istotnych różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego (przy czym nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup w momencie analizy danych, z uwagi na niedojrzałość danych).



Schemat 4. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego (OS) dla ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT), w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; data odcięcia zbierania danych: 8 maja 2020 roku [13].

Tabela 29. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zgony do 24 tygodnia [14], [15].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	RR [95% CI]*	Wartość p*
Zgony, n (%)	[14], [15]	31 (19%)	27 (16%)	1,14 [0,72; 1,82]	>0,05
Zgon z powodu przewlekłej GvHD, n (%)	[14], [15]	22 (13%)	13 (8%)	1,68 [0,89; 3,20]	>0,05

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka zgonu, jak również zgonu z powodu przewlekłej GvHD w czasie 24 tygodni terapii.**

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów – jakość życia

Do zbadania jakości życia w badaniu zastosowano Ocenę funkcjonalną terapii nowotworowej – przeszczep szpiku kostnego (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant; FACT-BMT*), czyli 50-elementowy kwestionariusz samoopisowy, który mierzy wpływ terapii na takie obszary, jak samopoczucie fizyczne, funkcjonalne, społeczne/rodzinne i emocjonalne, wraz z dodatkowymi problemami istotnymi dla pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Tabela 30. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki raportowane przez pacjentów, jakość życia [18].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=164	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Wynik indeksu EQ-5D-5L (zakres: 0-1,0)					
Wyjściowy, średnia (SD)	[18]	0,65 (0,29)	0,66 (0,26)	-0,01 [-0,07; 0,05]	>0,05
W 24 tygodniu terapii, średnia (SD)	[18]	0,73 (0,24)	0,65 (0,28)	0,08 [0,02; 0,14]	<0,05
Wynik EQ-5D-5L w skali VAS (zakres: 0-100)					
Wyjściowy, średnia (SD)	[18]	62,61 (21,53)	65,41 (19,78)	-2,8 [-7,27; 1,67]	>0,05
W 24 tygodniu terapii, średnia (SD)	[18]	68,21 (20,66)	62,82 (21,26)	5,39 [0,86; 9,92]	<0,05
Całkowity wynik FACT-BMT (zakres: 0-148)					
Wyjściowy, średnia (SD)	[18]	98,03 (23,25)	97,53 (22,71)	0,50 [-4,47; 5,47]	>0,05
W 24 tygodniu terapii, średnia (SD)	[18]	103,09 (23,44)	97,36 (22,83)	5,73 [0,74; 10,72]	<0,05

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Leczenie ruksolitynibem miało pozytywny wpływ na wyniki raportowane przez pacjentów, niespecyficzne dla przewlekłego GvHD (EQ-5D-5L i FACT-BMT) w 24 tygodniu leczenia [18].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą jakości życia, mierzoną w skali EQ-5D-5L, EQ-5Q-5L/VAS oraz całkowitym wynikiem FACT-BMT, w czasie 24 tygodni terapii.**

Tabela 31. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki raportowane przez pacjentów - globalne wrażenie zmiany przez pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change* [PGIC]), i globalne wrażenie ciężkości choroby przez pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Severity* [PGIS]) [18].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=84	Grupa kontrolna BAT, N=75 lub N=76	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
PGIS w 24 tygodniu, n (%)						
Brak objawów	[18]	24 (28,6%)	13/75 (17,3%)	RB=1,65 [0,92; 3,00]	>0,05	-
Łagodne objawy	[18]	37 (44,0%)	28/75 (37,3%)	RB=1,18 [0,81; 1,73]	>0,05	-
Umiarkowane objawy	[18]	18 (21,4%)	23/75 (30,7%)	RR=0,70 [0,41; 1,18]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=84	Grupa kontrolna BAT, N=75 lub N=76	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Poważne objawy	[18]	5 (6,0%)	8/75 (10,7%)	RR=0,56 [0,20; 1,55]	>0,05	-
Bardzo poważne objawy	[18]	0 (0%)	3/75 (4,0%)	Peto OR=0,12 [0,01; 1,14]	>0,05	-
PGIC w 24 tygodniu, n (%)						
Znacznie lepiej	[18]	19 (22,6%)	12/76 (15,8%)	RB=1,43 [0,76; 2,74]	>0,05	-
Umiarkowanie lepiej	[18]	34 (40,5%)	18/76 (23,7%)	RB=1,71 [1,07; 2,78]	<0,05	6 [4; 45]
Nieco lepiej	[18]	21 (25,0%)	16/76 (21,1%)	RB=1,19 [0,68; 2,10]	>0,05	-
Bez zmian	[18]	6 (7,1%)	17/76 (22,4%)	RR=0,32 [0,14; 0,74]	<0,05	7 [4; 23]
Niego gorzej	[18]	1 (1,2%)	7/76 (9,2%)	RR=0,13 [0,02; 0,78]	<0,05	13 [6; 66]
Umiarkowanie gorzej	[18]	2 (2,4%)	4/76 (5,3%)	RR=0,45 [0,10; 2,06]	>0,05	-
Bardzo źle	[18]	1 (1,2%)	2/76 (2,6%)	RR=0,45 [0,06; 3,40]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Więcej pacjentów otrzymujących ruksolitynib niż BAT wykazywało liczbowo „brak objawów” (28,6% vs 17,3%) według PGIS i czuło się „znacznie lepiej” lub „umiarkowanie lepiej” (63,1% vs 39,5%) na podstawie PGIC.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, **wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) zwiększeniem prawdopodobieństwa** umiarkowanie lepszego stanu w ocenie pacjenta (NNT=6) oraz istotnym zmniejszeniem ryzyka braku zmiany stanu (NNT=7) i nieco gorszego stanu zdrowia (NNT=13) w skali PGIC, w czasie 24 tygodni terapii.

W przypadku pozostałych kategorii skali PGIC oraz w skali PGIS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Częstość nawrotów nowotworu

Tabela 32. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – szacowana skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Ruksolitynib	Grupa kontrolna BAT	HR [95% CI]	Wartość p
Skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego po 6 miesiącach, % [95% CI]	[13]	2,59% [0,85; 6,08]	2,65% [0,87; 6,21]	-	-

Skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego była liczbowo porównywalna pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a BAT. Sposób przedstawienia wyników uniemożliwił wiarygodne obliczenia wartości HR.

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU W PORÓWNIANIU DO NAJLEPSZEJ DOSTĘPNEJ TERAPII W LECZENIU PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA PRZESZCZEP PRZECIWKO GOSPODARZOWI

Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa w badaniu REACH3 przeprowadzono w populacji z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii do 24 tygodnia (ogółem 323 pacjentów, 165 w grupie badanej leczonej ruksolitynibem i 158 w grupie kontrolnej, stosującej najlepszą dostępną terapię (BAT)). Do 179. dnia mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 25,6 tygodnia (zakres: 0,7-25,6) w grupie ruksolitynibu i 24,0 tygodnie (zakres: 0,6-25,6) w grupie kontrolnej [13].

Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – ogólny profil bezpieczeństwa oraz zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, występujące z częstością co najmniej 5% w którejkolwiek z grup, odnotowane do 24 tygodnia terapii [13], [14], [15], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/ NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)	[13], [14], [15], [17]	161 (97,6%)	145 (91,8%)	1,06 [1,01; 1,13]	<0,05	NNH=17 [8; 98]
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	[13]	55 (33,3%)	58 (36,7%)	0,91 [0,67; 1,22]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii, n (%)	[13]	27 (16,4%)	11 (7,0%)	2,35 [1,23; 4,54]	<0,05	NNH=10 [6; 40]
Działania niepożądane, n (%)	[13]	104 (63,0%)	45 (28,5%)	2,21 [1,70; 2,93]	<0,05	NNH=2 [2; 4]
Ciężkie działania niepożądane, n (%)	[13]	27 (16,4%)	16 (10,1%)	1,62 [0,92; 2,87]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, n (%)	[13]	12 (7,3%)	8 (5,1%)	1,44 [0,62; 3,34]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do zgonu, n (%)	[13]	7 (4,2%)	4 (2,5%)	1,68 [0,53; 5,28]	>0,05	-
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii, n (%)	[13]	16 (9,7%)	6 (3,8%)	2,55 [1,06; 6,20]	<0,05	NNH=16 [8; 233]
Udokumentowane zapalenie płuc prowadzące do przerwania terapii,	[13]	8* (4,8%)	2* (1,3%)	3,83 [0,94; 15,80]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
n (%)						
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania, n (%)	[13]	62 (37,6%)	26 (16,5%)	2,28 [1,54; 3,43]	<0,05	NNH=4 [3; 8]
Zdarzenia niepożądane wymagające dodatkowej terapii, n (%)	[13]	138 (83,6%)	131 (82,9%)	1,01 [0,91; 1,12]	>0,05	-
Hematologiczne zdarzenia niepożądane, n (%)						
Niedokrwistość	[13], [14], [15], [17]	48 (29,1%)	20 (12,7%)	2,30 [1,45; 3,70]	<0,05	NNH=6 [3; 13]
Trombocytopenia ^	[13], [14], [15], [17]	35 (21,2%)	23 (14,6%)	1,46 [0,91; 2,35]	>0,05	-
Neutropenia	[13], [17]	18 (10,9%)	8 (5,1%)	2,15 [0,99; 4,74]	>0,05	-
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane, n (%)						
Biegunka	[13]	17 (10,3%)	21 (13,3%)	0,78 [0,43; 1,40]	>0,05	-
Nudności	[13]	15 (9,1%)	16 (10,1%)	0,90 [0,46; 1,73]	>0,05	-
Wymioty	[13]	12 (7,3%)	10 (6,3%)	1,15 [0,52; 2,53]	>0,05	-
Zaparcia	[13]	12 (7,3%)	8 (5,1%)	1,44 [0,62; 3,43]	>0,05	-
Infekcje, n (%)						
Infekcje ogółem	[13]	105* (63,6%)	89* (56,3%)	1,13 [0,95; 1,36]	>0,05	-
Infekcje wirusowe	[13]	56* (33,9%)	46* (29,1%)	1,17 [0,85; 1,61]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne	[13]	46* (27,9%)	41* (25,9%)	1,07 [0,75; 1,54]	>0,05	-
Infekcje grzybicze	[13]	19* (11,5%)	9* (5,7%)	2,02 [0,96; 4,28]	>0,05	-
Infekcje niewiadomego pochodzenia	[13]	35* (21,2%)	32* (20,3%)	1,05 [0,69; 1,60]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[13]	18 (10,9%)	20 (12,7%)	0,86 [0,48; 1,55]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	[13]	14 (8,5%)	13 (8,2%)	1,03 [0,51; 2,09]	>0,05	-

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Infekcja dróg moczowych	[13]	11 (6,7%)	5 (3,2%)	2,11 [0,78; 5,71]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[13]	10 (6,1%)	6 (3,8%)	1,60 [0,62; 4,15]	>0,05	-
Infekcja wirusem BK	[13]	9 (5,5%)	2 (1,3%)	4,31 [1,07; 17,53]	<0,05	NNH=23 [11; 366]
Infekcja cytomegalowirusem lub jego reaktywacja	[13]	9 (5,5%)	13 (8,2%)	0,66 [0,30; 1,47]	>0,05	-
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, n (%)						
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	[13]	25 (15,2%)	7 (4,4%)	3,42 [1,57; 7,57]	<0,05	NNH=9 [5; 22]
Wzrost poziomu kreatyniny	[13]	23 (13,9%)	7 (4,4%)	3,15 [1,43; 7,01]	<0,05	NNH=10 [6; 29]
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	[13]	16 (9,7%)	4 (2,5%)	3,83 [1,38; 10,76]	<0,05	NNH=13 [7; 47]
Hipertriglicydemia	[13]	16 (9,7%)	13 (8,2%)	1,18 [0,59; 2,34]	>0,05	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	[13]	15 (9,1%)	5 (3,2%)	2,87 [1,12; 7,48]	<0,05	NNH=16 [8; 137]
Hiperglikemia	[13]	13 (7,9%)	5 (3,2%)	2,49 [0,95; 6,59]	>0,05	-
Hipokaliemia	[13]	13 (7,9%)	16 (10,1%)	0,78 [0,39; 1,54]	>0,05	-
Wzrost poziomu cholesterolu	[13]	12 (7,3%)	7 (4,4%)	1,64 [0,68; 3,96]	>0,05	-
Wzrost poziomu amylazy	[13]	11 (6,7%)	3 (1,9%)	3,51 [1,08; 11,55]	<0,05	NNH=20 [10; 271]
Wzrost poziomu lipazy	[13]	10 (6,1%)	2 (1,3%)	4,79 [1,21; 19,26]	<0,05	NNH=20 [10; 126]
Hipercholesterolemia	[13]	9 (5,5%)	2 (1,3%)	4,31 [1,07; 17,53]	<0,05	NNH=23 [11; 366]
Hiperkaliemia	[13]	9 (5,5%)	4 (2,5%)	2,15 [0,72; 6,50]	>0,05	-
Inne zdarzenia niepożądane, n (%)						
Nadciśnienie	[13], [14], [15], [17]	26 (15,8%)	20 (12,7%)	1,24 [0,73; 2,13]	>0,05	-
Gorączka	[13], [14], [15], [17]	26 (15,8%)	15 (9,5%)	1,66 [0,92; 3,00]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Kaszel	[13]	17 (10,3%)	11 (7,0%)	1,48 [0,73; 3,02]	>0,05	-
Zmęczenie	[13]	17 (10,3%)	12 (7,6%)	1,36 [0,68; 2,72]	>0,05	-
Duszność	[13]	16 (9,7%)	10 (6,3%)	1,53 [0,73; 3,23]	>0,05	-
Ból głowy	[13]	14 (8,5%)	12 (7,6%)	1,12 [0,54; 2,31]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	[13]	12 (7,3%)	14 (8,9%)	0,82 [0,40; 1,69]	>0,05	-
Ból pleców	[13]	11 (6,7%)	11 (7,0%)	0,96 [0,44; 2,10]	>0,05	-
Bezsennaść	[13]	11 (6,7%)	6 (3,8%)	1,76 [0,69; 4,49]	>0,05	-
Mialgia	[13]	11 (6,7%)	5 (3,2%)	2,11 [0,78; 5,71]	>0,05	-
Ból stawów	[13]	10 (6,1%)	8 (5,1%)	1,20 [0,50; 2,88]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^obejmuje zdarzenia zakwalifikowane jako trombocytopenia i obniżona liczba płytek krwi.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=17);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNH=10);
- działań niepożądanych (NNH=2);
- działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNH=16);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania (NNH=4);
- niedokrwistości (NNH=6);
- infekcji wirusem BK (NNH=23);
- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej (NNH=9), kreatyniny (NNH=10), aminotransferazy asparaginianowej (NNH=13), gamma-glutamylotransferazy (NNH=16), amylazy (NNH=20), lipazy (NNH=20);
- hipercholesterolemii (NNH=23)

w ciągu 24 tygodni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz: ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, działań niepożądanych prowadzących do zgonu, udokumentowanego zapalenia płuc prowadzącego do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych wymagających dodatkowej terapii w ciągu 24 tygodni terapii.

Tabela 34. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia do 24 tygodnia terapii [13], [14], [15], [17].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13], [14], [15], [17]	94 (57,0%)	91 (57,6%)	0,99 [0,82; 1,20]	>0,05	-
Działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	56 (33,9%)	23 (14,6%)	2,33 [1,53; 3,6]	<0,05	NNH=5 [3; 9]
Ciężkie zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	49 (29,7%)	53 (33,5%)	0,89 [0,64; 1,22]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	25 (15,2%)	12 (7,6%)	1,99 [1,05; 3,81]	<0,05	NNH=13 [6; 160]
Działania niepożądane prowadzące do zgonu o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	7 (4,2%)	4 (2,5%)	1,68 [0,53; 5,28]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	20 (12,1%)	8 (5,1%)	2,39 [1,11; 5,20]	<0,05	NNH=14 [7; 103]
Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	12 (7,3%)	5 (3,2%)	2,30 [0,87; 6,15]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane wymagające zmiany dawkowania o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	38 (23,0%)	12 (7,6%)	3,03 [1,67; 5,57]	<0,05	NNH=6 [4; 12]
Zdarzenia niepożądane wymagające dodatkowej terapii ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)	[13]	72 (43,6%)	74 (46,8%)	0,93 [0,73; 1,18]	>0,05	-
Hematologiczne zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)						
Niedokrwistość	[13], [14], [15], [17]	21 (12,7%)	12 (7,6%)	1,68 [0,87; 3,26]	>0,05	-
Trombocytopenia [^]	[13], [14],	25 (15,2%)	16 (10,1%)	1,50 [0,84; 2,68]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
	[15], [17]					
Neutropenia	[13], [17]	14 (8,5%)	6 (3,8%)	2,23 [0,91; 5,52]	>0,05	-
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)						
Biegunka	[13]	1 (0,6%)	2 (1,3%)	0,48 [0,06; 3,62]	>0,05	-
Nudności	[13]	0 (0%)	2 (1,3%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,07]	>0,05	-
Wymioty	[13]	0 (0%)	2 (1,3%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,07]	>0,05	-
Zaparcia	[13]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcje o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)						
Infekcje ogółem	[13]	32* (19,4%)	29* (18,4%)	1,06 [0,67; 1,66]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[13]	14 (8,5%)	15 (9,5%)	0,89 [0,45; 1,77]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	[13]	0 (0%)	2 (1,3%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,07]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	[13]	1 (0,6%)	2 (1,3%)	0,48 [0,06; 3,62]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	[13]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja wirusem BK	[13]	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,08 [0,14; 357,25]	>0,05	-
Infekcja cytomegalowirusa lub jego reaktywacja	[13]	2 (1,2%)	0 (0%)	Peto OR=7,13 [0,44; 114,49]	>0,05	-
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)						
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	[13]	7 (4,2%)	0 (0%)	Peto OR=7,35 [1,65; 32,81]	<0,05	NNH=23 [11; 55]
Wzrost poziomu kreatyniny	[13]	0 (0%)	1 (0,6%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,53]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	[13]	3 (1,8%)	1 (0,6%)	2,87 [0,42; 19,95]	>0,05	-
Hipertriglicydemia	[13]	8 (4,8%)	6 (3,8%)	1,28 [0,47; 3,46]	>0,05	-
Wzrost poziomu gamma-glutamylotransferazy	[13]	11 (6,7%)	3 (1,9%)	3,51 [1,08; 11,55]	<0,05	NNH=20 [10; 271]
Hiperglikemia	[13]	8 (4,8%)	3 (1,9%)	2,55 [0,75; 8,76]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNH [95% CI]*
Hipokaliemia	[13]	3 (1,8%)	7 (4,4%)	0,41 [0,12; 1,43]	>0,05	-
Wzrost poziomu cholesterolu	[13]	4 (2,4%)	3 (1,9%)	1,28 [0,32; 5,04]	>0,05	-
Wzrost poziomu amylazy	[13]	5 (3,0%)	0 (0%)	Peto OR=7,26 [1,24; 42,38]	<0,05	NNH=33 [14; 162]
Wzrost poziomu lipazy	[13]	4 (2,4%)	1 (0,6%)	3,83 [0,58; 25,35]	>0,05	-
Hipercholesterolemia	[13]	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1,92 [0,25; 14,54]	>0,05	-
Hiperkaliemia	[13]	3 (1,8%)	1 (0,6%)	2,87 [0,42; 19,95]	>0,05	-
Inne zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, n (%)						
Nadciśnienie	[13], [14], [15], [17]	8 (4,8%)	11 (7,0%)	0,69 [0,29; 1,64]	>0,05	-
Gorączka	[13], [14], [15]	3 (1,8%)	2 (1,3%)	1,44 [0,29; 7,12]	>0,05	-
Kaszel	[13]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zmęczenie	[13]	1 (0,6%)	3 (1,9%)	0,32 [0,05; 2,20]	>0,05	-
Duszność	[13]	3 (1,8%)	2 (1,3%)	1,44 [0,29; 7,12]	>0,05	-
Ból głowy	[13]	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1,92 [0,25; 14,54]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	[13]	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,08 [0,14; 357,25]	>0,05	-
Ból pleców	[13]	1 (0,6%)	0 (0%)	Peto OR=7,08 [0,14; 357,25]	>0,05	-
Bezsenna	[13]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Mialgia	[13]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból stawów	[13]	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^obejmuje zdarzenia zakwalifikowane jako trombocytopenia i obniżona liczba płytek krwi.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia:

- działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=5);
- ciężkich działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=13);
- zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia prowadzących do przerwania terapii (NNH=14);
- zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia wymagających zmiany dawkowania (NNH=6);

- wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=23), gamma-glutamylotransferazy (NNH=20), amylazy (NNH=33)

w ciągu 24 tygodni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia oraz: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, działań niepożądanych ≥ 3 stopniu nasilenia prowadzących do zgonu, działań niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia wymagających dodatkowej terapii, w ciągu 24 tygodni terapii.

Tabela 35. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – ciężkie zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, do 24 tygodnia terapii [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)						
Zapalenie płuc	[13]	13 (7,9%)	13 (8,2%)	0,96 [0,46; 1,97]	>0,05	-
Infekcja dolnych dróg oddechowych	[13]	4 (2,4%)	0 (0%)	Peto OR=7,21 [1,01; 51,71]	<0,05	NNH=41 [16; 6569]
Aspergiloza oskrzelowo-płucna	[13]	2 (1,2%)	4 (2,5%)	0,48 [0,10; 2,20]	>0,05	-
Gorączka	[13]	8 (4,8%)	3 (1,9%)	2,55 [0,75; 8,76]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)						
Zapalenie płuc	[13]	8 (4,8%)	2 (1,3%)	3,83 [0,94; 15,80]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia ciężkiej infekcji dolnych dróg oddechowych (NNH=41) w czasie 24 tygodni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka ciężkiego zapalenia płuc, ciężkiej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, ciężkiej gorączki, jak również zapalenia płuc prowadzącego do przerwania terapii w czasie 24 tygodni leczenia.

Tabela 36. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – poszczególne typy infekcji, do 24 tygodnia terapii [13], [15].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Poszczególne typy infekcji, n (%)						
Infekcje ogółem	[13], [14], [15], [17]	105 (63,6%)	89 (56,3%)	1,30 [0,95; 1,36]	>0,05	-
Infekcje 3 stopnia nasilenia	[13]	32 (19,4%)	29 (18,4%)	1,06 [0,67; 1,66]	>0,05	-
Infekcje grzybicze	[13], [14], [15], [17]	19 (11,5%)	9 (5,7%)	2,02 [0,96; 4,28]	>0,05	-
Infekcje grzybicze 3 stopnia nasilenia	[13]	11 (6,7%)	3 (1,9%)	3,51 [1,08; 11,55]	<0,05	NNH=20 [10; 271]
Infekcje wirusowe	[13], [14], [15], [17]	56 (33,9%)	46 (29,1%)	1,17 [0,85; 1,61]	>0,05	-
Infekcje wirusowe 3 stopnia nasilenia	[13]	9 (5,5%)	9 (5,7%)	0,96 [0,40; 2,29]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne	[13], [14], [15], [17]	46 (27,9%)	41 (25,9%)	1,07 [0,75; 1,54]	>0,05	-
Infekcje bakteryjne 3 stopnia nasilenia	[13]	16 (9,7%)	16 (10,1%)	0,96 [0,50; 1,83]	>0,05	-
Infekcje nieznanego pochodzenia	[13]	35 (21,2%)	32 (20,3%)	1,05 [0,69; 1,60]	>0,05	-
Infekcje nieznanego pochodzenia 3 stopnia nasilenia	[13]	7 (4,2%)	9 (5,7%)	0,74 [0,29; 1,89]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się **istotnie statystycznie (p<0,05) większym** ryzykiem wystąpienia infekcji grzybiczych o 3 stopniu nasilenia (NNH=20) w czasie 24 tygodni terapii.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka infekcji ogółem (w tym o 3 stopniu nasilenia), infekcji grzybiczych ogółem, infekcji wirusowych (w tym o 3 stopniu nasilenia), infekcji bakteryjnych ogółem (w tym o 3 stopniu nasilenia), infekcji nieznanego pochodzenia (w tym o 3 stopniu nasilenia) w czasie 24 tygodni leczenia.

Tabela 37. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zgony i nawroty choroby, w momencie odcięcia zbierania danych (8.05.2020) [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna BAT, N=158	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zgony ogółem, n (%)	[13]	31 (18,8%)	27 (16,5%)	1,10 [0,69; 1,75]	>0,05	-
Zgony z powodu przewlekłej GvHD lub leczenia lub obu tych przyczyn, n (%)	[13]	22 (13,3%)	13 (7,9%)^	1,62 [0,86; 3,08]	>0,05	-
Zgony z powodu infekcji, n (%)	[13]	2 (1,2%)	6 (3,7%)	0,32 [0,07; 1,36]	>0,05	-
Nawrót lub progresja nowotworu złośliwego, n (%)	[13]	9 (5,8%)	8 (5,0%)	1,08 [0,44; 2,64]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej, w tym 2 osoby, które zostały przedstawione na terapię ruksolitynibem.

Stosowanie ruksolitynibu w populacji pacjentów z sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, w porównaniu z BAT, wiąże się **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pod względem ryzyka wystąpienia:**

- zgonu ogółem;
- zgonu z powodu przewlekłej GvHD lub leczenia lub obu tych przyczyn;
- zgonu z powodu infekcji;
- nawrotu lub progresji nowotworu złośliwego

w momencie odcięcia zbierania danych (8.05.2020).

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi: Bousiou i wsp. 2020 [24], Ferreira i wsp. 2021, 2020 [29]-[30], Linn i wsp. 2020 [33], Hari i wsp., 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021 [23]/2020 [22], Wang i wsp. 2021 [38] oraz 6 badań, w których populację stanowili zarówno pacjenci z ostrą jak i przewlekłą GvHD (lub zespołem nakładania): Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] (wyniki dla obu subpopulacji przedstawione oddzielnie), Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32], Assouan i wsp. 2018 [21] (większość pacjentów z ostrą GvHD), Ilhan i wsp. 2020 [27], Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36] (wyniki dla obu subpopulacji przedstawione oddzielnie, przy czym w aGvHD nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu) oraz Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28].

Z uwagi na różnice w:

- w metodyce badań;
- w długości okresu leczenia;
- definicji ocenianych punktów końcowych i/lub sposobie ich raportowania;
- charakterystykach wyjściowych pacjentów

przeprowadzenie meta-analizy ww. badań uznano za niewskazane.

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD.

Wszystkie badania o niższej wiarygodności, za wyjątkiem Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36], dotyczące zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) były retrospektywne. W zdecydowanej większości postać choroby była sterydooporna, z wyjątkiem Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [29], w populacji której odnotowano także pojawienie się wariantu steroidozależnego. Początkowa dawka leku, którą stosowano w czterech badaniach (Bousiou i wsp. 2020 [24], Hari i wsp. 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]) wynosiła 20 mg/dobę; w przypadku Bousiou i wsp. 2020 [24] sprecyzowano, że ruksolitynib stosowano w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W badaniach Abedin i wsp. 2019, Hari i wsp. [34] oraz Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] podkreślono rozdzielenie leczenia na dawkę 10 mg dwa razy dziennie, zwiększenie dawki nie było możliwe, ale dopuszczano zmniejszenie dawki na podstawie oceny bezpieczeństwa i oceny laboratoryjnej podczas trwania badania [34]. W badaniu

Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30] mediana dawki wynosiła 15 mg, wahając się od 5 mg do 30 mg dwa razy na dobę, przy czym dawka początkowa wynosiła 10 mg dwa razy na dobę, z postępującym wzrostem w przypadkach nabierania przez pacjenta odporności na leczenie lub częściowej odpowiedzi i dostosowywania dawki w przypadku wystąpienia toksyczności. Podobna tendencja wystąpiła u White i wsp. 2021 [22], 2020 [23] – rozpoczęto od podawania ruksolitynibu w dawce 10-15 mg na dobę a następnie utrzymywano dawkę 20 mg dwa razy na dobę w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia, u Wang i wsp. 2021 [38] – stosowana dawka wyniosła 10-20 mg/dobę oraz u Linn i wsp. 2020 [33] - rozpoczęto od podawania $15 \pm 1,1$ mg jako dawki początkowej a następnie stosowano dawkę $20 \pm 0,7$, $19 \pm 1,5$, $22 \pm 4,4$ mg na dobę w dwóch dawkach odpowiednio w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia.

W badaniu Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36] w przypadku cGvHD początkową dawką było 10 mg/2x dobę; dawkę można było dostosowywać w zależności od toksyczności czy uzyskanej odpowiedzi na leczenie, co jest zgodne z ChPL Jakavi®. W praktyce niemal połowa pacjentów rozpoczęła terapię od 10 mg/2x dobę ruksolitynibu (47%), a 48,1% od 5 mg/2x dobę. Niemniej jednak w momencie przyjęcia ostatniej dawki, u 55% chorych było to 10 mg/2x dobę.

Badaniem, w którym uwzględniono najniższą liczbę pacjentów było jednośrodkowe badanie Bousiou i wsp. 2020 [24] – 15 pacjentów a badaniami, przeprowadzonymi w najliczniejszej grupie pacjentów były wielośrodkowe badanie Hari i wsp. 2020 [34] oraz Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36], w których poddano analizie odpowiednio 481 i 549 pacjentów, leczonych w ramach programu rozszerzonego dostępu, oraz wielośrodkowe badanie White i wsp. 2021 [22], 2020 [23], przeprowadzone w populacji 115 pacjentów. Należy również wspomnieć badanie Linn i wsp. 2020 [33], które było badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia trzema inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), gdzie liczba pacjentów wynosiła 43, ale łącznie zbadano 62 linie terapii: ruksolitynibem (N=16), ibrutynibem (N=13) i imatynibem (N=31).

Tabela 38. Zestawienie kluczowych danych z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD).

Badanie	Metodyka, okres leczenia/ obserwacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)	Wskaźniki przeżycia	Redukcja stosowania GKS	Bezpieczeństwo, n (%)
Bousiou i wsp. 2020 [24]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: brak danych.</p> <p>Okres obserwacji: co najmniej mediana 9 miesięcy.</p>	15	- częściowa: 4 (26,6%).	-	-	<ul style="list-style-type: none"> - infekcje opornymi bakteriami: 13 (86,6%); - reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem: 8 (53%); - zgon z powodu infekcji: 6 (40%)
Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: mediana 12 miesięcy.</p> <p>Okres obserwacji: mediana 43 miesiące.</p>	35	<ul style="list-style-type: none"> - ORR: 31 (89%) po medianie 4 tygodni leczenia; - całkowita: 9 (26%); - częściowa: 22 (63%). 	<ul style="list-style-type: none"> - FFS: 51,4% po 36 miesiącach leczenia; - OS: 77% w 43 miesiącu leczenia, nie osiągnęło mediany. 	Spośród 31 pacjentów (89%), u których nastąpiła odpowiedź możliwe było >50% zmniejszenie dawki.	<ul style="list-style-type: none"> - cytopenia: 11 (31%); - infekcje bakteryjne: 7 (20%); - infekcja wirusowa: 14 (40%); - infekcja górnych dróg oddechowych: 8 (23%); - reaktywacja cytomegalowirusa: 6 (17%); - opryszczka pospolita: 2 (6%); - półpasiec: 1 (3%); - krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego: 1 (3%); - inwazyjne zakażenia grzybicze: 4 (11%); - zgon z powodu ciężkiego przebiegu cGvHD: 3 (8,5%); - zgon z powodu infekcji: 4 (11,4%); - zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca: 1 (3%).
Linn i wsp. 2020 [33]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, wieloramienne.</p> <p>Okres leczenia: od sierpnia 2014 r. do kwietnia 2020 r. (czas trwania badania)</p>	43 (62 linie terapii)	- w zakresie ORR i korzyści klinicznej brak istotnych różnic pomiędzy ruksolitynibem, imatynibem i ibrutynibem.	<ul style="list-style-type: none"> - FFS dla imatynibu: 71%; dla ruksolitynibu: 67%; dla ibrutynibu: 46% po 12 miesiącach; - OS: dla imatynibu: 96%; dla ruksolitynibu i ibrutynibu: 100% po 12 miesiącach. 	Nie odnotowano różnicy w dawce GKS pomiędzy ruksolitynibem ibrutynibem i imatynibem w każdym punkcie czasowym. Jednakże w trakcie leczenia ibrutynibem wymagana była liczbowo wyższa dawki	-

Badanie	Metodyka, okres leczenia / obserwacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)	Wskaźniki przeżycia	Redukcja stosowania GKS	Bezpieczeństwo, n (%)
	Okres obserwacji: mediana 12 miesięcy.				prednizonu w czasie, w porównaniu z pozostałymi terapiami.	
Hari i wsp. 2020 [34]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: mediana 7,2 miesiąca.</p> <p>Okres obserwacji: brak danych.</p>	481	-	- OS: 88% po roku i 82% po dwóch latach leczenia.	-	<ul style="list-style-type: none"> - posocznica: 8 (3,7%); - gorączka: 9 (9,9%); - duszność: 8 (1,7%); - niewydolność oddechowa: 8 (1,7%); - ostre uszkodzenie nerek: 7 (1,5%); - brak rozwoju: 7 (1,5%); - grypa: 7 (1,5%); - biegunka: 6 (1,2%); - upadek: 6 (1,2%); - zatorowość płucna: 6 (1,2%); - zakażenie górnych dróg oddechowych: 6 (1,2%); - cytopenia: 2 (0,4%); - zakażenia grzybicze: 1 (0,2%); - nowotwór: 8 (1,7%); - zgon z powodu SAE: 46 (9,6%), w tym z powodu infekcji: 13 (28,3%).
Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36]	<p>Badanie obserwacyjne, prospektywne, wieloośrodkowe - program rozszerzonego dostępu do ruksolitynibu.</p> <p>Okres leczenia: 712,0 dni (595% CI: 72–1014) w przypadku cGvHD</p> <p>Okres obserwacji: brak danych.</p>	549	-	- nie osiągnięto mediany OS.	-	<ul style="list-style-type: none"> - ciężkie zdarzenia niepożądane: 33,9% pacjentów; - jakiegokolwiek infekcyjne ciężkie zdarzenia niepożądane: 20,0%; - jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane związane z ruksolitynibem: 7,7%; - ciężka infekcja cytomegalowirusem: 0,4%; - zgon z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych.
Abedin i wsp. 2019 [37]	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.	24	- ORR: 20 (83%); - całkowita: 3 (12,5%).	- FFS: 88% po 6 miesiącach leczenia.	-	<ul style="list-style-type: none"> - neutropenia: 1 (4%); - cytopenia: 4 (17%), w tym trombocytopenia II stopnia: 1

Badanie	Metodyka, okres leczenia/ obserwacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)	Wskaźniki przeżycia	Redukcja stosowania GKS	Bezpieczeństwo, n (%)
	<p>Okres leczenia: od lutego 2016 r. do lipca 2018 r. (czas trwania badania)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 163 dni.</p>					<p>(4%) i niedokrwistość II stopnia: 1 (4%);</p> <ul style="list-style-type: none"> - infekcje: 5 (21%); - bakteryjne zapalenie płuc: 2 (8%); - bakteremia: 1 (4%); - zakażenie dróg moczowych: 1 (4%); - infekcja wirusowa: 4 (16%); - reaktywacja cytomegalowirusa: 1 (4%); - wirus opryszczki pospolitej typu I: 1 (4%); - zakażenie kropidlakiem płucnym: 1 (4%).
White i wsp. 2021 [22]; 2020 [23]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: od maja 2016 r. do kwietnia 2021 r. (czas trwania badania)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 12 miesięcy.</p>	115	- ORR: 72 (62,3%) po 12 miesiącach leczenia.	<ul style="list-style-type: none"> - FFS: 64,6% po 12 miesiącach leczenia; - OS: 83,3% po 12 miesiącach leczenia. 	W ciągu 12 miesięcy 63,8% pacjentów mogła zmniejszyć dawki prednizonu poniżej 0,1 mg/kg/dobę.	<ul style="list-style-type: none"> - oporność wymagająca zmiany na inną terapię: 17 (14,8%); - śmiertelność bez nawrotu choroby: 14 (12%); - nawrót choroby pierwotnej: 3 (2,6%); - nietolerancja: 5 (4,3%).
Wang i wsp. 2021 [38]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: od marca 2017 r. do grudnia 2019 r. (czas trwania badania)</p> <p>Okres obserwacji: mediana 401 dni.</p>	70	<ul style="list-style-type: none"> - ORR: 52 (74,3%) po 24 tygodniach terapii; - całkowita: 34 (48,6%); - częściowa: 18 (25,7%). 	<ul style="list-style-type: none"> - FFS: 60,4% po 12 miesiącach leczenia; - OS: 66,0% po 12 miesiącach leczenia. 	24 tygodnie po leczeniu 38 pacjentów (54%) było w stanie ostatecznie przerwać leczenie steroidami, a 14 pacjentów (20%) było nadal leczonych steroidami z medianą dawki 1 mg/kg/dobę.	<ul style="list-style-type: none"> - cytopenia: 36 (51,4%), w tym ciężka małopłytkowość: 15 (21,4%) i ciężka niedokrwistość: 8 (11,4%); - reaktywacja cytomegalowirusa: 8 (11,4%); - wirus Epsteina-Barra: 2 (2,9%); - wirus opryszczki: 2 (2,9%).
Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p>	56	<ul style="list-style-type: none"> - ORR: 32 (57,1%) po medianie 4 tygodni leczenia; - całkowita: 2 (3,5%). 	- OS: 83% po 12 miesiącach leczenia.	Zmniejszenie dawki u 32 (59,2%) chorych.	- reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem: 11 (19,6%);

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Badanie	Metodyka, okres leczenia / obserwacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)	Wskaźniki przeżycia	Redukcja stosowania GKS	Bezpieczeństwo, n (%)
	Okres leczenia: od października 2015 r. do lipca 2017 r. Okres obserwacji: 181 dni.					- zgon z powodu odpornej GvHD: 6 (7,6%) i innych przyczyn: 2 (2,5%).

ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie; OS – wskaźnik przeżycia całkowitego; FFS - wskaźnik przeżycia wolnego od niepowodzeń; GKS – glikokortykosteroidy; GvHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; cGvHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Wyniki z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD) wykazują:

- najwyższy **odsetek odpowiedzi na leczenie** odnotowany w badaniu Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30]: 89% pacjentów po medianie 4 tygodni leczenia (czas trwania leczenia: mediana 12 miesięcy; mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2). Podobny wynik uzyskano w badaniu Abedin i wsp. 2019 [37]: 83% (czas obserwacji: mediana 163 dni; mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2). Najniższy odsetek odpowiedzi na leczenie uzyskano w Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] – 57,1%;
- porównywalny odsetek odpowiedzi na leczenie i odsetek pacjentów z korzyścią kliniczną pomiędzy ruksolitynibem, imatynibem i ibrutynibem odnotowano w badaniu Linn i wsp. 2020 [33];
- najwyższy **odsetek odpowiedzi całkowitych** odnotowany w badaniu Wang i wsp. 2021 [38]: 48,6% (okres obserwacji: mediana 401 dni). Dwa badania wykazywały zbliżone odsetki odpowiedzi całkowitej: 26,6% (Bousiou i wsp. 2020 [24], okres obserwacji: 9 miesięcy; mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 3) i 26% (Ferreira i wsp. 2021/, 2020 [29]-[30], czas trwania leczenia: mediana 12 miesięcy; mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2). Najniższy odsetek całkowitej odpowiedzi wystąpił w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]: 3,5% (okres obserwacji: mediana 181 dni; mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2);
- najwyższy odsetek **częściowej odpowiedzi na leczenie** obserwowany w badaniu Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30]: 63% (okres leczenia: mediana 12 miesięcy, mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 2) a najniższy raportowali Wang i wsp. 2021 [38]: 25,7% (okres obserwacji: mediana 401 dni);
- **wskaźnik przeżycia wolnego od niepowodzeń (FFS)** raportowany w badaniach Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30], Linn i wsp. 2020 [33], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021/2020 [22]-[23] i Wang i wsp. 2021 [38]. Najwyższy wskaźnik FFS odnotowano w badaniu Abedin i wsp. 2019 [37]: 88% po 6 miesiącach leczenia, natomiast najniższy, wynoszący 51,4% w badaniu Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30], co mogło wynikać ze szczególnie długiego okresu leczenia, wynoszącego 36 miesięcy;
- **FFS** dla imatynibu wynosił 71%; dla ruksolitynibu: 67%; a dla ibrutynibu był niższy i wynosił 46% po 12 miesiącach w badaniu Linn i wsp. 2020 [33];
- **wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)** raportowany w badaniach Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30]; Linn i wsp. 2020 [33]; Hari i wsp. 2020 [34]; White i wsp. 2021/2020 [22]-[23], Wang i wsp. 2021 [38], Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]. Najwyższy odnotowano w badaniu Linn i wsp. 2020 [33]: dla imatynibu: 96%; dla ruksolitynibu i ibrutynibu: 100% po 12 miesiącach leczenia. Hari i wsp. 2020 [34], White i wsp. 2021/2020 [22]-[23] i Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] obserwowali zbliżony wskaźnik przeżycia całkowitego: 88% po roku i 82% po dwóch latach leczenia [34], w porównaniu do 83,3% po 12 miesiącach leczenia [22]-[23] i 83% po 12 miesiącach leczenia [25], [26]. Najniższy wskaźnik OS wynoszący 66,0% po 12 miesiącach leczenia odnotowano w badaniu Wang i wsp. 2021 [38];

- **redukcję dawki** GKS odnotowaną w badaniu Ferreira i wsp. 2021/2020 [29]-[30]: 89% pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź możliwe było >50% zmniejszenie dawki. White i wsp. 2021/2020 [22]-[23] zaraportowali zmniejszenie dawki prednizonu poniżej 0,1 mg/kg/dobę u 63,8% pacjentów w ciągu 12 miesięcy leczenia. W badaniu Wang i wsp. 2021 [38] po 24 tygodniach leczenia 54% pacjentów było w stanie ostatecznie przerwać leczenie steroidami, a 20% pacjentów było nadal leczonych steroidami z medianą dawki wynoszącą 1 mg/kg/dobę. Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] odnotowali możliwość redukcji dawki u 59,2% chorych;
- że najczęstszym **działaniem/zdarzeniem niepożądanym** pojawiającym się podczas leczenia ruksolitynibem były infekcje bakteryjne (86,6% [4]; 20% [29]-[30]; 21% [37]), infekcje wirusowe (40% [29]-[30]; 16% [37]), infekcje górnych dróg oddechowych (23% [29]-[30]), reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (53% [24], 19,6% [25]-[26], 17% [29]-[30], 11,4% [38] w tym ciężka infekcja CMV: 1,5% [35]-[36]). W badaniach notowano zgony pacjentów z różnych przyczyn, w tym z powodu infekcji (40% [24]; 11,4% [29]-[30], 28,3% [34]), ciężkiego przebiegu cGvHD (8,5% [29]-[30], 7,6% [25]-[26]), śmiertelność bez nawrotu choroby (12% [22]-[23]), pojawienia się odporności wymagającej innego rodzaju terapii (14,8% [22]-[23]), ciężkich zdarzeń niepożądanych (11,1%, [35]-[36]);
- pojawienie się wśród działań niepożądanych cytopenii (51,4% [38]), objawiającej się głównie ciężką małopłytkowością i ciężką niedokrwistością oraz cytopenii, objawiającej się niedokrwistością II stopnia oraz trombocytopenią II stopnia (17%, [37]).

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności w populacji pacjentów z ostrą GvHD.

Oba badania o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z głównie ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) były retrospektywne. W obu badaniach postać choroby była określona jako steroidooporna. Początkowa dawka leku, którą stosowano w badaniu Assouan i wsp. 2018 [21] i Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] wynosiła 10 mg dwa razy na dobę. Badania te przeprowadzono na małej grupie pacjentów: 23 pacjentów uczestniczyło w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] a 24 pacjentów – w badaniu Assouan i wsp. 2018 [21].

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 39. Zestawienie kluczowych danych z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD).

Badanie	Metodyka, okres leczenia/ obserwacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie, n (%)	Wskaźniki przeżycia	Redukcja stosowania GKS	Bezpieczeństwo, n (%)
Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: od października 2015 r. do lipca 2017 r.</p> <p>Okres obserwacji: 78 dni.</p>	23	<p>- ORR: 16 (69,5%) po medianie 2 tygodni leczenia;</p> <p>- całkowita: 5 (21,7%).</p>	- OS: 47% po 6 miesiącach leczenia.	Zmniejszenie dawki u 17 chorych (73,7%).	<p>- reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem: 12 (15%);</p> <p>- zgon: 10 (43,5%).</p>
Assouan i wsp. 2018 [21]	<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p>Okres leczenia: od maja 2014 r. do lipca 2015 r.</p> <p>Okres obserwacji: mediana 134 dni.</p>	10	<p>- ORR: 70% po medianie 31 dni leczenia;</p> <p>- całkowita: 5 (50%);</p> <p>- częściowa: 2 (20%).</p>	-	W przypadku 5 (50%) osób z odpowiedzią możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki poniżej 0,3 mg/kg/dobę po medianie 55,5 dni oraz odstawienie kortykosteroidów po medianie 92 dni.	<p>- zakażenia III-IV stopnia: 9 (90%);</p> <p>- infekcja: 3 (30%);</p> <p>- cytopenia, w tym małopłytkowość III-IV stopnia: 7 (70%), niedokrwistość i ciężka neutropenia: 4 (40%);</p> <p>- zgony z powodu wstrząsu septycznego: 2 (20%).</p>

ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie; OS – wskaźnik przeżycia całkowitego; GKS – glikokortykosteroidy; GvHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; aGvHD – ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Wyniki z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) wykazują:

- wyższy **odsetek odpowiedzi na leczenie** odnotowany w badaniu Assouan i wsp. 2018 [21]: 70% po medianie 1 miesiąca obserwacji, w porównaniu do 69,5% po medianie 2 tygodni leczenia u Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26];
- najwyższy **odsetek odpowiedzi całkowitej** odnotowany u Assouan i wsp. 2018 [20], wynoszący 50% (okres obserwacji: mediana 134 dni). W drugim badaniu odsetek odpowiedzi całkowitej wynosił 21,7% (Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26]);
- najwyższy **odsetek częściowej** odpowiedzi na leczenie obserwowany w badaniu Assouan i wsp. 2018 [20]: 20% (okres obserwacji: mediana 134 dni);
- **wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)** raportowany u Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26], wynoszący 83% po 12 miesiącach leczenia;
- **redukcję dawki** GKS w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] odnotowaną u 73,7% chorych. W przypadku Assouan i wsp. 2018 [20] u 5 osób z odpowiedzią (50%) możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki poniżej 0,3 mg/kg/dobę po medianie 55,5 dni oraz odstawienie kortykosteroidów po medianie 92 dni;
- że najczęstszym **działaniem niepożądanym** pojawiającym się podczas leczenia była reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (15% [25]-[26], zakażenia III-IV stopnia (9/10, 90% [20]). Odnotowano zgony 43,5 % pacjentów [25]-[26]) oraz dwa zgony z powodu wstrząsu septycznego (20% [20]).

Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności w populacji pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD – populacja mieszana.

Wszystkie badania o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) były retrospektywne, postaci choroby była określona jako steroidooporna. Początkowa dawka leku, którą stosowano w zdecydowanej większości badań (Ochando i wsp. 2020 [31], Fernandez-Cladas Gonzales i wsp. 2020 [32]; Ilhan i wsp. 2020 [27]; Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]) wynosiła 20 mg/dobę, podzielona na dwie dawki po 10 mg w ciągu doby, zarówno w przypadku ostrej jak i przewlekłej GvHD. Wyjątek stanowiło badanie Ilhan i wsp. 2020 [27], gdzie stosowano dawki 5 lub 10 mg dwa razy dziennie, w zależności od parametrów hematologicznych. Badaniami przeprowadzonymi na najniższej grupie pacjentów było jednośrodkowe badanie Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Cladas Gonzales i wsp. 2020 [32] – 17 pacjentów oraz jednośrodkowe badanie Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28] – 13 pacjentów. Z kolei badaniem, uwzględniającym największą liczbę pacjentów było wielośrodkowe badanie Ilhan i wsp. 2020 [27], w którym uwzględniono 77 pacjentów.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tabela 40. Zestawienie kluczowych danych z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – populacja mieszana.

Badanie	Metodyka, okres leczenia/ obserwacji	Liczba pacjentów leczonych ruksolitynibem	Pacjenci z odpowiedzią na leczenie	Wskaźniki przeżycia	Redukcja stosowania GKS	Bezpieczeństwo
Ochando i wsp. 2020 [31] Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32]	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie. Okres leczenia: mediana 5 miesięcy. Okres obserwacji: brak danych.	17	- częściowa: 13 (70,6%); - całkowita: (11,76%).	-	Dawka kortykosteroidów została zmniejszona u 13 (86,6%) pacjentów.	- zgon z powodu powikłań wtórnych aGvHD: 2 (11,8%); - powikłania poinfekcyjne: 2 (11,8%).
Ilhan i wsp. 2020 [27]	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie. Okres leczenia: od czerwca 2016 r. do listopada 2019 r. Okres obserwacji: brak danych.	77	- ORR dla aGvHD: 21 (84%) po 28 dniach leczenia; - całkowita dla aGvHD: 15 (19%) po 28 dniach leczenia; - częściowa dla aGvHD: 6 (8%) po 28 dniach leczenia. - ORR dla cGvHD: 42 (80,4%) do 28 dnia leczenia; - całkowita dla cGvHD: 19 (20,5%).	-	-	-
Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]	Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramiennie. Okres leczenia: do czerwca 2016 r. Okres obserwacji: brak danych.	13	- ORR: 77%; - całkowita: 23%; - częściowa: 54%.	-	-	- zajęcie przelyku: 1 (7,7%).

ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie; GKS – glikokortykosteroidy; cGvHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Wyniki z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (populacja mieszana) wykazują:

- najwyższy **odsetek odpowiedzi na leczenie** odnotowany w badaniu Ilhan i wsp. 2020 [27]: 84% dla aGvHD po 28 dniach leczenia oraz 80,4% dla cGvHD do 28 dnia leczenia (mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 3). W badaniu Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28] odsetek odpowiedzi na leczenie był równie wysoki: 77% (- mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych: 3);
- najwyższy **odsetek odpowiedzi całkowitej** odnotowany w badaniu Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28], wynoszący 23%. W badaniu Ilhan i wsp. 2020 [27] odsetek wynosił 20,5% dla cGvHD do 28 dnia leczenia i 19% dla aGvHD po 28 dniach leczenia a w badaniu Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32] odnotowano najniższy odsetek odpowiedzi całkowitej: 11,76%;
- najwyższy **odsetek częściowej** odpowiedzi na leczenie obserwowany w badaniu Ochando i wsp. 2020 [31]/ Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32]: 70,6% i w badaniu Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]: 54% a najniższy w badaniu Ilhan i wsp. 2020 [27]: 8% dla aGvHD po 28 dniach leczenia;
- **redukcję dawki** GKS odnotowaną w badaniu Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32] u 86,6% pacjentów;
- zgony z powodu powikłań wtórnych aGvHD u 11,8% pacjentów [31]-[32] i powikłań poinfekcyjnych u 11,8% pacjentów [31]-[32].

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu (Jakavi®) przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję we wskazaniach innych niż wnioskowane.

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu poszukiwano danych z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA);
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA);
- *Health Canada* (HC);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB);
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Ostatecznie, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono 5 referencji:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego Jakavi® [46];
- streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego Jakavi® [47];
- ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Jakafi® (ruksolitynib) [48];
- raporty o działaniach niepożądanych zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [49];
- sygnały dotyczące przypadków występowania neuropatii obwodowej w czasie stosowania ruksolitynibu, opublikowane przez WHO [50].

Na stronach internetowych *Health Canada* (HC) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) nie zidentyfikowano danych/komunikatów odnoszących się do produktu leczniczego Jakavi®.

Szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa ruksolitynibu zaprezentowano w rozdziale 14.6, natomiast podsumowanie zamieszczono poniżej.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU

Publikacje uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa odnosiły się do zastosowania ruksolitynibu [46], [47], [48], [49], [50] zarówno w populacji pacjentów z GvHD, jak i innych wskazaniach (w tym zwłóknieniu szpiku, czerwienicy prawdziwej).

Na podstawie danych z ChPL Jakavi® [46] oraz ulotki dołączonej do produktu leczniczego Jakafi® [48] (produkt leczniczy zarejestrowany przez FDA, zawierający ruksolitynib, w analogicznej postaci i wskazaniach jak Jakavi®), działania niepożądane raportowane podczas stosowania ruksolitynibu można podzielić na dwie kategorie: hematologiczne i niehematologiczne.

Do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych, niezależnie od wskazania należą małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia

Z kolei w przypadku działań niehematologicznych, występują pewne różnice w najczęściej występujących zdarzeniach, w zależności od wskazania:

- w przypadku zwłóknienia szpiku były to wylewy podskórne (33,3%), inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotok po zabiegach i krwiomocz, 24,3%) i zawroty głowy (21,9%);
- w przypadku czerwienicy prawdziwej były to zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej, masy ciała (20,3%), zawroty głowy (19,4%) i ból głowy (17,9%);
- w przypadku GvHD były to zakażenia cytomegalowirusem (CMV, 32,3%), posocznica (25,4%) i zakażenia dróg moczowych (17,9%) [46], [48].

Należy zaznaczyć, ruksolitynib jest lekiem immunosupresyjnym, w przypadku którego zwiększenie częstości infekcji jest typowym działaniem niepożądanym. W związku z obniżeniem odporności u pacjentów mogą występować różnego rodzaju infekcje, w tym grzybicze, bakteryjne, wirusowe (w tym reaktywacje utajonych wirusów), mogące prowadzić nawet do zgonu. Nie należy rozpoczynać stosowania ruksolitynibu u pacjentów z aktywnymi infekcjami, a ponadto niezbędne jest uważne monitorowanie chorych pod kątem tego typu zdarzeń w trakcie terapii.

Z uwagi na wysoką częstość występowania zaburzeń hematologicznych w przypadku stosowania ruksolitynibu, niezbędne jest uważne monitorowanie pacjentów pod tym kątem i ewentualne dostosowywanie dawkowania leku. Zalecane jest systematyczne wykonywanie morfologii krwi [46], [48].

W przypadku GvHD łącznie 20 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z GvHD poddano analizie pod kątem bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu: 9 pacjentów (5 w grupie otrzymującej ruksolitynib i 4 w grupie stosującej najlepsze dostępne leczenie (BAT)) w badaniu REACH2 oraz 11 pacjentów (4 w grupie

otrzymującej ruksolitynib i 7 w grupie BAT) w badaniu REACH3. Na podstawie podobnej ekspozycji obserwowanej u młodzieży i osób dorosłych można oczekiwać, że bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w zalecanej dawce 10 mg dwa razy na dobę będzie podobne pod względem częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych [46], [48].

W opracowaniu opublikowanym w biuletynie przez WHO [50] poddano analizie 37 przypadków wystąpienia neuropatii obwodowej (mediana wieku pacjentów: 72 lata), występujących w czasie stosowania ruksolitynibu w różnych wskazaniach, zgłoszonych do bazy VigiBase. Zwrócono uwagę, że w niektórych przypadkach brak jest dokładniejszych danych o pacjentach a także występują wątpliwości wynikające z faktu, że niektórzy pacjenci byli leczeni także innymi terapiami. Niemniej jednak, w świetle możliwego efektu klasowego dotyczącego inhibitorów JAK, do grupy których należy ruksolitynib, przypadki te stanowią sygnał zasługujący, zdaniem autorów opracowania, na dalsze badania w celu oceny potrzeby aktualizacji odpowiednich informacji o produkcie.

Do dnia 22.03.2022 roku do bazy Lareb zgłoszono 37 raportów o działaniach niepożądanych ruksolitynibu, spośród których 78,3% dotyczyło osób w wieku ponad 61 lat, co może świadczyć o zwiększonym ryzyku występowania tego typu działań w podeszłym wieku [49]. W raportach zgłaszano najczęściej działania ze strony żołądka i jelit a także infekcje i zarażenia pasożytnicze, co pozostaje spójne z danymi z ChPL Jakavi [46].

Podsumowując, wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu wskazują na akceptowany profil bezpieczeństwa w leczeniu GvHD. Niezbędne jest przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Jakavi®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, szczególnie pod kątem występowania zdarzeń infekcyjnych, w tym reaktywacji utajonych wirusów a także zaburzeń hematopoetycznych (cytopenii, trombocytopenii).

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą: Hui i wsp. 2020 [41] i Ali i wsp. 2020 [42];
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Shapiro i wsp. 2020 [43], Fatoum i wsp. 2021 [44] i Saleh i wsp. 2019 [45].

Ocenę metodologii ww przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.11, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.7.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizą [41], [42], jak i bez meta-analizy [43], [44], [45], wskazują, że ruksolitynib jest skuteczną opcją leczenia sterydoopornej, ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi.

W przeglądzie systematycznym z meta-analizą Hui i wsp. 2020 [41], uwzględniono łącznie 16 badań kohortowych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów ze sterydooporną GvHD. Wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z wysokim odsetkiem ogólnych odpowiedzi na leczenie, który oszacowano na 77% (w tym 34% całkowitych odpowiedzi) w przypadku pacjentów z ostrą GvHD i 81% (w tym 24% całkowitych odpowiedzi) u pacjentów z przewlekłą GvHD. Co istotne, stosowanie ruksolitynibu pozwalało zredukować dawkę jednocześnie przyjmowanych GKS; wyniki meta-analizy wskazują, że obniżenie dawki GKS było możliwe u 87% pacjentów z ostrą i 57% pacjentów z przewlekłą GvHD. Roczny wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) dla dorosłych z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD leczonych ruksolitynibem wynosił odpowiednio 60% i 89%. Infekcje oraz hematopoetyczne zdarzenia niepożądane były często notowane w czasie terapii ruksolitynibem. Wyniki meta-analizy wykazały, że częstość infekcji u pacjentów z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD wynosiła odpowiednio 24% i 20%. W meta-analizie, niezależnie od rodzaju GvHD, najczęstszymi patogenami wywołującymi infekcje były: cytomegalowirus (26%), bakterie (11%), grzyby (11%), adenowirus (3%), wirus BK (3%) i wirus Epstein-Barra (3%). Do najczęściej notowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych stopnia nasilenia 3-4 należały cytopenia, trombocytopenia, leukopenia.

Podobne wyniki uzyskano w przeglądzie z meta-analizą Ali i wsp. 2020 [42], w którym uwzględniono łącznie 18 badań, w tym 1 badanie randomizowane REACH2, 4 badania nierandomizowane i 13 badań obserwacyjnych. W 12 badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych wśród pacjentów ze sterydooporną GvHD, łączny ORR wyniósł 0,74 (CI=0,65-0,81) po leczeniu ruksolitynibem i był zbliżony w subpopulacji pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD, natomiast wskaźnik całkowitych odpowiedzi na

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



leczenie (CR) wyniósł 0,45 (CI=0,34-0,68), niezależnie od postaci GvHD. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były cytopenie, reaktywacja wirusa i infekcje.

Z kolei w innym zidentyfikowanym przeglądzie systematycznym Fatoum i wsp. 2021 [44] uwzględniono 279 badań, w których stosowano 12 terapii (metotreksat, rytuksymab, pomalidomid, KD025, karflizomib, mezenchymalne komórki macierzyste, imatynib, hydroksychlorochina, abatacept, ibrutynib, pentostatyna) w leczeniu przewlekłej GvHD, oceniających specyficzną narządowo odpowiedź na leczenie. Co istotne, ruksolitynib znalazł się w pierwszej trójce najskuteczniejszych leków wykazujących odpowiedź na leczenie w obrębie wszystkich uwzględnionych w ocenie narządów (tj. skóry, ust, oczu, żołądka i jelit, wątroby, mięśni, płuc); w przypadku oczu, wątroby i mięśni, wskaźnik odpowiedzi narządowej wynosił 100%. Niemniej jednak, w opracowaniu nie sprecyzowano czy dokonano meta-analazy uwzględnionych badań, co stanowi znaczne ograniczenie przeglądu, natomiast sposób prezentacji wyników wskazuje, że prawdopodobnie przeprowadzono formę kumulacji niektórych wyników zidentyfikowanych badań.

W przeglądzie o charakterze opisowym Shapiro i wsp. 2020 [43] omówiono opcje stosowane w leczeniu GvHD, jak również terapie będące w fazie badań klinicznych. Zaznaczono, że ruksolitynib stał się preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu sterydoopornej, ostrej GvHD, po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu w tym wskazaniu przez FDA. Inne terapie sterydoopornej, ostrej GvHD oparte na dostępnych dowodach obejmują alfa-1 antytrypsynę i fotoferezę pozaustrojową. Stosowanie infliksymabu, etanerceptu i wedolizumabu w ostrej GvHD z zajęciem jelit oraz bazyliksymabu w leczeniu ostrej GvHD z zajęciem skóry i jelit można rozważyć w wybranych przypadkach jako dodatkowe opcje, ale wymaga to dalszej walidacji w badaniach prospektywnych. Z kolei ibrutynib uzyskał aprobatę FDA do stosowania w sterydoopornej, przewlekłej GvHD na podstawie badania fazy Ib/II, ale leczenie tym lekiem jest często przerywane. W przypadku przewlekłej, sterydoopornej GvHD niezbędne jest badanie z randomizacją III fazy dla ibrutynibu. Fotofereza pozaustrojowa pozostaje realną opcją dla sterydoopornej, przewlekłej GVHD, szczególnie z zajęciem skóry.

Przegląd bez meta-analazy Saleh i wsp. 2019 [45], podobnie jak opracowanie Hui i wsp. 2020 [41], uwzględniał 16 badań dotyczących zastosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD, niemniej jednak nie sprecyzowano czy była to postać sterydooporna choroby. W uwzględnionych badaniach odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wahał się w zakresie 45% - 100%, a odpowiedź całkowitą odnotowano u 5,2% - 80% pacjentów. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był zmienny i wynosił od 1 do 12 tygodni. Cytopenie i powikłania infekcyjne były często zgłaszane, skutkując zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii w większości badań.

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej, ostrej lub przewlekłej GvHD. Pacjenci stosujący analizowaną interwencję mają wysoką szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie oraz obniżenie dawki stosowanych jednocześnie GKS. Pod względem bezpieczeństwa, do częstych działań niepożądanych należą infekcje, wynikające z immunosupresyjnego działania leku oraz hematologiczne działania niepożądane, tzn. cytopenia, trombocytopenia, leukopenia.

W ramach niniejszej Analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach wtórnych, które dotyczyły zastosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD.

9. DYSKUSJA

Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (alloHSCT) jest istotną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu zaawansowanych, złośliwych i niezłośliwych, zaburzeń hematologicznych. Według Centrum Międzynarodowych Badań Przeszczepiania Krwi i Szpiku (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), w związku z rozwojem nowoczesnych metod przeszczepiania krwi lub szpiku, liczba zabiegów HSCT rośnie na świecie z roku na rok [41]. Podobna tendencja obserwowana jest w Polsce, zgodnie z danymi POLTRANSPLANT w latach 2005-2020 liczba alloHSCT wzrosła ponad dwukrotnie, od 310 do 634 przypadków rocznie [160].

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), jest poważnym i potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem po alloHSCT, przez co stanowi istotną barierę dla pomyślnych wyników leczenia tą metodą [35], [41]. W zależności od czasu po przeszczepie, w jakim ujawniły się objawy choroby, wyróżnia się klasycznie:

- **ostrą GvHD** (ang. *acute graft versus host disease*; aGvHD) – ujawniającą się w ciągu 100 dni po alloHSCT;
- **przewlekłą GvHD** (ang. *chronic graft versus host disease*; cGvHD) - ujawniającą się po 100 dniach od alloHSCT. Schorzenie to może być kontynuacją aGvHD lub progresją nieprawidłowej odnowy limfocytów wykształconych z komórek macierzystych w organizmie biorcy i w tym przypadku objawy przypominają zaburzenia autoimmunologiczne [161], [162].

Pacjenci, u których rozwija się GvHD, często zgłaszają upośledzenie funkcjonowania fizycznego i jakości życia, a zarówno ostre, jak i przewlekłe postacie GvHD, są głównymi przyczynami śmiertelności po alloHSCT niezwiązanej z nawrotem choroby podstawowej. Często objęcie procesem chorobowym wielu narządów uniemożliwia normalne funkcjonowanie chorych i powoduje trwałą niezdolność do podjęcia pracy. Konieczna jest stała opieka specjalistów wielu dziedzin i przyjmowanie leków immunosupresyjnych do końca życia, co dodatkowo zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu wskutek powikłań infekcyjnych [167].

Klinicznie istotna ostra postać GvHD występuje u 30–60% biorców HSCT, w zależności od cech dawcy i rodzaju schematu kondycjonowania przeszczepu oraz profilaktyki GvHD. Przewlekła GvHD występuje u około 30% do 40% osób, które przeżyły HSCT, w ciągu pierwszego roku po przeszczepie i może wystąpić po ostrej GvHD lub powstać *de novo*. Zajęcie skóry, wątroby i przewodu pokarmowego jest wspólne w aGvHD i cGvHD, podczas gdy wielonarządowa patologia obserwowana w cGvHD może obejmować dodatkowo jamę ustną, paznokcie, skórę głowy, oczy, stawy, genitalia i płuca [35], [161], [162].

Kortykosteroidy stanowią standardowe leczenie pierwszej linii zarówno w aGvHD jak i cGvHD [35], [164], [166]. Jednak 35% do 60% pacjentów z ostrą GVHD i 40% do 60% z przewlekłą GVHD staje się

opornymi na leczenie kortykosteroidami i wymaga dodatkowego leczenia systemowego [35], [164], [166]. **Sterydooporna GvHD charakteryzuje się wysoką śmiertelnością [35], a ponadto, pomimo licznych możliwych do zastosowania opcji wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej (np. fotofereza pozaustrojowa, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rytuksymab, infliksymab, etanercept, ibrutynib itp.) nie ma ustalonego standardowego postępowania, a dobór leczenia jest często indywidualny i różni się pomiędzy ośrodkami klinicznymi. Ograniczeniem dostępnych opcji terapeutycznych jest ponadto brak wysokiej jakości badań randomizowanych dla poszczególnych opcji terapeutycznych, oraz fakt, że nie są one (poza ibrutynibem) zarejestrowane do leczenia GvHD przez agencje regulacyjne (FDA, EMA) [164], [166], [167]. Dlatego wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba na bezpieczne i skuteczne terapie, pozwalające leczyć GvHD i poprawiać długoterminowe wyniki HSCT [35].**

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib, tabletki 5, 10, 15, 20 mg) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.

Ruksolitynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinaz Janus (JAK), JAK1 i JAK2, zmutowanej JAK2V617F, o umiarkowanej i minimalnej aktywności hamującej TYK2 i JAK3. Ruksolitynib zaburza sygnalizację szeregu cytokin i czynników wzrostu, które są ważne dla hematopoezy i funkcji immunologicznych. Szlak JAK-STAT odgrywa kluczową rolę w sygnalizacji cytokin i rozwoju kilku typów komórek odpornościowych, prowadząc do proliferacji komórek T i uszkodzenia tkanek i jest obiecującym celem leczenia GvHD. Hamowanie sygnalizacji JAK1/2 skutkuje zmniejszoną proliferacją efektorowych limfocytów T dawcy, zahamowaniem wytwarzania prozapalnych cytokin w odpowiedzi na alloantigen, a także upośledzeniem komórek prezentujących antygen, w oparciu o modele *in vitro* i mysie. Dane z modeli mysich sugerują, że efekt przeszczepu przeciwko białaczce aloreaktywnych limfocytów T utrzymywał się po podaniu ruksolitynibu [46], [168].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, populacji docelowej, finansowania ze środków publicznych w Polsce oraz opcji terapeutycznych stosowanych w praktyce w rozpatrywanych wskazaniach w Polsce, na podstawie danych od ekspertów, w leczeniu pacjentów z GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie GKS lub innymi rodzajami leczenia układowego, za najodpowiedniejsze komparatory, stosowane w ramach najlepszej dostępnej terapii (BAT) wybrano [148]:

- **w subpopulacji z aGvHD** - globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab;

- **w subpopulacji z cGvHD** - fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab.

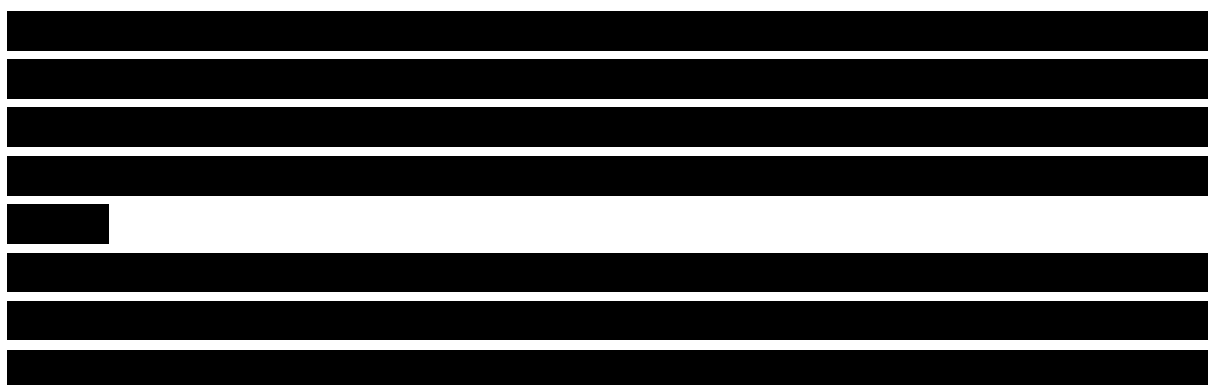
Podstawę analizy klinicznej stanowiły zidentyfikowane 2 randomizowane badania kliniczne III fazy: badanie o akronimie REACH2 [1]-[12], uwzględniające porównanie ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT; tj. globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, mezenchymalnych komórek macierzystych zębłu, niskich dawek metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, ewerolimusu lub sirolimusu, etanerceptu lub infliksymabu), w populacji pacjentów z ostrą GvHD (aGvHD) oraz badanie REACH3 [13]-[20], uwzględniające porównanie ruksolitynibu względem najlepszej dostępnej terapii (BAT; tj. fotoferezy pozaustrojowej, niskich dawek metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, ewerolimusu lub sirolimusu, infliksymabu, rytuksymabu, pentostatyny, imatynibu, ibrutynibu) w populacji pacjentów z przewlekłą GvHD (cGvHD). Należy zaznaczyć, że powyższe badania stanowiły podstawę do zarejestrowania przez EMA ruksolitynibu w leczeniu aGvHD i cGvHD [46], [168].

Zidentyfikowano ponadto szereg badań retrospektywnych, dotyczących zastosowania ruksolitynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej w leczeniu GvHD: Bousiou i wsp. 2020 [24], Ferreira i wsp. 2021, 2020 [29], Linn i wsp. 2020 [33], Hari i wsp. 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021 [23], 2020 [22], Wang i wsp. 2021 [38], Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26], Ochando i wsp. 2020 [31], Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32], Assouan i wsp. 2018 Ilhan i wsp. 2020 [27] oraz Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28] oraz duże badanie prospektywne: Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36].

REACH2 [1]-[12] i REACH3 [13]-[20] były otwartymi, wieloośrodkowym (105 ośrodków w 22 krajach, w tym w Polsce, w badaniu REACH2; 149 ośrodków w 28 krajach, w tym w Polsce, w badaniu REACH3) badaniami randomizowanymi, zaprojektowanymi w celu wykazania przewagi (*superiority*) ruksolitynibu nad aktywnym komparatorem zbiorczym, jakim była BAT. Ocena z zastosowaniem narzędzia Cochrane wykazała wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w przypadku obu badań, głównie z uwagi na ich otwarty charakter (brak zaślepienia). Niemniej jednak należy zaznaczyć, że uwagi na zastosowanie w grupie kontrolnej komparatora zbiorczego, w skład którego wchodziły terapie różniące się sposobem i częstością podania (np. terapie doustne, terapie podawane podskórnym czy dożylnie, fotofereza będąca zabiegiem polegającym na naświetlaniu pobranych od pacjenta leukocytów, uprzednio aktywowanych za pomocą metoksalenu), zapewnienie zaślepienia zarówno pacjentów jak i lekarzy byłoby technicznie dużym wyzwaniem, a pacjenci musieliby przyjmować placebo w różnych postaciach czy otrzymywać pozorowaną procedurę fotoferezy. Biorąc pod uwagę różnice w praktyce klinicznej, oba badania pozwalały wybrać badaczowi podczas randomizacji jedną z wcześniej określonych, powszechnie stosowanych terapii drugiego rzutu w grupie kontrolnej, z których wszystkie są zalecane przez Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT) [1], [164].

Wiarygodność badań obserwacyjnych jednoramiennych w skali NICE została oceniona na:

- 2 punkty w przypadku badań: Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32], Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28];
- 3 punkty w przypadku badań: Bousiou i wsp. 2020 [24], Linn i wsp. 2020 [33], Ilhan i wsp. 2020 [27];
- 4 punkty w przypadku badań: Hari i wsp. 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], Assouan i wsp. 2018 [21], Wang i wsp. 2021 [38];
- 5 punktów w przypadku badania White i wsp. 2021 [22]/2020 [23];
- 6 punktów w przypadku badań: Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26], Ferreira i wsp. 2021 [29]/2020 [30];
- 7 punktów w przypadku badania Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36].



Definicja przedstawiona w programie lekowym odpowiada kryteriom stosowanym w praktyce w Polsce.

Tabela 41. Zestawienie kryteriów włączenia do badań randomizowanych dla ruksolitynibu z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla ruksolitynibu [157].

Kryteria włączenia z proponowanego programu lekowego	Kryteria z badania RCT	Komentarz
Ostra GvHD		
1) wiek ≥ 12 lat; 2) rozpoznanie ostrej (stopnia II do IV) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami definiowaną jako jedno z poniższych: a) progresja choroby w zakresie jakiegokolwiek narządu w ciągu 5 dni od rozpoczęcia stosowania ≥ 2 mg/kg masy ciała prednizonu lub jego odpowiednika;	Badanie REACH2 [1]-[12]: - pacjenci w wieku ≥ 12 lat , po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny dawca, dowolny typ komórek), z sterydooporną, ostrą GvHD II-IV stopnia nasilenia , która wymagała zastosowania terapii ogólnoustrojowej (systemowej); - chorobą sterydooporną definiowano jako progresję choroby na podstawie oceny organów po co najmniej 3 dniach stosowania wysokich dawek systemowych GKS, z lub bez inhibitorów kalcyneuryny; brak odpowiedzi (brak częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie) po 7 dniach lub niepowodzenie leczenia w czasie obniżania dawek stosowanych GKS (zwiększenie dawki metyloprednizolonu do ≥ 2 mg na kg masy ciała na dobę [lub	Pod względem wieku, rozpoznania oraz stopnia nasilenia cGvHD kryteria z badania w wysokim stopniu odpowiadały kryteriom kwalifikacji z programu lekowego. W przypadku definicji niepowodzenia GKS występowały pewne różnice: - w przypadku progresji choroby w badaniu REACH2 wymagany był krótszy czas stosowania GKS (3 dni), a w programie lekowym 5 dni; - w przypadku punktu c) w programie lekowym kryteria są dość szerokie, tzn. brak odpowiedzi na leki w tym GPS po 28 dniach stosowania, a w badaniu REACH2 kryterium było niepowodzenie obniżenia dawki GKS.

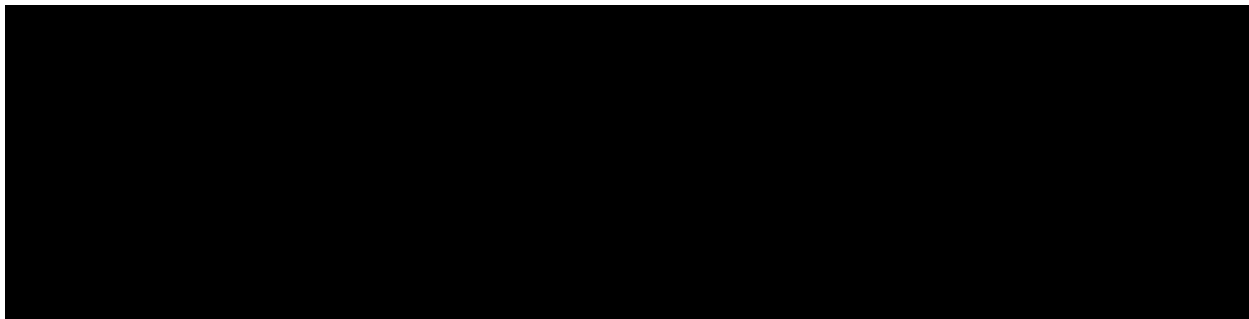
Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Kryteria włączenia z proponowanego programu lekowego	Kryteria z badania RCT	Komentarz
<p>b) brak odpowiedzi na kortykosteroidy w ciągu 7 dni; c) niecałkowita odpowiedź na leki immunosupresyjne w tym kortykosteroidy po 28 dniach stosowania. Kryteria kwalifikacji 1 i 2 muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>ekwiwalent $\geq 2,5$ mg/kg na dobę prednizonu] lub niemożność zmniejszenia dawki metyloprednizolonu do $< 0,5$ mg/kg na dzień [lub ekwiwalentu $< 0,6$ mg/kg na dzień prednizonu] przez co najmniej 7 dni.</p>	<p>Podsumowując: populacja pacjentów uczestnicząca w badaniu REACH2 w dość wysokim stopniu odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</p>
Przewlekła GvHD		
<p>1) wiek ≥ 12 lat; 3) rozpoznanie przewlekłej (umiarkowanej lub ciężkiej) choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami definiowaną jako jedno z poniższych: a) progresja objawów w trakcie przyjmowania prednizonu w dawce ≥ 1 mg/kg mc lub odpowiednika przez 2 tygodnie; b) stabilizacja objawów w trakcie przyjmowania prednizonu w dawce $\geq 0,5$ mg/kg/mc lub odpowiednika przez miesiąc; c) nawrót objawów przy próbie odstawienia prednizonu lub odpowiednika. Kryteria kwalifikacji 1 i 3 muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Badanie REACH3 [13]-[20]: - pacjenci w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny typ komórek), z umiarkowaną do ciężkiej, sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów NIH (<i>National Health Institute</i>), z widocznym wszczepieniem szpiku i płytek krwi, definiowanym jako: bezwzględna liczba neutrofilii $> 1 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $> 25 \times 10^9/l$; - pacjenci w leczeniu GKS ogólnoustrojowo lub miejscowo w leczeniu przewlekłej GvHD przez okres < 12 miesięcy przed pierwszym dniem cyklu i mieli potwierdzoną diagnozę przewlekłej GvHD sterydoopornej lub sterydozależnej GvHD definiowaną jako: -- brak odpowiedzi lub progresja choroby po podaniu prednizonu w dawce co najmniej 1 mg/kg/dobę przez ≥ 1 tydzień (lub odpowiednika) lub -- utrzymywanie się choroby bez poprawy pomimo kontynuacji leczenia prednizonem w dawce $> 0,5$ mg/kg/dobę lub 1 mg/kg/co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie (lub odpowiednika) lub -- zwiększenie dawki prednizonu do $> 0,25$ mg/kg/dobę po dwóch nieudanych próbach zmniejszenia dawki (lub odpowiednika).</p>	<p>Pod względem wieku, rozpoznania oraz stopnia nasilenia cGvHD kryteria z badania w wysokim stopniu odpowiadały kryteriom kwalifikacji z programu lekowego.</p> <p>W przypadku definicji niepowodzenia GKS występowały pewne różnice: - w przypadku progresji choroby w badaniu REACH3 wymagany był krótszy czas stosowania GKS (1 tydzień), a w programie lekowym – 2 tygodnie; - w przypadku nawrotu choroby podczas próby odstawienia GKS kryteria w programie lekowym są bardziej, ogólne, przy czym kryteria z badania generalnie się w nich zawierają.</p> <p>Podsumowując: populacja pacjentów uczestnicząca w badaniu REACH3 w wysokim stopniu odpowiada kryteriom kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</p>

We wszystkich badaniach o niższej wiarygodności [21]-[38] uczestniczyli pacjenci ze sterydooporną aGvHD i/lub cGvHD i/lub zespołem nakładania. W badaniu Bousiou i wsp. 2020 [24], Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26], Ferreira i wsp. 2021 [29]/2020 [30], Linn i wsp. 2020 [33], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021 [22]; 2020 [23], Ilhan i wsp. 2020 [27], Poyatos-Ruiz i wsp. 2020 [28], Wang i wsp. 2021 [38] na podstawie charakterystyk wyjściowych, pacjenci zasadniczo spełniali kryteria kwalifikacji pod względem ciężkości/nasilenia choroby. W pozostałych badaniach, pomimo, że nie odniesiono się do stopnia nasilenia choroby, to biorąc pod uwagę, że pacjenci w nich uczestniczący byli oporni na systemowe GKS, które są rekomendowane do rutynowego stosowania w przypadku choroby o \geq II stopnia nasilenia w przypadku aGvHD i co najmniej umiarkowanej ciężkości w przypadku cGvHD, można przypuszczać, że pod tym względem populacja była najprawdopodobniej zbieżna z wnioskowaną. W badaniach Assouan i wsp. 2018 [21], Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26], Ilhan i wsp. 2020 [27], Ferreira i wsp. 2021 [29]/2020 [30], Abedin i wsp. 2019 [37], Wang i wsp. 2021 [38] przedstawiono kryteria

definiowania sterydooporności/sterydozależności, które ogólnie były w dobrym stopniu zbieżne z kryteriami z programu lekowego. W pozostałych badaniach nie określono kryteriów sterydooporności/sterydozależności.



Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Jakavi® [46] oraz proponowanym programem lekowym [157], zalecana dawka początkowa ruksolitynibu w leczeniu ostrej i przewlekłej GvHD wynosi 10 mg doustnie dwa razy na dobę. Ruksolitynib można dodać do nieprzerwanego leczenia kortykosteroidami i (lub) inhibitorami kalcyneuryny. Dawkowanie należy dostosowywać w zależności od występujących działań niepożądanych, a ponadto dawkowanie można obniżyć u pacjentów odpowiedzią na leczenie i po przerwaniu stosowania kortykosteroidów.

W zidentyfikowanych i uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badaniach REACH2 [1]-[12] i REACH3 [13]-[20] terapię ruksolitynibem rozpoczynano od dawki 20 mg/1x dobę a następnie dawkowanie dostosowywano u każdego pacjenta w zależności od wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności zaburzeń parametrów laboratoryjnych (hematologicznych, związanych z funkcją wątroby czy nerek). Dozwolone było jednoczesne stosowania GKS i inhibitorów kalcyneuryny. W badaniu REACH3 dodanie lub rozpoczęcie nowej terapii kontrolnej było dozwolone przed 24. tygodniem z powodu braku odpowiedzi, niedopuszczalnych skutków ubocznych lub zaostrzenia przewlekłej GvHD i uznawano je za niepowodzenie leczenia. **Zatem reprezentatywność interwencji w obu badaniach randomizowanych można uznać za wysoką.**

W przypadku badań o niższej wiarygodności w populacji pacjentów z cGvHD początkowa dawka leku, którą stosowano w czterech badaniach (Bousiou i wsp. 2020 [24], Hari i wsp. 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]) wynosiła 20 mg/dobę; w przypadku Bousiou i wsp. 2020 [24] sprecyzowano, że ruksolitynib stosowano w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym. W badaniach Abedin i wsp. 2019, Hari i wsp. [34] oraz Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] podkreślono rozdzielenie leczenia na dawkę 10 mg dwa razy dziennie - zwiększenie dawki nie było możliwe, ale dopuszczano zmniejszenie dawki na podstawie oceny bezpieczeństwa i oceny laboratoryjnej podczas trwania badania [34]. W badaniu Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30] mediana dawki wynosiła 15 mg, wahając się od 5 mg do 30 mg dwa razy na dobę, przy czym dawka początkowa wynosiła 10 mg dwa

razy na dobę, z postępującym wzrostem w przypadku nabierania przez pacjenta odporności na leczenie lub częściowej odpowiedzi i dostosowywania dawki w przypadku wystąpienia toksyczności. Podobny schemat zastosowano w badaniu White i wsp. 2021 [22], 2020 [23] – rozpoczęto od podawania ruksolitynibu w dawce 10-15 mg na dobę a następnie utrzymywano dawkę 20 mg dwa razy na dobę w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia (czyli niemal przez całe badania), u Wang i wsp. 2021 [38] – stosowana dawka wyniosła 10-20 mg/dobę oraz u Linn i wsp. 2020 [33] - rozpoczęto od podawania $15 \pm 1,1$ mg jako dawkę początkową a następnie stosowano dawkę $20 \pm 0,7$, $19 \pm 1,5$, $22 \pm 4,4$ mg na dobę w dwóch dawkach odpowiednio w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia. W przypadku badań, w których rozpatrywano ostrą GvHD początkowa dawka leku, którą stosowano w badaniu Assouan i wsp. 2018 [21] i Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] wynosiła 10 mg dwa razy na dobę. Podobnie, w przypadku badań w populacji mieszanej (aGvHD i cGvHD) początkowa dawka leku, którą stosowano w zdecydowanej większości badań (Ochando i wsp. 2020 [31], Fernandez-Cladas Gonzales i wsp. 2020 [32], Ilhan i wsp. 2020 [27], Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]) dawka wnioskowanej interwencji wynosiła 20 mg/dobę, podzielona na dwie dawki po 10 mg w ciągu doby, zarówno w przypadku ostrej jak i przewlekłej GvHD. Wyjątek stanowiło badanie Ilhan i wsp. 2020 [27], gdzie stosowano dawki 5 lub 10 mg dwa razy dziennie, w zależności od parametrów hematologicznych. W badaniu Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36] dawkowanie ruksolitynibu było uzależnione od postaci choroby: w aGvHD zakładano rozpoczęcie dawkowanie od 5 mg/2x dobę; w praktyce 78,3% otrzymało taką dawkę początkową, natomiast zaledwie 3,3% dawkę 10 mg/2x dobę, która jest rekomendowana przez EMA. W momencie przyjęcia ostatniej dawki 60% pacjentów stosowało ruksolitynib 5 mg/2x dobę, a 30% w dawce 10 mg/2x dobę. Z uwagi na niezgodność początkowego dawkowania ruksolitynibu z dawkowaniem rekomendowanym przez EMA u zdecydowanej większości pacjentów, dane dla tej subpopulacji pominięto w Analizie klinicznej. W przypadku cGvHD [35]-[36] początkową dawką było 10 mg/2x dobę; dawkę można było dostosowywać w zależności od toksyczności czy uzyskanej odpowiedzi na leczenie, co jest zgodne z ChPL Jakavi®. W praktyce niemal połowa pacjentów rozpoczęła terapię od 10 mg/2x dobę ruksolitynibu (47%), a 48,1% od 5 mg/2x dobę. Niemniej jednak w momencie przyjęcia ostatniej dawki, u 55% chorych było to 10 mg/2x dobę.

Podsumowując, w zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych generalnie stosowano dawkowanie ruksolitynibu w GvHD w stosunkowo wysokim stopniu zgodne z rekomendowanym (stosunkowo wysoka reprezentatywność interwencji).

W badaniach randomizowanych komparator stanowiła BAT, co wynikało z faktu, że nie ustalono standardowego leczenia drugiej linii dla sterydoopornej aGvHD, a spośród terapii ogólnoustrojowych, które były badane w tym schorzeniu, nie wykazano, aby żaden konkretny środek wywierał lepszą skuteczność od innego [1], [168]. W przypadku populacji z aGvHD za komparatory w ramach analizy obrano: **globulinę antytymocytarną, fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, etanercept i infliksymab. Wszystkie w ww. terapii**

wchodzący w skład komparatora zbiorczego w badaniu REACH2 [1]-[12], przy czym oprócz wymienionych terapii dodatkowo stosowano też ewerolimus czy mezenchymalne komórki zębca, niemniej jednak udział tych terapii był niski (wynosił odpowiednio 1,3% pacjentów i 9,7% pacjentów). W przypadku populacji z aGvHD za komparatory w ramach analizy obrano: **fotoferezę pozaustrojową, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, ewerolimus, imatynib, ibrutynib i rytuksymab. Wszystkie z ww. terapii wchodziły w skład komparatora zbiorczego w badaniu REACH3 [13]-[20]**, przy czym oprócz wymienionych terapii dodatkowo stosowano też infliksymab, czy pentostatyne, niemniej jednak udział tych terapii był niski (wynosił odpowiednio 3,2% i 0% pacjentów).

W obu badaniach RCT REACH2 [1]-[12] i REACH3 [13]-[20] nie wskazano szczegółów dawkowania poszczególnych komparatorów wchodzących w skład BAT. Należy zaznaczyć, że większość terapii stanowiących komparatory dla ruksolitynibu jest stosowana *off-label* (za wyjątkiem ibrutynibu zarejestrowanego przez FDA w cGvHD [177]), zatem w ich ChPL nie znajdują się informacje dotyczące szczegółów dawkowania w GvHD [170]-[176].

W badaniu Linn i wsp. 2020 [33], w którym uwzględniono wyniki w podgrupach dla komparatorów, średnia dawka ibrutynibu (SE) wynosiła 226 ± 37 , 256 ± 37 , 308 ± 40 i 370 ± 33 mg dziennie, podczas gdy dawka imatynibu wynosiła 106 ± 6 , 189 ± 18 , 196 ± 16 i 190 ± 19 mg dziennie przed rozpoczęciem TKI, w odpowiednio 3., 6. i 12. miesiącu. W przypadku imatynibu zalecana dawka jest uzależniona od wskazania (brak rejestracji w GvHD) i waha się od 100 do 800 mg/dobę u dorosłych [169], zatem dawkowanie w badaniu Linn i wsp. 2020 [32] mieści się w tym zakresie. W przypadku ibrutynibu rekomendowane dawkowania we wskazaniach nie obejmujących GvHD to 420-560 mg/dobę w ChPL zatwierdzonym przez EMA [172], a w ulotce zatwierdzonej przez FDA [177] w cGvHD zalecana dawka wynosi 420 mg/dobę, zatem dawkowanie w badaniu Linn i wsp. 2020 [33] jest niższe od zalecanego.

Zatem reprezentatywność rodzaju stosowanych komparatorów należy uznać za stosunkowo wysoką, gdyż w dostępnych badaniach uwzględniono wszystkie terapie wybrane na komparatory z uwzględnieniem warunków polskich. Niemniej jednak, reprezentatywność dawkowania komparatorów należy uznać za niejasną, z uwagi na brak szczegółów dotyczących ich dawkowania.

W przypadku badań prowadzonych w populacji pacjentów z aGvHD okres leczenia wynosił do 24 tygodni (okres obserwacji do 24 miesięcy po randomizacji; analiza głównego punktu końcowego po 28 dniach terapii) w badaniu RCT REACH2 [1]-[12]; jednocześnie mediana czasu trwania ekspozycji na terapię wyniosła 63 dni (zakres: 6-396) w grupie ruksolitynibu i 29 dni (zakres: 1-188) w grupie kontrolnej. Mediana intensywności dawki ruksolitynibu wynosiła 16,8 mg na dobę (zakres międzykwartylowy: 11,9 -19,6) [1]. W badaniach obserwacyjnych Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] czy Assouan i wsp. 2018 [21] okres leczenia/obserwacji wynosił odpowiednio 78 dni (mediana) i 134 dni.

Z kolei w przypadku badań dedykowanych cGvHD, w badaniu RCT REACH3 [13]-[20] okres leczenia trwał do 24 tygodni (a okres obserwacji do 28 miesięcy po randomizacji); do 179. dnia mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 25,6 tygodnia (zakres: 0,7-25,6) w grupie ruksolitynibu i 24,0 tygodnie (zakres: 0,6-25,6) w grupie kontrolnej [13]. W przypadku badań obserwacyjnych okres leczenia trwał od 7,2 miesiąca (mediana) w badaniu Hari i wsp. 2020 [34] do 12 miesięcy w badaniu Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30]. W przypadku pozostałych badań nie sprecyzowano długości okresu leczenia (np. nie podano dokładnych danych lub podano ramy czasowe trwania badania).

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [157] terapia ruksolitynibem powinna trwać do czasu utrzymywania się korzyści terapeutycznych lub wystąpienia nieakceptowalnych toksyczności. Można zatem przypuszczać, że okres leczenia i obserwacji w badaniach włączonych do analizy był wystarczająco długi, aby zaobserwować efekty działania analizowanej interwencji.

W badaniach włączonych do analizy klinicznej skuteczność terapii ruksolitynibem oceniano analizując między innymi odpowiedź na leczenie (w tym ORR, całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź, trwałą odpowiedź, czas trwania odpowiedzi na leczenie), FFS i OS a także jednocześnie stosownie GKS/innych terapii systemowych.

W analizie profilu bezpieczeństwa brano pod uwagę przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wszystkie wymienione punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

W randomizowanym badaniu REACH2 [1]-[12] wykazano istotną przewagę zastosowania ruksolitynibu w porównaniu aktywnym komparatorem, tj. ze standardową opieką (BAT) u pacjentów z ostrą GvHD oporną na GKS, II do IV stopnia nasilenia. Terapia ruksolitynibem wiązała się z istotnie wyższą ogólną

odpowiedzią (ORR) w 28 dniu niż terapia kontrolna (62,3% vs 39,4%), a trwała ogólna odpowiedź w 56 dniu była również istotnie wyższa w grupie ruksolitynibu niż w grupie kontrolnej. Podobne zależności w zakresie ORR zaobserwowano w subpopulacjach wyodrębnionych w zależności od stopnia nasilenia aGvHD, kategorii serydooporności i większości kombinacji wcześniejszych terapii (tylko GKS, GKS + CNI i większość podgrup z wcześniejszym GKS + CNI + inne leczenie systemowe). W niektórych podgrupach nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności, biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę pacjentów w tych odpowiednich podgrupach. Poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zaobserwowano we wszystkich narządach zaangażowanych w aGvHD (skóra, wątroba, dolny i górny przewód pokarmowy) w 28 dniu; poprawa ta była bardziej wyraźna w ramieniu ruksolitynibu niż w ramieniu BAT. Terapia ruksolitynibem była również związana z dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie i dłuższym czasem przeżycia bez niepowodzeń. Dane dotyczące całkowitego przeżycia w momencie odcięcia zbierania danych w ramach analizy pierwotnej nie były wystarczająco dojrzałe, aby umożliwić wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Jednak odsetek pacjentów, którzy zmarli z powodu ostrej GvHD, nie różnił się istotnie między grupami. Niemniej jednak w przypadku analizy wtórnej, w [REDACTED]

Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu w badaniu REACH2 [1]-[12] był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ruksolitynibu i z oczekiwaniami u pacjentów z ostrą GvHD oporną na GKS. Zdarzeniami niepożądanymi do 28 dnia były głównie cytopenie, zwłaszcza małopłytkowość i niedokrwistość. Chociaż 38% pacjentów wymagało modyfikacji dawki ruksolitynibu (istotnie więcej niż w grupie kontrolnej), odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ruksolitynibem z powodu działań niepożądanych wyniósł 11% (istotnie więcej niż w grupie kontrolnej). Częstość występowania infekcji, w tym infekcji o ≥ 3 stopniu nasilenia, która jest szczególnie istotna w ostrej GvHD, była generalnie podobna w obu grupach [1].

Na podstawie wyników badania REACH2 [1]-[12], EMA zatwierdziła ruksolitynib do stosowania u pacjentów w wieku 12 lat lub starszych z ostrą GvHD oporną na GKS [168]. Wyniki tego badania znajdują potwierdzenie w badaniach obserwacyjnych: Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] oraz Assouan i wsp. 2018 [21], w których po odpowiednio 2 tygodniach lub miesiącu terapii odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wynosił około 70%. W badaniu Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią po 2 tygodniach wynosił 21,7%, a w badaniu Assouan i wsp. 2018 [21] po 31 dniach całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskało 50% chorych, co jest lepszym wynikiem niż w badaniu REACH2 [1]-[12], w którym w podobnym czasie całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskało 34,4% chorych. Co istotne, w obu badaniach obserwacyjnych [25]-[26] oraz w badaniu Assouan i wsp. 2017 [21] u ponad połowy pacjentów możliwa była co najmniej redukcja dawki GKS, co jest szczególnie

istotne biorąc pod uwagę, że wysokie dawki GKS wiążą się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

W badaniach obserwacyjnych, przeprowadzonych w populacji mieszanej, tj., w których wyniki przedstawiono łącznie dla chorych z ostrą i przewlekłą GvHD, odsetki odpowiedzi na leczenie były również wysokie i wynosiły $\geq 77\%$ [27], [28], [32].

Profil działań niepożądanych w ramieniu ruksolitynibu charakteryzuje się głównie hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi i zakażeniami, zgodnymi z mechanizmem działania i znanymi dla ruksolitynibu. Jednak ze względu na fakt, że populacja pacjentów z GvHD jest znacznie bardziej podatna na cytopenię i zakażenia, te działania niepożądane są również głównymi działaniami niepożądanymi w ramieniu porównawczym. Podobnie jak w badaniu REACH 2, w badaniach [25]-[26], [21], [31] do najczęściej notowanych zdarzeń/działań niepożądanych w trakcie leczenia ruksolitynibem należały zaburzenia hematologiczne (cytopenia) oraz zdarzenia o charakterze infekcyjnym.

Przewagę ruksolitynibu nad BAT wykazano również w badaniu RCT REACH3 [13]-[20], w którym populację stanowili pacjenci ze sterydooporną lub sterydozależną, umiarkowaną do ciężkiej, przewlekłą GvHD. Zastosowanie ruksolitynibu wiązało się z wyższym wskaźnikiem ogólnej odpowiedzi (ORR; definiowanym jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami NIH (*National Health Institute*)) niż w przypadku terapii kontrolnej w 24. tygodniu (49,7% w porównaniu z 25,6%), niezależnie od zajętych narządów (skóry, oczu, ust) i wyższej najlepszej ogólnej odpowiedzi (76,4% w porównaniu z 60,4%), dłuższym czasem trwania odpowiedzi oraz dłuższym przeżyciem wolnym od niepowodzenia terapii. Wyniki w poszczególnych narządach wykazały, że ruksolitynib prowadził do wyższych wskaźników odpowiedzi w większości narządów niż terapia kontrolna. Odpowiedź w płucach i wątrobie była niska w obu leczonych grupach, co pokazuje, jak trudne może być leczenie w przypadku zajęcia tych narządów. Ponadto pacjenci leczeni ruksolitynibem mieli większą redukcję objawów niż pacjenci leczeni terapią kontrolną, mierzoną zmodyfikowaną skalą objawów Lee, specyficzną dla przewlekłej GvHD. Wczesne dane nie wskazują na różnicę w przeżyciu całkowitym między grupami leczenia, niemniej jednak niezbędna jest dłuższa obserwacja pod tym kątem. Co istotne, stosowanie ruksolitynibu wydaje się nie wpływać negatywnie na nawroty choroby podstawowej, będącej przyczyną wykonania alloHSCT - skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego była liczbowo porównywalna pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a BAT. Stosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiązało się ponadto z większą poprawą jakości życia, mierzonej w skali EQ-5D-5L oraz całkowitym wyniku FACT-BMT, w czasie 24 tygodni terapii [13].

W badaniach obserwacyjnych również wykazano korzyści kliniczne płynące z zastosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów z oporną na GKS cGvHD. W zależności od badania, ORR wynosił po medianie leczenia wynoszącej 4 tygodnie od 57,1% w badaniu Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26] do 89% w badaniu Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30]. W dłuższym okresie leczenia/obserwacji odpowiedź na leczenie (ORR) było w stanie osiągnąć $>60\%$ pacjentów w badaniu White i wsp. 2021 [22]/2020 [23].

Co istotne, u ponad połowy pacjentów możliwa była redukcja dawki GKS [29]-[30], [22]-[23], [38], [25]-[26].

Wyniki badania Linn i wsp. 2020 [33] wskazują na porównywalną skuteczność ruksolitynibu, imatynibu i ibrutynibu w zakresie ORR i odsetka pacjentów z korzyścią kliniczną, przy czym występowały pewne różnice w zakresie FFS: FFS dla imatynibu wynosiło 71%, dla ruksolitynibu: 67%, natomiast dla ibrutynibu było niższe i wynosiło 46% po 12 miesiącach terapii.

Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) raportowano w większości badań obserwacyjnych w populacji cGvHD. Najwyższy OS odnotowano w badaniu Linn i wsp. 2020 [33] i wynosił on dla imatynibu 96% a dla ruksolitynibu i ibrutynibu 100% po 12 miesiącach leczenia. W badaniu Hari i wsp. 2020 [34], White i wsp. 2021/2020 [22]-[23] i Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26] obserwowany zbliżony wskaźnik przeżycia całkowitego wynosił: 88% po roku i 82% po dwóch latach leczenia [34], w porównaniu do 83,3% [22]-[23] i 83% [25], [26] po 12 miesiącach leczenia. Najniższy wskaźnik OS, wynoszący 66,0% po 12 miesiącach leczenia, odnotowano w badaniu Wang i wsp. 2021 [38].

Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu w badaniu [13]-[20] był zgodny z obserwacjami w populacji pacjentów z ostrą GvHD. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była niedokrwistość, co było przewidywalne, biorąc pod uwagę mechanizm działania i znany profil bezpieczeństwa ruksolitynibu. Podobnie jak w przypadku aGvHD, pacjenci leczeni wnioskowaną interwencją istotnie częściej niż w grupie kontrolnej doświadczali zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania (37,6% vs 16,5%) czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ruksolitynibem (16,4% vs 7,0%), przy czym różnica ta mogła częściowo wynikać z faktu, że ponad 40% pacjentów wcześniej przerwało terapię kontrolną z powodu braku skuteczności a ponadto w grupie badanej ściślej przestrzegano wytycznych dotyczących modyfikacji dawki ruksolitynibu jeśli podejrzewano, że zdarzenia niepożądane są związane z jego stosowaniem. W sumie 11 zgonów zostało zgłoszonych jako związanych z badanym lekiem (7 zgonów [4,2%] z ruksolitynibem i 4 [2,5%] z terapią kontrolną). Co ciekawe, w przypadku dużego badania opartego na danych od 549 pacjentów z cGvHD leczonych ruksolitynibem w ramach programu rozszerzonego dostępu [35]-[36], ogółem 37,5% chorych przerwało leczenie, a mediana okresu leczenia była znacznie dłuższa niż w badaniu REACH3 i wynosiła aż 712 dni; jednocześnie jedynie 3,6% chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Niemniej jednak, w badaniu tym jedynie połowa pacjentów rozpoczynała terapię ruksolitynibem od zalecanej dawki 10 mg/2x dobę (finalnie 60% chorych stosowało taką dawkę), co mogło wpłynąć na wyniki z zakresu bezpieczeństwa, choć jednocześnie zaledwie 4,9% chorych przerwało terapię z powodu progresji GvHD, co pośrednio świadczy o wysokiej skuteczności leku.

Istotnym punktem końcowym z zakresu bezpieczeństwa jest ocena występowania zdarzeń o charakterze infekcyjnym. Należy przy tym zaznaczyć, że występowanie infekcji czy zgony z tej przyczyny są częstym powikłaniem występującym u pacjentów po alloHSCT. Zidentyfikowano szereg czynników wpływających

na ryzyko zakażenia po HSCT: choroba podstawowa, która była przyczyną przeprowadzenia przeszczepu, zastosowany schemat kondycjonowania, źródło komórek macierzystych i przeprowadzone procedury przed ich infuzją, takie jak deplecja komórek T, stopień niedopasowania zgodności tkankowej między dawcą a biorcą, obecność utajonych infekcji biorców a także rozwój i nasilenie GvHD, w tym program leczenia immunosupresyjnego potrzebnego do zapobiegania lub leczenia GvHD [178]. Ponadto istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe, na jakie był i będzie narażony odbiorca przeszczepu. Występuje duże ryzyko zakażeń o różnej etiologii, zależnie od czasu, jaki upłynął od HSCT. W okresie do wszczepu dominują infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe — wirusem *herpes zoster*. Później często dochodzi do zakażeń patogenami oportunistycznymi (np. CMV, EBV, grzybami *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocytis jiroveci*) oraz bakteriami otoczkowymi. Na każdym etapie (zwłaszcza w ciągu pierwszych 100 dni po HSCT) konieczne jest dokładne monitorowanie zakażeń i niezwłoczne włączenie odpowiedniego leczenia [179].

Co istotne, w badaniu REACH3 częstość występowania infekcji stopnia ≥ 3 była podobna w grupach leczonych ruksolitynibem i BAT (19,4% vs 18,4%), nie odnotowano także istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka infekcji ogółem, w tym grzybiczych, wirusowych (między innymi cytomegalowirusem lub jego reaktywacji), bakteryjnych czy nieznanego pochodzenia. Jedynie w przypadku infekcji wirusami BK wykazano istotnie wyższe ryzyko w wyniku terapii ruksolitynibem w porównaniu z BAT (5,5% vs 1,3%) [13].

W badaniach obserwacyjnych, podobnie jak w randomizowanych, typowym działaniem/zdarzeniem niepożądanym pojawiającym się podczas leczenia ruksolitynibem były infekcje bakteryjne (86,6% [4]; 20% [29]-[30]; 21% [37]), infekcje wirusowe (40% [29]-[30]; 16% [37], ciężkie zdarzenia o charakterze infekcyjnym: 20% [35]), infekcje górnych dróg oddechowych (23% [29]-[30]), reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem (53% [24], 19,6% [25]-[26], 17% [29]-[30], 11,4% [38]). Zgony pacjentów z powodu infekcji notowano relatywnie często (40% [24]; 11,4% [29]-[30], 28,3% [34]). Wśród działań niepożądanych, podobnie jak w badaniu REACH3, pojawiała się także cytopenia (51,4% [38]), objawiająca się głównie ciężką małopłytkowością i ciężką niedokrwistością oraz cytopenia, objawiająca się niedokrwistością II stopnia oraz trombocytopenią II stopnia (17%, [37]).

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych są ogólnie spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się głównie na tych samych badaniach RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD. Przeglądy systematyczne zarówno z meta-analizą [41], [42], jak i bez meta-analizy [43], [44], [45] wskazują, że ruksolitynib jest skuteczną opcją leczenia sterydoopornej, ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. W przeglądzie systematycznym z meta-analizą Hui i wsp. 2020 [41], uwzględniono łącznie 16 badań kohortowych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów ze sterydooporną GvHD. Wykazano, że stosowanie wnioskowanej interwencji wiąże się z wysokim odsetkiem ogólnych odpowiedzi na leczenie, który oszacowano na 77% (w tym 34% całkowitych

odpowiedzi) w przypadku pacjentów z ostrą GvHD i 81% (w tym 24% całkowitych odpowiedzi) u pacjentów z przewlekłą GvHD. Podobne wyniki uzyskano w przeglądzie z meta-analizą Ali i wsp. 2020 [42], w którym uwzględniono łącznie 18 badań, w tym 1 badanie randomizowane REACH2, 4 badania nierandomizowane i 13 badań obserwacyjnych. W 12 badaniach klinicznych i obserwacyjnych, wśród pacjentów ze sterydooporną GvHD, łączny ORR wyniósł 0,74 (CI=0,65-0,81) po leczeniu ruksolitynibem, i był zbliżony w subpopulacji pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD, natomiast wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) wyniósł 0,45 (CI=0,34-0,68) niezależnie od postaci GvHD. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były cytopenie, reaktywacja wirusa i infekcje.

Efektywność ruksolitynibu została doceniona w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej - w wytycznych NCCN zaznaczono, że ruksolitynib może indukować wysoki odsetek odpowiedzi u pacjentów z przewlekłą GvHD oporną na sterydy [166]. Również w wytycznych ESBMT wymieniono ruksolitynib jako opcję w leczeniu cGvHD, która stanowi jedną z nielicznych terapii dopuszczonych ówczesznie do obrotu przez FDA w leczeniu tego schorzenia [165]-[164].

Ważnym aspektem, mogącym wpływać na wybór terapii jest wygoda jej stosowania, która stanowi istotny wyznacznik przestrzegania przez pacjenta zaleceń i jest ważnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia [180]. Niestety, niektóre terapie, które są obecnie stosowane zarówno w przypadku aGvHD, jak i cGvHD, mają niewygodne lub skomplikowane drogi podawania, a zatem wiążą się z podwyższonym ryzykiem niestosowania się do zaleceń i przerwania leczenia. Fotofereza pozaustrojowa jest często stosowaną terapią w ramach drugiej linii dla GvHD, jednakże wymaga dostępu do odpowiedniej aparatury [181]. Wymóg ten jest uciążliwy dla wszystkich pacjentów, a w szczególności dla tych, którzy mieszkają daleko od szpitala, który jest w stanie wykonać zabieg. Problem ten występuje również w Polsce, gdyż tylko niektóre ośrodki leczenia GvHD posiadają odpowiedni sprzęt i wyszkoloną kadrę [185]-[186]. W badaniach klinicznych dotyczących zastosowania fotoferezy pozaustrojowej stwierdzono, że obciążenie podróżami jest kluczową motywacją do przerwania terapii, zaraz przed problemami z dostępem żylnym [182]. Kilka innych leków drugiego rzutu, stosowanych w odpornej na GKS GvHD, w tym rytuksymab, jest dostępnych tylko w postaci preparatów dożylnych, a zatem wymaga wlewu wewnątrzszpitalnego [173], [183], [181]. Inne terapie, takie jak np. etanercept, wymagają iniekcji podskórnych [175]. Ogólnie rzecz biorąc, wiele badań wykazało, że pacjenci preferują preparaty do leczenia doustnego: w przeglądzie literatury wśród pacjentów otrzymujących terapie przeciwnowotworowe, 84,6% preferowało leczenie doustne [184]. Spośród obecnie stosowanych terapii w sterydoopornej GvHD w postaci doustnej dostępne są tylko: ruksolitynib, mykofenolan mofetylu, sirolimus, imatynib i ibrutynib. Biorąc pod uwagę stosunkowo długi czas trwania niektórych przypadków GvHD, terapia, która jest zarówno skuteczna, jak i wygodna ma istotne znaczenie.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, ruksolitynib jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej i korzystnym profilu bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów zarówno z ostrą jak i przewlekłą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Zastosowanie analizowanej interwencji jest skuteczniejsze od aktywnego komparatora (tj. innych najczęściej stosowanych terapii, BAT) i prowadzi do istotnego zwiększenia szansy na odpowiedź na leczenie, oraz związaną z nią redukcję objawów w obrębie poszczególnych narządów. Skuteczność kliniczna analizowanej interwencji przejawia się również wydłużeniem czasu do niepowodzenia terapii, przy zachowaniu co najmniej porównywalnej z BAT jakości życia. Doustna forma podania ruksolitynibu (tabletki powlekane) jest dogodna dla pacjentów. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu jest korzystny - charakter i częstość zgłaszanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych są zgodne ze spodziewanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia pacjentów z GvHD. Do najczęściej notowanych zdarzeń hematologicznych należą cytopenie (trombocytopenia, neutropenia).

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki oraz fakt, że większość dostępnych alternatywnych terapii jest stosowana *off-label*, w oparciu o wyniki badań nierandomizowanych, ruksolitynib może stanowić istotny przełom terapeutyczny w leczeniu pacjentów z ostrą, jak i przewlekłą GvHD.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które stwierdzono w czasie opracowywania niniejszej Analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- w zidentyfikowanych badaniach randomizowanych, ruksolitynib porównywano z komparatorem zbiorczym tj. najlepszymi dostępnymi terapiami (BAT).

Ograniczenia badania REACH2 [1]-[12]:

- badanie otwarte;
- w grupie kontrolnej oceniano łącznie kilka terapii (w tym farmakologicznych i niefarmakologicznych), brak danych ma temat dawkowania czy schematów stosowania tych terapii;
- wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię w grupie badanej i kontrolnej.

Ograniczenia badania REACH3 [13]-[20]:

- badanie otwarte;
- w grupie kontrolnej oceniano łącznie kilka terapii (w tym farmakologicznych i niefarmakologicznych), brak danych ma temat dawkowania czy schematów stosowania tych terapii;
- wysoki odsetek pacjentów przerwał terapię w grupie badanej i kontrolnej;
- w przypadku punktów końcowych związanych ze stosowaniem GKS w referencjach nie podano liczbowych wyników, a przedstawione wykresy utrudniały precyzyjny odczyt liczbowych danych.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- **Bousiou i wsp. 2020 [24]** – badanie jednoramienne, retrospektywne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=15), badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego, ruksolitynib stosowano w rekomendowanej dobowej dawce, przy czym brak informacji czy była ona podana 1x dobę czy w dwóch dawkach podzielonych (tj. 10 mg/2x dobę), brak definicji/kryteriów odpowiedzi na leczenie;
- **Gomez i wsp. 2020 [25]/ 2017 [26]** – badanie jednoramienne, retrospektywne, brak ustandaryzowanego punktu czasowego do oceny ORR, brak danych na temat profilaktyki wystąpienia GvHD;
- **Ferreira i wsp. 2021 [29]/2020 [30]** – badanie jednoramienne, retrospektywne, relatywnie

niewielka liczba pacjentów (N=35);

- **Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32]** - badanie jednoramienne, retrospektywne, dane tylko z jednego ośrodka, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=17), badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat profilaktyki wystąpienia GvHD, w badaniu wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD;
- **Hari i wsp. 2020 [34]** - badanie jednoramienne, brak danych na temat dawcy przeszczepu i profilaktyki wystąpienia GvHD, badanie opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego;
- **Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36]** - brak danych na temat dawcy przeszczepu, w subpopulacji pacjentów z aGvHD nieodpowiednie początkowe dawkowanie ruksolitynibu (wyniki dla tej subpopulacji nie zostały uwzględnione w Analizie klinicznej), w subpopulacji z cGvHD połowa pacjentów stosowała odpowiednie dawkowanie ruksolitynibu początkowo; w badaniu skupiono się przede wszystkim na ocenie bezpieczeństwa terapii; istnieje prawdopodobieństwo, że część pacjentów z tego badania pokrywa się z pacjentami z referencji Hari i wsp. 2020 [34];
- **Linn i wsp. 2020 [33]** - badanie retrospektywne, dane tylko z jednego ośrodka, część wyników przedstawiona łącznie dla ruksolitynibu i innych ocenianych terapii, część pacjentów stosowała więcej niż jedną z ocenianych terapii, brak danych na temat dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia GvHD, początkowe dawkowanie ruksolitynibu było nie w pełni zgodne z rekomendowanym, natomiast przez zdecydowaną większą część badania pacjenci stosowali ruksolitynib w zalecanej dobowej dawce;
- **Abedin i wsp., 2019 [37]**– badanie jednoramienne, retrospektywne, dane tylko z jednego ośrodka, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=35), w Analizie klinicznej opisano jedynie wyniki w subpopulacji z przewlekłą GvHD, ponieważ w subpopulacji z ostrą GvHD stosowano nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu;
- **Assouan i wsp. 2018 [21]** – badanie jednoramienne, retrospektywne, relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=10), włączenie tylko jednego ośrodka, spośród włączonych pacjentów u 20% wystąpił zespół nakładania się, natomiast u pozostałych stwierdzono ostrą GvHD;
- **White i wsp. 2020 [23]/2021 [22]** - badanie jednoramienne, retrospektywne, brak danych dotyczących choroby podstawowej będącej przyczyną wykonania alloHSCT, dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia GvHD; dawkowanie początkowe w granicach 10-15 mg/dobę, zatem nie w pełni zgodne z rekomendowanym, niemniej jednak przez większość okresu leczenia pacjenci stosowali zalecaną dawkę 20 mg/dobę w postaci dwóch dawek podzielonych;
- **Ilhan i wsp. 2020 [27]** - badanie jednoramienne, retrospektywne, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych demograficznych wynikający z braku dostępu do tabelki z charakterystyką pacjentów, dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia;
- **Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]** - badanie jednoramienne, retrospektywne, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak danych na temat dawcy przeszczepu, profilaktyki wystąpienia,

relatywnie niewielka liczba pacjentów (N=13), brak definicji odpowiedzi na leczenie;

- **Wang i wsp. 2021 [38]** – badanie jednoramienne, retrospektywne, poza retrospektywnym charakterem trudno było również właściwie wyjaśnić wpływ równoczesnych terapii immunosupresyjnych, w tym kortykosteroidów i inhibitorów kalcyneuryny, na przebieg kliniczny cGvHD, oprócz działania ruksolitynibu.

Ograniczenia przeglądów systematycznych:

- **Hui i wsp. 2020 [41]** – w przeglądzie uwzględniono badania niezależnie od dawkowania ruksolitynibu (w części badań wnioskowane interwencja była stosowana w dawkowaniu niezgodnym z zarejestrowanym), z uwagi na datę przeprowadzenia przeglądu, nie uwzględniał on badań RCT dla ruksolitynibu, w związku z czym w meta-analizie poddano jedynie badania obserwacyjne kohortowe;
- **Ali i wsp. 2020 [42]** – przegląd systematyczny opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego, co utrudnia wiarygodną ocenę jego jakości metodologicznej, brak danych na temat dawkowania ruksolitynibu w poszczególnych badaniach jak i definicji sterydooporności;
- **Shapiro i wsp. 2020 [43]** – przegląd systematyczny bez meta-analizy, o charakterze opisowym, brak informacji o procesie selekcji włączonych badań (listy badań włączonych/wykluczonych);
- **Fatoum i wsp. 2021 [44]** – brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, przegląd opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak dokładnych danych dotyczących metodyki, co uniemożliwiło przeprowadzenie oceny w skali AMSTAR2; w opracowaniu nie zaznaczono, że przeprowadzono meta-analizę, ale liczba włączonych badań i sposób prezentacji wyników wskazują, że prawdopodobnie dokonano jakiegoś rodzaju ich kumulacji;
- **Saleh i wsp. 2019 [45]** - brak informacji o dawkowaniu ruksolitynibu, przegląd opisany na podstawie abstraktu konferencyjnego, brak dokładnych danych dotyczących metodyki, brak informacji czy w badaniach uczestniczyli pacjenci ze sterydooporną GvHD.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Ruksolitynib, będący silnym i selektywnym inhibitorem kinaz Janusowych, JAK1 i JAK2, jest skuteczny w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego. W porównaniu do niektórych komparatorów np. zabiegu fotoferezy pozaustrojowej (wymagającej udania się do specjalistycznego ośrodka, posiadającego odpowiedni sprzęt i wyszkoloną kadrę), czy rytuksymabu podawanego w postaci infuzji, dogodna, doustna forma podania ruksolitynibu w postaci tabletek podnosi komfort terapii.
- II.** Aktualnie wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują jednoznacznie jednego najlepszego standardu postępowania w GvHD, w przypadku niepowodzenia terapii GKS. Poszczególne terapie alternatywne (komparatory) w leczeniu GvHD, stosowane są głównie *off-label* (za wyjątkiem ibrutynibu) w oparciu o wyniki badań nierandomizowanych. Istotny w tym kontekście jest zatem fakt, że skuteczność kliniczną ruksolitynibu w leczeniu GvHD wykazano w dwóch dużych badaniach randomizowanych III fazy, REACH2 (aGvHD) i REACH3 (cGvHD), które stanowiły podstawę jego rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. W badaniach tych wnioskowaną interwencję porównywano do aktywnego komparatora zbiorczego, tj. najlepszej dostępnej terapii (BAT), dobranej przez badacza, która zasadniczo odpowiada praktyce klinicznej w Polsce. Efektywność ruksolitynibu potwierdzają także wyniki badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
- III.** Wyniki badania RCT REACH2 wskazują, że w subpopulacji pacjentów ze sterydooporną aGvHD (II-IV stopnia) zastosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiąże się z istotnie wyższą, bezprecedensową szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie (w tym całkowitej odpowiedzi), trwałej odpowiedzi, istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii a także wyraźnym trendem w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego i zmniejszenia dawki jednocześnie stosowanych GKS.
- IV.** W badaniu RCT REACH3 wykazano, że w populacji pacjentów ze sterydooporną/sterydozależną cGvHD (umiarkowaną do ciężkiej), zastosowanie ruksolitynibu w porównaniu z BAT wiąże się z większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie, w tym w zmodyfikowanej skali Lee, niższym ryzykiem progresji choroby, wydłużeniem przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii, a także poprawą jakości życia w skali EQ-5D-5L.
- V.** Wyniki badań obserwacyjnych potwierdzają skuteczność ruksolitynibu w rzeczywistej praktyce klinicznej; lek ten jest z powodzeniem stosowany w leczeniu sterydoopornej GvHD.

- VI.** Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu jest relatywnie dobrze poznany, ponieważ lek ten od lat jest stosowany w leczeniu innych schorzeń, w tym czerwienicy prawdziwej czy włóknienia szpiku kostnego. Do najczęściej raportowanych hematologicznych działań niepożądanych w trakcie stosowania ruksolitynibu u pacjentów z GvHD należą małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia, a do działań niehematologicznych zakażenia (infekcje), w tym zakażenia cytomegalowirusem, posocznica i zakażenia dróg moczowych. Częstość występowania infekcji ogółem, w tym o ≥ 3 stopniu nasilenia lub infekcji niezależnie od etiologii, była porównywalna w grupie leczonej ruksolitynibem i BAT, zarówno w aGvHD jak i cGvHD. Należy zaznaczyć, ruksolitynib jest lekiem immunosupresyjnym, w przypadku których zwiększenie częstości infekcji jest typowym działaniem niepożądanym.
- VII.** Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu wskazują na jego akceptowany profil bezpieczeństwa w leczeniu GvHD. Niezbędne jest, jednakże, przestrzeganie odpowiednich środków ostrożności zaleconych w ChPL Jakavi®, informowanie pacjentów o możliwych działaniach niepożądanych w czasie stosowania tego preparatu oraz uważne monitorowanie chorych, szczególnie pod kątem występowania zdarzeń infekcyjnych, w tym reaktywacji utajonych wirusów a także zaburzeń hematopoetycznych (cytopenii, trombocytopenii).
- VIII.** Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych są ogólnie spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach niniejszej Analizy klinicznej, ponieważ opierają się głównie na tych samych badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w leczeniu GvHD.
- IX. Podsumowując, ruksolitynib jest lekiem o wysokiej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego. Lek ten jest selektywnym inhibitorem JAK1 i JAK2, dzięki czemu wpływa na szlaki sygnałowe JAK-STAT, odgrywające rolę w regulacji rozwoju, proliferacji i aktywacji kilku typów komórek układu immunologicznego ważnych dla patogenezy GvHD. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu jest wyższa od komparatora zbiorczego, który stanowią najlepsze dostępne terapie. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu jest akceptowalny, przy czym pacjenci otrzymujący ruksolitynib często doświadczają trombocytopenii, neutropenii i anemii. Charakter i częstość zgłaszanych pozostałych zdarzeń niepożądanych o charakterze infekcyjnym są typowe dla terapii immunosupresyjnych stosowanych w GvHD. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, refundacja ruksolitynibu pozwoli poszerzyć gamę opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z GvHD oraz zaspokoić potrzebę pacjentów na dostęp do skuteczniejszej terapii od aktualnie dostępnych.**

12. BIBLIOGRAFIA

A. BADANIA PIERWOTNE DLA RUKSOLITYNIBU WŁĄCZONE

BADANIA RCT

Badanie REACH2 – RCT, aGvHD

- [1] Zeiser R, von Bubnof N, Butler J i wsp. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:1800-1810.
- [2] Socie G, Niederwieser D, Von Bubnoff N i wsp. Biomarker analysis in patients (PTS) with steroid-refractory acute graft-versus-host disease (AGVHD) treated with ruxolitinib (RUX) or best available therapy (bat) in the randomized, phase 3 reach2 study. *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 26-27. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/26/471249/Biomarker-Analysis-in-Patients-pts-with-Steroid> (marzec 2022)
- [3] Mohty M, Bulabois CE, Garcia-Gutierrez V i wsp. Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients with Steroid-refractory Acute GRAFT-VSHOST Disease (SR-AGVHD): 6-Month Follow-up from the Randomized, Phase 3 Reach2 Study. *Bone marrow transplantation*, 2021, 56, 80-82.
- [4] Von Bubnoff N, Butler J, Wagner E i wsp. Safety analysis of Ruxolitinib (RUX) vs Best Available Therapy (BAT) in patients (pts) with Steroid-Refractory (SR) acute Graft-vs-Host Disease (aGVHD) in the randomized phase 3 REACH2 study. *Oncology Research and Treatment*, 2021, 44(SUPPL 2), 230-231.
- [5] Socie G, Niederwieser D, Szer J i wsp. Trial design of a phase 3, randomized, open-label, multicenter study (REACH-2) to evaluate ruxolitinib over bat in patients with corticosteroid-refractory acute graft-versus-host disease post allo-HSCT. *Bone marrow transplantation*, 2019, 53, 462-463.
- [6] Von Bubnoff N, Butler JP, Wagner EM i wsp. Safety analysis of ruxolitinib (RUX) vs best available therapy(BAT) in patients (PTS) with steroid-refractory (SR) acute graft-vs-host disease (AGVHD) in the randomized phase 3 REACH2 study. *Blood*, 2020, 136(SUPPL 1), 40-42.
- [7] Szer J, Butler J, Forcade E i wsp. Efficacy and safety of ruxolitinib in patients with steroid-refractory acute graft-vs-host disease after crossover in the phase 3 reach2 study. *Hemasphere*, 2021, 5(SUPPL 2), 76-77.
- [8] Zeiser R, Von Bubnoff N i wsp. Randomized phase 3 trial evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib vs best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft vs host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (17-19).
- [9] Zeiser R, Von Bubnoff N, Niederwieser D i wsp. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: overall response rate by baseline characteristics in the randomized phase 3 reach2 trial. *Hemasphere*, 2020, 4, 87-88.

[11] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913261> (marzec 2022)

[12] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002584-33/DE> (marzec 2022)

Badanie REACH3 - RCT, cGvHD

- [13] Zeiser R, Polverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(3):228-238.
- [14] Zeiser R, Polverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib (RUX) vs best available therapy (BAT) in patients (pts) with glucocorticoid-refractory chronic graft-vs-host disease (cGVHD): Primary findings from the phase 3, randomized REACH3 study. *Oncology Research and Treatment*, 2021, 44(SUPPL 2), 65-66.
- [15] Zeiser R, Polverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib (RUX) vs best available therapy (BAT) in patients with steroid-refractory/steroid-dependent chronic graft-vs-host disease (CGVHD): primary findings from the phase 3, randomized reach3 study. *Blood*, 2020, 136 (SUPPL 1), 22-24.

<https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/22/470538/Ruxolitinib-RUX-Vs-Best-Available-Therapy-BAT-in> (marzec 2022)

- [16] Locatelli F, Polverelli N, Ram R i wsp. Ruxolitinib Vs Best Available Therapy in Patients with Steroid-Refractory/Dependent Chronic GRAFT-VSHOST Disease (CGVHD): subgroup Analyses of Overall Response Rate in the Phase 3 Reach3 Trial. Bone marrow transplantation, 2021, 56, 74-76.
- [17] Ruxolitinib versus best available therapy in patients with glucocorticoid-refractory chronic graft-vs-host disease: primary findings from the phase 3, randomized TRSCH3 study chronic graft-vs-host disease. Clinical advances in hematology & oncology, 2021, 19(4 SUPPL 14), 6-7.
- [18] Lee S, Locatelli F, Ayuk FA i wsp. Patient-Reported Outcomes (PROs) Among Patients With Steroid-Refractory or -Dependent Chronic Graft-vs-Host Disease (cGVHD) Randomized to Ruxolitinib (RUX) vs Best Available Therapy (BAT). Blood 2021 138 Supplement 1 (3909-).
- [19] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03112603> (marzec 2022)
- [20] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004432-38/GB> (marzec 2022)

BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

- [21] Assouan D, Lebon D, Charbonnier A i wsp. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. British journal of haematology 2018; 181(5): 687-689. doi: 10.1111/bjh.1467
- [22] White J, Elemetry M, Linn S.M i wsp. Update of Multicenter, Retrospective Evaluation of Overall Response and Failure Free Survival Following Ruxolitinib Therapy for Heavily Pre-Treated Chronic Gvhd Patients with Steroid-Failure: A Proposal of Risk Score Model for Failure-Free Survival. Blood 2021 138, Supplement 1 (3905-). <https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/3905/482188/Update-of-Multicenter-Retrospective-Evaluation-of>
- [23] White J, Hamad N, Linn SM i wsp. Multicenter, Retrospective Evaluation of Therapeutic Efficacy of Ruxolitinib for Chronic Gvhd Treatment. Blood 2020; 136 Supplement 1 (45-47). <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/45/472127/Multicenter-Retrospective-Evaluation-of>
- [24] Bousiou Z, Batsis I, Kaliou M i wsp. Ruxolitinib in steroid-refractory chronic GVHD: Safety and efficacy. Bone Marrow Transplantation (2019) 53 (449).
- [25] Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L i wsp. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):641-648.
- [26] Gomez VE, Gutiérrez VG, Caballero-Velázquez T i wsp. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: A multi-center survey study. Blood (2017) 130 Supplement 1.
- [27] İlhan O, Seval GC, Bozdogan SC i wsp. A new hope in the treatment of steroid-refractory graft versus host disease (SR-GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT): Ruxolitinib. Bone Marrow Transplantation 2020 55 (329-330) .
- [28] Poyatos-Ruiz LL, Vega-Coca MD i wsp. Off-label use of ruxolitinib in refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. Value in Health 2016 19:7 (A576-).
- [29] Ferreira AM, Szor RS, Molla VC i wsp. Long-Term Follow-Up of Ruxolitinib in the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. Transplantation and Cellular Therapy 2021 27:9 (777.e1-777.e6)
- [30] Ferreira AM, Molla VC, Seiwald MCN i wsp. Long-term follow-up of ruxolitinib in treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease (GVHD). Blood, 2020, 136(SUPPL 1), 40-41. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/40/471267/Long-Term-Follow-up-of-Ruxolitinib-in-Treatment-of> (marzec 2022)
- [31] Ochando MT, González PF-C, De La Nuez Melián H i wsp. Ruxolitinib in the treatment of corticosteroid-refractory graft-versus-host Disease (GVHD). One single center experience. Bone Marrow Transplantation 2020 55 (367-368).
- [32] Fernandez-Caldas Gonzalez P, Torres Ochando M, Jimenez Bravo de Laguna S i wsp. Ruxolitinib in the treatment of corticosteroid-refractory graft-versus-host disease (GVHD). one single center experience. Hemasphere, 2020, 4, 1044-1045.
- [33] Linn SM, Abduljalil O, Novitzky-Basso IN i wsp. Single Centre, Retrospective Study to Evaluate Treatment Outcomes Following

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Tyrosine Kinase Inhibitor for Chronic Gvhd Treatment Including Ruxolitinib, Ibrutinib and Imatinib. Blood 2020 136 Supplement 1 (17-18)

- [34] Hari P, Ali H, Chen YB i wsp. Safety Analysis of Patients Who Received Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease in an Expanded Access Program. Blood 2020 136 Supplement 1 (39-40). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118707039> (marzec 2022)
- [35] Schroeder MA, Hari PM, Blithe A i wsp. Safety analysis of patients who received ruxolitinib for steroidrefractory acute or chronic graft-versus-host disease in an expanded access program. Bone Marrow Transplantation; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01673-y>
- [36] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03147742>
- [37] Abedin S, McKenna E, Chhabra S i wsp. Efficacy, Toxicity, and Infectious Complications in Ruxolitinib-Treated Patients with Corticosteroid-Refractory Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation . Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(8):1689-1694.
- [38] Wang D, Liu Y, Lai X, i wsp. Efficiency and Toxicity of Ruxolitinib as a Salvage Treatment for Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. Front. Immunol., 30 June 2021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673636>

B. BADANIA W TOKU

- [39] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616184> (marzec 2022)
- [40] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629833> (marzec 2022)

C. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE WŁĄCZONE

PS z meta-analizą

- [41] Hui L, Qi L , Guoyu H i wsp. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol. 2020;13(5):565-575.
- [42] Ali R, Ali MA, Mirza TM i wsp. Safety and Efficacy of Ruxolitinib in Steroid-Resistant Graft Versus Host Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Blood, 2020, 136; Supplement 1 (23-24). <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/23/473833/Safety-and-Efficacy-of-Ruxolitinib-in-Steroid> (marzec 2022)

PS bez meta-analizy

- [43] Shapiro RM, Antin JH. Therapeutic options for steroid-refractory acute and chronic GVHD: an evolving landscape. Expert Rev Hematol. 2020;13(5):519-532.
- [44] Fatoum HA, Zeiser R, Hashmi SK. A Personalized Organ-Based Approach to the Treatment of Chronic GRAFT-VERSUS-HOST Disease. Bone Marrow Transplantation 2021 56 (76-78)
- [45] Mohammed Saleh MF, Hashmi SK i wsp. Ruxolitinib in Steroid Refractory Graft Versus Host Disease (SR-GVHD): Systemic Literature Review. Blood, 2019 134, Supplement 1 (5682-) https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/5682/425409/Ruxolitinib-in-Steroid-Refractory-Graft-Versus (marzec 2022).

D. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

EMA

- [46] ChPL Jakavi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf
- [47] EPAR https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/jakavi-epar-summary-public_pl.pdf

FDA

- [48] Ulotka https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/202192s023lbl.pdf (marzec 2022)

Lareb

- [49] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01EJ01&drug=JAKAVI+%28RUXOLITINIB%29> (marzec 2022)

WHO

- [50] <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258800/WPN-2017-04->

eng.pdf;jsessionid=E45AF55453B3F4BCF504B49F2390A435?sequence=1#page=19 (marzec 2022)

E. OPRACOWANIA WTÓRNE WYKLUCZONE

- [51] Newell LF, Holtan SG. Acute GVHD: think before you treat. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):642-647.
- [52] Flowers MED. Progress in the management of chronic GVHD insights into novel therapies to treat and manage GVHD lasting longer than 12 Months. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2021;34(1):101253.
- [53] Bennett Saidu NE, Bonini C, Dickinson A i wsp. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions . *Front Immunol*. 2020;11:578314.
- [54] Abedin SM, Hamadani M. Ruxolitinib: a potential treatment for corticosteroid refractory acute graft-versus-host disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(5):423-427.
- [55] Ali H, Salhotra A, Modi B , Nakamura R. Ruxolitinib for the treatment of graft-versus-host disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(4):347-359.
- [56] Velickovic VM, McIlwaine E, Zhang R i wsp. Adverse events in second- and third-line treatments for acute and chronic graft-versus-host disease: systematic review. *Therapeutic Advances in Hematology* 2020 11.
- [57] Kasikis S, Etra A, Levine JE. Current and Emerging Targeted Therapies for Acute Graft-Versus-Host Disease. *BioDrugs*. 2021;35(1):19-33. doi: 10.1007/s40259-020-00454-7.

F. BADANIA PIERWOTNE WYKLUCZONE

- [58] Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M i wsp. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy*. 2018;10(5):391-402.
- [59] Socié G, Niederwieser D, Von Bubnoff N i wsp. Reach-2 trial design: A phase 3, randomized, open-label, multicenter study to evaluate ruxolitinib compared to best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation. *iology of Blood and Marrow Transplantation* 2018 24:3 Supplement 1 (S203-)
- [60] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04934670>
- [61] Lin K, Chen M, Li Q i wsp. Preemptive Administration of Ruxolitinib Rapidly Ameliorate Gvhd after Allo-Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Retrospective Study. *Blood* 2019 134 Supplement 1 (3293-)
- [62] Rong Z, Jingyuan L, Yiming L i wsp. Preemptive administration of jak1/2 inhibitor ruxolitinib rapidly ameliorate gvhd after allohematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Hemasphere*, 2020, 4, 658-659.
- [63] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04744116>
- [64] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04061876>
- [65] Moiseev I, Borzenkova E, Golubovskaya I i wsp. First Line Single-Agent Ruxolitinib for Grade II-III Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients with Severe Infectious Complications: Case Series. *Bone Marrow Transplantation* 2021 56 (227-228).
- [66] Bonmann S, Christopheit M, Wolschke C i wsp. Ruxolitinib plus Extracorporeal Photopheresis (ECP) may increase response in steroid refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplantation* 2017 52 Supplement 1 (304-305)
- [67] Loisl R, Clausen J. Retrospective study of Ruxolitinib compassionate use for acute, chronic and overlap graft-versus-host disease (GVHD), including donor lymphocyte induced GVHD. *Oncology Research and Treatment* 2021 44:SUPPL 2 (232-)
- [68] Wu H, Shi J, Luo Y i wsp. Ruxolitinib for Steroid-Refractory cGVHD: A Significant Response in Heavily Pretreated Patients after Haploidentical-SCT. *Blood* 2020 136 Supplement 1 (1-)
- [69] Bachier C, Eiznhamer D, Milgroom A i wsp. Costs and Adverse Events Associated with Ibrutinib or Ruxolitinib in Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood* 2020 136 Supplement 1 (14-15)
- [70] Secreto C, Tonelli M, Busca A i wsp. Preliminary experience with the use of ruxolitinib, ibrutinib or imatinib for the treatment of acute or chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (353-354)
- [71] Bykova T, Moiseev I, Morozova E i wsp. Long term outcomes of ruxolitinib therapy in steroidrefractory graft-versus-host disease in children and adults. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (333-334)
- [72] Petropoulou A, Nabergoj M, Mamez AC i wsp. Efficacy and toxicity of ruxolitinib in patients with steroid-resistant acute and chronic graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (334-335) .

- [73] Moiseev I, Galankin T, Dotsenko A i wsp. Pharmacoeconomics of different treatments for steroid-refractory graft versus host reaction: analysis of treatment results in a single-center study. *Value in Health* (2018) 21 Supplement 3 (S455).
- [74] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C i wsp. Long-term follow-up of patients with corticosteroid-refractory graft-versus-host disease treated with ruxolitinib. *Blood* 2016 128:22
- [75] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C i wsp. Treatment of corticosteroid-refractory graft-versus-host disease with ruxolitinib in 95 patients. *Blood* 2015 126:23 (858-)
- [76] Modi B, Hernandez-Henderson M, Kopp E i wsp. Ruxolitinib as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2017 130 Supplement 1.
- [77] Ren J, Lin K, Xu J i wsp. Preemptive vs salvage ruxolitinib treatment for steroid-insensitive acute graft-versus-host disease (si-agvhd): Which approach improves clinical outcomes? *HemaSphere* 2021 5:SUPPL 2 (840-)
- [78] Xue E, Lorentino F, Messina C i wsp. Ruxolitinib Off-Label Use in Steroid-Refractory Chronic Graft Versus Host Disease: A Single Center Experience in 36 Patients. *Bone Marrow Transplantation* 2021 56 (224-225).
- [79] Yebenes-Ramirez M, Alvarez-Sanchez AI, Garcia-Torres E i wsp. Treatment of steroid-refractory AGVHD (SR-AGVHD): Results in a single center. *Bone Marrow Transplantation* 2017 52 Supplement 1 (318-319).
- [80] Ribot MMM, Monge I, Riu G i wsp. Ruxolitinib in corticosteroid refractory graft versus host disease: Experience in our center. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2021 43:6 (1795-1796).
- [81] Loisl R, Clausen J i wsp. Retrospective monocentric study of ruxolitinib compassionate use for acute, chronic and overlap graft-versus-host disease (GVHD), including GVHD after interventional donor lymphocyte infusion. *Transplant International* 2021 34:SUPPL 3 (33-).
- [82] Novitzky-Basso I, Linn SM, White J i wsp. Propensity Score Matching Analysis Comparing Ruxolitinib Vs Historical Controls in 2 nd Line or Beyond Treatment for Chronic Gvhd after Therapy Failure. *Blood* 2021 138 Supplement 1 (1805-).
- [83] Suo Y, Liu J, Sun Y i wsp. Ruxolitinib for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Single Centre Retrospective Study. *Blood* 2021 138 Supplement 1 (4878-).
- [84] Ali M, Yousaf M, Iftikhar R i wsp. Ruxolitinib for management of Graft versus host disease: Real world experience from a developing country. *British Journal of Haematology* 2021 193:SUPPL 1 (231-)
- [85] Maldonado MS, Villanueva PR, Bertín Cortes-Monroy P i wsp. Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:32.
- [86] González Vicent M, Molina B, González de Pablo J i wsp. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019;94(3):319-326.
- [87] Lancman G, Coltoff A; Steinberg A. Ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: A case series. *Hematological Oncology* (2018) 36:3 (611-613).
- [88] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003527-22/ES>
- [89] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02997280>
- [90] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C i wsp. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29(10):2062-8.
- [91] Toama W, Fiala MA, Pusic I i wsp. Ruxolitinib for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Diseases. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019 25:3 Supplement (S257-)
- [92] khoury HJ, Kota VK, Arellano M i wsp. Ruxolitinib as sparing agent for steroid-dependent chronic graft-versus-host disease (cGVHD) hanna. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017 23:3 Supplement 1 (S323-)
- [93] Ruxolitinib for the treatment of chronic GVHD and overlap syndrome in children and young adults. *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2021 19:4 SUPPL 14 (9-10).
- [94] Becilli M, Merli P, Pagliara D i wsp. Use of ruxolitinib in pediatric patients with steroid-refractory graft-versus-host disease (Gvhd). *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (631-)
- [95] Bondeelle L, Chevret S, Hurabielle C i wsp. Effect of Ruxolitinib on Lung Function after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(11):2115-2120.
- [96] Laisne L, Neven B, Dalle JH i wsp. Ruxolitinib in children with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study of the pediatric group of SFGM-TC. *Pediatric Blood and Cancer* 2020 67:9 Article Number

e28233.

[97] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003296-35/SK>

[98] Bleeke M, Schrum J, Winkler B i wsp. Ruxolitinib in children with steroid-refractory severe acute enteral GvHD. *Bone Marrow Transplantation* 2017 52 Supplement 1 (303-).

[99] Lupo-Stanghellini MT, Corti C., Guggiari E i wsp. Promising efficacy and safety profile of ruxolitinib in highly pre-treated chronic GvHD patients. *Bone Marrow Transplantation* 2017 52 Supplement 1 (301-).

[100] Lupo-Stanghellini MT, Corti C, Messina C i wsp. Ruxolitinib in chronic GvHD beyond third line treatment: High overall response rate in 18 patients. *Haematologica* 2019 104 Supplement 2 (80-81).

[101] Zhao Y, OuYang G, Shi J i wsp. Salvage Therapy With Low-Dose Ruxolitinib Leads to a Significant Improvement in Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Patients With cGVHD After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Pharmacology* 2021 12 Article Number 668825.

[102] Xue E, Lorentino F, Pavesi F i wsp. Ruxolitinib for chronic steroid-refractory graft versus host disease: a single center experience. *Leuk Res* 2021;109:106642. doi: 10.1016/j.leukres.2021.106642.

[103] Schroeder MA, Toama W, Fiala MA i wsp. Safety Analysis of Patients Who Received Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Vs-Host Disease in Expanded Access Programs. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019 25:3 Supplement (S258-)

[104] Fan Z, Deng L, Li X i wsp. Efficacy and safety of ruxolitinib in treatment of steroid refractory/refractory acute graft-versus-host disease: A prospective multicenter research. *Blood* (2018) 132 Suppl. 1.

[105] Hong DS; Kim SH; Lim SH i wsp. Benefits and precautions of ruxolitinib in steroidrefractory acute. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54 (330-331).

[106] Liu S, Zhao J, Xu L i wsp. Ruxolitinib Is an Effective Salvage Treatment for Multidrug-Resistant Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Transplantation. *Blood* 2019 134 Supplement 1 (5670-)

[107] Dang SH, Liu Q, Xie R i wsp. Ruxolitinib add-on in corticosteroid-refractory graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective study on 38 Chinese patients. *World Journal of Clinical Cases* 2020 8:6 (1065-1073).

[108] Kulagin EA, Volkova AG, Dotsenko AA i wsp. Ruxolitinib for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2021 138 Supplement 1 (3899-)

[109] Raj R, Swaminathan VV, Meena S i wsp. Ruxolitinib as front-line therapy in graft versus host disease: Efficacy and safety in children. *Pediatric Hematology Oncology Journal* 2021 6:4 (166-170).

[110] Spoerl S, Maas-Bauer K, Verbeek M i wsp. Response to JAK 1/2 inhibition in patients with corticosteroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2014 124:21.

[111] Spoerl S, Mathew N, Verbeek M i wsp. JAK 1/2 blockade reduces clinical graft-versus-host disease. *Oncology Research and Treatment* 2014 37 SUPPL. 5 (228-).

[112] Ji Y, Tang B, Zhu X i wsp. Clinical outcomes of ruxolitinib in the salvage treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2019 134 Supplement 1.

[113] Sarmiento M, Jara V, Soto K i wsp. A real life use of ruxolitinib in patients with acute and chronic graft versus host disease refractory to corticosteroid treatment in Latin American patients. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2021 43:3 (303-308).

[114] Redondo S, Esquirol A, Novelli S, i wsp. Efficacy and Safety of Ruxolitinib in Steroid-Refractory/Dependent Chronic Graft-versus-Host Disease: Real-World Data and Challenges. *Transplantation and Cellular Therapy* 2022; Volume 28, Issue 1, Pages 43.e1-43.e5.

[115] Wei C, Zhang X, Liang D, Yang J, Du J, Yue C, Deng L. Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Graft-versus-Host Disease: Real-World Data from Chinese Patients. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:4875-4883. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S338752>

[116] Mavers M, Klinger E, Shyr DC, i wsp. Ruxolitinib As a Salvage Therapy for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease in Children and Young Adults: a single institution experience. *medRxiv* 2021.10.29.21265670; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.29.21265670>

- [117] Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA i wsp. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood*. 2020;135(20):1739-1749.
- [118] Owens S, Pratta MA, Liu H i wsp. Stratification of Responders and Non-Responders in the Reach-1 Trial Based on Serum Proteomic Analysis. *Blood* 2019 134 Supplement 1 (4531-)
- [119] Jagasia M, Ali H, Schroeder MA i wsp. Ruxolitinib in Combination with Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Vs-Host Disease: Results from the Phase 2 REACH1 Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019 25:3 Supplement (S52-).
- [120] Jagasia M, Ali H; Schroeder MA i wsp. Ruxolitinib in combination with corticosteroids for the treatment of steroid-refractory acute Graft-vs-host disease: 6-month follow-up data from the phase 2 REACH1 trial. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54 (79-80)
- [121] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02953678>
- [122] Tremblay G, Tomaras D, Strati E i wsp. Comparative effectiveness of remestemcel-L-rknd versus ruxolitinib in pediatric patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease using simulated treatment comparisons. *Journal of Health Economics and Outcomes Research* 2021 8:1 (10-17).
- [123] von Bubnoff N, Ihorst G, Grishina O i wsp. Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628) . *BMC Cancer* . 2018 Nov 19;18(1):1132.
- [124] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02396628>
- [125] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004267-20/DE>
- [126] Aghai F, Isberner N, Zimmermann S i wsp. Ruxolitinib exposure in patients with acute and chronic graft versus host disease-a prospective single-center trial. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2021 43:3 (802-803)
- [127] Uygun V, Karasu G, Daloğlu H i wsp. Ruxolitinib salvage therapy is effective for steroid-refractory graft-versus-host disease in children: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(4):e28190.
- [128] Zhao Y, Wu H, Shi J i wsp. Ruxolitinib combined with etanercept induce a rapid response to corticosteroid-refractory severe acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results of a multi-center prospective study. *Am J Hematol* . 2020 Sep;95(9):1075-1084.
- [129] Zhao Y, Shi J, Luo Y i wsp. Ruxolitinib plus etanercept for patients with steroidrefractory acute graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54 (298).
- [130] Zhao Y, Shi J, Li X i wsp. Ruxolitinib combined with etanercept for patients with corticosteroid-refractory acute graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation: A multi-center prospective study. *Blood* (2018) 132 Suppl. 1.
- [131] Isberner N, Kraus S, Ulrich Grigoleit G i wsp. Ruxolitinib exposure in patients with acute and chronic graft versus host disease in routine clinical practice-a prospective single-center trial . *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021;88(6):973-983.
- [132] Mozo Y, Benítez MI, Rosich B i wsp. Ruxolitinib use in graft versus host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. Two centres experience. *Bone Marrow Transplantation* 2019 54 (322-).
- [133] Moiseev I, Morozova E, Barabanshikova M i wsp. Treatment of steroid-refractory acute and chronic graftversus-host disease with ruxolitinib in adults and children. *Bone Marrow Transplantation* 2019 53 (461-462) NCT02997280
- [134] Syed Abd Kadir S, Wolschke C, Ayuk F i wsp. JAK-inhibition to treat steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease (SR-GvHD)-a single center experience. *Bone Marrow Transplantation* 2016 51 SUPPL. 1 (S381-)
- [135] Niittyvuopio R, Heiskanen J, Lindstrom V i wsp. Ruxolitinib treatment for corticosteroid-resistant acute intestinal GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2017 52 Supplement 1 (306-).
- [136] Ramos SMC, Garcia II, Carbonell MM i wsp. Ruxolitinib in steroid-refractory chronic graft-versushost disease: Experience in our centre. *Bone Marrow Transplantation* 2020 55 (369-).
- [137] Radici V, Rosignoli C, Sperotto A i wsp. Treatment with Ruxolitinib in Steroid-Refractory GVHD. *Haematologica* 2020 105:SUPPL 2 (S108-)
- [138] Seval GC, Bozdag SC, Yuksel MK i wsp. Ruxolitinib in steroid refractory GVHD treatment: single center experience. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 53 (448-449).
- [139] Tomomasa D, Isoda T, Mitsuiki N, i wsp. Successful ruxolitinib administration for a patient with steroid-refractory

idiopathic pneumonia syndrome following hematopoietic stem cell transplantation: A case report and literature review. *Clinical Case Reports* 2021 9:12 Article Number e05242.

- [140] Yang J, Peng B, Wang L i wsp. Elevated REG3a predicts refractory aGVHD in patients who received steroids-ruxolitinib as first-line therapy. *Ann Hematol.* 2022;101(3):621-630.
- [141] Modemann F, Ayuk F, Wolschke C i wsp. Ruxolitinib plus extracorporeal photopheresis for steroid refractory acute graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation leads to increased regulatory T cell level. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 54 (318-319)
- [142] Modemann F, Ayuk F, Wolschke C i wsp. Ruxolitinib and extracorporeal photopheresis (ECP) for steroid refractory acute Graft versus Host Disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2019) 53 (447-448).

F. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [143] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (marzec 2022).
- [144] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (marzec 2022).
- [145] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [146] Rozporządzenie Ministra Zdrowia dnia 8 stycznia 2021 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (marzec 2022)
- [147] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [148] Analiza Problemu Decyzyjnego dla ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [149] Przepiórka D, Luo L, Subramaniam S, i wsp. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *The Oncologist* 2020;25:e328–e334.
- [150] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [151] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [152] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [153] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [154] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borriell J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [155] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [156] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [157] Proponowany program lekowy „Leczenie ruksolitynibem pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (ICD-10 T86.0)“.
- [158] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> (maj 2022).

- [159] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003;
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (maj 2022)
- [160] POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny 2021; 1(30). https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf
- [161] Szlasa W, Bis G, Sondaj K i wsp. Molecular mechanism of graft-versus-host-disease and its clinical consequences [Molekularne podstawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i jego kliniczne konsekwencje]. *Postępy Biologii Komórki* 2019, 46(2): 193-204.
- [162] Vaillant J, Modi P, Mohammadi O. Graft Versus Host Disease. [Updated 2021 Oct 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/>
- [163] Malard F, Huang XJ, Sim JP. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* (2020) 34:1229–1240. <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0804-2.pdf> (maj 2022)
- [164] Penack O, Marchetti M, Ruutu T i wsp. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignances: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet hematol* (2020), 7: e157-e167.
- [165] Ponce DM, Politikos I, Alousi A i wsp. Guidelines for the Prevention and Management of Graft-versus-Host Disease after Cord Blood Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 540-544.
- [166] NCCN - CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(5):599–634.
- [167] Raport dla rytuksymabu w cGvHD
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/195/RPT/WT.422.2.2020_MabThera_cGVHD.pdf
- [168] EPAR – pełny raport dla Jakavi https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jakavi-epar-public-assessment-report_en.pdf (maj 2022).
- [169] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL i wsp. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment *Bone Marrow Transplantation* 2018; 53, pages 1401–1415. <https://www.nature.com/articles/s41409-018-0204-7>
- [170] ChPL Rapamune https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138291/anx_138291_pl.pdf (maj 2022)
- [171] ChPL Glivec https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/glivec-epar-product-information_pl.pdf (maj 2022)
- [172] ChPL Imbruvica https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf (maj 2022)
- [173] ChPL MabThera https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf (maj 2022)
- [174] ChPL Thymoglobuline chpl.com.pl/data_files/2012-12-13_thymoglobuline_spc_pl_2012-11-27.pdf (maj 2022)
- [175] ChPL Enbrel http://chpl.com.pl/data_files/Enbrel.pdf (maj 2022)
- [176] ChPL Remicade https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200409208252/anx_8252_pl.pdf (maj 2022)
- [177] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205552s0171bl.pdf
- [178] Marty FM, Baden LR. Infection in the Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipient. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2008;421-448.
- [179] PTOK 2020. Giebel S. Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_3.1.%20Przeszczepienie_krwiotworczych_komorek_macierzyszych_200520.pdf (marzec 2022)
- [180] Maggiolo F, Ripamonti D, Arici C i wsp. Simpler regimens may enhance adherence to antiretrovirals in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2002; 3 (5): 371-378.
- [181] Pidala J, Vogelsang G, Martin P i wsp. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica* 2012; 97 (3): 451-458.

- [182] Cancer Care Ontario Extra-corporeal Photopheresis in the Management of Graft-Versus-Host Disease in Patients who Have Received Allogeneic Blood or Bone Marrow Transplants: Recommendations. 2013. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=286433> (maj 2022)
- [183] Zaja F, Bacigalupo A, Patriarca F i wsp. Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (3): 273-277.
- [184] Eek D, Krohe M, Mazar I i wsp. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10 1609-1621.
- [185] Fotofereza pozaustrojowa - Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/094/SRP/U_17_273_130624_stanowisko_94_Fotofereza.pdf (marzec 2022)
- [186] Fotofereza pozaustrojowa – rekomendacja nr 71/2013 z dnia 24 czerwca 2013 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/094/REK/RP_71_2013_Fotofereza.pdf (marzec 2022)
- [187] NHS. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Źródło: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/03/gvhd-heamatopoietic-stem-cell.pdf>
- [188] Jagasia M, Arora M, Flowers ME i wsp. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012, 119 (1): 296-307.
- [189] Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M i wsp. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018; 10 (5): 391-402.
- [190] Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T i wsp. Risk Factors for Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Umbilical Cord Blood and Matched Sibling Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (1): 134-140.
- [191] Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A i wsp. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2015; 125 (8): 1333-1338.
- [192] Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol* 2014; 21 (2): 141-147.
- [193] Renteria AS, Ferrara JLM, Levine JE. Acute Graft Versus Host Disease. *Mount Sinai Expert Guides* 2019; 412-419. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119189596.ch38> (marzec 2022)
- [194] Magenau J, Reddy P. Next generation treatment of acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2014; 28 (12): 2283-2291.
- [195] Magenau J, Runaas L, Reddy P. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2016; 173 (2): 190-205.
- [196] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M i wsp. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389-401.e381. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/> (marzec 2022).
- [197] Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K i wsp. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (6): 504 e501-504 e506.
- [198] POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny 2009 http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2009/BIULETYN_2009_s.pdf (marzec 2022).

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania podczas leczenia ruksolitynibem u pacjentów z GvHD i małopłytkowością, neutropenią lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej [46].	38
Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla ruksolitynibu (stan na maj 2022) [158], [148].	42
Tabela 3. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania [badania] wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).	46
Tabela 4. Podsumowanie metodyki badania o akronimie REACH2 [1]-[12].	51
Tabela 5. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 28 dniu terapii – główny punkt końcowy [1], [3], [4], [6], [7], [8], [9], [12].	53
Tabela 6. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – rodzaj odpowiedzi na leczenie [1], [7], [8].	54
Tabela 7. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w podgrupach pacjentów [1], [9]#.	55
Tabela 8. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu poszczególnymi terapiami w obrębie BAT w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w 28 dniu terapii [1].	58
Tabela 9. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – trwała odpowiedź na leczenie w 56 dniu terapii i pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie w 28 dniu terapii [1], [3], [4], [6], [7], [8], [12].	59
Tabela 10. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – szacunkowe skumulowane ryzyko utraty odpowiedzi po 6 miesiącach [1], [8].	60
Tabela 11. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zmiany w jednoczesnym stosowaniu glikokortykosteroidów (GKS) [1].	61
Tabela 12. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS) i przeżycie całkowite (OS) [1], [10].	62
Tabela 13. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – skumulowana częstość niepowodzenia (FFS), nawrotu lub progresji raka oraz zgonu niezwiązanego z nawrotem [1], [12].	64
Tabela 14. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki raportowane przez pacjentów [12].	65
Tabela 15. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – skumulowana częstość przewlekłej GvHD [12].	66
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenie niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, występujące z częstością co najmniej 5% w którejkolwiek z grup, odnotowane do 28 dnia terapii [1], [4], [6].	68
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, odnotowane do 28 dnia terapii [1], [4], [6], [8].	71

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenia niepożądane do momentu odcięcia zbierania danych tj. 25 lipca 2019 roku [1], [4], [6].	73
Tabela 19. Podsumowanie metodyki badania o akronimie REACH3 [13]-[20].	77
Tabela 20. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie w 24 tygodniu terapii, wg kryteriów NIH – główny punkt końcowy [13], [14], [15], [16], [17].	80
Tabela 21. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – rodzaj odpowiedzi na leczenie wg kryteriów NIH [13], [14], [15].	81
Tabela 22. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie wg zmodyfikowanej skali objawów Lee (Modified Lee Symptom Scale) po 24 tygodniach [13], [14], [15], [17], [18].	82
Tabela 23. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zmiana wyniku względem wartości wyjściowych w zmodyfikowanej skali objawów Lee (<i>Modified Lee Symptom Scale</i>) po 24 tygodniach [18].	84
Tabela 24. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w podgrupach pacjentów [13], [16].	85
Tabela 25. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu poszczególnymi terapiami w obrębie BAT w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – odpowiedź na leczenie w 24 tygodniu terapii [13].	89
Tabela 26. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – pacjenci z najlepszą odnotowaną odpowiedzią na leczenie do 24 tygodnia terapii [13], [17].	91
Tabela 27. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – utrzymanie odpowiedzi na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie [13], [17].	92
Tabela 28. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS) i przeżycie całkowite (OS) [13], [14], [15].	93
Tabela 29. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zgony do 24 tygodnia [14], [15].	94
Tabela 30. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki raportowane przez pacjentów, jakość życia [18].	95
Tabela 31. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – wyniki raportowane przez pacjentów - globalne wrażenie zmiany przez pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> [PGIC]), i globalne wrażenie ciężkości choroby przez pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Severity</i> [PGIS]) [18].	95
Tabela 32. Skuteczność kliniczna ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – szacowana skumulowana częstość nawrotów nowotworu złośliwego [13].	97
Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – ogólny profil bezpieczeństwa oraz	

zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, występujące z częstością co najmniej 5% w którejkolwiek z grup, odnotowane do 24 tygodnia terapii [13], [14], [15], [17].....	98
Tabela 34. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia do 24 tygodnia terapii [13], [14], [15], [17].	102
Tabela 35. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – ciężkie zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, występujące u $\geq 2\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup, do 24 tygodnia terapii [13].	105
Tabela 36. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – poszczególne typy infekcji, do 24 tygodnia terapii [13], [15].	106
Tabela 37. Bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT) w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – zgony i nawroty choroby, w momencie odcięcia zbierania danych (8.05.2020) [13].	107
Tabela 38. Zestawienie kluczowych danych z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD).	110
Tabela 39. Zestawienie kluczowych danych z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD).	116
Tabela 40. Zestawienie kluczowych danych z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – populacja mieszana.....	118
Tabela 41. Zestawienie kryteriów włączenia do badań randomizowanych dla ruksolitynibu z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla ruksolitynibu [157].	129
Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.	162
Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 10.03.2022).	163
Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (data ostatniego przeszukania: 10.03.2022).	165
Tabela 45. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	171
Tabela 46. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).	173
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie REACH2 [1]-[12]*	187
Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie REACH3 [13]-[20].	189
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Bousiou i wsp. 2020 [24].	192
Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Gomez i wsp., 2020 [25], 2017 [26].	193
Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Ferreira i wsp., 2021 [29], 2020 [30].	194
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Ochando i wsp., 2020 [31]; Fernandez-Caldas Gonzales i wsp., 2020 [32].	195
Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Linn i wsp., 2020 [33].	196
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Hari i wsp., 2020 [34].	196
Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z cGvHD uczestniczących w badaniu Schroeder i wsp. 2022 [35]*.	196

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Abedin i wsp., 2019 [37] (w tabeli przedstawiono dane jedynie dla subpopulacji z przewlekłą GvHD, w przypadku której stosowano ruksolitynib zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem).....	197
Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Assouan i wsp., 2018 [21].....	198
Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu White i wsp., 2021 [22]; 2020 [23].....	199
Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Ilhan i wsp., 2020 [27].....	199
Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Poyatos-Ruiz i wsp., 2020 [28].	199
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Wang i wsp., 2021 [38].....	200
Tabela 62. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD).	202
Tabela 63. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu przewlekłej GvHD – ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) [35].....	206
Tabela 64. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD).	210
Tabela 65. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – populacja mieszana.	211
Tabela 66. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej ruksolitynibu stosowanego w populacji pacjentów z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD [5].	211
Tabela 67. Częstość występowania działań niepożądanych po stosowaniu ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) zgłaszanych w badaniach III fazy u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku i czerwienicą prawdziwą [46].	218
Tabela 68. Działania niepożądane po stosowaniu ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) zgłoszone w badaniach III fazy nad chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [46].	220
Tabela 69. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia ruksolitynibem, zgłoszone do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> i WHO [49].	237
Tabela 70. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie ruksolitynibu w pacjentów z przewlekłą lub ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.	241
Tabela 71. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ruksolitynibu u pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).	248
Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie REACH2 [1]-[12].....	255
Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie REACH3 [13]-[20].....	255
Tabela 74. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. I.....	256
Tabela 75. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. II.	257
Tabela 76. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. III.	258
Tabela 77. Ocena metodologii przeglądów systematycznych, w skali AMSTAR 2*.	259
Tabela 78. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	262
Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	263
Tabela 80. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [145].....	264
Tabela 81. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[156].....	264
Tabela 82. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	267
Tabela 83. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE	268
Tabela 84. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	268

Spis schematów

Schemat 1. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego (OS) dla ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT), w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; analiza pierwotna [1]. Na potrzeby tej analizy 49 pacjentów z grupy BAT, którzy przeszli na ruksolitynib, zostało włączonych do grupy BAT.....	63
Schemat 2. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego (OS) dla ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT), w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; analiza wtórna [10].	63
Schemat 3. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego (OS) w zależności od odpowiedzi na leczenie (ORR – różowa linia; czy braku odpowiedzi na leczenie – zielona linia; niezależnie od grupy), w populacji pacjentów z ostrą, sterydooporną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; analiza wtórna [10].....	64
Schemat 4. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego (OS) dla ruksolitynibu w porównaniu z najlepszą dostępną terapią (BAT), w populacji pacjentów z przewlekłą, sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi; data odcięcia zbierania danych: 8 maja 2020 roku [13].	94
Schemat 5. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.	167
Schemat 6. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.	169

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib, tabletki) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT [143] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [146]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████). Stopień zgodności między analitykami wynosił 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.03.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) stosowanego w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, w ramach której nie zastosowano zawężenia do wcześniej stosowanych terapii – **badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria włączenia wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji oraz analizy pełnych tekstów.**

Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Graft versus host disease OR Graft versus host diseases OR GvHD OR allogeneic disease OR graft host reactivity OR graft vs host disease OR graft vs host reaction OR GVH disease OR runt disease OR runting disease OR runting syndrome OR Homologous Wasting Disease</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – ruksolitynib (produkt leczniczy Jakavi®)	<i>Ruxolitinib OR Jakavi OR jakafi OR nc 424 OR inc424 OR incb 018424 OR incb 18424 OR incb 424 OR incb018424 OR incb18424 OR incb424 OR NCA24</i>
AND	
W subpopulacji z ostrą GvHD (aGvHD) - globulina antytymocytna, fotofereza pozaustrojowa, metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, etanercept i infliksymab.	<i>Przeprowadzono szerokie przeszukanie medycznych baz danych dla ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu, nie stosując ograniczeń do rodzaju komparatora czy postaci GvHD; badania dotyczące porównania interwencji wnioskowanej i komparatorów wyodrębniano na etapie selekcji badań na podstawie pełnych tekstów</i>
W subpopulacji z przewlekłą GvHD (cGvHD) - fotofereza pozaustrojowa,	

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
metotreksat, mykofenolan mofetylu, sirolimus, imatynib, ibrutinib i rytuksymab	
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (data ostatniego pierwotnego przeszukania: 10.03.2022).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Graft versus host disease OR Graft versus host diseases OR GvHD^{1,3} graft AND versus AND host AND disease OR (graft AND versus AND host AND diseases) OR gvhd²</i>	37 878	84 970	2 801
#2	<i>allogeneic disease OR graft host reactivity OR graft vs host disease OR graft vs host reaction^{1,3} allogeneic AND disease OR (graft AND host AND reactivity) OR (graft AND vs AND host AND disease) OR (graft AND vs AND host AND reaction)²</i>	57 587	75 799	3 831
#3	<i>GVH disease OR runt disease OR runting disease OR runting syndrome OR Homologous Wasting Disease^{1,3} gvh AND disease OR (runt AND disease) OR (runting AND disease) OR (runting AND syndrome) OR (homologous AND wasting AND disease)²</i>	36 457	2 412	22
#4	#1 OR #2 OR #3	70 854	118 527	4622
Interwencja wnioskowana - ruksolitynib				
#5	<i>Ruxolitinib OR Jakavi OR jakafi^{1,2,3}</i>	2 135	7 567	595

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹ [all fields]	Embase ² [all fields]	Cochrane ³ #
#6	<i>nc 424 OR inc424 OR incb 018424 OR incb 18424^{1,3} nc AND 424 OR inc424 OR (incb AND 018424) OR (incb AND 18424)²</i>	2 501	1 707	114
#7	<i>incb 424 OR incb018424 OR incb18424 OR incb424 OR NCA24^{1,3} incb AND 424 OR incb018424 OR incb18424 OR incb424 OR nca24²</i>	2 149	213	43
#8	#5 OR #6 OR #7	2 514	8 935	692
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#9	#4 AND #8	275	1 365	86
#10	#9*	61	21	2
#11	#10[^]	58	21	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie				
#12	#4 AND #8	275	1 365	86
#13	#12**	61	695	85
#14	#13[^]	60	688	-

*Zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

**Zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study, Case Reports; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

[^]język: English, Polish.

#Word variations have been searched, all text

Podsumowanie: Przeprowadzono szerokie wyszukiwanie opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla ruksolitynibu, takie wyszukiwanie pozwoliło zidentyfikować wszystkie badania, w tym obserwacyjne, dla analizowanej interwencji. Dzięki temu odnaleziono między innymi dwa badania randomizowane: REACH2 [1]-[12] i REACH3 [13]-[20] oraz badania obserwacyjne dotyczące zastosowania ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®, tabletki) stosowanego w pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (ESBMT) oraz

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (data ostatniego przeszukania: 10.03.2022).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	1
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i> https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/	#1	<i>Ruxolitinib</i>	8
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>Ruxolitinib AND graft</i>	63
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>Ruxolitinib AND graft</i>	32
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>Ruxolitinib AND graft</i>	4
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	0
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	32
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	10
<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	0
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	1
<i>The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)</i>	#1	<i>Ruxolitinib</i>	0
<i>The Uppsala Monitoring Centre</i> https://who-umc.org/	#1	<i>Ruxolitinib</i>	1
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>Ruxolitinib</i>	0
	#2	<i>Ruksolitynib</i>	0
	#3	<i>Jakavi</i>	0
Badania pierwotne			
<i>Trip Database</i>	#1	<i>ruxolitinib AND graft versus host disease</i>	70
<i>U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov</i>	#1	<i>ruxolitinib AND graft versus host disease</i>	28
<i>EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu</i>	#1	<i>ruxolitinib AND graft versus host disease</i>	11
<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT)</i> https://www.ebmt.org/	#1	<i>Ruxolitinib</i>	12
<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)</i> https://www.astct.org/home	#1	<i>Ruxolitinib</i>	4

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

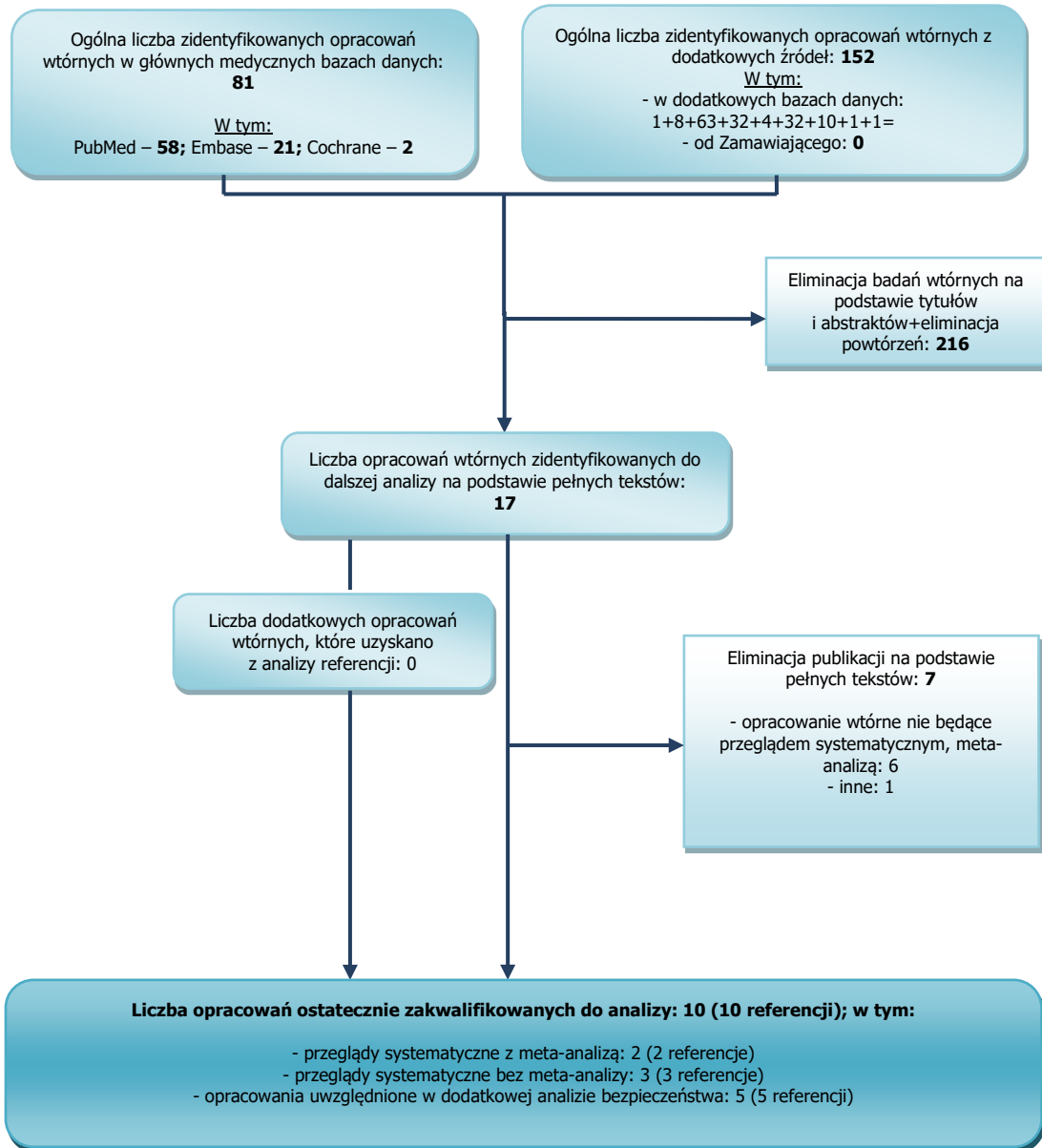
Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) potencjalnie dotyczących efektywności klinicznej ruksolitynibu w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/opracowań (badań) wtórnych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla ruksolitynibu



Schemat 5. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

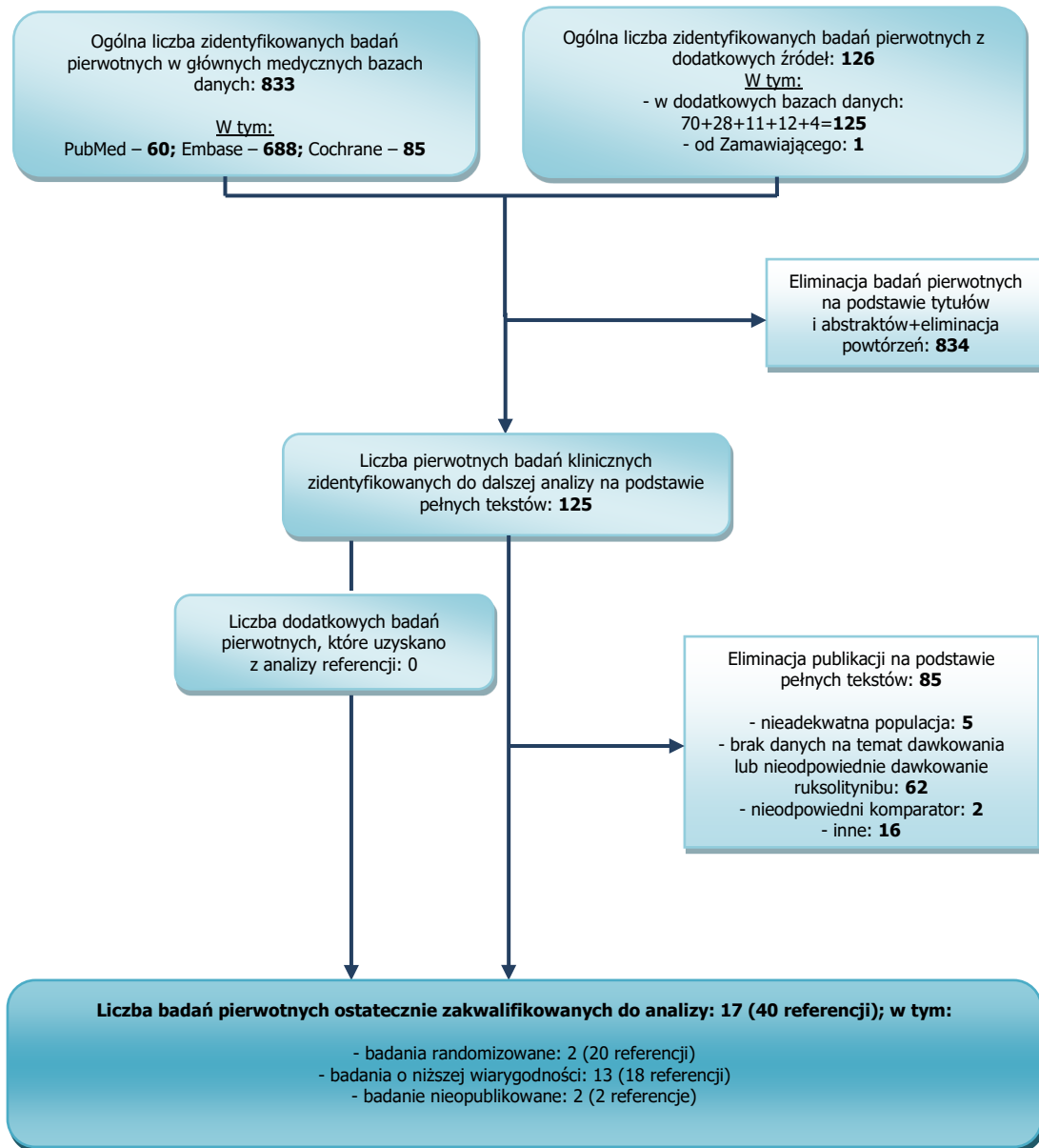
- 5 przeglądów systematycznych, w tym 2 z meta-analizą: Hui i wsp. 2020 [41] i Ali i wsp. 2020 [42] i 3 bez meta-analizy: Shapiro i wsp. 2020 [43], Fatoum i wsp. 2021 [44] i Saleh i wsp. 2019 [45];

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego Jakavi® [46], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dla produktu leczniczego Jakavi® [47], ulotkę dla pacjentów zatwierdzoną przez FDA, zawierającą informacje dotyczące produktu leczniczego Jakafi® (ruksolitynib) [48], raporty o działaniach niepożądanych zgłoszone Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [49], sygnały dotyczące przypadków występowania neuropatii obwodowej w czasie stosowania ruksolitynibu, opublikowane przez WHO [50].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych, w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla ruksolitynibu



Schemat 6. Diagram selekcji badań pierwotnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT), III fazy, o akronimie REACH2 [1]-[12] – aGvHD;
- 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT), III fazy, o akronimie REACH3 [13]-[20] – cGvHD;

- 13 badań o niższej wiarygodności dla ruksolitynibu: w tym 7 badań dotyczących zastosowania ruksolitynibu w terapii pacjentów z cGvHD: Bousiou i wsp. 2020 [24], Ferreira i wsp. 2021, 2020 [29]-[30], Linn i wsp. 2020 [33], Hari i wsp., 2020 [34], Abedin i wsp. 2019 [37], White i wsp. 2021 [23]/ 2020 [22], Wang i wsp. 2021 [38] oraz 6 badań, w których populację stanowili zarówno pacjenci z ostrą jak i przewlekłą GvHD (lub zespołem nakładania): Gomez i wsp. 2020 [25]/2017 [26], Ochando i wsp. 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32], Assouan i wsp. 2018 [21], Ilhan i wsp. 2020 [27], Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36], Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28];
- 2 badania nieopublikowane NCT03616184 [39], NCT04629833 [40].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 45. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Wykluczone opracowania wtórne	
Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym, meta-analizą, raportem HTA	[51]-[55]
W przeglądzie nie omówiono wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu GvHD	[56]
Autorzy przeszukali <i>Pubmed</i> , ale brak innych cech wskazujących że opracowanie jest przeglądem systematycznym	[57]
Wykluczone badania pierwotne dla ruksolitynibu	
Opis jedynie metodyki badań REACH, brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa ruksolitynibu	[58]-[59]
Badanie w toku, nieodpowiedni komparator (T-Guard)	[60]
Nieodpowiedni moment wdrożenia terapii ruksolitynibem (przed wystąpieniem GvHD)	[61]-[62]
Badanie w toku, ruksolitynib stosowany w nieodpowiednim skojarzeniu z przeszczepem mezenchymalnych komórek macierzystych	[63]
Nieodpowiednia linia leczenia	[64]-[66]
Brak danych na temat dawkowania ruksolitynibu	[67]-[83]
Nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu (niezgodne lub nie w pełni zgodne z ChPL Jakavi®)	[84]-[121]
Nieodpowiedni komparator – remestemecel	[122]
Badanie RIG – badanie przedwcześnie zakończone z uwagi na brak możliwości rekrutacji pacjentów do ramienia kontrolnego, brak wyników badania	[123]-[125]
Brak oceny punktów końcowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	[126]
Nieodpowiednie dawkowanie, zbyt niska mediana wieku w momencie rozpoczęcia leczenia	[127]
Nieodpowiednie dawkowanie, ruksolitynib stosowany w skojarzeniu razem z etanerceptem	[128]-[130]
Ocena głównie parametrów farmakokinetycznych (zróżnicowane dawkowanie ruksolitynibu), z zakresu bezpieczeństwa brak wyodrębnienia danych dla rekomendowanej dawki, brak danych na temat wcześniej stosowanych terapii	[131]
Brak danych ilu pacjentów stosowało rekomendowaną dawkę początkową 10 mg/2x dobę; mediana wieku w momencie rozpoczęcia terapii zbyt niska (<12 lat)	[132]
Nieodpowiednie dawkowanie u dzieci, a prawidłowe u dorosłych – brak wyodrębnienia wyników w tych dwóch grupach wiekowych	[133]
Liczba pacjentów <10	[134]-[139]
Nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu i punkty końcowe	[140]
U większości pacjentów ruksolitynib stosowany w nieodpowiednim skojarzeniu z fotoferezą, która jest komparatorem	[141]-[142]

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi® (ruksolitynib, tabletki) oraz komparatorów zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [148].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 46. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Badanie REACH2 [1]-[12]	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane (randomizacja ze stratyfikacją ze względu na stopień nasilenia GvHD, wykorzystanie <i>interactive response technology</i>), otwarte, wieloośrodkowe (105 ośrodków w 22 krajach, w tym w Polsce), przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p>	<p>Dorośli w wieku ≥ 12 lat ze sterydooporną, ostrą GvHD, N=309.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ruksolitynib w dawce początkowej 10 mg/2x dobę, doustnie (dawka mogła być obniżona u pacjentów z odpowiedzią na leczenie), N=154;</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> najlepsza dostępna terapia (BAT) wybrana przez badacza (tj. globulina antytymocytna (n=20), fotofereza pozaustrojowa (n=41), mezenchymalne komórki macierzyste zrębu (n=15), niskie dawki metotreksatu (n=5), mykofenolan mofetylu (n=25), ewerolimus (n=2) lub sirolimus (n=3), etanercept (n=22) lub infliksymab (n=17), łącznie N=155. (brak danych na temat dawkowania)</p> <p><u>Inne jednocześnie stosowane terapie</u> Standardowa terapia wspomagająca (w tym czynniki wzrostu, leki przeciwniekcyjne,</p>	<p>W grupie badanej ze 154 pacjentów: - 2 (1,3%) nie otrzymało ruksolitynibu; - 111 (72,1%) przerwało stosowanie analizowanej interwencji.</p> <p>W grupie kontrolnej z 155 pacjentów: - 5 (3,2%) nie otrzymało przypisanej terapii; - 132 (85,2%) przerwało stosowanie przypisanej terapii.</p> <p>Przyczynami przerwania stosowania interwencji w obu grupach był brak skuteczności, zdarzenia niepożądane, zgon, fakt niespełnienia kryteriów kontynuacji w protokole, nawrót choroby, decyzja lekarza, decyzja pacjenta lub opiekuna oraz odrzucenie przeszczepu.</p> <p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (główny punkt końcowy); - trwała odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie/utrata odpowiedzi na leczenie; - najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie; - przeżycie wolne od niepowodzenia terapii; - przeżycie całkowite; - skumulowane zastosowanie glikokortykosteroidów w (GKS); - zgony niezwiązane z nawrotem choroby; - nawrót lub progresja nowotworu; - farmakokinetyka; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny dawca, dowolny typ komórek), z sterydooporną, ostrą GvHD stopnia nasilenia II-IV, która wymagała zastosowania terapii ogólnoustrojowej (systemowej); - chorobą sterydooporną zdefiniowano jako progresję choroby na podstawie oceny organów po co najmniej 3 dniach stosowania wysokich dawek systemowych GKS, z lub bez inhibitorów kalcyneuryny; brak odpowiedzi (brak częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie) po 7 dniach lub niepowodzenie leczenia w czasie obniżania dawek stosowanych GKS (zwiększenie dawki metyloprednizolonu do ≥ 2 mg na kg masy ciała na dobę [lub ekwiwalent $\geq 2,5$ mg/kg na dobę prednizonu] lub niemożność zmniejszenia dawki metyloprednizolonu do $< 0,5$ mg/kg na dzień [lub ekwiwalentu $< 0,6$ mg/kg na dzień prednizonu] przez co najmniej 7 dni; - wszczepienie szpiku i płytek krwi, zdefiniowane jako bezwzględna liczba neutrofilii powyżej 1000 komórek/mm³ i liczba płytek krwi co najmniej 20 000/mm³, została potwierdzona w ciągu 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrót nowotworu po jakimkolwiek przeszczepieniu komórek macierzystych w ciągu wcześniejszych 6 miesięcy;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania / osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> Randomizacja pomiędzy 12 kwietnia 2017 a 30 maja 2019.</p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie/niejasne.</p>	<p>wspomaganie transfuzją i inne standardowe środki leczenia (podtrzymującego) była dozwolona w obu grupach terapeutycznych, jednocześnie z ciągłym stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny i glikokortykoidów. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych zakazano jednoczesnego leczenia aspiryną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, heparyną, warfaryną lub lekami pokrewnymi.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - okres leczenia – do 24 tygodni; - okres obserwacji - do 24 miesięcy po randomizacji; - wizyta na potrzeby oceny bezpieczeństwa – 30 dni po ostatniej dawce przydzielonej terapii.</p>	<p>(odpowiada definicji analizy ITT).</p> <p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>safety analysis set</i>), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (odpowiada definicji mITT).</p>	<p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>- nawrót raka pierwotnego po przejściu allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych; - więcej niż jedno wcześniejsze leczenie z powodu ostrej GVHD odpornej na glikokortykoidy; - aktywna, niekontrolowana infekcja; - stosowanie terapii inhibitorem kinazy Janusowej (JAK) z jakiegokolwiek wskazania po rozpoczęciu allogenicznego kondycjonowania przeszczepu komórek macierzystych.</p>
<p>Badanie REACH3 [13]-[20]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, randomizowane (randomizacja ze stratyfikacją ze względu na stopień nasilenia GvHD, wykorzystanie <i>interactive response technology</i>), otwarte, wieloośrodkowe (149 ośrodków w 28 krajach, w tym w Polsce),</p>	<p>Dorośli w wieku ≥ 12 lat ze sterydooporną, przewlekłą GvHD, N=329.</p> <p><u>Grupa badana:</u> ruksolitynib w dawce początkowej 10 mg/2x dobę, doustnie, N=165; <u>Grupa kontrolna:</u> najlepsza dostępna terapia (BAT) wybrana przez badacza (tj. fotofereza pozaustrojowa (n=55), niskie dawki metotreksatu (n=10), mykofenolan mofetylu (n=35), ewerolimus (n=5) lub sirolimus</p>	<p>W grupie badanej ze 165 pacjentów 82 (49,7%) przerwało leczenie, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28 (17,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych; - 24 (14,5%) z powodu braku skuteczności terapii; - 9 (5,5%) z powodu nawrotu choroby; - 8 (4,8%) zmarło; - 4 (2,4%) nie spełniło kryteriów kontynuacji terapii określonych w protokole badania; 	<ul style="list-style-type: none"> - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie [główny punkt końcowy]; - przeżycie wolne od niepowodzenia terapii; - odpowiedź na leczenie w zmodyfikowanej skali objawów Lee (modified Lee Symptom Scale); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 12 lat, po allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (dowolny typ komórek), z umiarkowaną do ciężkiej, sterydooporną lub sterydozależną, przewlekłą GvHD, zdiagnozowaną na podstawie kryteriów NIH (National Health Institute), z widocznym wszczepieniem szpiku i płytek krwi, definiowanym jako: bezwzględna liczba neutrofilii $> 1 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $> 25 \times 10^9/l$; - pacjenci leczeni GKS ogólnoustrojowo lub miejscowo w leczeniu przewlekłej GvHD przez okres < 12 miesięcy przed pierwszym dniem cyklu i mieli potwierdzoną diagnozę przewlekłej GvHD

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>przeprowadzone w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej, abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru badań klinicznych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Randomizacja pomiędzy 11 lipca 2017 a 18 listopada 2019.</p> <p><u>Sponsor:</u> Novartis i Incyte.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> Wysokie/niejasne.</p>	<p>(n=7), infliksymab (n=5), rytuksymab (n=6), pentostatynę (n=0), imatynib (n=8), ibrutynib(n=27)), łącznie N=164. (brak danych na temat dawkowania)</p> <p><u>Inne jednocześnie stosowane terapie</u></p> <p>Pacjenci nadal otrzymywali glikokortykosteroidy z lub bez inhibitory kalcyneuryny. Profilaktyka zakażeń była dozwolona i prowadzona zgodnie z lokalnymi wytycznymi instytucji. Dawki jednocześnie stosowanych GKS można było stopniowo zmniejszać po uzyskaniu pełnej lub częściowej odpowiedzi u pacjentów; zmniejszanie dawki inhibitorów kalcyneuryny lub ruksolitynibu było dozwolone w 7. dniu 1. cyklu (tydzień 24) lub po nim i po uzyskaniu pełnej lub częściowej odpowiedzi u pacjentów. Dodanie lub rozpoczęcie nowej terapii kontrolnej było dozwolone przed 24. tygodniem z powodu braku odpowiedzi, niedopuszczalnych skutków ubocznych lub zaostrzenia przewlekłej GvHD i uznawano je za niepowodzenie leczenia. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła lub utrzymywała się całkowita lub częściowa odpowiedź, wystąpiły</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 4 (2,4%) przerwało badanie decyzją lekarza; - 4 (2,4%) przerwało udział w badaniu; - 1 (0,6%) został utracony z okresu obserwacji. <p>W grupie kontrolnej z 164 pacjentów, 6 nie otrzymało terapii (w tym połowa nie mogła jej otrzymać w ośrodku badania a połowa otrzymała niedozwoloną terapię) a 122 (74,4%) przerwało terapię, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych; - 70 (42,7%) z powodu braku skuteczności; - 7 (4,3%) z powodu nawrotu choroby; - 7 (4,3%) zmarło; 5 (3,0%) nie spełniło kryteriów kontynuacji terapii określonych w protokole badania; - 14 (8,5%) przerwało badanie decyzją lekarza; - 11 (6,7%) przerwało udział w badaniu. <p>Analizę danych z zakresu skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (odpowiada definicji analizy ITT).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie w obrębie poszczególnych organów; - najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - przeżycie całkowite; - zmiana dawkowania GKS; - ocena jakości życia; - farmakokinetyka; - profil bezpieczeństwa. 	<p>sterydoopornej lub sterydozależnej GvHD definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- brak odpowiedzi lub progresja choroby po podaniu prednizonu w dawce co najmniej 1 mg/kg/dobę przez ≥ 1 tydzień (lub odpowiednika) lub -- utrzymywanie się choroby bez poprawy pomimo kontynuacji leczenia prednizonem w dawce $>0,5$ mg/kg/dobę lub 1 mg/kg/co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie (lub odpowiednika) lub -- zwiększenie dawki prednizonu do $>0,25$ mg/kg/dobę po dwóch nieudanych próbach zmniejszenia dawki (lub odpowiednika); <p>- dopuszczono do udziału pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK z powodu ostrej GvHD, jeśli leczenie spowodowało całkowitą lub częściową odpowiedź i jeśli przerwali leczenie inhibitorami JAK co najmniej 8 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki ruksolitynibu lub terapii kontrolnej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci leczeni wcześniej 2 lub więcej terapiami ogólnoustrojowymi z powodu przewlekłej GvHD oprócz glikokortykoidów z inhibitorami kalcyneuryny lub bez nich nie kwalifikowali się; - nawrót raka pierwotnego lub mieli dorzucenie przeszczepu w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia; - aktywna, niekontrolowana infekcja.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>niedopuszczalne działania niepożądane terapii kontrolnej lub wystąpiła zaostrzenie przewlekłej GvHD, przejście z terapii kontrolnej na ruksolitynib mogło nastąpić w 24. tygodniu lub później. Pacjenci z grupy kontrolnej którzy mieli całkowitą lub częściową odpowiedź w 24. tygodniu, nie mogli przejść na ruksolitynib, chyba że mieli progresję choroby, odpowiedź mieszaną lub niedopuszczalne działania niepożądane terapii kontrolnej.</p> <p><u>Okres leczenia i obserwacji:</u> - okres leczenia – do 24 tygodni (co najmniej 6 cykli leczenia po 28 dni), chyba że wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane lub progresja GvHD; - okres obserwacji - do 28 miesięcy po randomizacji (ocena wskaźników przeżycia).</p>	<p>Analizę danych z zakresu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji SAS (ang. <i>safety set</i>), tj. z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii (odpowiada definicji mITT).</p>		
Assouan i wsp., 2018 [21]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci po alloHSCT</p>	<p>Pacjenci leczeni ruksolitynibem z powodu zdiagnozowania sterydoopornej ostrej GvHD (80%) lub zespołu nakładania (20%), N=10.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> wszyscy pacjenci przeszli leczenie ruksolitynibem pierwszego (N=6) lub drugiego rzutu (N=4) podawanego w dawce 10 mg/2x dobę. Ruksolitynib podano siedmiu pacjentom w monoterapii, w dwóch</p>	<p>Odnotowano dwa zgony z powodu wstrząsu septycznego, 1 zgon z powodu nawrotu nowotworu i jeden z powodu GvHD.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; - zmiana stosowania GKS; - profil skuteczności i bezpieczeństwa; - ocena toksyczności i infekcyjnych zdarzeń niepożądanych. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy przebyli alloHSCT i przyjmowali leczenie ruksolitynibem po zdiagnozowaniu sterydoopornej ostrej GvHD lub zespołu nakładania.</p> <p>Ostrą postać GvHD zdefiniowano na podstawie progresji choroby po 3 dniach, ze stabilizacją choroby po 7 dniach i niepełną odpowiedzią na metyloprednizolon w dawce 2 mg/kg/dobę po 14 dniach. Zespół nakładania został zdefiniowany jako współwystępowanie cech przewlekłego GvHD i ostrego GvHD, zgodnie z konsensusowymi kryteriami <i>National Institutes of Health</i> (NIH).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>przyjmujący leczenie ruksolitynibem od maja 2014 r. do lipca 2015 r.</p> <p><u>Sponsor</u>: brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE</u>: 4 punkty.</p>	<p>przypadkach z przeciwciałem przeciwko receptorowi IL2, a w jednym z przeciwciałem przeciwko TNF-alfa.</p> <p><u>Okres leczenia</u>: od maja 2014 r. do lipca 2015 r.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 134 dni.</p>			
<p>White i wsp. 2021 [22]; 2020 [23]</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (5 ośrodków), typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie dwóch abstraktów konferencyjnych</u> (przedstawiono dane z referencji [22], zawierającej nowsze dane dla większej liczby pacjentów).</p> <p><u>Czas trwania badania</u>: Pacjenci po alloHSCT, przyjmujący leczenie ruksolitynibem od 2016 r. do 2021 r.</p> <p><u>Sponsor</u>: Actinum Pharmaceuticals, Novartis, Pfizer, Paladyn, Bristol-Meier Squibb.</p>	<p>Pacjenci leczeni ruksolitynibem z powodu zdiagnozowania przewlekłej, sterydoopornej GvHD, N=115.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: Ruksolitynib rozpoczęto od 10-15 mg na dobę jako dawka początkowa, a następnie utrzymywano 20 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w 3, 6 i 12 miesiącu leczenia.</p> <p><u>Okres leczenia</u>: od maja 2016 r. do 2021 r.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: mediana: 12 miesięcy.</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa; - całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR); - zmniejszenia dawki ekspozycji na steroidy; - przeżycie wolne od niepowodzeń (FFS) i przeżycie całkowite (OS). 	<p><u>Kryteria włączenia</u>: pacjenci, którzy przeżyli alloHSCT i przyjmowali leczenie ruksolitynibem po zdiagnozowaniu przewlekłej postaci GvHD.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów.				
Bousiou i wsp. 2020 [24]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVC^.</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci przeszli przeszczep alloHSCT w latach 2002-2017, i byli leczeni ruksolitynibem w latach 2016-2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty.</p>	<p>Pacjenci ze steroidooporną przewlekłą GvHD, N=15.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Ruksolitynib – początkowa dawka 20 mg/dobę w skojarzeniu z lekiem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana 9 miesięcy (zakres: 2-15 miesięcy)</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji.</p> <p>3 pacjentów przerwało terapię z powodu toksyczności.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; - przerwanie leczenia z powodu toksyczności terapii; - nawrót choroby podstawowej; - profil bezpieczeństwa/toksyczność terapii. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy otrzymali ruksolitynib w ramach terapii ratunkowej z powodu steroidoopornej przewlekłej GvHD w ośrodku prowadzącym badanie. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano.
Gomez i wsp. 2020 [25], 2017 [26]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (z 13 ośrodków, w grupie badawczej było 7 pacjentów pediatrycznych (<14 lat), jednoramienne, typu IVC^.</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie</u></p>	<p>Pacjenci, ze steroidooporną GvHD, N=79.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> mediana dawki ruksolitynibu wynosiła 20 mg/dobę, podzielona na dwie dawki w przypadku zarówno ostrej jak i przewlekłej GvHD.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> od października 2015 r. do lipca 2017 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p>26 pacjentów (32,9%) przerwało leczenie ruksolitynibem z powodu: braku odpowiedzi (n=14), cytopenii (n=9; trzech pacjentów miało małopłytkowość, trzech anemię, trzech miało obie); infekcji (n=1) i innych przyczyn (n=2).</p> <p>3 pacjentów przerwało terapię z powodu toksyczności.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; - najlepsza odpowiedź w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia; - profil bezpieczeństwa, toksyczność terapii. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>pacjenci poddawani alloHSCT w ośrodkach GETH ze steroidooporną GvHD, leczeni ruksolitynibem. Ostrą GvHD zdefiniowano jako postępowanie w ciągu 3–5 dni od rozpoczęcia leczenia lub niepełną odpowiedź w ciągu 7–14 dni. Przewlekłą GvHD zdefiniowano jako GvHD o utrzymującym się nasileniu w ciągu ostatniego pełnego miesiąca, w którym pacjenci otrzymywali równowartość 0,5 mg/kg lub więcej prednizonu na dobę lub 1 mg/kg lub więcej co drugi dzień.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci po przebytych alloHSCT i z rozwiniętym GvHD otrzymywali leczenie od października 2015 r. do lipca 2017 r.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 6 punktów.</p>	<p>- w przypadku ostrej GvHD 78 dni (zakres 4-913); - w przypadku przewlekłej GvHD 181 dni (zakres 15-560).</p>			
Ilhan i wsp. 2020 [27]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe (13 ośrodków), typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci po alloHSCT przyjmujący leczenie od czerwca 2016 r. do listopada 2019 r.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty.</p>	<p>Pacjenci, leczeni ruksolitynibem z powodu ostrej lub przewlekłej steroidoopornej GvHD, N=77.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dawka ruksolitynibu 5 lub 10 mg PO dwa razy dziennie, w zależności od parametrów hematologicznych.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana 4 miesiące.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od czerwca 2016 r. do listopada 2019 r.</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa-ocena toksyczności, tolerancji i zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy przebyli alloHSCT i przyjmowali leczenie ruksolitynibem po zdiagnozowaniu ostrej lub przewlekłej postaci GvHD. Przewlekła GvHD oporna na steroidy została zdefiniowana jako każda choroba, która nie zareagowała na wcześniejszą terapię immunosupresyjną steroidami przez co najmniej 4 tygodnie lub niemożność jej zmniejszenia za pomocą dodatkowych leków immunosupresyjnych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci po alloHSCT, leczeni ruksolitynibem do czerwca 2016 r.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 2 punkty.</p>	<p>Pacjenci, leczeni ruksolitynibem z powodu ostrej lub przewlekłej steroidoopornej GvHD, N=13.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Mediana dobowej dawki ruksolitynibu wynosiła 20 mg (zakres 5-25 mg).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do czerwca 2016 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do czerwca 2016 r.</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy przebyli alloHSCT i byli leczeni ruksolitynibem po zdiagnozowaniu ostrej lub przewlekłej postaci GvHD.</p> <p><u>Kryteria wykluczania:</u> brak danych.</p>
Ferreira i wsp. 2021 [29], 2020 [30]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (2 ośrodki transplantacyjne), typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> marzec 2016 -maj 2020.</p>	<p>Pacjenci, leczeni ruksolitynibem z powodu przewlekłej GvHD sterydoopornej lub sterydozależnej, N=35.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> mediana dawki wynosiła 15 mg, wahając się od 5 mg do 30 mg dwa razy na dobę. Dawka początkowa wynosiła 10 mg, dwa razy na dobę, z postępującym wzrostem w przypadkach oporności lub częściowej odpowiedzi i dostosowaniem dawki w przypadku toksyczności.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana czasu trwania leczenia wynosiła 12 miesięcy (zakres 2-51).</p>	<p>21 pacjentów (78%) przerwało leczenie: po osiągnięciu trwałej odpowiedzi (n=15), zmiany na ibrutynib (n=2), z powodu toksyczności (n=2) lub z powodu niedostępności leku (n=2).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia a następnie co roku; - profil bezpieczeństwa/ toksyczność terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci po przebytych alloHSCT, którzy otrzymywali ruksolitynib jako terapię ratunkową na przewlekłą GvHD oporną na steroidy lub zależną od steroidów. Przewlekłą GvHD oporną na steroidy i sterydozależną zdefiniowano jako każdą chorobę, która nie reagowała na wcześniejszą terapię immunosupresyjną steroidami w dawce $\geq 0,5$ mg/kg/dobę przez co najmniej 4 tygodnie lub nie była w stanie jej zmniejszyć z dodatkowymi lekami immunosupresyjnymi lub bez nich. narkotyki.</p> <p><u>Kryteria wykluczania:</u> nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Sponsor</u>: brak sponsora.</p> <p><u>Ocena w skali NICE</u>: 6 punktów.</p>	<p><u>Okres obserwacji</u>: mediana to 43 miesiące (zakres 11-59).</p>			
Ochando i wsp. 2020 [31]; Fernandez-Caldas Gonzales i wsp. 2020 [32]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie dwóch abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania</u>: Pacjenci przeszli alloHSCT w latach 2014-2018.</p> <p><u>Sponsor</u>: brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE</u>: 2 punkty.</p>	<p>Pacjenci, leczeni ruksolitynibem po zdiagnozowaniu steroidoopornej GvHD, N=17.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: początkowa dawka ruksolitynibu wynosiła 10 mg/12 godz.</p> <p><u>Okres leczenia</u>: mediana czasu leczenia wynosiła 5 miesięcy (zakres: 0,5-24 miesiące).</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: brak danych.</p>	<p>9 pacjentów (53%) przerwało leczenie ze względu na odpowiedź (n=5) i powikłania infekcyjne (n=4).</p> <p>Inne przyczyny: toksyczność hematologiczna (n=2) i niehematologiczna (n=1, zgon (n=3), brak odpowiedzi (n=1).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa/ toksyczność terapii.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: pacjenci, którzy przeżyli alloHSCT i otrzymali ruksolitynib po zdiagnozowaniu steroidoopornej postaci GvHD.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie podano.</p>
Linn i wsp. 2020 [33]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p>	<p>Pacjenci, którzy otrzymali leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) po zdiagnozowaniu przewlekłej GvHD, N=43.</p> <p><u>Schemat leczenia</u>: Średnia (±SE) dawka leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) była następująca: Ruksolitynib (N=18) rozpoczęto od 15±1,1 mg jako dawka początkowa i</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>- ocena skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) pod względem całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR), korzyści klinicznej (CB), zmniejszenia dawki steroidu, przeżycia bez niepowodzeń (FFS) i</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>: pacjenci, którzy przeżyli alloHSCT i otrzymali leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) po zdiagnozowaniu przewlekłej postaci GvHD.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci, u których rozwinęła się przewlekła GvHD po alloHSCT, leczeni inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) od sierpnia 2014 r. do kwietnia 2020 r.</p> <p>Sponsor: Ariad, Pfizer, Takeda, Bristol-Myers Squibb, Novartis, BMS.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 3 punkty</p>	<p>20±0,7, 19±1,5, 22±4,4 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w 3., 6. i 12. miesiącu.</p> <p>Dawka ibrutynibu (n=13) wynosiła 226±37, 256±37, 308±40 i 370±33 mg dziennie, podczas gdy dawka imatynibu (n=31) wynosiła 106±6, 189±18, 196±16 i 190±19 mg dziennie przed rozpoczęciem TKI, w odpowiednio 3., 6. i 12. miesiącu. Jeden pacjent mógł otrzymać więcej niż jedna terapię.</p> <p>Z opisu wynika, że pacjenci stosowali wcześniej sterydy (prednizon).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> od sierpnia 2014 r. do kwietnia 2020 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wynosiła 12 miesięcy.</p>		<p>przeżycia całkowitego (OS).</p>	
<p>Hari i wsp. 2020 [34]</p>	<p>Badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci kwalifikujący się do włączenia w okresie od września</p>	<p>Pacjenci ze sterydooporną przewlekłą lub ostrą postacią GvHD, N=481.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dawka początkowa doustnego ruksolitynibu dla pacjentów z przewlekłą GvHD wynosiła 10 mg dwa razy dziennie. Nie można było zwiększać dawek, ale podczas leczenia dopuszczano zmniejszenie dawki na podstawie oceny bezpieczeństwa i oceny laboratoryjnej.</p>	<p>Głównymi przyczynami przerwania leczenia były zgon (7,1%), progresja GvHD (5,4%), nawrót nowotworu (3,5%) i zdarzenia niepożądane (2,5%).</p>	<p>- całkowite przeżycie; - profil bezpieczeństwa, w tym - ocena ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku ≥ 12 lat, którzy przeżyli alloHSCT i rozwinęli oporną na sterydy przewlekłą lub ostrą postać GvHD, leczeni ruksolitynibem w ramach programu rozszerzonego dostępu w Stanach Zjednoczonych; - stan sprawności wg ECOG wynoszący 0-3.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> osoby z ostrą postacią GvHD oraz osoby z niepełnymi lub brakującymi danymi.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	2017 r. do maja 2020 r. Sponsor: Incyte Corporation (sponsor programu rozszerzonego dostępu dla ruksolitynibu). Ocena w skali NICE: 4 punkty.	<u>Okres leczenia:</u> mediana czasu leczenia wyniosła 7,2 miesiąca (zakres: 0,03-33). <u>Okres obserwacji:</u> brak danych.			
Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36]	Badanie obserwacyjne, jednoramiennie, prospektywne, wielośrodkowe (33 ośrodki w 22 stanach w USA), typu IVC^ (program rozszerzonego dostępu do ruksolitynibu). <u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u> <u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci zostali włączeni do programu dla aGvHD rozpoczynającego się 25 sierpnia 2017 r. i do programu dla cGvHD rozpoczynającego się 9 sierpnia 2017 r.; program dla aGvHD przerwano po	Pacjenci ze sterydooporną przewlekłą lub ostrą postacią GvHD (N=549 i N=60). <u>Schemat leczenia:</u> ruksolitynib w dawce początkowej 5 mg/2x dobę w aGvHD (jak w badaniu klinicznym REACH1 i na podstawie wytycznych FDA otrzymanych podczas projektowania REACH1) oraz 10 mg/2x dobę cGvHD (zgodnie z badaniem REACH3). Od września 2021 r. zalecano ruksolitynib w dawkach początkowych 5 i 10 mg 2x/dobę w leczeniu aGvHD i cGvHD. Pacjenci z aGvHD mogli zwiększyć dawkę do 10 mg dwa razy na dobę po 3 dniach, jeśli parametry hematologiczne były stabilne przy braku toksyczności związanej z leczeniem. Stabilne parametry hematologiczne zdefiniowano jako brak $\geq 50\%$ zmniejszenia liczby płytek krwi i (lub) bezwzględnej liczby	Subpopulacja z aGvHD: wszyscy pacjenci (100%) przewali leczenie, w tym: - 14 (23,3%) z powodu wstrzymania programu rozszerzonego dostępu; - 13 (21,7%) zmarło; - 4 (6,7%) z powodu progresji choroby; - 4 (6,7%) z powodu progresji nowotworu; - 1 (1,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych; - 1 (1,7%) z powodu wycofania zgody; - 23 (38,3%) z innych przyczyn. Subpopulacja z cGvHD: 206 (37,5%) pacjentów przerwało leczenie, w tym: - 45 (8,2%) zmarło; - 27 (4,9%) z powodu progresji nowotworu; - 20 (3,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych; - 9 (1,6%) z powodu własnej decyzji;	- przeżycie całkowite; - zgon z jakiegokolwiek przyczyny; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 12 lat, którzy przebyli alloHSCT (niezależnie od źródła przeszczepu) i rozwinęli ostrą (zgodnie z kryteriami <i>Minnesota-Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>) lub przewlekłą (zgodnie z kryteriami <i>National Institutes of Health Consensus Criteria</i>), sterydooporną postać GvHD; sterydooporność była potwierdzona klinicznie i diagnostycznie przez lekarza; - pacjenci musieli mieć potwierdzone wszczepienie szpiku (np. bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ przez 3 kolejne dni, jeśli wcześniej stosowano terapię ablacyjną) i wszczepienia płytek (tj. liczba płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$); - stan sprawności wg kryteriów <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> wynoszący 0-3; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nieprawidłowa czynność wątroby niezwiązana z GvHD; - schyłkowa dysfunkcja nerek niezależnie od zapotrzebowania na hemodializę; - czynna niekontrolowana infekcja lub osoby otrzymujące jakąkolwiek terapię przeciwnowotworową, jakąkolwiek wtórną terapię GvHD z powodu niewystarczającej

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>otrzymania przez ruksolitynib rejestracji FDA dla sterydoopornej aGvHD (dane zbierane do 8 maja 2020 r.), podczas gdy program dla cGvHD był w toku w czasie ekstrakcji danych (dane zbierane do 8 września 2020 r.).</p> <p><u>Sponsor:</u> Incyte Corporation (Wilmington, DE, USA). (sponsor programu rozszerzonego dostępu dla ruksolitynibu).</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 7 punktów.</p>	<p>neutrofilii w stosunku do daty podania pierwszej dawki ruksolitynibu. Zwiększanie dawki nie było dozwolone w przypadku cGvHD, ponieważ zdefiniowana w protokole maksymalna zalecana dawka dla leczenia ruksolitynibem wynosiła 10 mg/2x dobę. Zmniejszenie dawki było dozwolone w dowolnym momencie w trakcie leczenia na podstawie oceny bezpieczeństwa i oceny laboratoryjnej; dawkę ruksolitynibu można było ponownie zwiększyć, jeśli osiągnięto progi kontroli toksyczności lub jeśli u pacjenta wystąpił nawrót GvHD i miał odpowiednie parametry hematologiczne. Pacjenci mogli otrzymywać leczenie ruksolitynibem tak długo, jak długo odnosili korzyści kliniczne, a kryteria odstawienia leczenia nie były spełnione według uznania lekarza prowadzącego. Kryteria wycofania obejmowały niedopuszczalną toksyczność; nawrót choroby nowotworowej; nietolerancję ruksolitynibu w dawce 5 mg raz dziennie; decyzja badacza, że dalsze uczestnictwo byłoby szkodliwe dla zdrowia lub dobrego samopoczucia pacjenta; ciąża; wycofana zgoda; zakończenie programu przez sponsora, FDA lub instytucjonalną komisję rewizyjną; przejście na dostępny w handlu ruksolitynib; lub</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1 (0,2%) z powodu decyzji lekarza; - 82 (14,9%) z innych przyczyn; - 1 (0,2%) – brak danych. 		<p>odpowiedzi/progresji na leczenie lub jednocześnie stosujące inhibitor JAK;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy kwalifikowali się do innego aktywnego badania klinicznego sponsorowanego przez <i>Incyte</i> dla ruksolitynibu w leczeniu GvHD.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>śmierć. Pacjenci mogli otrzymywać lub nadal stosować dowolne leki, które nie podlegają ograniczeniom lub są zabronione.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana czasu leczenia wyniosła 93,0 dni (95% Ci: 50–151) w przypadku aGvHD i 712,0 dni (595% CI: 72–1014) w przypadku cGvHD.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> pod kątem oceny bezpieczeństwa pacjentów obserwowano do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p>			
Abedin i wsp. 2019 [37]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci po alloHSCT, przyjmujący leczenie ruksolitynibem od lutego 2016 r. do lipca 2018 r.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci, leczeni ruksolitynibem z powodu zdiagnozowania odpornej na steroidy GvHD, N=43 (w tym 19 pacjentów z ostrą GvHD i 24 z przewlekłą GvHD).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dawka 10 mg doustnie/ 2x dobę w przypadku przewlekłej GvHD; - 5 mg/2x dobę w przypadku ostrej GvHD. <p>Z uwagi na nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu w subpopulacji z ostrą postacią choroby, wyniki przedstawiono jedynie dla subpopulacji z przewlekłą GvHD.</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu leczenia i obserwacji w subpopulacji z przewlekłą GvHD.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa; - ocena toksyczności; - ocena powikłań infekcyjnych. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci, którzy przebyli alloHSCT i przyjmowali leczenie ruksolitynibem po zdiagnozowaniu przewlekłej postaci GvHD. Ostrą postać GvHD określono na podstawie następujących wyników: progresja GvHD pomimo leczenia metyloprednizolonem w dawce 2 mg/kg/dobę lub więcej (lub ekwiwalentem) przez co najmniej 72 godziny, brak zmian w trzewnej GvHD pomimo leczenia dawką 2 mg/kg lub więcej metyloprednizolonu przez co najmniej 5 dni, brak zmian lub progresji ostrej GvHD skóry po co najmniej 1 tygodniu 1 mg/kg/dobę lub więcej metyloprednizolonu lub zaostrzenie ostrej GvHD podczas zmniejszania dawki glikokortykosteroidów dowolnej dawce równoważnej prednizonowi > 0,5 mg/kg/dobę. Przewlekłą GvHD określano, jeśli pacjenci z klasycznym przewlekłym GvHD wykazywali brak odpowiedzi na terapię prednizonem w dawce minimum 0,5 mg/kg/dobę po 4 tygodniach.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p><u>Okres leczenia:</u> 166 dni (zakres 60-932).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji od początku leczenia wynosiła 163 dni (zakres 12-658), dla wszystkich pacjentów.</p>			<p><u>Kryteria wykluczania:</u> nie podano.</p>
<p>Wang i wsp. 2021 [38]</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu IVC[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> pacjenci poddawani alloHST między wrześniem 2009 r. a wrześniem 2019 r., którzy rozwinęli przewlekłą GvHD między marcem 2017 r. a grudniem 2019 r. i rozpoczęli leczenie ruksolitynibem.</p> <p><u>Sponsor:</u> Narodowa Fundacja Nauk Przyrodniczych w Chinach, Narodowego Programu Badań i Rozwoju Kluczowego Chin, Fundacji Nauk Przyrodniczych</p>	<p>Pacjenci, leczeni ruksolitynibem z powodu przewlekłej steroidoopornej GvHD, N=70.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> dawka ruksolitynibu 10-20 mg/dobę.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> od marca 2017 r. do grudnia 2019 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji wynosiła 401 dni (zakres 6-1076).</p>	<p>Dwudziestu pięciu pacjentów zmarło do ostatniego dnia obserwacji. Około połowa zgonów była związana z progresją choroby (11/25). Inne obejmowały niekontrolowaną ciężką cGvHD (4/25), mikroangiopatię zakrzepową (4/25) oraz powikłane zakażenia lub zespół dysfunkcji wielonarządowej (4/25).</p>	<p>- odpowiedź na leczenie; - profil bezpieczeństwa/, ocena toksyczności; - ocena subpopulacji limfocytów.</p>	<p>Podczas opracowywania kryteriów włączenia i wykluczenia jako punkt odniesienia wykorzystano badanie REACH3.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy przeżyli alloHST i przyjmowali leczenie ruksolitynibem po zdiagnozowaniu przewlekłej, steroidoopornej postaci GvHD: <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek: >12 lat; 2) pełna rekonstrukcja hemopoetyczna po alloHST; 3) rozpoznanie steroidoopornej przewlekłej GvHD zgodnie z kryteriami NIH: brak odpowiedzi na leczenie prednizonem w dawce co najmniej 1 mg/kg/dobę po 1 tygodniu, jak również utrzymywanie się choroby bez poprawy po leczeniu prednizonem w dawce >0,5 mg/kg/dobę lub 1 mg/kg/co drugi dzień przez co najmniej 4 tygodnie lub zwiększenie do dawki prednizonu do > 0,25 mg/kg/dobę po 2 nieudanych próbach zmniejszenia dawki. <p><u>Kryteria wykluczania:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) nawrót choroby podstawowej przed zastosowaniem ruksolitynibu w leczeniu; 2) niekontrolowane infekcje lub ciężkie uszkodzenie narządów niezwiązane z przewlekłą GvHD; 3) włączenie do innych badań klinicznych leczenia przewlekłej GvHD.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Osoby, które nie ukończyły badania /osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>provincji Jiangsu, kluczowy program badawczo-rozwojowy prowincji Jiangsu oraz priorytetowy program akademicki rozwoju instytucji szkolnictwa wyższego Jiangsu (PAPD).</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.</p>				

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych. GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; aGvHD – ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; cGvHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej; PR - odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; FFS – przeżycie wolne od niepowodzeń; OS – przeżycie całkowite; NIH – National Institutes of Health; ORR – całkowity wskaźnik odpowiedzi; CB – korzyść kliniczna; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, GKS – glikokortykosteroidy; ITT – analiza w populacji zgodnej z intencją leczenia; GGN – górna granica normy; mITT - analiza w zmodyfikowanej populacji zgodnej z intencją leczenia.

^Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie REACH2 [1]-[12]*.

Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna, BAT, N=155	Wszyscy pacjenci, N=309
Wiek [lata]	Mediana [zakres]	52,5 (12-73)	54,0 (13-71)	54,0 (12-73)
	12 do <18 lat, n (%)	5 (3%)	4 (3%)	9 (3%)
	≥65 lat, n (%)	21 (14%)	25 (16%)	46 (15%)
Płeć męska, n (%)		92 (60%)	91 (59%)	183 (59%)
Rasa, n (%)‡	Biała	111 (72%)	102 (66%)	213 (69%)
	Czarna	0	1 (1%)	1 (<1%)
	Azjatycka	19 (12%)	29 (19%)	48 (16%)
	Inna	8 (5%)	4 (3%)	12 (4%)
	Nieznana	16 (10%)	19 (12,3%)	35 (11,3%)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg] §		67,7 (28,5-97,0)	66,2 (32,9-115,5)	67,0 (28,5-115,5)
BMI, mediana (zakres) [kg/m²] ¶		23,3 (13,5-34,4)	22,5 (13,9-35,7)	23,1 (13,5-35,7)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna, BAT, N=155	Wszyscy pacjenci, N=309
Klasyfikacja pierwotnej choroby, n (%)	Nowotworowa - białaczka/zespół mielodysplastyczny	129 (83,8%)	121 (78,1%)	250 (80,9%)
	Nowotworowa - limfoproliferacyjna	18 (11,7%)	26 (16,8%)	44 (14,2%)
	Nienowotworowa	1 (0,6%)	5 (3,2%)	6 (1,9%)
	Inna	6 (3,9%)	3 (1,9%)	9 (2,9%)
Czas od diagnozy do fazy przesiewowej badania, średnia (SD) [lata]		2,2 (3,2)	1,7 (2,2)	1,9 (2,7)
Rodzaj terapii kondycjonującej, n (%)	Mieloablacyjna	85 (55,2%)	65 (41,9%)	150 (48,5%)
	Niemieloablacyjna	31 (20,1%)	41 (26,5%)	72 (23,3%)
	O zredukowanej intensywności	38 (24,7%)	49 (31,6%)	87 (28,2%)
Czas od diagnozy do transplantacji, średnia (SD) [dni]		731,1 (1156,5)	553,3 (786,0)	633,2 (990,4)
Czas od transplantacji do randomizacji, średnia (SD) [dni]		84,3 (71,9)	81,5 (66,8)	82,9 (69,3)
Rodzaj komórek macierzystych, n (%)	Szpiczek kostny	19 (12,3%)	30 (19,4%)	49 (15,9%)
	Krew obwodowa	134 (87,0%)	118 (76,1%)	252 (81,6%)
	Pojedyncza krew pępowinowa	1 (0,6%)	7 (4,5%)	8 (2,6%)
Dawca przeszczepu, n (%)	Niespokrewniony	107 (68,2%)	100 (63,3%)	207 (65,7%)
	Spokrewniony	50 (31,8%)	57 (36,1%)	107 (34,0%)
	Brak danych	0 (0%)	1 (0,6%)	1 (0,3%)
Pozytywny status cytomegalowirusa w momencie przeszczepu, n (%)		81 (52,6%)	87 (56,1%)	168 (54,4%)
Pozytywny status cytomegalowirusa dawcy w momencie przeszczepu, n (%)		72 (45,9%)	76 (48,1%)	148 (47,0%)
Czas od diagnozy ostrej GvHD stopnia II lub wyższego do sterydooporności, średnia (SD) [dni]		26,19 (43,16)	20,13 (30,83)	23,15 (37,55)
Kryteria sterydooporności, n (%)	Progresja po co najmniej 3 dniach	35 (22,7%)	43 (27,7%)	78 (25,2%)
	Brak odpowiedzi po 7 dniach	72 (46,8%)	63 (40,6%)	135 (43,7%)
	Niepowodzenie zmniejszeni dawki GKS	47 (30,5%)	49 (31,6%)	96 (31,1%)
	0	4 (2,6%)	1 (0,6%)	5 (1,6%)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=154	Grupa kontrolna, BAT, N=155	Wszyscy pacjenci, N=309
Wyjściowy stopień nasilenia ostrej GvHD, n (%)	I	2 (1,3%)	0	2 (0,6%)
	II	50 (32,5%)	54 (34,8%)	104 (33,7%)
	III	68 (44,2%)	68 (43,9%)	136 (44,0%)
	IV	30 (19,5%)	32 (20,6%)	62 (20,1%)
Zajęte organy ostrą GvHD, n (%)	Skóra	93 (60,4%)	74 (47,7%)	167 (54,0%)
	Wątroba	36 (23,4%)	26 (16,8%)	62 (20,1%)
	Górny odcinek przewodu pokarmowego	28 (18,2%)	37 (23,9%)	65 (21,0%)
	Dolny odcinek przewodu pokarmowego	96 (62,3%)	115 (74,2%)	211 (68,3%)
	Brak danych	4 (2,6%)	1 (0,6%)	5 (1,6%)
Dawka GKS w momencie randomizacji, średnia (SD) [mg/dobę]		132,3 (90,9%)	126,5 (73,1%)	129,4 (82,5%)
Komentarz		Grupy badana i kontrolna ogólnie dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej		-

BAT – najlepsza dostępna terapia; BMI – wskaźnik masy ciała; GKS – glikokortykosteroidy (sterydy)

*Suma procentów może nie wynosić 100%, z powodu zastosowanych zaokrągleń. † Rasę zgłaszali pacjenci lub ich opiekunowie. § Brakowało danych dotyczących masy ciała dla 4 pacjentów w grupie ruksolitynibu i dla 3 w grupie kontrolnej (łącznie dla 7 pacjentów). ¶ Brakowało danych dla 8 pacjentów w grupie ruksolitynibu i 13 w grupie kontrolnej (łącznie dla 21 pacjentów).

Tabela 48. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o akronimie REACH3 [13]-[20].

Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna, BAT, N=164
Wiek [lata]	Mediana [zakres]	49,0 (13,0-73,0)	50,0 (12,0-76,0)
	12 do <18 lat, n (%)	4 (2,4%)	8 (4,9%)
	18-65 lat, n (%)	143 (86,7%)	134 (81,7%)
	≥65 lat, n (%)	18 (10,9%)	22 (13,4%)
Płeć, n (%)	Męska	109 (66,1%)	92 (56,1%)
	Żeńska	56 (33,9%)	72 (43,9%)
Rasa, n (%)	Biała	116 (70,3%)	132 (80,5%)
	Czarna	2 (1,2%)	0 (0%)
	Azjatycka	33 (20,0%)	21 (12,8%)
	Inna	9 (5,5%)	4 (2,4%)
	Nieznana	3 (1,8%)	7 (4,3%)
Wcześniej ostra GvHD, n (%)		92 (55,8%)	88 (53,7%)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		68,5 (18,3)	67,9 (16,7)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna, BAT, N=164
Wzrost, średnia (SD) [cm]		169,7 (9,8)	169,4 (10,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]		23,4 (5,4)	23,5 (4,9)
Nasilenie przewlekłej GvHD wg kryteriów NIH, n (%)	Łagodna	1 (0,6%)	1 (0,6%)
	Umiarkowana	67 (40,6%)	74 (54,1%)
	Ciężka	97 (58,8%)	89 (54,3%)
Klasyfikacja pierwotnej choroby, n (%)	Białaczka/zespół mielodysplastyczny	121 (73,3%)	122 (74,4%)
	Choroba limfoproliferacyjna	26 (15,8%)	33 (20,1%)
	Nowotwór mieloproliferacyjny	9 (5,5%)	5 (3,0%)
	Anemia sierpowata	1 (0,6%)	0
	Ciężka anemia aplastyczna	5 (3,0%)	1 (0,6%)
	Talasemia	1 (0,6%)	0
	Dziedziczna choroba metaboliczna	1 (0,6%)	1 (0,6%)
	Inna	1 (0,6%)	2 (1,2%)
Rodzaj terapii kondycjonującej, n (%)	Mieloablacyjna	97 (58,8%)	91 (55,5%)
	O zredukowanej intensywności	45 (27,3%)	49 (29,9%)
	Niemieloablacyjna	22 (13,3%)	24 (14,6%)
	Brak danych	1 (0,6%)	0
Czas od wystąpienia objawów przewlekłej GvHD do randomizacji, mediana (zakres) [tygodnie], średnia (SD) [dni]		24,9 (1,0-288,1)	21,4 (1,4-278,1)
Czas od transplantacji do randomizacji, mediana (zakres) [tygodnie]		69,4 (4,1-372,0)	63,21 (7,4-1427,7)
Rodzaj (źródło) komórek macierzystych, n (%)	Szpicz kostny	141 (85,5%)	131 (79,9%)
	Krew obwodowa	22 (13,3%)	31 (18,9%)
	Pojedyncza krew pępowinowa	2 (1,2%)	2 (1,2%)
Dawca przeszczepu*, n (%)	Niespokrewniony	76 (45,5%)	80 (47,9%)
	Spokrewniony	91 (54,5%)	87 (52,1%)
Status serologiczny cytomegalowirusa, n (%)	Pozytywny	97 (58,8%)	102 (62,2%)
	Negatywny	68 (41,2%)	62 (37,8%)
	Jakiegolwiek	165 (100%)	164 (100%)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna, BAT, N=164
Kryteria diagnostyczne sterydooporności, n (%)	Brak odpowiedzi lub progresja choroby po zastosowaniu prednizonu w dawce ≥ 1 mg/kg/dobę	62 (37,6%)	73 (44,5%)
	Utrzymywanie się choroby bez poprawy pomimo kontynuacji terapii prednizonem	58 (35,2%)	42 (25,6%)
	Zwiększenie dawki prednizonu do $>0,25$ mg/kg/dobę po dwóch nieudanych próbach obniżenia dawkowania	45 (27,3%)	49 (29,9%)
Wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe z powodu przewlekłej GvHD lub GKS-zależnej lub GKS-opornej GvHD, n (%)^	Tylko GKS	70 (42,4%)	81 (49,4%)
	GKS+inhibitory kalcyneuryny	68 (41,2%)	69 (42,1%)
	GKS+inhibitory kalcyneuryny+inne terapie ogólnoustrojowe	10 (6,1%)	4 (2,4%)
	GKS+ inne terapie ogólnoustrojowe	14 (8,5%)	9 (5,5%)
	Brak danych	3 (1,8%)	1 (0,6%)
Dopasowanie dawcy, n (%)	Dopasowany	119 (71,3%)	127 (76,0%)
	Niedopasowany	46 (27,5%)	35 (21,0%)
	Brak danych	2 (1,2%)	5 (3,0%)
Całkowity wynik w zmodyfikowanej skali objawów Lee (mLSS), mediana (zakres)		18,67 (0-79,6)	18,54 (0,7-54,4)
Zajęte organy (w dowolnym stopniu), n (%)	Skóra	121 (73,3%)	113 (68,9%)
	Usta	97 (58,8%)	103 (62,8%)
	Oczy	97 (58,8%)	92 (56,1%)
	Płuca	74 (44,8%)	67 (40,9%)
	Stawy i powięzi	48 (29,1%)	42 (25,6%)
	Wątroba	42 (25,5%)	40 (24,4%)
	Układ pokarmowy	39 (23,6%)	36 (22,0%)
	Narządy płciowe	14 (8,5%)	17 (10,4%)
	Brak danych	0	1 (0,6%)
Początkowa terapia BAT, n (%)	Fotofereza pozaustrojowa	-	55 (34,8%)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/kategoria		Grupa badana, ruksolitynib, N=165	Grupa kontrolna, BAT, N=164
	Mykofenolan mofetylu	-	35 (22,2%)
	Ibrutynib	-	27 (17,1%)
	Niskie dawki metotreksatu	-	10 (6,3%)
	Imatynib	-	8 (5,1%)
	Sirolimus	-	7 (4,4%)
	Rytuksymab	-	6 (3,8%)
	Ewerolimus	-	5 (3,2%)
	Infliksymab	-	5 (3,2%)
	Pentostatyna	-	0
Komentarz		Grupy badana i kontrolna ogólnie dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej	

BAT – najlepsza dostępna terapia; BMI – wskaźnik masy ciała; GKS – glikokortykosteroidy (sterydy); NIH – National Health Institute.

*Niektórzy pacjenci mieli więcej niż jeden przeszczep. ^ Wartości dotyczące wcześniejszego leczenia przewlekłej GVHD uzyskano z udokumentowanej historii leczenia pacjenta; nie uwzględniano leczenia miejscowego.

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Bousiou i wsp. 2020 [24].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=15
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	30 (18-66)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloH SCT, n	- ostra białaczka, n=8; - zespół mielodysplastyczny, n=3; - chłoniak Hodgkina, n=2; - przewlekła białaczka limfocytowa, n=1; - mielofibroza, n=1
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem, n	- mieloablacyjna, n=11; - o zredukowanej intensywności, n=4
Dawca przeszczepu, n	- dobrze dopasowany, niespokrewniony, n=10; - rodzeństwo, n=5
Profilaktyka wystąpienia GvHD	Cyklosporyna w skojarzeniu z krótko stosowanym metotreksatem lub mykofenolanem mofetylu z króliczą globuliną antytymocytarną
GvHD	U dwunastu pacjentów rozwinęła się ostra GvHD (stopień II, n =6 i stopień III-IV, n =6), która była wrażliwa na sterydy u pacjentów w stopniu II, ale u pacjentów z oporną na leczenie aGvHD stopnia III-IV po wielu liniach leczenia doszło do progresji do zespołu nakładania się. Wszyscy pacjenci mieli rozległą steroidooporną przewlekłą cGvHD obejmującą skórę, płuca, wątrobę lub przewód pokarmowy.
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Większość pacjentów wcześniej intensywnie leczona (mediana 3, zakres 1-4 wcześniejszych linii leczenia), w tym kortykosteroidami, mykofenolanem mofetylu, talidomidem i fotoferezą pozaustrojową

alloH SCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; aGvHD – ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; cGvHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Gomez i wsp., 2020 [25], 2017 [26].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=79
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	51 (0-73)
Płeć: mężczyźni/kobiety n/n (%)	48 (60,8%)/31 (39,2%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - ostra białaczka mieloblastyczna, n=30 (38%); - ostra białaczka limfoblastyczna, n=12 (15,2%); - zespół mielodysplastyczny, n=11 (13,9%); <ul style="list-style-type: none"> - szpiczak mnogi, n=3 (3,8%); - chłoniak Hodgkina, n=2 (2,5%); - choroba niezrębna, n=13 (16,5%); <ul style="list-style-type: none"> - mielofibroza, n=4 (5,1%), - inne, n=4 (5,1%).
Stan choroby przed alloHSCT, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - CR, n=47 (59,5%); - PR, n=13 (16,5%); - SD, n=11 (13,9%); - Inne, n=8 (10,1%).
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - mieloablacyjna, n=34 (43%); - o zmniejszonej intensywności, n=45 (57%).
Dawca przeszczepu, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - spokrewniony identyczny dawca, n=33 (41,7%); - haploidentyczny, n=7 (8,8%); - dawca niespokrewniony, n=39 (49,3%).
Źródło przeszczepu, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - krew obwodowa, n=75 (95%); - szpik kostny, n=2 (2,5%); - pępowina, n=2 (2,5%).
GvHD, n (%)	<p>U 23 pacjentów rozwinęła się ostra GvHD (stopień II-IV, N=23 i stopień III-IV, N=20). Zażęte narządy to skóra (N=16, 69,6%), jelito (N=21, 95,5%) i wątroba (N=13, 59,1%). Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 2 (zakres 1-5).</p> <p>U 57 pacjentów rozwinęła się przewlekła GvHD. Pacjenci mieli umiarkowaną (28/56, 50%) i ciężką (28/56, 50%) postać choroby. Choroba obejmowała pojawienie się zmian na skórze (n=44, 78,5%), zmian sklerotycznych (n=25, 41,1%), liszaja płaskiego (n=2, 3,6%), wysypki (n=13, 23,2%), hiperpigmentacji (n=3, 5,4%), rybiej łuski (n=3, 5,4%), zmian w obrębie ust (n=33, 58,9%), oczu (n=23, 41%) zmian w jelitach (n=16, 28,6%), wątrobie (n=10, 17,8%) i płucach (n=26, 45%), dysfunkcję ruchomości stawów (n=22, 39,4%), zakażenia dróg moczowych (n=7, 12,5%),</p>

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=79
	podrażnienia błony przełyku (n=2, 3,6%), wysięk osierdziowy/opłucny (n=2, 3,6%), zespół nerczycowy (n=1, 1,8%), neuropatię (n=1, 1,8%), mikroangiopatię (n=1, 1,8%) i zapalenie wielomięśniowe (n=3, 5,3%). Mediana liczby poprzednich terapii wynosiła 3 (zakres 1-10).
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	53% z ostrą GvHD i 55% pacjentów z przewlekłą GvHD otrzymało trzy lub więcej linii wcześniejszych terapii.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; PR - odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; SD – stabilizacja choroby.

Tabela 51. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Ferreira i wsp., 2021 [29], 2020 [30].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=35
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	54 (23-73)
Płeć: mężczyźni/kobiety, n/n (%)	19 (54%)/16 (46%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - ostra białaczka szpikowa, n=14 (40%); - ostra białaczka limfoblastyczna, n=7 (20%); - zespół mielodysplastyczny, n=7 (20%); <ul style="list-style-type: none"> - chłoniaka, n=5 (14%); - przewlekła białaczka szpikowa, n=1 (3%); <ul style="list-style-type: none"> - mielofibroza, n=1 (3%); - szpiczak mnogi, n=1 (3%).
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - niemieloablacyjna lub ze zmniejszoną intensywnością, n=24 (68%); <ul style="list-style-type: none"> - mieloablacyjna, n=6 (17%); - kondycjonowanie na bazie busulfanu, n=16 (46%).
Dawca przeszczepu, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - dopasowany spokrewniony dawca, n=18 (51%); - dawca niespokrewniony, n=8 (23%); - haploidentyczny, n=9 (26%).
Dopasowanie płci dawcy i biorcy, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - to samo, n=12 (23%); - kobieta do mężczyzny, n=12 (34%); - mężczyzna do kobiety, n=11 (32%).
Źródło komórek macierzystych, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - krew obwodowa, n=33 (94%); - szpik kostny, n=2 (6%).
Profilaktyka wystąpienia GvHD, n	<ul style="list-style-type: none"> - cyklosporyna + MMF, n=16; - cyklosporyna + MMF, n=16; - PT-cy + cyklosporyna + MMF, n=9; - ATG, n=8.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=35
GvHD	Pacjenci leczeni ruksolitynibem mieli umiarkowaną (n=23, 65%) lub ciężką (n=12, 35%) postać choroby, przed rozpoczęciem leczenia. Większość pacjentów (n=22, 63%) miała przewlekłą GvHD oporną na sterydy a u pozostałych (n=13, 37%) stwierdzono postać zależną od sterydów. Mediana dotkniętych chorobą narządów wynosiła 3 (zakres 1-7). Najczęściej dotyczyło to skóry (n=28, 70%), ust (n=23, 66%), oczu (n=19, 54%), przewodu pokarmowego (23%), wątroby (20%), płuc (20%), narządów płciowych (17%) i stawów (9%).
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Mediana liczby wcześniejszych linii leków immunosupresyjnych przed ruksolitynibem wynosiła 2 (zakres 1-6). W momencie wprowadzenia ruksolitynibu wszyscy pacjenci przyjmowali sterydy w różnych dawkach (0,1 do 1 mg/kg/dobę); u 8 z 35 pacjentów stosowano drugą linię leczenia (inhibitor kalcyneuryny u 3 pacjentów, mykofenolan mofetylu u 2 oraz metotreksat, etanercept i ibrutynib u każdego z 3 pozostałych pacjentów). U 22 (63%) chorych stwierdzono steroidooporność a u 13 (37%) sterydozależność.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; MMF - mykofenolan mofetylu; PT-Cy - potransplantacyjny cyklofosfamid; ATG - globulina antytymocytowa.

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Ochando i wsp., 2020 [31]; Fernandez-Caldas Gonzales i wsp., 2020 [32].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=17
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	52 (19-73)
Płeć: mężczyźni/kobiety, n/n (%)	7 (43%)/10 (59%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - ostra białaczka szpikowa, n=7 (41%); - zespół mielodysplastyczny, n=3 (17,64%); - ostra białaczka limfoblastyczna, n=2 (11,76%); - chłoniak nieziarniczy, n=2 (11,76%); - przewlekła białaczka szpikowa, n=1 (5,88%); - zespół przewlekłego serca płucnego, n=1 (5,88%); - postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, N=1 (5,88%).
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - ze zmniejszoną intensywnością, n=4 (24%); - mieloablacyjna, n=13 (76%).
Dawca przeszczepu, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - dopasowany spokrewniony dawca, n=5 (29,4%); - niespokrewniony dawca, n=4 (23,53%); - haploidentyczny, n=8 (47,05%).
GvHD	U 13 pacjentów (76%) rozwinęła się przewlekła postać GvHD, pomiędzy łagodną a umiarkowaną (po 50%). Zajętymi narządami były błony śluzowe (7 przypadków zajęcia ust: 53,84% i 3 przypadki zajęcia narządów płciowych: 23,08%), skóra (n=9, 69%), płuca (n=5, 38,46%), wątroba (n=3, 23,08%), osierdzie i przełyk (po n=1, 7,60%). U 4 pacjentów (24%) rozwinęła się ostra postać GvHD (stopień II-IV, 25% i stopień III-IV, 75%). Zajętymi narządami były skóra (n=1, 25%) i jelita (n=3, 75%).

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	82,36% (n=14) pacjentów pozostawało w leczeniu kortykosteroidami przed rozpoczęciem stosowania ruksolitynibu, co zostało wskazane po 3 wcześniejszych liniach leczenia u połowy pacjentów (n=9) i po 2 lub więcej niż 3 liniach u pozostałych. Stosowano monoterapię (n=5, 29,4% i fotoforezę pozaustrojową (n=7, 41%).
--	---

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Tabela 53. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Linn i wsp., 2020 [33].

Cecha/parametr	Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI): ruksolitynib, ibrutynib, imatynib; N=42 (62 linie leczenia), w tym: ruksolitynib (n=18), ibrutynib (n=13), imatynib (n=31).
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	54 (16-70)
GvHD, n (%)	33 pacjentów (53%) miało klasyczną przewlekłą GvHD a 29 pacjentów (47%) z zespołem nakładania. 14 pacjentów (23%) zgłosiło umiarkowaną a 48 (77%) ciężki stopień GvHD. Mediana liczby zajętych narządów wynosiła 3 (zakres 1-5).
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Liczba poprzednich linii leczenia wynosiła 5 (zakres 3-9), co oznacza, że większość pacjentów była intensywnie leczona z powodu przewlekłej GvHD.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej.

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Hari i wsp., 2020 [34].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=481
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	60 (15-81)
Płeć: mężczyzna/kobieta (%)	51,8%/48,2%
GvHD	Badanie obejmowało pacjentów z oporną na sterydy przewlekłą GvHD po alloHSCT. W momencie rozpoczęcia stosowania ruksolitynibu do zajętych narządów należała skóra (70,7%), oczy (59,3%), usta (55,7%), stawy (38,0%), płuca (34,9%), przewód pokarmowy (28,1%), wątroba (18,9%) i genitalia (11,0%).
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Większość pacjentów (65,3%) otrzymywała wcześniej ≥ 2 terapie z powodu GvHD, w tym kortykosteroidy ogólnoustrojowe (54,9%), inhibitory kalcyneuryny (25,6%), sirolimus (20,8%), mykofenolan mofetylu (14,6%), ibrutynib (7,1%) i ruksolitynib (3,1%). 26,6% pacjentów otrzymywało miejscowo kortykosteroidy, a 12,3% inne leczenie miejscowe. 47,7% pacjentów początkowo otrzymywało ruksolitynib 5 mg dwa razy na dobę a 47,6% pacjentów 10 mg dwa razy na dobę. 57,4% pacjentów otrzymywało ruksolitynib 10 mg dwa razy na dobę jako ostatnią dawkę w momencie przerwania lub odciążenia danych.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Tabela 55. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z cGvHD uczestniczących w badaniu Schroeder i wsp. 2022 [35]*.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=549
Wiek, mediana (zakres), średnia (SD) [lata]	Mediana: 60 (15-81) Średnia: 56,5 (14,2)
Płeć: męczyzna, n (%)	294 (53,6%)
GvHD	Zajętymi narządami były skóra (n = 390; 71,0%), oczy (n = 333; 60,7%) i usta (n = 303; 55,2%), układ pokarmowy (n=152, 27,7%), płuca (n=189, 34,4%), stawy (n=210, 38,3%), wątroba (n=19,3%), genitalia (n=57; 10,4%). Na początku leczenia osoby z przewlekłą GvHD zostały ocenione jako mające umiarkowaną (43,5%) lub ciężką (41,3%) chorobę, a niewielki odsetek jako łagodną (13,7%).
Stosowane terapie z powodu GvHD w momencie rozpoczęcia badania (%)	<ul style="list-style-type: none"> - GKS: 54,1%; - inhibitory kalcyneuryny: 37,7%; - selektywne immunosupresanty: 33,0%; - GKS, preparaty dermatologiczne: 24,2%; - inhibitory kinaz białkowych: 12,2%; - GKS do stosowania miejscowego: 7,7%; - przeciwciała monoklonalne: 4,4%; - inne: 14,4%. <p>Ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 wcześniejszą linię leczenia przeszło 201 (36,6%) pacjentów; - 2 linie leczenia – 162 (29,5%) pacjentów; - 3-4 linii leczenia – 164 (29,9%) pacjentów; - ≥5 linii – 22 (4,0%) pacjentów.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. *w przypadku subpopulacji z aGvHD zaledwie 3,3% chorych stosowało ruksolitynib w rekomendowanej początkowej dawce, stąd subpopulacji tej nie uwzględniono w analizie.

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Abedin i wsp., 2019 [37] (w tabeli przedstawiono dane jedynie dla subpopulacji z przewlekłą GvHD, w przypadku której stosowano ruksolitynib zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem).

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=24
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	59 (45-70)
Płeć: męczyzna/kobieta, n/n (%)	13 (54%)/11 (46%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT, n	<ul style="list-style-type: none"> - ostra białaczka, n=10; - zespół mielodysplastyczny, n=9; - chłoniak nieziarniczny, n=5.
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - o zredukowanej intensywności, n=10 (42%); - mieloablacyjna, n=14 (58%).

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=24
Dawca przeszczepu, n (%)	- dopasowany spokrewniony dawca, n=11 (46%); - dopasowany niespokrewniony dawca, n=12 (50%); - haploidentyczny, n=1 (4%).
Źródło przeszczepu, n (%)	- krew obwodowa, n=22 (92%); - szpik kostny, n=2 (8%).
Profilaktyka wystąpienia GvHD, n (%)	- Takrolimus/Metotreksat – n=22 (92%); - Takrolimus/Mykofenolan mofetylu – n=1 (4%); - oparta na PT-Cy – n=1 (4%).
GvHD	Pacjenci z oporną na sterydy przewlekłą GvHD (N=24), z czego 16 pacjentów cierpiało na postać umiarkowaną a 8 pacjentów na postać ciężką. Zajęcie narządów obejmowało skórę u 16 pacjentów, jamę ustną u 9 pacjentów, wątrobę u 4 pacjentów, oczy u 4 pacjentów, płuca u 4 pacjentów, przewód pokarmowy u 3 pacjentów i polineuropatię u 1 pacjenta.
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Leczenie ruksolitynibem rozpoczęto po 768 dniach od alloHSCT. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres 1-5).

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; PT-Cy – cyklofosfamid po przeszczepie; alloHSCT - allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych.

Tabela 57. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Assouan i wsp., 2018 [21].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=10
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	52 (26-65)
Płeć: mężczyźni/kobiety (%)	7 (70%)/3 (30%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT	- ostra białaczka, n=4 (40%); - zespół mielodysplastyczny, n=2 (20%); - pierwotne zwłóknienie szpiku, n=2 (20%); - chłoniak Hodgkina, n=1 (10%); - mieloproliferacyjny nowotwór mielodysplastyczny, n=1 (10%).
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem	- o zredukowanej intensywności (fludarabina i busulfan), n=10 (100%).
Dawca przeszczepu	- dopasowany, spokrewniony dawca, n=5 (50%); - dopasowany dawca niespokrewniony, n=5 (50%).
Profilaktyka wystąpienia GvHD	Pacjenci otrzymywali profilaktyczne leczenie skojarzone globulinami antytymocytowymi, cyklosporyną i (w niektórych przypadkach) metotreksatem.
GvHD	8 pacjentów leczonych ruksolitynibem miało ostrą postać GvHD, 2 pacjentów chorowało na zespół nakładania się. Zaangażowanym narządem była skóra (n=6, 60%), przewód pokarmowy (n=7, 70%) i wątroba (n=3, 30%).

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=10
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Wszyscy pacjenci przeszli leczenie pierwszego (N=6) lub drugiego rzutu (N=4) ruksolitynibem 10 mg dwa razy na dobę po uprzednim stwierdzeniu streydooporności.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, IL2 – interleukina 2.

Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu White i wsp., 2021 [22]; 2020 [23].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=115*
Wiek w momencie przeszczepu, mediana [lata]	57,5
Płeć: mężczyźni/kobiety, n/n(%)	67 (60%)/48 (40%)
GvHD	44 pacjentów miało umiarkowaną (38,3%), 69 pacjentów ciężką (60%) postać przewlekłej GvHD, a dwóch - łagodny stopień przewlekłej GvHD z cechami wysokiego ryzyka (1,7%). Zajętymi narządami była skóra (75,7%), usta (51,3%), oczy (42,6%), przewód pokarmowy (19,1%), wątroba (39,1%), płuca (31,3%) i układ mięśniowo-szkieletowy (38,3%). Mediana liczby zajęcia narządów wyniosła 3 (zakres 1-7).
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	96 pacjentów (84,2%) otrzymywała ruksolitynib jako 4 lub dalsza linia leczenia przewlekłej GvHD, podczas gdy mediana liczby poprzednich linii leczenia wynosiła 3 (zakres 1-9). Wcześniejsze terapie obejmowały mykofenolan mofetylu (n=46, 40,0%), fotoferezę pozaustrojową (n=45, 39,1%), imatynib (n=13, 11,3%) i ibrutynib (n=9, 7,8%). Z opisu badania wynika pośrednio, że pacjenci stosowali jednocześnie sterydy.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi. *w tabeli przedstawiono dane z referencji [22], zawierającej nowsze dane dla większej liczby pacjentów.

Tabela 59. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Ilhan i wsp., 2020 [27].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=77
GvHD	25 pacjentów cierpiało na ostrą postać GvHD, 52 pacjentów – na przewlekłą GvHD. Wśród pacjentów z ostrą GvHD, 4 pacjentów (16%) miało oporną na leczenie GvHD w obrębie skóry, 2 pacjentów (8%) miało oporną na leczenie GvHD żołądkowo-jelitową a pozostałych 19 pacjentów (76%) miało wielomiejscową oporną chorobę obejmującą skórę, przewód pokarmowy i wątrobę. Na początku 13 pacjentów (52%) miało II stopień choroby, 3 pacjentów (12%) miało stopień III, a 9 pacjentów (36%) miało ostrą GvHD stopnia IV nasilenia. Wśród pacjentów cierpiących na przewlekłą postać GvHD usta (55,8%) i skóra (78,8%) były najczęściej zajęte narządami, a 53,8% (28/52) pacjentów wykazało objawy przewlekłej GvHD w więcej niż dwóch narządach.
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Mediana wcześniejszych terapii wśród pacjentów cierpiących na ostrą postać GvHD wynosiła 3 (zakres 1-6). Mediana wcześniejszych terapii wśród pacjentów cierpiących na przewlekłą postać GvHD wyniosła 4 (zakres 1-8).

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Poyatos-Ruiz i wsp., 2020 [28].

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=13
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	Mężczyźni: 46 (32-51)
Płeć: mężczyźni/kobiety (%)	6 (46%)/7 (54%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT	- ostra białaczka szpikowa
GvHD	Pacjenci cierpieli na ostrą (38%) i przewlekłą postać GvHD (62%), z czego 54% miało GvHD stopnia ≥ 3 nasilenia. Mediana liczby wcześniejszych terapii GvHD wyniosła 3 (zakres: 3-5). Większość pacjentów (77%) miała zajęta więcej niż jedną część ciała, przy czym najsilniej zajęta była lokalizacja skórna i żołądkowo-jelitowa. Większość pacjentów (77%) miała stan sprawności w skali ECOG=1.
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Mediana liczby wcześniejszych terapii GvHD wyniosła 3 (zakres 3-5). Najczęściej stosowanymi terapiami były kortykosteroidy, terapie immunosupresyjne z użyciem takrolimusu i rapamycyny oraz fotofereza.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu Wang i wsp., 2021 [38].

Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=70
Wiek w momencie przeszczepu, mediana (zakres) [lata]	35 (13-63)
Płeć: mężczyźni/kobiety, n/n (%)	42 (60%)/28 (40%)
Choroba podstawowa będąca przyczyną wykonania alloHSCT, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - ostra białaczka mieloblastyczna, n=24 (34,3%); - ostra białaczka limfoblastyczna, n=24 (34,4%); - przewlekła białaczka mieloblastyczna, n=5 (7,1%); - przewlekła białaczka limfoblastyczna, n=1 (1,4%); - zespół mielodysplastyczny, n=9 (12,9%); - niedokrwistość aplastyczna, n=4 (5,7%); - chłoniak niezairniczy, n=3 (4,3%).
Rodzaj terapii kondycjonującej przed przeszczepem	<p>Dla pacjentów z anemią aplastyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dożylnie fludarabina w dawce 30 mg/m²/d w dniach -9 do -6; - dożylnie cyklofosfamid (CTX) w dawce 50 mg/m²/dzień w dniach -5 do -2; - dożylnie globulina antytymocytowa (ATG) w dawce 3,0 mg/kg²/d w dniach -5 do -2. <p>Dla pacjentów, którzy otrzymali przeszczep od dopasowanego pod względem HLA rodzeństwa, niespokrewnionego lub haploidentycznego dawcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - schemat oparty na Bu/Cy składający się z doustnej semustyny w dawce 250 mg/m²/d w dniu -10, cytarabiny dożylnie w dawce 4 g/m²/d w dniu 10 dni -9 do -8, busulfanu dożylnie w dawce 4 mg/kg/dzień od dnia -7 do dnia -5 i CTX IV 1,8 g/m²/dzień od dnia -4 do -3.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Cecha/parametr	Ruksolitynib, N=70
Dawca przeszczepu	- dopasowany dawca, n=29 (41,4%); - haploidentyczny, n=41 (58,6%).
Źródło komórek macierzystych (%)	- krew obwodowa, n=32 (45,7%); - szpik kostny + krew obwodowa, n=38 (54,3%).
Profilaktyka wystąpienia GvHD	- pacjenci, którzy otrzymali przeszczep od rodzeństwa otrzymywali strategię profilaktyczną składającą się z cyklosporyny A (CsA) i metotreksatu (MTX); - strategia profilaktyki w przypadku przeszczepu od dawców niespokrewnionych lub haploidentycznych obejmowała cyklosporynę A (CsA), MTX, mykofenolan mofetylu (MMF) i ATG lub ALG. CsA podawano w dawce 3 mg/kg/dobę w ciągłym wlewie przez 24 godziny od dnia -10, aż pacjenci byli w stanie przejść na preparat doustny, przy docelowym stężeniu we krwi w zakresie od 200 do 300 ng/ml. MTX podawano dożylnie w dawce 15 mg/m ² w dniu +1 i 10 mg/m ² w dniach +3, dniach +6 i dniach +11. MMF podawano doustnie w dawce 250 mg dwa razy dziennie od dnia -10 do dnia +30. ATG/ALG podawano dożylnie w dawce 2,5 mg/kg/dzień od dnia -5 do dnia -2.
GvHD	23 pacjentów (32,9%) miało łagodną postać przewlekłej GvHD, 38 (54,3%) umiarkowaną postać przewlekłej GvHD, a 9 (12,8%) ciężką postać przewlekłej GvHD. Najczęściej zajęтым narządem była skóra, która była zajęta u 28 (40,0%) pacjentów i dawała największy odsetek ciężkich objawów (11/28, 39,3%). Zajęcie płuc, wątroby i jelit występowały rzadziej niż zajęcie skóry, a ciężkie objawy występowały odpowiednio u 27,3% (6/22), 32,0% (8/25) i 30,0% (6/20) pacjentów. Zajęcie oka wystąpiło tylko u 9 pacjentów i oceniono je jako łagodne lub umiarkowane, bardzo rzadko obserwowano zajęcie nerek i stawów. W przypadku pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano ostrą postać GvHD, 14,3% (6/42) zostało zaklasyfikowanych do ciężkiej postaci przewlekłej GvHD, podczas gdy odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła ostra postać GvHD, wyniósł tylko 10,7% (3/28).
Wcześniej stosowane terapie z powodu GvHD	Poza sterydami, w sumie 40 pacjentów otrzymywało różne leki immunosupresyjne na początku leczenia ruksolitynibem, w tym takrolimus (TAC) u 21 pacjentów, cyklosporynę A (CsA) u 12 pacjentów i mykofenolan mofetylu (MMF) u 7 pacjentów.

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; CTX – cyklofosfamid; ATG – IV globulina antytymocytarna; CsA – cyklosporyna A; MMF – mykofenolan mofetylu; TAC – takrolimus.

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA RUKSOLITYNIBU

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ruksolitynibu w terapii GvHD.

Tabela 62. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGvHD).

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Bousiou i wsp. 2020 [24]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów (N=15) po alloHSCT, z przewlekłą, steroidooporną GvHD.</p> <p>Spośród analizowanych chorych, u 12 rozwinęła się początkowo ostra GvHD (stopień II, n=6 i stopień III-IV, n=6), która była wrażliwa na steroidy u pacjentów w stopniu II, ale u pacjentów z oporną na leczenie aGvHD stopnia III-IV po wielu liniach leczenia doszło do progresji do zespołu nakładania się. Wszyscy pacjenci mieli ostatecznie rozległą, steroidooporną, przewlekłą GvHD obejmującą skórę, płuca, wątrobę lub przewód pokarmowy. Większość pacjentów była wcześniej intensywnie leczona (mediana wcześniejszych linii leczenia: 3, zakres 1-4), w tym kortykosteroidami, mykofenolanem mofetylu, talidomidem i fotoferezą pozaustrojową. Stosowanie ruksolitynibu jako dodatkowego leku immunosupresyjnego rozpoczęto po medianie 9 miesięcy od rozpoznania przewlekłej GvHD (zakres: 1-169 miesięcy), zaczynając od całkowitej dawki dobowej 20 mg.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 (26,6%) pacjentów - częściowa odpowiedź na leczenie ruksolitynibem, umożliwiającą zmniejszenie immunosupresji; chorzy ci otrzymali wcześniej mniej linii leczenia (mediana 2, zakres 1-3); - 2 (12,5%) pacjentów – progresja choroby; - 9 pacjentów – stabilizacja choroby. <p style="text-align: center;">Żaden pacjent z zespołem nakładania się nie uzyskał odpowiedzi na terapię na ruksolitynibem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u 9 (60%) pacjentów wystąpiła poważna cytopenia (III-IV stopnia nasilenia), wymagająca modyfikacji dawkowania, a u 3 chorych przerwania leczenia; - u 8 (53%) pacjentów wystąpiła reaktywacja zakażenia cytomegalowirusem, w tym u 1 chorego ciężki nawrót zapalenia siatkówki wywołany cytomegalowirusem wraz z częściową utratą wzroku; wszyscy za wyjątkiem 2 chorych odpowiedzieli pozytywnie na terapię przeciwwirusową; - u 13 (86,6%) pacjentów wystąpiły infekcje spowodowane opornymi bakteriami, w szczególności układu oddechowego, u 1 chorego prawdopodobnie wystąpiła aspergiloza; - z powodu infekcji 6 pacjentów zmarło bez uzyskania odpowiedzi na ruksolitynib – 2 z powodu infekcji układu oddechowego a 4 z powodu szoku septycznego i neutropenii IV stopnia nasilenia; - w czasie obserwacji (mediana 9 miesięcy) żaden pacjent nie zmarł z powodu nawrotu choroby podstawowej. 	<p>Terapia ruksolitynibem może przynieść korzyści pacjentom z przewlekłą, steroidooporną GvHD, która może być wyższa w przypadku wczesnego podania. Stosowanie leku wiąże się z poważnymi działaniami toksycznymi i wysokim wskaźnikiem odstawiania, co sprawia, że prawidłowe podawanie jest trudne i wymaga ścisłego monitorowania, zwłaszcza w odniesieniu do infekcji wirusowych i bakteryjnych.</p>
Ferreira i wsp., 2021 [29], 2020 [30]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu w populacji pacjentów (N=35) z steroidooporną lub zależną od steroidów przewlekłą GvHD (cGvHD). Pacjenci mieli średnio 3 zajęte narządy (zakres: 1-7), przy czym większość (64%) cierpiała na umiarkowaną postać choroby. Mediana liczby poprzednich linii terapeutycznych wynosiła 2 (zakres: 1-6). cGvHD rozpoznano zgodnie z kryteriami <i>National Institutes of Health</i> (NIH). Steroidooporną i steroidozależną cGvHD zdefiniowano jako każdą chorobę, która nie</p>	<p>Ruksolitynib może być uznawany jako bezpieczna i skuteczna opcja leczenia opornej na leczenie steroidami przewlekłej GvHD.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>reagowała na wcześniejszą terapię immunosupresyjną steroidami w dawce $\geq 0,5$ mg/kg/dobę przez co najmniej 4 tygodnie lub nie było możliwe obniżenie dawki steroidów z dodatkowymi lekami immunosupresyjnymi lub bez nich.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedzi na leczenie oceniano po 1, 3, 6 i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem, a następnie co roku. Podzielono je na kategorie zgodnie z kryteriami NIH z 2014 roku jako odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) lub brak odpowiedzi (odpowiedź niezmieniona, mieszana lub progresja); - całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 89% po medianie 4 tygodni terapii (zakres: 1-25 tygodni), z 63% (N=22) pacjentami, którzy uzyskali PR i 26% (N=9) z CR. 4 pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie; - spośród 31 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź, przerwano podawanie steroidów u 25 (81%); u 6 (19%), możliwe było >50% zmniejszenie dawki. Dodatkowe leki stosowane na początku leczenia ruksolitynibem zostały odstawione u wszystkich pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, po medianie 8 tygodni (zakres: 3-32 tygodnie). U 3 pacjentów włączono dodatkowe terapie (steroid + metotreksat), zanim zaobserwowano wyraźną odpowiedź na ruksolitynib; pacjenci ci mieli późniejszą odpowiedź na terapię (w 12., 20. i 24. miesiącu), a dodatkowy lek został zawieszony po odnotowaniu obiektywnej odpowiedzi na ruksolitynib; - u 4 pacjentów, którzy nie zareagowali na ruksolitynib, wystąpiła ciężka i oporna na steroidy przewlekła GvHD, z medianą liczby zajętych 4 narządów (3 pacjentów z ciężkim zajęciem płuc) i medianą 5 linii leczenia przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem. Mediana czasu od wystąpienia przewlekłej GvHD do rozpoczęcia leczenia ruksolitynibem wyniosła 21 miesięcy; - wśród osób, które zareagowały na ruksolitynib, mediana liczby zajętych narządów wyniosła 3, mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2, a mediana czasu do wprowadzenia ruksolitynibu wyniosła 7 miesięcy. Mediana czasu trwania leczenia ruksolitynibem wyniosła 12 miesięcy (zakres: 2-51 miesięcy); - spośród 27 nadal żyjących pacjentów, 6 pacjentów (22%) otrzymywało ruksolitynib i pozostało w PR (n=5) lub CR (n=1), a 21 pacjentów (78%) przerwało leczenie: po osiągnięciu trwałej odpowiedzi (n=15), po zmianie na ibrutynib (n=2), z powodu toksyczności (n=2) lub z powodu niedostępności leku (n=2). Spośród 15 pacjentów, u których zawieszono ruksolitynib z powodu utrzymującej się odpowiedzi, 8 osiągnęło CR, a 7 osiągnęło PR; - wśród 19 pacjentów, u których odstawiono ruksolitynib z innych powodów niż brak odpowiedzi/progresja, nawrót GvHD wystąpił u 7 pacjentów, w okresie mediany 5 miesięcy (zakres: 1-9 miesięcy) po odstawieniu leku. Dodatkowe terapie u tych pacjentów obejmowały ibrutynib (2 pacjentów; brak odpowiedzi), metotreksat (3 pacjentów; PR u 2 i brak odpowiedzi u 1) oraz rytuksymab (2 pacjentów; obaj z PR). U 5 pacjentów ponownie włączono lek i we wszystkich przypadkach uzyskano nową obiektywną odpowiedź; - wskaźnik FFS zdefiniowano jako brak innych linii leczenia GvHD, śmiertelność bez nawrotu i nawrót choroby podczas leczenia ruksolitynibem. Wyniósł on 77,1% po 6 miesiącach, 68,6% po 12 miesiącach, 54% po 24 miesiącach i 51,4% po 36 miesiącach, przy medianie FFS wynoszącej 27 miesięcy. Przyczyny niepowodzenia obejmowały rozpoczęcie nowego leczenia systemowego (n=8), nawrót choroby podstawowej (n=2) i zgon (n=7); - przeżycie całkowite (OS), które oceniano od pierwszej dawki ruksolitynibu do ostatniej obserwacji lub zgonu w 43 miesiącu leczenia wynosiło 77% ale nie osiągnięto mediany; - nawrót choroby wystąpił u 2 pacjentów (6%), jednego z rozpoznaniem opornej na leczenie ostrej białaczki szpikowej ze złożonym kariotypem monosomalnym, a drugiego z ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia. <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odnotowano działania toksyczne w obszarze zaburzeń hematologicznych, które ustępowały po zmniejszeniu dawki. 11 pacjentów (31%) miało cytopenię, w tym neutropenię >3 stopnia – 5 pacjentów (14%), niedokrwistość >3 stopnia – 5 pacjentów (14%) i małopłytkowość >3 stopnia – 2 pacjentów (6%); - po zastosowaniu leczenia u 7 pacjentów (20%) stwierdzono infekcje bakteryjne, u 14 pacjentów (40%) co najmniej jedną infekcję wirusową. Stwierdzono 8 infekcji górnych dróg oddechowych, 6 przypadków reaktywacji cytomegalowirusa, 2 przypadki opryszczki pospolitej ze zmianami w jamie ustnej, 1 przypadek półpaśca i 1 przypadek krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego; 	

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowano cztery inwazyjne zakażenia grzybicze (11%), w tym 2 przypadki prawdopodobnej aspergilozy i 2 przypadki zapalenia płuc spowodowanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>. Nie zaobserwowano przypadków zachorowania na prątki ani kolonizacji; - trzech pacjentów zmarło z powodu ciężkiego przebiegu przewlekłej GvHD, 4 pacjentów zmarło z powodu powikłań infekcyjnych, a 1 pacjent zmarł z powodu choroby niedokrwiennej serca. 	
Linn i wsp., 2020 [33]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) u pacjentów z przewlekłym GvHD (N=43), który rozwinął się po alloHSCT. Mediana liczby zajętych narządów wynosiła 3 (zakres: 1-5) a liczba poprzednich linii leczenia wynosiła 5 (zakres: 3-9). 16 pacjentów było leczonych więcej niż jednym lekiem TKI. Łącznie oceniono 62 linie terapii TKI, w tym ruksolitynibem (N=16), ibrutynibem (N=13) i imatynibem (N=31). W celu oceny jednoczesnego wykorzystania GKS, notowano dawkowanie GKS przed rozpoczęciem terapii ruksolitynibem a następnie po 3., 6. i 12. miesiącach terapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) i korzyść kliniczną (CB) oceniano w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia. Odpowiedzi oceniano zgodnie z kryteriami NIH w ramach standardowej praktyki klinicznej. CB oceniano biorąc pod uwagę odpowiedź kliniczną oraz zmniejszenie dawki sterydów; - przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy 19 (31%), 20 (32%) i 17 (27%) pacjentów odpowiedziało na terapię TKI po 3., 6. i 12. miesiącach bez istotnej różnicy w ORR pomiędzy poszczególnymi TKI (p=0,126, 0,554, 0,721 w 3/6/12 miesiącu). CB osiągnięto u 47 (76%), 34 (55%) i 23 pacjentów (37%) w 3., 6. i 12. miesiącu bez istotnej różnicy w CB wśród TKI (p=0,187, 0,499, 0,750 w 3/ 6/12 miesiącu terapii); - dawka prednizonu (mg/kg/dobę) wynosiła 0,238±0,03 przed rozpoczęciem leczenia TKI, natomiast 0,177±0,03, 0,173±0,03 i 0,110±0,02 odpowiednio po 3., 6. i 12. miesiącach. Nie odnotowano różnicy w dawce sterydów wśród poszczególnych TKI w każdym punkcie czasowym. Jednak grupa leczona ibrutynibem zwykle wymagała wyższej dawki prednizonu niż pozostałe 2 grupy; - w odniesieniu do pacjentów leczonych TKI z powodu sklerotycznej GvHD (n=39) ORR wynosił 11 (28%), 15 (38%) i 13 (33%) przez 3., 6. i 12. miesięcy, podczas gdy CB odnotowano w 32 (82%), 25 (64%) i 16 pacjentów (41%) odpowiednio po 3., 6. i 12. miesiącach; - przeżycie wolne od niepowodzeń (FFS) po 12 miesiącach leczenia było wyższe w grupach leczonych imatynibem (71%) i ruksolitynibem (67%) niż w grupie leczonej ibrutynibem (46%); - wskaźnik całkowitego przeżycia (OS) po 12 miesiącach był podobny - 100% w grupie leczonej ruksolitynibem i ibrutynibem oraz 96% w grupie leczonej imatynibem. 	<p>Ruksolitynib wydaje się tak samo skuteczny jak imatynib w leczeniu sklerotycznej GvHD. Nie zaobserwowano różnicy w OS po 12 miesiącach; podczas gdy FFS wydaje się lepszy z ruksolitynibem i imatynibem niż ibrutynibem.</p>
Hari i wsp., 2020 [34]	
<p>Obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie, którego celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów, którzy otrzymywali ruksolitynib w leczeniu przewlekłej GvHD odpornej na steroidy, w ramach programu rozszerzonego dostępu (N=481). W momencie rozpoczęcia leczenia do zajętych narządów należała skóra (70,7%), oczy (59,3%), usta (55,7%), stawy (38,0%), płuca (34,9%), przewód pokarmowy (28,1%), wątroba (18,9%) i narządy płciowe (11%).</p> <p>Większość pacjentów (65,3%) otrzymywała wcześniej ≥2 terapie z powodu GvHD, w tym kortykosteroidy ogólnoustrojowe (54,9%), inhibitory kalcyneuryny (25,6%), sirolimus (20,8%), mykofenolan mofetylu (14,6%), ibrutynib (7,1%) i ruksolitynib (3,1%); 26,6% pacjentów otrzymywało miejscowo kortykosteroidy, a 12,3% inne leczenie miejscowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wskaźnik całkowitego przeżycia (OS, 95% CI) wynosił 88% (84-91) po 1 roku i 82% (74-88) po 2 latach. <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie działania niepożądane (SAE) oceniano zgodnie z <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03</i> od momentu wyrażenia zgody do 30 dni po zakończeniu leczenia. SAE zgłoszono u 33,7% pacjentów. Najczęstszymi SAE była posocznica (n=8, 3,7%), gorączka (n=9, 	<p>Ciężkie działania niepożądane (SAE) zostały zgłoszone u jednej trzeciej pacjentów, w tym 7% z SAE związanych z ruksolitynibem. 10% pacjentów miało śmiertelne SAE, głównie z powodu powikłań infekcyjnych GvHD. Nie zgłoszono żadnych nowych ani nieoczekiwanych SAE.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>1,9%), duszność (n=8, 1,7%), niewydolność oddechowa (n=8, 1,7%), ostre uszkodzenie nerek (n=7, 1,5%), nieprawidłowy rozwój (n=7, 1,5%), grypa (n=7, 1,5%), biegunka (n=6, 1,2%), upadek (n=6, 1,2%), zatorowość płucna (n=6, 1,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (n=6, 1,2%);</p> <ul style="list-style-type: none"> - zgłoszono SAE związane z cytopenią (n=2, 0,4%) i zakażeniami grzybiczymi (n=1, 0,2%). Odnotowano u 1,7% pacjentów wystąpienie nowotworu; - 46 pacjentów (9,6%) miało śmiertelne SAE, najczęściej związane z infekcją (n=13, 28,3%). 7,5% pacjentów miało SAE uznane za powiązane z ruksolitynibem; - głównymi przyczynami przerwania leczenia były zgon (7,1%), progresja GvHD (5,4%), nawrót nowotworu (3,5%) i zdarzenia niepożądane (2,5%), - mediana (zakres) czasu do pierwszego SAE od inicjacji ruksolitynibu wyniosła 77,0 (zakres 1-693) dni. 	
Schroeder i wsp. 2022 [35]-[36]	
<p>Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, stanowiące program rozszerzonego dostępu do ruksolitynibu. Do programu kwalifikowano pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą (N=60) lub przewlekłą GvHD (549), sterydooporną. Po dopuszczeniu do obrotu ruksolitynibu w leczeniu aGvHD część programu obejmująca tę subpopulację została wstrzymana. Dawkowanie ruksolitynibu było uzależnione od postaci choroby: w aGvHD zakładano rozpoczęcie dawkowania od 5 mg/2x dobę; w praktyce 78,3% otrzymało taką dawkę początkową, natomiast zaledwie 3,3% dawkę 10 mg/2x dobę, która jest rekomendowana przez EMA. W momencie przyjęcia ostatniej dawki 60% pacjentów stosowało ruksolitynib 5 mg/2x dobę, a 30% w dawce 10 mg/2x dobę. <u>Z uwagi na niezgodność początkowego dawkowania ruksolitynibu z dawkowaniem rekomendowanym przez EMA u zdecydowanej większości pacjentów, dane dla tej subpopulacji pominięto w Analizie klinicznej.</u></p> <p>W przypadku cGvHD początkową dawką było 10 mg/2x dobę; dawkę można było dostosowywać w zależności od toksyczności czy uzyskanej odpowiedzi na leczenie, co jest zgodne z ChPL Jakavi®. W praktyce niemal połowa pacjentów rozpoczęła terapię ruksolitynibu od 10 mg/2x dobę (47%), a 48,1% od 5 mg/2x dobę. Niemniej jednak w momencie przyjęcia ostatniej dawki, u 55% chorych było to 10 mg/2x dobę.</p> <p><i>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) kodowano zgodnie z Medical Dictionary for Regulatory Activities v22.0, a stopień nasilenia zgodnie z National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03. Ciężkie zdarzenie niepożądane definiowano jako spełniające co najmniej jedno z poniższych kryteriów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - zakończone zgonem lub zagrażające życiu; - wymagające hospitalizacji stacjonarnej lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji (chyba że hospitalizacja była wynikiem rutynowego leczenia lub monitorowania wskazania do badania nie związanego z pogorszeniem stanu; planowy zabieg chirurgiczny lub zaplanowane leczenie wcześniej istniejącego stanu, który nie był związany ze wskazaniem w programie i nie uległ pogorszeniu od czasu podpisania formularza świadomej zgody; leczenie lub leczenie ambulatoryjne w nagłych wypadkach w przypadku zdarzenia niespełniającego żadnej z definicji SAE i nieskutkującego przyjęciem do szpitala; lub z jakichkolwiek względów społecznych i opieki wytchnienia, w przypadku braku pogorszenia stanu ogólnego pacjenta); - powodujące trwałą lub znaczną niepełnosprawność, niezdolność lub istotne zakłócenie zdolności pacjenta do wykonywania normalnych funkcji życiowych; - stanowiące wrodzoną anomalie lub wadę wrodzoną; - uznane za ważne zdarzenie medyczne lub zdarzenie o znaczeniu medycznym, które mogło narazić pacjenta na niebezpieczeństwo lub wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej w celu zapobieżenia jednemu z wymienionych powyżej wyników. <p>Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego oszacowano metodą Kaplana-Meiera.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność:</u></p> <p>Spośród pacjentów z cGvHD, w momencie zakończenia zbierania danych 206 chorych (37,5%) przerwało leczenie. Do najczęstszych przyczyn przerwania należał: zgon (8,2%), progresja GvHD (4,9%), nawrót choroby nowotworowej (3,8%) czy zdarzenia niepożądane (3,6%). Mediana czasu leczenia wyniosła 712 dni.</p> <p style="text-align: center;">Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta (95% CI: 1001 dni; nie osiągnięte).</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo:</u></p>	<p>Ogólnie rzecz biorąc, dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane w trakcie programu rozszerzonego dostępu, wskazują na tolerancję ruksolitynibu u pacjentów z GvHD oporną na GKS.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski																																																				
<p>Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 33,9% pacjentów z cGvHD; a do najczęściej raportowanych należało zapalenie płuc, posocznica i infekcje płuc. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii ruksolitynibem do pierwszego SAE wynosiła 80,0 dni (zakres: 1-1014). Ogółem u 20,0% pacjentów zaraportowano infekcyjne SAE, a u 7,7% pacjentów SAE określona jako związane z zastosowaniem ruksolitynibu. U 0,4% pacjentów odnotowano SAE w postaci infekcji cytomegalowirusem a u 0,2% wiremnię.</p> <p>U 11,1% pacjentów SAE były przyczyną zgonu, głównie z związane z infekcjami. Zgon 1,5% pacjentów był przypuszczalnie związany z SAE w wyniku zastosowania ruksolitynibu.</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące występowania poszczególnych SAE przedstawiono w poniższej tabeli.</p>																																																					
<p>Tabela 63. Profil bezpieczeństwa ruksolitynibu w leczeniu przewlekłej GvHD – ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) [35].</p>																																																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="188 571 1415 619">Ciężkie zdarzenie niepożądane</th> <th data-bbox="1415 571 1693 619">N=549, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="188 619 1415 651">Jakiegokolwiek SAE^a</td><td data-bbox="1415 619 1693 651">33,9%</td></tr> <tr><td data-bbox="188 651 1415 683"> Zapalenie płuc</td><td data-bbox="1415 651 1693 683">27 (4,9%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 683 1415 715"> Posocznica</td><td data-bbox="1415 683 1693 715">21 (3,8%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 715 1415 746"> Infekcja płuc</td><td data-bbox="1415 715 1693 746">19 (3,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 746 1415 778"> Niewydolność oddechowa</td><td data-bbox="1415 746 1693 778">10 (3,8%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 778 1415 810"> Duszność</td><td data-bbox="1415 778 1693 810">9 (1,6%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 810 1415 842"> Ostra niewydolność nerek</td><td data-bbox="1415 810 1693 842">8 (1,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 842 1415 874"> Zatorowość płucna</td><td data-bbox="1415 842 1693 874">8 (1,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 874 1415 906"> Gorączka</td><td data-bbox="1415 874 1693 906">8 (1,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 906 1415 938"> Grypa</td><td data-bbox="1415 906 1693 938">7 (1,3%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 938 1415 970"> Przewlekła GvHD</td><td data-bbox="1415 938 1693 970">6 (1,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 970 1415 1002"> Biegunka</td><td data-bbox="1415 970 1693 1002">6 (1,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1002 1415 1034"> Infekcja górnych dróg oddechowych</td><td data-bbox="1415 1002 1693 1034">6 (1,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1034 1415 1066">Jakiegokolwiek infekcyjne SAE^b</td><td data-bbox="1415 1034 1693 1066">110 (20,0%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1066 1415 1098"> Zapalenie płuc</td><td data-bbox="1415 1066 1693 1098">27 (4,9%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1098 1415 1129"> Posocznica</td><td data-bbox="1415 1098 1693 1129">21 (3,8%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1129 1415 1161"> Infekcja płuc</td><td data-bbox="1415 1129 1693 1161">19 (3,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1161 1415 1193"> Grypa</td><td data-bbox="1415 1161 1693 1193">7 (1,3%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1193 1415 1225"> Infekcja górnych dróg oddechowych</td><td data-bbox="1415 1193 1693 1225">6 (1,1%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1225 1415 1257"> Infekcja wirusem syncytium nabłonka oddechowego</td><td data-bbox="1415 1225 1693 1257">5 (0,9%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1257 1415 1289"> Zapalenie tkanki łącznej</td><td data-bbox="1415 1257 1693 1289">4 (0,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1289 1415 1321"> Infekcja dróg moczowych</td><td data-bbox="1415 1289 1693 1321">4 (0,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1321 1415 1353"> Zapalenie oskrzeli</td><td data-bbox="1415 1321 1693 1353">3 (0,5%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1353 1415 1385">Jakiegokolwiek SAE związane z leczeniem^c</td><td data-bbox="1415 1353 1693 1385">42 (7,7%)</td></tr> <tr><td data-bbox="188 1385 1415 1417"> Zapalenie płuc</td><td data-bbox="1415 1385 1693 1417">15 (2,7%)</td></tr> </tbody> </table>	Ciężkie zdarzenie niepożądane	N=549, n (%)	Jakiegokolwiek SAE^a	33,9%	Zapalenie płuc	27 (4,9%)	Posocznica	21 (3,8%)	Infekcja płuc	19 (3,5%)	Niewydolność oddechowa	10 (3,8%)	Duszność	9 (1,6%)	Ostra niewydolność nerek	8 (1,5%)	Zatorowość płucna	8 (1,5%)	Gorączka	8 (1,5%)	Grypa	7 (1,3%)	Przewlekła GvHD	6 (1,1%)	Biegunka	6 (1,1%)	Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (1,1%)	Jakiegokolwiek infekcyjne SAE^b	110 (20,0%)	Zapalenie płuc	27 (4,9%)	Posocznica	21 (3,8%)	Infekcja płuc	19 (3,5%)	Grypa	7 (1,3%)	Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (1,1%)	Infekcja wirusem syncytium nabłonka oddechowego	5 (0,9%)	Zapalenie tkanki łącznej	4 (0,7%)	Infekcja dróg moczowych	4 (0,7%)	Zapalenie oskrzeli	3 (0,5%)	Jakiegokolwiek SAE związane z leczeniem^c	42 (7,7%)	Zapalenie płuc	15 (2,7%)	
Ciężkie zdarzenie niepożądane	N=549, n (%)																																																				
Jakiegokolwiek SAE^a	33,9%																																																				
Zapalenie płuc	27 (4,9%)																																																				
Posocznica	21 (3,8%)																																																				
Infekcja płuc	19 (3,5%)																																																				
Niewydolność oddechowa	10 (3,8%)																																																				
Duszność	9 (1,6%)																																																				
Ostra niewydolność nerek	8 (1,5%)																																																				
Zatorowość płucna	8 (1,5%)																																																				
Gorączka	8 (1,5%)																																																				
Grypa	7 (1,3%)																																																				
Przewlekła GvHD	6 (1,1%)																																																				
Biegunka	6 (1,1%)																																																				
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (1,1%)																																																				
Jakiegokolwiek infekcyjne SAE^b	110 (20,0%)																																																				
Zapalenie płuc	27 (4,9%)																																																				
Posocznica	21 (3,8%)																																																				
Infekcja płuc	19 (3,5%)																																																				
Grypa	7 (1,3%)																																																				
Infekcja górnych dróg oddechowych	6 (1,1%)																																																				
Infekcja wirusem syncytium nabłonka oddechowego	5 (0,9%)																																																				
Zapalenie tkanki łącznej	4 (0,7%)																																																				
Infekcja dróg moczowych	4 (0,7%)																																																				
Zapalenie oskrzeli	3 (0,5%)																																																				
Jakiegokolwiek SAE związane z leczeniem^c	42 (7,7%)																																																				
Zapalenie płuc	15 (2,7%)																																																				

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>		Wnioski
Infekcja płuc	3 (0,5%)	
Posocznica	3 (0,5%)	
Gorączka neutropeniczna	2 (0,4%)	
Infekcja wirusem syncytium nabłonka oddechowego	2 (0,4%)	
Zaburzenia oddychania	2 (0,4%)	
Niewydolność oddechowa	2 (0,4%)	
Rak kolczystokomórkowy	2 (0,4%)	
a) Przedstawiono SAE zgłaszane u >1,0% całkowitej populacji pacjentów. b) Przedstawiono SAE związane z infekcjami zgłoszone u > 2 pacjentów. c) Przedstawiono SAE związane z leczeniem zgłoszone u > 1 pacjenta.		
Abedin i wsp. 2019 [37]		
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów po alloHSCT (N=35, w tym 24 z przewlekłą GvHD), u których rozwinęła się oporna na steroidy przewlekła postać GvHD. Postać przewlekłą GvHD określano zgodnie z uzgodnionymi kryteriami <i>National Institutes of Health</i> (NIH), jako postać, podczas której pacjenci z klasycznym przewlekłym GvHD wykazywali brak odpowiedzi na terapię prednizonem w dawce co najmniej 0,5 mg/kg/dobę po 4 tygodniach. 16 pacjentów miało umiarkowaną przewlekłą postać GvHD, a 8 miało ciężką przewlekłą postać GvHD. Zajęcie narządów obejmowało skórę u 16 pacjentów, jamę ustną u 9 pacjentów, wątrobę u 4 pacjentów, oczy u 4 pacjentów, płuca u 4 pacjentów, przewód pokarmowy u 3 pacjentów i polineuropatię, jako objaw przewlekłej GvHD, u 1 pacjenta. Mediana 2 wcześniejszych terapii (zakres: 1-5) została podana przed leczeniem ruksolitynibem.</p> <p>Poniżej opisano jedynie wyniki w subpopulacji z przewlekłą GvHD (N=24), ponieważ w subpopulacji z ostrą GvHD stosowano nieodpowiednie dawkowanie ruksolitynibu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p style="text-align: center;">- odpowiedź oceniano w oparciu o kryteria NIH z 2005 r.;</p> <ul style="list-style-type: none"> - po 28 dniach 63% pacjentów (n=15) wykazało odpowiedź na terapię. Ogólną odpowiedź zaobserwowano u 83% pacjentów (n=20), przy czym 3 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź (CR) na leczenie, a 17 pacjentów uzyskało poprawę w co najmniej 1 punkt w ocenie narządowej; - większość pacjentów z przewlekłym skórny GvHD odpowiedziała na leczenie, ale wszyscy 4 niereagujący na leczenie spośród pacjentów mieli ciężką twardzinową skórny GvHD; - spośród 4 pacjentów z objawami zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików, 1 pacjent wykazał stabilizację czynności płuc, a 1 pacjent wykazał poprawę wyników testów czynności płuc; - ruksolitynib wydawał się być dobrze tolerowany, a pacjenci z oporną na sterydy przewlekłą GvHD pozostawali na terapii przez średnio 166 dni (zakres: 60-932). Odpowiedzi wydawały się być trwałe; wśród odpowiadających (n=20) tylko 2 pacjentów wymagało dodatkowego leczenia po rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem; - wśród pacjentów leczonych na przewlekłą GvHD szacowany 6-miesięczny czas przeżycia bez niepowodzeń wyniósł 88% (95% przedział ufności, 75% do 100%). <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jeden odpowiadający pacjent przerwał leczenie z powodu utrzymującej się neutropenii; - zaobserwowano toksyczność hematologiczną, objawiającą się cytopenią u 17% pacjentów. Odnotowano 1 przypadek trombocytopenii II stopnia i 1 przypadek niedokrwistości II stopnia; - u 21% pacjentów (n=5) wykryto infekcje, u 3 z tych pacjentów podczas leczenia rozwinęły się liczne infekcje. Najczęstszym zakażeniem było zakażenie bakteryjne. U 2 pacjentów (8%) rozwinęło się bakteryjne zapalenie płuc. U 1 pacjenta (4%) rozwinęło się zakażenie <i>S. aureus</i>. U 1 pacjenta (4%) doszło do 		<p>Potwierdzono rolę ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD), ale wykazano konieczność uważnego monitorowania infekcji u pacjentów rozpoczynających leczenie ruksolitynibem.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>zakażenia dróg moczowych przez <i>E. coli</i>. Zdarzenia wirusowe wykryto u 3 pacjentów. U 1 pacjenta (4%) doszło do reaktywacji cytomegalowirusa bez zajęcia narządów. U 1 pacjenta (4%) rozwinął się wirus opryszczki pospolitej typu 1 z owrzodzeniami jamy ustnej. U 1 pacjenta (4%) rozwinęła się infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych. Ostatecznie u 1 pacjenta rozpoznano zakażenie kropidlakiem płucnym.</p>	
White i wsp., 2021 [22]; 2020 [23]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów po alloHSCT (N=115), intensywnie leczonych z powodu sterydoopornej przewlekłej GvHD. Łącznie 115 pacjentów miało umiarkowaną (44/115, 38,3%) do ciężkiej (69/115, 60%) postać przewlekłej GvHD, z wyjątkiem dwóch, którzy mieli łagodny stopień przewlekłej GvHD z cechami wysokiego ryzyka (2/115, 1,7%). Zajętymi narządami była skóra (75,7%), usta (51,3%), oczy (42,6%), przewód pokarmowy (19%), wątroba (39,1%), płuca (31,3%) i układ mięśniowo-szkieletowy (38,3%). Mediana liczby zajętych narządów wyniosła 3 (zakres: 1-7). 96 pacjentów (84,2%) otrzymywało ruksolitynib jako 4. lub dalszą linię leczenia przewlekłej GvHD, podczas gdy mediana liczby poprzednich linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 1-9). Spośród 108 pacjentów z HCT-CI przed alloHSCT, 29 (26,9%) miało wynik HCT-CI 3 lub wyższy, a 79 (73,1%) miało wynik HCT-CI 0-2.</p> <p>Poniżej przedstawiono dane z referencji [22], zawierającej nowsze dane dla 115 pacjentów, w tym 47 opisanych w referencji [23].</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR i CB (korzyść kliniczna) zostały ocenione w 3., 6. i 12. miesiącu leczenia, zgodnie z kryteriami <i>National Institutes of Health</i> (NIH) w ramach standardowej praktyki klinicznej. CB oceniano biorąc pod uwagę odpowiedź kliniczną oraz zmniejszenie dawki sterydów. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako oporność wymagająca zmiany leczenia, śmiertelność bez nawrotu (NRM), nawrót i nietolerancję leczenia; - przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 12 miesięcy, ORR osiągnięto u 46,8%, 61,8% i 62,3% odpowiednio po 3., 6. i 12. miesiącach leczenia. ORR w zakresie 48,1-64,5% po 6 miesiącach leczenia obserwowano we wszystkich zajętych narządach. Nie stwierdzono różnic w ORR między pacjentami cierpiącymi na sterydooporną przewlekłą GvHD a sterydozależną przewlekłą GvHD ani w przypadku wcześniejszego leczenia lekiem TKI; - ORR w przewlekłej GvHD o ciężkim stopniu nasilenia wynosił 46,8% po 6 miesiącach leczenia w porównaniu z pacjentami z przewlekłą GvHD o umiarkowanym/łagodnym nasileniu wynoszącym 81,1% (p=0,001); - w ciągu 12 miesięcy ponad połowa pacjentów (63,8%) mogła zmniejszyć dawki prednizonu poniżej 0,1 mg/kg/dobę, podczas gdy odsetek pacjentów przyjmujących dawkę prednizonu poniżej 0,1 mg/kg/dobę wynosił 14,83%, 33,6%, 47,6% i 63,8% odpowiednio w 0, 3, 6 i 12 miesiącu leczenia; <ul style="list-style-type: none"> - OS po 1 roku wyniósł 83,3% (74,4-89,4%); - wskaźnik FFS w całej populacji wynosił 64,6% (zakres: 54,1-73,2), a wskaźnik OS - 83,3% (zakres: 74,4-89,4%) po 12 miesiącach leczenia. W przypadku FFS zidentyfikowano dwa czynniki ryzyka: <ol style="list-style-type: none"> 1) ciężkie cGvHD na początku stosowania ruksolitynibu (p=0,008, HR=2,496 [zakres: 1,229-5,072]); 2) współwystępowanie HCT-CI 3 lub wyższe (p=0,001, HR=2,802 [zakres: 1,493- 5,259]). Po wygenerowaniu modelu oceny ryzyka stratyfikowano pacjentów zgodnie z FFS po 12 miesiącach (p=0,0001): 85,8% w wyniku 0 (n=32); 58,7% w wyniku 1 (n=57); oraz 36,8% w wyniku 2 (n=19). <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odnotowano łącznie 39 niepowodzeń leczenia (33,4%), w tym oporność wymagająca zmiany na inną terapię (n=17), NRM (n=14), nawrót choroby pierwotnej (n=3) i nietolerancję (n=5). 	<p>Ruksolitynib jest realną opcją leczenia GvHD, nawet dla pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni z powodu przewlekłej GvHD lub nie powiodło się poprzednie leczenie z zastosowaniem TKI.</p>
Wang i wsp., 2021 [38]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe, jednoramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności i toksyczności leczenia ruksolitynibem pacjentów, którzy przeszli alloHSCT i rozwinęli sterydooporną przewlekłą GvHD (N=70). Rozpoznanie sterydoopornej przewlekłej GvHD następowało zgodnie z kryteriami NIH z 2014 roku. 23 pacjentów (32,9%) miało łagodną postać przewlekłej GvHD, 38 (54,3%) umiarkowaną postać przewlekłej GvHD, a 9 (12,8%) ciężką postać przewlekłej GvHD. Najczęściej zajęty narządem była skóra, która była zajęta u 28 (40,0%) pacjentów i dawała największy odsetek ciężkich objawów (11/28, 39,3%). Zajęcie płuc, wątroby i jelit występowały rzadziej niż zajęcie skóry, a ciężkie objawy występowały odpowiednio u 27,3%</p>	<p>Ruksolitynib jest potencjalnie bezpiecznym i skutecznym sposobem leczenia</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>(6/22), 32,0% (8/25) i 30,0% (6/20) pacjentów. Zajęcie oka wystąpiło tylko u 9 pacjentów i oceniono je jako łagodne lub umiarkowane, bardzo rzadko obserwowano zajęcie nerek i stawów. W przypadku pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano ostrą postać GvHD, 14,3% (6/42) zostało zaklasyfikowanych do ciężkiej postaci przewlekłej GvHD, podczas gdy odsetek pacjentów, u których nie wystąpiła ostra postać GvHD, wyniósł tylko 10,7% (3/28).</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR, CR, PR zdefiniowano zgodnie z konsensusem NIH z 2014 roku; - po 24 tygodniach ORR wobec terapii ruksolitynibem u pacjentów z sterydooporną przewlekłą GvHD wyniósł 74,3% (52/70), w tym 34 pacjentów z CR (48,6%) i 18 z PR (25,7%); - z wyjątkiem przypadków przewlekłej GvHD nerek i stawów, których było zbyt mało do analizy, jama ustna była narządem z najlepszą odpowiedzią przy 83,3% ORR, a skóra była narządem, w obrębie którego osiągnięto najwyższy wskaźnik CR wynoszący 60,7%. ORR u pacjentów z przewlekłą GvHD wątroby był najniższy i wyniósł tylko 64,0%; - pacjenci z ciężką przewlekłą GvHD wykazywali gorszy ORR niż pacjenci z łagodną przewlekłą GvHD (44,4% vs 82,6%, p=0,034) lub umiarkowaną przewlekłą GvHD (44,4% w porównaniu z 76,3%, p=0,063); - po 24 tygodniach leczenia ponownie oceniono ciężkość przewlekłej GvHD u każdego pacjenta i odkryto znaczne obniżenie stopnia przewlekłej GvHD na początku i po 24 tygodniach leczenia w większości narządów. Mediana czasu do osiągnięcia remisji przez pacjentów z przewlekłą GvHD wątroby była dłuższa niż u innych pacjentów (125 dni vs 49 dni, p=0,019); - po 4 tygodniach leczenia ruksolitynibem 16 pacjentów przerwało leczenie sterydami, a 8 pacjentów było w stanie zmniejszyć dawki sterydów ze względu na poprawę objawów; <ul style="list-style-type: none"> - 24 tygodnie po leczeniu ruksolitynibem 38 pacjentów było w stanie ostatecznie przerwać leczenie steroidami, a 14 pacjentów było nadal leczonych steroidami z medianą dawki 1 mg/kg/d (zakres: 0,5-2). Wśród tych 14 pacjentów 9 pacjentów nie wykazało odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem, a 5 pacjentów było steroidozależnych; - liczba limfocytów CD4 wzrosła po leczeniu z 18,20% do 23,22%. Liczba regulatorowych limfocytów T, jak i komórek NK, zmniejszyła się o około połowę po leczeniu ruksolitynibem; <ul style="list-style-type: none"> - odsetek całkowitej liczby komórek B wśród limfocytów prawie potroił się z 3,69% do 11,16%; - zaobserwowano znaczny wzrost poziomu IL-10 z 3,02 pg/ml do 5,04 pg/ml. Ponadto wykazano obniżone poziomy supresji rakotwórczości 2 (ST2), definitywnego predyktora ostrej postaci GvHD, zmniejszyły się o ponad 66% z 229,90 ng/ml do 72,65 ng/ml po leczeniu ruksolitynibem; - pacjenci ze skórnym przewlekłym GvHD wykazali znaczny spadek poziomu IL-6 i wzrost poziomu IL-10 po leczeniu ruksolitynibem. Jednak nie zaobserwowano znaczących różnic wśród pacjentów z przewlekłym GvHD wątroby, płuc i jelit; - szacowany roczny wskaźnik przeżycia całej grupy wyniósł 66,0% (54,4–77,6%, 95% CI). FFS w badaniu po roku wyniosło 60,4% (48,2–72,6%, 95% CI). W rocznej obserwacji szacowany wskaźnik przeżycia pacjentów z łagodną i umiarkowaną przewlekłą GvHD wyniósł 69,6% (57,4–81,8%, 95% CI) i był istotnie (p=0,002) wyższy niż u pacjentów z ciężką przewlekłą GvHD (31,3%, 0,0– 66,2%, 95% CI). Pacjenci, którzy osiągnęli CR i PR, osiągnęli lepsze wyniki przeżycia (84,5%, 73,9–95,1%, 95% CI) niż ci, którzy nie wykazali odpowiedzi podczas leczenia ruksolitynibem (16,7%, 0–34,3%, 95% CI, p<0,001); - nawrót przewlekłej GvHD wystąpił u sześciu pacjentów po zmniejszeniu dawki ruksolitynibu lub przerwaniu leczenia, z czego 3 pacjentów odpowiedziało na wznowienie leczenia ruksolitynibem i osiągnęło odpowiedź później, podczas gdy pozostali zmarli z powodu progresji przewlekłej GvHD. <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersja 4.03; - cytopenia była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym występującym po leczeniu ruksolitynibem (36/70, 51,4%). Najczęstszą postacią była niedokrwistość, a drugą najczęstszą postacią była małopłytkowość. Jednak ciężką małopłytkowość (stopień III lub IV) zaobserwowano u 15 z 28 pacjentów, podczas gdy ciężką niedokrwistość (stopień III lub IV) zaobserwowano tylko u 8 z 29 pacjentów; 	<p>sterydoopornej przewlekłej GvHD.</p>

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>- reaktywacja wirusa cytomegalii (CMV) wystąpiła u 8 pacjentów, natomiast wirus Epsteina-Barra (EBV) i zakażenia wirusem opryszczki wystąpiły u 2 pacjentów;</p> <p>- dwudziestu pięciu pacjentów zmarło do ostatniego dnia obserwacji. Około połowa zgonów była związana z progresją choroby (11/25). Inne obejmowały niekontrolowaną ciężką przewlekłą GvHD (4/25), mikroangiopatię zakrzepową (4/25) oraz powikłane zakażenia lub zespół dysfunkcji wielonarządowej (4/25);</p> <p>- skumulowana częstość występowania NRM podczas rocznej obserwacji wyniosła 20,0% (0,0-31,8%, 95% CI). W przypadku pacjentów z łagodną i umiarkowaną przewlekłą GvHD roczny NRM wyniósł tylko 16,7% (6,7-26,7%, 95% CI). Jednak dla pacjentów z ciężką postacią przewlekłą GvHD, NRM w rocznym okresie obserwacji wynosił do 62,5% (22,7-100,0%, 95% CI).</p>	

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; aGvHD – ostra choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; cGvHD – przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; PR - odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; FFS – przeżycie wolne od niepowodzeń; OS – przeżycie całkowite; NR – brak odpowiedzi na leczenie; NIH – National Institutes of Health; ORR – całkowity wskaźnik odpowiedzi; CB – korzyść kliniczna; NRM – śmiertelność bez nawrotu; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej; HTC-Cl - wskaźnik współwystępowania przeszczepu komórek krwiotwórczych; CMV – wirus cytomegalii; EBV – wirus Epsteina-Barra; IL-6 – interleukina 6; IL-10 – interleukina 10; ST2 – poziom supresji rakotwórczej, NK – komórki natural kiler.

Tabela 64. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD).

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Assouan i wsp., 2018 [21]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z oporną na sterydy GvHD, którzy przeszli alloHSCT (N=10). Ogółem 8 pacjentów (80%) cierpiało na ostrą postać GvHD. Sterydooporność zdefiniowano na podstawie progresji choroby po 3 dniach, ze stabilizacją po 7 dniach i niepełną odpowiedzią na 2 mg/kg/dzień metyloprednizolonu po 14 dniach. Ostrą GvHD klasyfikowano zgodnie z systemem Glucksberga. Zajętymi narządami była skóra (N=6, 60%), przewód pokarmowy (N=7, 70%) i wątroba (N=6, 60%). 2 pacjentów (20%) cierpiało na zespół nakładania się, który został zdefiniowany jako współistnienie cech przewlekłej GvHD i ostrej GvHD, zgodnie z kryteriami NIH.</p> <p>Odpowiedź całkowitą (CR) zdefiniowano jako całkowite ustąpienie wszystkich oznak i objawów GvHD we wszystkich narządach. Odpowiedź częściową (PR) zdefiniowano jako poprawę (o co najmniej jeden stopień wg Glucksberga) w jednym lub kilku narządach i jednoczesny brak progresji w innych narządach.</p> <p>Infekcyjne zdarzenia niepożądane i toksyczność hematologiczną oceniano zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, wersją 3.0.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>- 70% pacjentów (n=7) (5/8 z ostrą postacią GvHD i 2/2 pacjentów z zespołem nakładania się) odpowiedziało na leczenie po medianie czasu wynoszącej 31 dni (zakres: 11-56). Odnotowano pięć całkowitych (CR) i dwie częściowe odpowiedzi (PR). W przypadku 5 osób z odpowiedzią możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów do dawki poniżej 0,3 mg/kg/dobę po medianie 55,5 dni (zakres: 47-77) oraz odstawienie kortykosteroidów po medianie 92 dni (zakres: 71-102);</p> <p>- dla 3 pacjentów (30%) leczenie zakończyło się niepowodzeniem;</p> <p>- odnotowano jeden przypadek nawrotu ostrej białaczki podczas leczenia skojarzonego ruksolitynibem i antagonistą receptora anty-IL2;</p> <p>- przy medianie obserwacji wynoszącej 134 dni mediana przeżycia całkowitego w badaniu nie zostało osiągnięta.</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p>	<p>Standardowe leczenie nie jest dostępne dla ostrej i przewlekłej postaci GvHD. Ruksolitynib jest obiecującą terapią celowaną, z zachęcającymi wynikami: 70% pacjentów w danym badaniu zareagowało na lek po około miesiącu.</p>

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<ul style="list-style-type: none"> - u 9 pacjentów (90%) odnotowano zakażenia III-IV stopnia nasilenia przy wysokiej dawce kortykosteroidów. U 3 pacjentów infekcja wystąpiła 3 i więcej razy. Zmniejszenie dawki do poziomu poniżej 0,3 mg/kg/dobę wiązało się ze zmniejszeniem częstości występowania zakażeń stopnia nasilenia III lub wyższego; - najczęstszą postacią cytopenii było zmniejszenie liczby płytek krwi. Małopłytkowość stopnia 3. lub 4. obserwowano u 7 z 10 pacjentów (70%), podczas gdy ciężką neutropenię i niedokrwistość zgłoszono w czterech przypadkach (40%); - odnotowano dwa zgony z powodu wstrząsu septycznego. 	

Tabela 65. Analiza wyników i wniosków z dodatkowych badań dedykowanych zastosowaniu ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z ostrą i przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi – populacja mieszana.

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
Gomez i wsp., 2020 [25], 2017 [26]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów (N=79) po alloHSCT, u których rozwinęła się ostra (N=23) lub przewlekła (N=56), steroidooporna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Wśród badanych było 7 pacjentów pediatrycznych (<14 lat).</p> <p>Ciężkość choroby oceniano zgodnie z kryteriami <i>International Bone Marrow Transplant Registry</i> dla ostrej postaci GvHD (aGvHD) oraz zgodnie z międzynarodowym konsensem <i>National Institutes of Health</i> (NIH) dla przewlekłej postaci GvHD (cGvHD).</p> <p>Spośród analizowanych chorych u 23 rozwinęła się oporna na leczenie ostra postać GvHD stopnia II-IV, a mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 1-5). U 56 pacjentów rozwinęła się przewlekła postać choroby GvHD o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a mediana poprzednich linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 1-10). Leczenie pierwszego rzutu choroby opierało się na stosowaniu dużych dawek kortykosteroidów.</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnoekstowej do badania [5].</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p style="text-align: center;"><u>Dla ostrej GvHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u 16 pacjentów (69,5%, 16/23) odnotowano całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) po medianie dwóch tygodniach leczenia (zakres: 0,5-4 tygodnie) a 5 pacjentów (21,7%, 5/23) osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR), zastosowanie ruksolitynibu pozwoliło na zmniejszenie dawki sterydów u 17/23 chorych (73,7%); - całkowite przeżycie (OS) wyniosło 47% (CI: 23–67%) po 6 miesiącach dla pacjentów z ostrą GvHD (62% vs 28% u pacjentów z odpowiedzią vs nieodpowiadających); <p style="text-align: center;"><u>Dla przewlekłej GvHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ocenę odpowiedzi przeprowadzono zgodnie z kryteriami NIH dla postaci przewlekłej choroby; - 32 pacjentów (57,1%, 32/56) odnotowano ORR a 2 pacjentów (3,5%, 2/56) uzyskało CR po medianie 4 tygodni leczenia (zakres: 1-24 tygodnie); - ORR u pacjentów ze zmianami miażdżycowymi wyniósł 56%, z zajęciem płuc 61,5%, a z zajęciem jelit 56,3%. OS dla całej subpopulacji wyniosło 81%. Natomiast OS po 1 roku u osób z odpowiedzią i nieodpowiadających wyniosło odpowiednio 83% w porównaniu z 76% (CI: 63–89%). Zastosowanie ruksolitynibu pozwoliło na zmniejszenie dawki sterydów u 32/56 chorych (59,2%). 	<p>Ruksolitynib jest skuteczną i bezpieczną opcją leczenia GvHD, z ORR wynoszącym odpowiednio 69,5% i 57,1% w przypadku odpornej na leczenie ostrej i przewlekłej GvHD u pacjentów wcześniej intensywnie leczonych.</p>
Tabela 66. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej ruksolitynibu stosowanego w populacji pacjentów z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD [5].	

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>			Wnioski
Ostra GvHD (n=23)	ORR	CR	
Ogólna odpowiedź	16/23 (69,5%)	5/23 (21,7%)	
Odsetek odpowiedzi w klasach III-IV	14/20 (70%)	5/20 (25%)	
RR względem zajętych organów: - skóra; - jelito; - wątroba.	- 11/16 (58,8%), - 14/21 (66,7%), - 13 września (69,2%)	- 3/16 (18,7%), - 21 kwietnia (19%), - 13 marca (23%).	
RR > 3 linie leczenia	9/12 (75%)		
Klasa III-IV	8/11 (72,7%)	2/11 (18,2%)	
Zajęcie skóry	8/10 (80%)	2/9 (20%)	
Zajęcie jelit	8/11 (72,7%)	1/11 (9%)	
Zajęcie wątroby	4/6 (66,7%)	1/6 (16%)	
Przewlekła GvHD (n=56)	ORR	CR	
Ogólna odpowiedź	32/56 (57,1%)	2/56 (3,5%)	
RR według ocen: - umiarkowany; - poważny.	- 17/28 (60,7%), - 15/28 (53,5%).	- 1/28 (3,5%), - 1/28 (3,5%)	
RR względem zajętych organów: - skóra ze zmianami sklerotycznymi; - jelito; - płuco.	- 14/25 (56%), - 16/26 (61,5%), - 9/16 (56,3%)	- 0/25 (0%), - 26.02.07, - 2/16 (12%).	
RR > 3 linie leczenia	17/32 (53,1%)	2/32 (6,3%)	
Umiarkowany + poważny GvHD	17/32 (53,1%)	2/32 (6,3%)	
Zajęcie skóry ze zmianami sklerotycznymi	8/15 (53,5%)	0/15 (0%)	
Zajęcie płuc	10/14 (71,4%)	2/14 (14,2%)	
Zajęcie jelit	7/10 (70%)	2/10 (20%)	
Bezpieczeństwo			
<ul style="list-style-type: none"> - ogółem u 26/79 (32,9%) pacjentów odnotowano zdarzenie niepożądane/toksyczność terapii; - u 12/23 pacjentów z ostrą GvHD (52,2%) i 11/56 pacjentów z przewlekłą GvHD (19,6%) zaobserwowano reaktywację wirusa cytomegalii; - 26 pacjentów (32,9%) przerwało leczenie ruksolitynibem z powodu: braku odpowiedzi (14), cytopenii (trzech pacjentów miało małopłytkowość, trzech anemię, trzech miało objawy); infekcji (1) i inne przyczyn (2); - w odniesieniu do działań toksycznych związanych z lekiem tylko trzech pacjentów przerwało leczenie ruksolitynibem. Dla 16 pacjentów było to wystarczające przy czasowym zawieszeniu lub zmniejszeniu dawki; - nawrót choroby nowotworowej był obserwowany u jednego pacjenta, który nie odpowiadał na ruksolitynib; 			

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
<p>- zmarło 18 pacjentów (22,8%): 10/23 pacjentów (43,5%) z podgrupy ostrej GvHD i 8/56 pacjentów (14,3%) z podgrupy przewlekłej GvHD. Przyczynami zgonu były: infekcje (10), oporna GvHD (6) i inne przyczyny (2).</p>	
Ochando i wsp., 2020 [31]/Fernandez-Caldas Gonzales i wsp., 2020 [32]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednoośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem w drugiej linii leczenia GvHD odpornej na steroidy u pacjentów, którzy przeszli alloHSCT (N=17). U 13 pacjentów (76%) rozwinęła się przewlekła postać GvHD, pomiędzy łagodną a umiarkowaną (po 50%). Zajętymi narządami były błony śluzowe (7 przypadków zajęcia ust: 53,84% i 3 przypadki zajęcia narządów płciowych: 23,08%), skóra (n=9, 69%), płuca (N=5, 38,46%), wątroba (n=3, 23,08%), osierdzie i przełyk (po n=1, 7,60%). U 4 pacjentów (24%) rozwinęła się ostra postać GvHD (stopień II-IV, 25% i stopień III-IV, 75%). Zajętymi narządami były skóra (n=1, 25%) i jelita (n=3, 75%).</p> <p>82,36% (n=14) pacjentów pozostawało w leczeniu kortykosteroidami przed rozpoczęciem stosowania ruksolitynibu. Liczba wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 u połowy pacjentów (n=9), natomiast pozostali pacjenci stosowali ruksolitynib po 2, lub więcej niż 3 wcześniejszych liniach leczenia.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>- 70,6% pacjentów (n=13) osiągnęło częściową odpowiedź (PR): 12 pacjentów po jednym miesiącu leczenia i 1 pacjent po trzech miesiącach leczenia, 3 pacjentów z nich zakończyło leczenie z powodu toksyczności hematologicznej, ale utrzymali PR. Dwóch z 12 pacjentów z PR osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) po trzech miesiącach leczenia. 4 pacjentów nie reagowało na leczenie;</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>- 2 pacjentów zmarło z powodu powikłań wtórnych ostrego typu GvHD a 2 pacjentów zakończyło leczenie z powodu powikłań infekcyjnych. Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia była odpowiedź (n=5) i powikłania infekcyjne (n=4). Inne przyczyny: toksyczność hematologiczna (n=2) i niehematologiczna (n=1).</p>	<p>Ruksolitynib jest przydatną i bezpieczną strategią leczenia, którą można włączyć w drugiej linii leczenia GvHD odpornej na steroidy.</p>
Ilhan i wsp., 2020 [27]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z oporną na steroidy ostrą lub przewlekłą GvHD, którzy przeszli alloHSCT (N=77). 25 pacjentów cierpiało na steroidooporną ostrą GvHD a 52 pacjentów na przewlekłą GvHD. Wśród pacjentów leczonych z powodu ostrej GvHD: 4 pacjentów (16%) miało oporną na leczenie GvHD z zajęciem skóry, 2 pacjentów (8%) miało oporną na leczenie GvHD żołądkowo-jelitową a pozostałych 19 pacjentów (76%) miało wielomiejscową oporną chorobę obejmującą skórę, przewód pokarmowy i wątrobę. Mediana wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 1-6). 13 pacjentów (52%) miało stopień II, 3 pacjentów (12%) miało stopień III, a 9 pacjentów (36%) miało ostrą GvHD stopnia IV nasilenia.</p> <p>W przypadku pacjentów z przewlekłą GvHD najczęściej zajmowanymi narządami były usta (55,8%) i skóra (78,8%) a 53,8% (28/52) pacjentów wykazało objawy przewlekłej GvHD w więcej niż dwóch narządach. Mediana wcześniejszych terapii wynosiła 4 (zakres: 1–8).</p> <p>Pacjentów zaklasyfikowano do ostrej GvHD (aGvHD) i przewlekłej GvHD (cGvHD) przed rozpoczęciem stosowania ruksolitynibu zgodnie z systemem oceny Glucksberga i kryteriami <i>National Institutes of Health</i> (NIH) z 2014 roku. Przewlekła GvHD oporna na steroidy została zdefiniowana jako każda choroba, która nie zareagowała na wcześniejszą terapię immunosupresyjną steroidami przez co najmniej 4 tygodnie lub niemożliwe było zmniejszenie dawki steroidów za pomocą dodatkowych leków immunosupresyjnych. Mediana okresu leczenia ruksolitynibem wynosiła 4 miesiące.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>- w 28 dniu po rozpoczęciu leczenia ruksolitynibem 84% (21/25) pacjentów z ostrą GvHD osiągnęło CR lub PR (CR - 15 pacjentów; PR - 6 pacjentów). Czterech pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie (SD - 1 pacjent; PD - 3 pacjentów) miało ostrą GvHD o wyjściowo IV stopniu nasilenia;</p> <p>- do 28 dnia 80,7% pacjentów z przewlekłą GvHD (42/52) wykazało oznakę odpowiedzi na leczenie, w tym u 19 (20,5%) pacjentów odnotowano CR, a u 23 (44,2%) pacjentów poprawę w przynajmniej jednym układzie narządowym. Trzech pacjentów miało stabilną chorobę pod wpływem leczenia ruksolitynibem i</p>	<p>Badanie wskazuje na doskonałe wyniki z dobrą tolerancją i minimalnymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia ruksolitynibem pacjentów z steroidooporną GvHD.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>kontynuowało terapię tym lekiem. Analiza według narządów wykazała najlepszą ogólną odpowiedź wynoszącą w przewodzie pokarmowym 86,4% (19/22), płucach 80% (12/15), skórze 73,8% (31/42) i wątrobie 72,7% (16/22). Czterech z siedmiu niereagujących na leczenie miało ciężki twardzinowy GvHD skóry.</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>- ruksolitynib wydawał się być dobrze tolerowany i powodował minimalne działania niepożądane, nawet w trudnych przypadkach, takich jak zajęcie dolnego odcinka przewodu pokarmowego i choroba płuc.</p>	
Poyatos-Ruiz i wsp., 2016 [28]	
<p>Obserwacyjne, retrospektywne, jednośrodkowe badanie (dane z systemu informacji aptecznej i kart pacjentów), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia ruksolitynibem pacjentów z oporną na steroidy GvHD, którzy przeszli alloHSCT (N=13). Pacjenci cierpieli na ostrą (38%) lub przewlekłą postać GvHD (62%), z czego 54% miało GvHD stopnia ≥ 3. Mediana liczby wcześniejszych terapii GvHD wyniosła 3 (zakres: 3-5). Większość pacjentów (77%) miała zajęta więcej niż jedną część ciała, przy czym najsilniej zajęta była lokalizacja skórna i żołądkowo-jelitowa.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <p>- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 77%, w czym odpowiedź całkowitą (CR) odnotowano u 23% pacjentów a odpowiedź częściową (PR) u 54%.</p> <p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>- zajęcie przełyku u jednego pacjenta było jedynym odnotowanym zdarzeniem/działaniem niepożądanym o ≥ 3 stopniu nasilenia.</p>	<p>Ruksolitynib wydaje się być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia pacjentów z GvHD, opornych na steroidy i inne dostępne terapie.</p>

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GvHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi; PR - odpowiedź częściowa; CR – odpowiedź całkowita; SD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby; FFS – przeżycie wolne od niepowodzeń; OS – przeżycie całkowite; NIH – National Institutes of Health; ORR – całkowity wskaźnik odpowiedzi; anti-IL2, przeciwciała anti-receptorowe IL2; AE – zdarzenia niepożądane; ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group.

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z REFERENCJI UWZGLĘDNIONYCH W DODATKOWEJ OCENIE BEZPIECZEŃSTWA RUKSOLITYNIBU

Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi® [46]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Włóknienie szpiku (MF)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość i niedokrwistość.

Do hematologicznych działań niepożądanych leku (wszystkich stopni wg Powszechnych Kryteriów Stopniowania Toksyczności [CTCAE]) należała niedokrwistość (83,8%), małopłytkowość (80,5%) i neutropenia (20,8%). Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia to działania związane z wielkością dawki.

Trzema najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi leku były wylewy podskórne (33,3%), inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotok po zabiegach i krwimocz, 24,3%) i zawroty głowy (21,9%).

Do trzech najczęstszych niehematologicznych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych zidentyfikowanych jako działania niepożądane należały: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (40,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (31,5%) oraz hipertriglicydemia (25,2%). W badaniach klinicznych III fazy z MF nie obserwowano ani hipertriglicydemii lub zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, ani zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 30,0% pacjentów.

Czerwienica prawdziwa (PV)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Do hematologicznych działań niepożądanych (dowolnego stopnia wg CTCAE) należała niedokrwistość (61,8%), małopłytkowość (25,0%) i neutropenia (5,3%). Niedokrwistość i małopłytkowość stopnia 3. lub 4. wg CTCAE zgłaszano odpowiednio u 2,9% i 2,6% pacjentów.

Trzy najczęstsze niehematologiczne działania niepożądane obejmowały przyrost masy ciała (20,3%), zawroty głowy (19,4%) i ból głowy (17,9%).

Trzy najczęstsze niehematologiczne odchylenia w badaniach laboratoryjnych (dowolnego stopnia wg CTCAE), zidentyfikowane jako działania niepożądane, to zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (45,3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (42,6%) oraz hipercholesterolemia (34,7%). Nie odnotowano żadnego przypadku zwiększenia aktywności

aminotransferazy alaninowej lub hipercholesterolemii stopnia 4. wg CTCAE i odnotowano jeden przypadek zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej stopnia 4. wg CTCAE.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, niezależnie od przyczyny, miało miejsce u 19,4% pacjentów.

Ostra GvHD

Najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi była małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych, zidentyfikowane jako działania niepożądane leku, obejmowały małopłytkowość (85,2%), niedokrwistość (75,0%) i neutropenię (65,1%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 47,7% pacjentów (stopień 4. nie miał zastosowania wg CTCAE w. 4.03). Małopłytkowość stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów.

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: zakażenie cytomegalowirusem (CMV) (32,3%), posocznica (25,4%) i zakażenia dróg moczowych (17,9%).

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych, zidentyfikowanymi jako działania niepożądane, była zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (54,9%), zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,3%) i hipercholesterolemia (49,2%). Większość działań była nasiloną w stopniu 1. i 2.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 29,4% pacjentów.

Przewlekła GvHD

Najczęściej zgłaszanymi ogólnymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość, hipercholesterolemia i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych dotyczących parametrów hematologicznych, zidentyfikowane jako działania niepożądane, obejmowały niedokrwistość (68,6%), małopłytkowość (34,4%) i neutropenię (36,2%). Niedokrwistość stopnia 3. zgłoszono u 14,8% pacjentów (stopień 4. nie miał zastosowania wg CTCAE w. 4.03). Neutropenię stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 9,5% i 6,7% pacjentów.

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: nadciśnienie (15,0%), ból głowy (10,2%) i zakażenia dróg moczowych (9,3%).

Trzema najczęściej występującymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych, zidentyfikowanymi jako działania niepożądane, były: hipercholesterolemia (52,3%),

zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (52,2%) i zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (43,1%). Większość działań była nasilona w stopniu 1. i 2.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich przyczynę, zaobserwowano u 18,1% pacjentów.

Dzieci i młodzież:

Łącznie 20 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat z GvHD poddano analizie pod kątem bezpieczeństwa stosowania: 9 pacjentów (5 w grupie otrzymującej ruksolitynib i 4 w grupie stosującej najlepsze dostępne leczenie (BAT)) w badaniu REACH2 oraz 11 pacjentów (4 w grupie otrzymującej ruksolitynib i 7 w grupie BAT) w badaniu REACH3. Włączenie nastolatków opierało się na podobnej patofizjologii GvHD u pacjentów dorosłych i nastoletnich oraz spodziewanej odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem u pacjentów dorosłych i nastoletnich. Na podstawie podobnej ekspozycji obserwowanej u młodzieży i osób dorosłych można oczekiwać, że bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu w zalecanej dawce 10 mg dwa razy na dobę będzie podobne pod względem częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych leku obserwowanych w badaniach klinicznych

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

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi® u pacjentów z PV oceniano na podstawie danych z długotrwałej obserwacji pochodzących z dwóch badań III fazy (RESPONSE, RESPONSE 2), obejmujących dane od pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia ruksolitynibem (n=184) i pacjentów, którzy otrzymali ruksolitynib po zmianie z terapii kontrolnych (n=156). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane występujące u pacjentów z PV przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 41,7 miesiąca (zakres: 0,03-59,7 miesiąca).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi® u pacjentów z ostrą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH2, uwzględniając dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi® (n=152) i pacjentów, którzy otrzymywali produkt Jakavi® po zmianie leczenia z BAT (n=49). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 8,9 tygodnia (zakres: 0,3-66,1 tygodnia).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Jakavi® u pacjentów z przewlekłą GvHD oceniono w badaniu III fazy REACH3, uwzględniając dane pacjentów początkowo zrandomizowanych do leczenia produktem Jakavi® (n=165) i pacjentów, którzy otrzymywali produkt Jakavi® po zmianie leczenia z BAT (n=61). Mediana czasu ekspozycji, na podstawie której działania niepożądane przydzielono do odpowiednich kategorii częstości, wyniosła 41,4 tygodnia (zakres: 0,7-127,3 tygodnia).

W programie badań klinicznych nasilenie działań niepożądanych oceniano wg kryteriów CTCAE, gdzie stopień 1 = zdarzenia o nasileniu łagodnym, stopień 2 = o nasileniu umiarkowanym, stopień 3 = o nasileniu ciężkim, stopień 4 = zdarzenia zagrażające życiu lub powodujące niesprawność, a stopień 5 = zgon.

Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych u pacjentów z MF i PV oraz u pacjentów z ostrą i przewlekłą GvHD zostały wymienione wg klasyfikacji układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej kategorii działania niepożądane wymieniono względem częstości występowania, poczynając od najczęstszych. Ponadto, kategorie częstości występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 67. Częstość występowania działań niepożądanych po stosowaniu ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) zgłaszanych w badaniach III fazy u pacjentów ze zwłóknieniem szpiku i czerwienicą prawdziwą [46].

Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z zwłóknieniem szpiku	Kategoria częstości u pacjentów z czerwienicą prawdziwą
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia układu moczowego ^d	Bardzo często	Bardzo często
Półpasiec ^d	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie płuc	Bardzo często	Często
Posocznica	Często	Niezbyt często
Gruźlica	Niezbyt często	Częstość nieznana ^e
Reaktywacja HBV	Częstość nieznana ^e	Niebył często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego^{a,d}		
Niedokrwistość ^a	-	-
Stopnia 4. wg CTCAE ^c (<6,5g/dl)	Bardzo często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (<8,0 – 6,5g/dl)	Bardzo często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ^a		
Stopnia 4. wg CTCAE ^c (<25 000/mm ³)	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (50 000 – 25 000/mm ³)	Bardzo często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia ^a		
Stopnia 4. wg CTCAE ^c (<500/mm ³)	Często	Niezbyt często
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (<1 000 – 500/mm ³)	Często	Niezbyt często

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Działanie niepożądane leku	Kategoria częstości u pacjentów z zwłóknieniem szpiku	Kategoria częstości u pacjentów z czerwieńcą prawdziwą
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Często
Pancytopenia ^{a,b}	Często	Często
Krwawienia (wszelkie krwawienia, w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia)	Bardzo często	Bardzo często
Wylewy podskórne	Bardzo często	Bardzo często
Krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo często	Często
Krwawienie śródczaszkowe	Często	Niezbyt często
Inne krwawienia (w tym krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwimocz)	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipercholesterolemia ^a dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Hipertriglicerydemia ^a dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Przyrost masy ciała	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	Bardzo często	Bardzo często
Bóle głowy	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zwiększenie aktywności lipazy, dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Wzdęcia z oddawaniem gazów	Często	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^a		
Stopnia 3. wg CTCAE ^c (>5x – 20 x GGN)	Często	Często
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^a		
Dowolnego stopnia wg CTCAE ^c	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
^a Częstość występowania ustalano na podstawie nowych lub większych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.		
^b Pancytopenia jest określana jako poziom hemoglobiny <100 g/l, liczba płytek krwi <100x10 ⁹ /l oraz liczba neutrofilii <1,5x10 ⁹ /l (lub obniżenie stężenia krwinek białych stopnia 2, jeżeli nie ma danych na temat stężenia neutrofilów), jednocześnie w tej samej ocenie laboratoryjnej.		
^c Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) wersja 3.0; stopień 1 = łagodne, stopień 2 = umiarkowane, stopień 3 = ciężkie, stopień 4 = zagrażające życiu.		
^d Te działania niepożądane zostały omówione w tekście.		
^e Działania niepożądane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.		

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

Tabela 68. Działania niepożądane po stosowaniu ruksolitynibu (produkt leczniczy Jakavi®) zgłoszone w badaniach III fazy nad chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [46].

	Ostra GvHD (badanie REACH2) (N=201)	Przewlekła GvHD (badanie REACH3) (N=226)
Działanie niepożądane	Kategoria częstości (%)	Kategoria częstości (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia CMV	Bardzo często (32,3)	-
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE ³	Bardzo często (11,4)	-
Posocznica	Bardzo często (25,4)	-
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Bardzo często (21,9)	-
Zakażenia dróg moczowych	Bardzo często (17,9)	Często (9,3)
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Często (6,5)	Często (1,3)
Zakażenia wirusem BK	-	Często (4,9)
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	-	Niezbyt często (0,4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Małopłytkowość¹	Bardzo często (85,2)	Bardzo często (34,4)
Stopnia wg CTCAE	Bardzo często (31,3)	Często (5,9)
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często (47,7)	Bardzo często (10,7)
Niedokrwistość¹	Bardzo często (75,0)	Bardzo często (68,6)
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często (47,7)	Bardzo często (14,8)
Neutropenia¹	Bardzo często (65,1)	Bardzo często (36,2)
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często (17,9)	Często (9,5)
Stopnia 4. wg CTCAE	Bardzo często (20,6)	Często (6,7)
Pancytopenia^{1,2}	Bardzo często (32,8)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipercholesterolemia¹	Bardzo często (49,2)	Bardzo często (52,3)
Stopnia 3. wg CTCAE	Często (3,3)	Często (5,5)
Stopnia 4. wg CTCAE	Często (5,9)	Niezbyt często (0,5)
Przyrost masy ciała	-	Często (3,5)
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	-	N/A ⁵
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Często (8,5)	Bardzo często (10,2)
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Niezbyt często (0,5)	Często (1,3)
Zaburzenia naczyńniowe		
Nadciśnienie	Bardzo często (13,4)	Bardzo często (15,0)
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Często (5,5)	Często (5,3)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Zwiększona aktywność lipazy¹	-	Bardzo często (35,9)
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często (9,5)
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Niezbyt często (0,4)
Zwiększona aktywność amylazy¹	-	Bardzo często (32,4)
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często (4,2)
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Często (2,7)
Nudności	Bardzo często (16,4)	-
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	Niezbyt często (0,5)	-
Zaparcia	-	Często (6,6)
Stopnia ≥ 3 . wg CTCAE	-	N/A ⁵
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej¹	Bardzo często (54,9)	Bardzo często (43,1)
Stopnia 3. wg CTCAE	Bardzo często (17,6)	Często (4,7)
Stopnia 4. wg CTCAE	Często (1,5)	Niezbyt często (0,9)
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej¹	Bardzo często (52,3)	Bardzo często (52,2)
Stopnia 3. wg CTCAE	Często (7,8)	Często (3,1)
Stopnia 4. wg CTCAE	N/A ⁵	Niezbyt często (0,9)

	Ostra GvHD (badanie REACH2) (N=201)	Przewlekła GvHD (badanie REACH3) (N=226)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Zwiększona aktywność kinazy kreatynowej¹	-	Bardzo często (31,1)
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często (1,0)
Stopnia 4. wg CTCAE	-	Często (1,4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi¹	-	Bardzo często (38,4)
Stopnia 3. wg CTCAE	-	Często (1,3)
Stopnia 4. wg CTCAE	-	N/A ⁵
¹	Częstość opiera się na nowych lub ulegających pogorszeniu odchyleniach w wynikach badań laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.	
²	Pancytopenię zdefiniowano jako stężenie hemoglobiny <100 g/l, liczbę płytek krwi <100 x 10 ⁹ /l i liczbę granulocytów obojętnochłonnych <1,5 x 10 ⁹ /l (lub małą liczbę białych krwinek stopnia 2., jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych nie była znana), jednocześnie w tym samym badaniu laboratoryjnym.	
³	CTCAE wersja 4.03.	
⁴	Posocznica stopnia >=3. obejmuje 20 (10%) zdarzeń stopnia 5.	
⁵	N/A, nie dotyczy: nie zgłoszono żadnych przypadków.	

Opis wybranych działań niepożądanych leku

Niedokrwistość

W badaniach klinicznych III fazy z MF mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 2 lub wyższego, wg CTCAE, wyniosła 1,5 miesiąca. Jeden pacjent (0,3%) przerwał leczenie z powodu niedokrwistości.

U pacjentów otrzymujących ruksolitynib średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny osiągnęło nadir wynoszący około 10 g/litr poniżej wartości wyjściowych po 8 do 12 tygodniach leczenia, a następnie stopniowo powracało, by osiągnąć nowy stan stacjonarny wynoszący około 5 g/litr poniżej wartości wyjściowych. Prawidłowość tę obserwowano u pacjentów niezależnie od tego, czy otrzymali oni transfuzję krwi podczas leczenia, czy nie.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu COMFORT-I 60,6% pacjentów z MF leczonych produktem leczniczym Jakavi® i 37,7% pacjentów z MF przyjmujących placebo otrzymało transfuzję masy erytrocytarnej podczas leczenia randomizowanego. W badaniu COMFORT-II częstość podawania transfuzji masy erytrocytarnej wynosiła 53,4% w grupie leczonej produktem leczniczym Jakavi® oraz 41,1% w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię.

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, niedokrwistość występowała rzadziej u pacjentów z PV niż u pacjentów z MF (40,8% w porównaniu z 82,4%). W populacji pacjentów z PV zdarzenia stopnia 3. i 4. wg CTCAE były zgłaszane u 2,7% pacjentów, natomiast u pacjentów z MF częstość ta wynosiła 42,56%.

W badaniach III fazy nad ostrą i przewlekłą GvHD niedokrwistość stopnia 3. wg CTCAE zgłoszono odpowiednio u 47,7% i 14,8% pacjentów.

Małopłytkowość

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z małopłytkowością stopnia 3 lub 4 mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości wyniosła około 8 tygodni. Małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku. Mediana czasu, w którym liczba płytek krwi wracała do wartości powyżej 50 000/mm³ wyniosła 14 dni. W okresie randomizacji płytki krwi przetoczono 4,7% pacjentom otrzymującym ruksolitynib oraz 4,0% pacjentom otrzymującym kontrolne schematy leczenia. Przerwanie leczenia w wyniku małopłytkowości miało miejsce u 0,7% pacjentów otrzymujących ruksolitynib oraz u 0,9% pacjentów otrzymujących kontrolne schematy leczenia. U pacjentów z liczbą płytek krwi powyżej 100 000/mm³ do 200 000/mm³ przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem małopłytkowość stopnia 3 lub 4 występowała częściej w porównaniu z pacjentami z liczbą płytek krwi >200 000/mm³ (64,2% w porównaniu z 38,5%).

W głównych badaniach klinicznych, w okresie randomizacji, odsetek pacjentów, u których wystąpiła małopłytkowość był mniejszy u pacjentów z PV (16,8%) niż u pacjentów z MF (69,8%). Częstość występowania ciężkiej małopłytkowości (tj. stopnia 3. i 4. wg CTCAE) był mniejszy u pacjentów z PV (2,7%) niż u pacjentów z MF (11,6%).

W badaniu III fazy nad ostrą GvHD małopłytkowość stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 31,3% i 47,7% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza (5,9% i 10,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy z MF, u pacjentów z neutropenią stopnia 3 lub 4 mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. W okresie randomizacji wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki leku z powodu neutropenii zgłaszano u 1,0% pacjentów, a 0,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu neutropenii.

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, neutropenię zgłoszono u 1,6% pacjentów z ekspozycją na ruksolitynib w porównaniu z 7% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne. W grupie leczonej ruksolitynibem u jednego pacjenta wystąpiła neutropenia stopnia 4. wg CTCAE. W okresie wydłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem neutropenię stopnia 4. wg CTCAE zgłoszono u 2 pacjentów.

W badaniu III fazy nad ostrą GvHD, neutropenię stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 17,9% i 20,6% pacjentów. W badaniu III fazy nad przewlekłą GvHD częstość występowania neutropenii stopnia

3. i 4. była mniejsza (9,5% i 6,7%) niż częstość występowania w ostrej GvHD.

Krwawienie

W badaniach osiowych III z MF fazy krwawienia (w tym krwawienia śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne krwawienia) zgłaszano u 32,6% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu oraz u 23,2% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne (placebo lub najlepszą dostępną terapię). Częstość występowania zdarzeń stopnia 3-4 była podobna u pacjentów leczonych ruksolitynibem i otrzymujących leczenie referencyjne (4,7% w porównaniu z 3,1%). Większość pacjentów z krwawieniem występującym podczas leczenia zgłaszało wylewy podskórne (65,3%). Wylewy podskórne były zgłaszane częściej u pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z leczeniem referencyjnym (21,3% w porównaniu z 11,6%). Krwawienie śródczaszkowe zgłaszano u 1% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu oraz u 0,9% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Krwawienie z przewodu pokarmowego zgłaszano u 5,0% pacjentów narażonych na działanie ruksolitynibu w porównaniu z 3,1% pacjentów narażonych na leczenie referencyjne. Inne zdarzenia krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwawienie z nosa, krwotoki po zabiegach i krwiomocz) były zgłaszane u 13,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem oraz u 10,3% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z MF skumulowana częstość występowania zdarzeń krwawienia zwiększała się proporcjonalnie do wydłużenia czasu obserwacji. Wylewy podskórne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia (33,3%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego były zgłaszane odpowiednio u 1,3% i 10,1% pacjentów.

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie porównawczym zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym krwawienie śródczaszkowe i z przewodu pokarmowego, wylewy podskórne i inne zdarzenia dotyczące krwawienia) były zgłaszane u 16,8% pacjentów leczonych ruksolitynibem, u 15,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE i u 12,0% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE 2. Wylewy podskórne zgłaszano u 10,3% pacjentów leczonych ruksolitynibem, u 8,1% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE oraz u 2,7% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE 2. U pacjentów otrzymujących ruksolitynib nie zgłaszano przypadków krwawienia śródczaszkowego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. U jednego pacjenta leczonego ruksolitynibem wystąpiło krwawienie stopnia 3. (krwawienie po zabiegu); nie zgłaszano przypadków krwawienia stopnia 4. Inne zdarzenia dotyczące krwawienia (w tym takie zdarzenia jak krwotok z nosa, krwotoki po zabiegach, krwawienie z dziąseł) zgłaszano u 8,7% pacjentów leczonych ruksolitynibem, u 6,3% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE oraz u 6,7% pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię w badaniu RESPONSE 2.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z PV skumulowana częstość występowania zdarzeń krwawienia zwiększała się proporcjonalnie do wydłużenia czasu obserwacji. Wylewy podskórne były najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami krwawienia (17,4%). Zdarzenia krwawienia śródczaszkowego i krwawienia z przewodu pokarmowego były zgłaszane odpowiednio u 0,3% i 3,5% pacjentów.

W porównywalnym okresie badań rejestracyjnych III fazy nad GvHD, krwotoki (w tym śródczaszkowe i w układzie pokarmowym, wylewy podskórne i inne zdarzenia krwawienia) zgłoszono u 25,0% pacjentów leczonych ruksolitynibem i u 22,0% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH2 oraz u 11,5% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 14,6% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH3. Wylewy podskórne zgłoszono u 5,9% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 6,7% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH2 oraz u 4,2% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 2,5% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH3. Krwotoki z przewodu pokarmowego zgłoszono u 9,2% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 6,7% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH2 oraz u 1,2% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 3,2% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH3. Nie zgłoszono krwotoków śródczaszkowych u pacjentów leczonych ruksolitynibem w badaniach REACH2 i REACH3, ani u pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH3. Krwotoki śródczaszkowe zgłoszono u 0,7% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH2. Inne rodzaje krwotoków zgłoszono u 13,2% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 10,7% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH2 oraz u 6,7% pacjentów leczonych ruksolitynibem i 10,1% pacjentów otrzymujących BAT w badaniu REACH3.

Zakażenia

W badaniach osiowych III fazy z MF, zakażenia układu moczowego stopnia 3 lub 4 zgłaszano u 1,0% pacjentów, półpasiec u 4,3%, a gruźlicę u 1,0%. W badaniach klinicznych III fazy posocznicy zgłaszano u 3,0% pacjentów. Przedłużona obserwacja pacjentów leczonych ruksolitynibem nie wskazuje na występowanie tendencji świadczących o wzroście częstości występowania posocznicy w miarę upływu czasu.

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z PV, w okresie randomizacji, zgłoszono jedno (0,5%) zakażenie układu moczowego stopnia 3. i nie zgłaszano żadnych zakażeń układu moczowego stopnia 4 wg CTCAE. Częstość występowania zakażeń półpaścem była podobna u pacjentów z PV (4,3%) i u pacjentów z MF (4,0%). Wśród pacjentów z PV odnotowano jedno zgłoszenie nerwobólów stopnia 3. wg CTCAE po zakażeniu półpaścem. Zapalenie płuc zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie referencyjne. U żadnego pacjenta z grupy leczonej ruksolitynibem nie zgłoszono posocznicy lub gruźlicy.

Podczas długotrwałej obserwacji w badaniach klinicznych III fazy z PV często zgłaszanymi zakażeniami były zakażenia układu moczowego (11,8%), półpasiec (14,7%) i zapalenie płuc (7,1%). Posocznicy

zgłoszono u 0,6% pacjentów. W długotrwałej obserwacji żaden pacjent nie zgłosił występowania gruźlicy.

W porównywalnym okresie badania REACH2 zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 9,9% (stopień ≥ 3 ., 3,3%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 10,7% (stopień ≥ 3 ., 6,0%) w grupie otrzymującej BAT. Zakażenia CMV zgłoszono u 28,3% (stopień ≥ 3 ., 9,3%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 24,0% (stopień ≥ 3 ., 10,0%) w grupie BAT. Posocznice zgłoszono u 12,5% (stopień ≥ 3 ., 11,1%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 8,7% (stopień ≥ 3 ., 6,0%) w grupie BAT. Zakażenia wirusem BK zgłoszono jedynie w grupie otrzymującej ruksolitynib u 3 pacjentów, z tylko jednym zdarzeniem stopnia 3.

W badaniu REACH2, podczas przedłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem, zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 17,9% pacjentów (stopień ≥ 3 ., 6,5%), a zakażenia CMV zgłoszono u 32,3% pacjentów (stopień ≥ 3 ., 11,4%). Zakażenie CMV z zajęciem narządów zauważono u bardzo niewielu pacjentów; zapalenie jelita grubego wywołane zakażeniem CMV, zapalenie jelit wywołane zakażeniem CMV oraz zakażenie żołądka i jelit wywołane zakażeniem CMV w dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono odpowiednio u czterech, dwóch i jednego pacjenta. Posocznice, w tym wstrząs septyczny, o dowolnym stopniu nasilenia zgłoszono u 25,4% (stopień ≥ 3 ., 21,9%) pacjentów.

W porównywalnym okresie badania REACH3, zakażenia dróg moczowych zgłoszono u 8,5% (stopień ≥ 3 ., 1,2%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 6,3% (stopień ≥ 3 ., 1,3%) w grupie BAT. Zakażenie wirusem BK zgłoszono u 5,5% (stopień ≥ 3 ., 0,6%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 1,3% w grupie BAT. Zakażenia CMV zgłoszono u 9,1% (stopień ≥ 3 ., 1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 10,8% (stopień ≥ 3 ., 1,9%) w grupie BAT. Posocznice zgłoszono u 2,4% (stopień ≥ 3 ., 2,4%) pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 6,3% (stopień ≥ 3 ., 5,7%) w grupie BAT.

W badaniu REACH3, podczas przedłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem, zakażenia dróg moczowych i zakażenia wirusem BK zgłoszono odpowiednio u 9,3% (stopień ≥ 3 ., 1,3%) i 4,9% (stopień ≥ 3 ., 0,4%) pacjentów. Zakażenia CMV i posocznice zgłoszono odpowiednio u 8,8% (stopień ≥ 3 ., 1,3%) i 3,5% (stopień ≥ 3 ., 3,5%) pacjentów.

Zwiększona aktywność lipazy

W badaniu RESPONSE w okresie randomizacji wzrost aktywności lipazy był większy w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu z grupą kontrolną, głównie z powodu różnic pomiędzy zwiększeniem aktywności stopnia 1. (18,2% w por. z 8,1%). Zwiększenie aktywności stopnia ≥ 2 . było podobne w grupach terapeutycznych. W badaniu RESPONSE 2 częstości występowania były porównywalne pomiędzy grupą leczoną ruksolitynibem a grupą kontrolną (10,8% w por. z 8%). W długotrwałej

obserwacji w badaniach III fazy z PV u 7,4% i 0,9% pacjentów obserwowano zwiększenie wartości lipazy stopnia 3. i stopnia 4. U tych pacjentów nie zgłaszano jednoczesnego występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia trzustki przy zwiększonych wartościach lipazy.

W badaniach III fazy z MF wysokie wartości lipazy zgłaszano u 18,7% i 19,3% pacjentów w grupach leczonych ruksolitynibem w porównaniu z 16,6% i 14,0% w grupach kontrolnych odpowiednio w badaniach COMFORT-I i COMFORT-II. U pacjentów ze zwiększonymi wartościami lipazy nie zgłaszano jednoczesnego występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zapalenia trzustki.

W porównywalnym okresie badania REACH2, nowe lub ulegające pogorszeniu odchylenia w wynikach dotyczących aktywności lipazy zgłoszono u 19,7% pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 12,5% w grupie BAT; analogiczne wzrosty do stopnia 3. (3,1% w porównaniu z 5,1%) i stopnia 4. (0% w porównaniu z 0,8%) były podobne. Podczas przedłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem, zwiększenie aktywności lipazy zgłoszono u 32,2% pacjentów; zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. i 4. zgłoszono odpowiednio u 8,7% i 2,2% pacjentów.

W porównywalnym okresie badania REACH3, nowe lub ulegające pogorszeniu odchylenia w wynikach dotyczących aktywności lipazy zgłoszono u 32,1% pacjentów w grupie otrzymującej ruksolitynib w porównaniu z 23,5% w grupie BAT; analogiczne wzrosty do stopnia 3. (10,6% w porównaniu z 6,2%) i stopnia 4. (0,6% w porównaniu z 0%) były podobne. Podczas przedłużonej obserwacji pacjentów leczonych ruksolitynibem zwiększenie aktywności lipazy zgłoszono u 35,9% pacjentów; zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3. i 4. zaobserwowano odpowiednio u 9,5% i 0,4% pacjentów.

Wzrost skurczowego ciśnienia krwi

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z MF wzrost skurczowego ciśnienia krwi o co najmniej 20 mmHg względem wartości wyjściowych odnotowano u 31,5% pacjentów podczas przynajmniej jednej wizyty w porównaniu z 19,5% pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne. W badaniu COMFORT-I (pacjenci z MF) średni wzrost skurczowego ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych wyniósł 0-2 mmHg w grupie leczonej ruksolitynibem w porównaniu ze zmniejszeniem o 2-5 mmHg obserwowanym w grupie placebo. W badaniu COMFORT-II różnice w średnich wartościach pomiędzy grupą ruksolitynibu, a grupą kontrolną z MF były niewielkie.

W głównym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z MF, w okresie randomizacji, średnie skurczowe ciśnienie krwi wzrosło o 0,65 mmHg w grupie otrzymującej ruksolitynib, w porównaniu ze zmniejszeniem o 2 mmHg w grupie najlepszej dostępnej terapii.

Przedawkowanie

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Jakavi®. Pacjentom

podawano pojedyncze dawki do 200 mg przy dopuszczalnej ostrej tolerancji leczenia. Wielokrotne podawanie dawek większych niż zalecane wiąże się z nasiloną mielosupresją, w tym leukopenią, niedokrwistością i małopłytkowością. Należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Nie należy oczekiwać, że hemodializa zwiększy wydalanie ruksolitynibu.

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ruksolitynib był przedmiotem badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej oraz rakotwórczości. Do narządów docelowych związanych z farmakologicznym działaniem ruksolitynibu w badaniach z podaniem dawek wielokrotnych należy szpik, krew obwodowa oraz tkanki limfoidalne. U psów odnotowano zakażenia, na ogół związane z immunosupresją. W badaniu telemetrycznym psów odnotowano niepożądane spadki ciśnienia krwi wraz ze wzrostem częstości akcji serca, a w badaniu czynności oddechowej u szczurów obserwowano niekorzystne zmniejszenie pojemności minutowej. Granice (ustalone na podstawie C_{max} substancji niezwiązanej) stężenia, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych w badaniu na psach i szczurach były odpowiednio 15,7-krotnie oraz 10,4-krotnie wyższe od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi wynoszącej 25 mg dwa razy na dobę. Nie odnotowano żadnego wpływu ruksolitynibu w analizie jego działań neurofarmakologicznych.

W badaniach na młodych szczurach podawanie ruksolitynibu wpływało na wzrost i wymiary kości. Spowolnienie wzrostu kości obserwowano przy dawkach ≥ 5 mg/kg masy ciała/dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi noworodkowemu u ludzi) oraz przy dawkach ≥ 15 mg/kg masy ciała/dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 14. lub 21. dniu po urodzeniu (co odpowiada okresowi niemowlęctwa u ludzi, wiekowi 1-3 lata). Złamania i wczesne zakończenie wzrostu u szczurów obserwowano przy dawkach ≥ 30 mg/kg masy ciała/dobę, gdy leczenie rozpoczynano w 7. dniu po urodzeniu. Na podstawie AUC substancji niezwiązanej stwierdzono, że ekspozycja przy poziomie NOAEL (poziom dawki niepowodujący działań niepożądanych) u młodych szczurów leczonych już od 7. dnia po urodzeniu stanowiła 0,3-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę, natomiast spowolnienie wzrostu kości i złamania występowały przy ekspozycji stanowiącej odpowiednio 1,5-krotność oraz 13-krotność ekspozycji u pacjentów dorosłych po podaniu dawki 25 mg dwa razy na dobę. Działania te były na ogół cięższe, gdy podawanie leku rozpoczynano wcześniej w okresie pourodzeniowym. Poza wpływem na rozwój kości, działania ruksolitynibu na młode szczury były podobne do działań obserwowanych u dorosłych szczurów. Młode szury były wrażliwsze niż dorosłe szczury na toksyczne działania ruksolitynibu.

W badaniach na zwierzętach ruksolitynib powodował zmniejszenie masy płodu i zwiększał częstotliwość utraty zarodka po zagnieżdżeniu. Nie znaleziono dowodów na teratogenne działanie leku u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe,

przez co otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla ludzi. Nie odnotowano żadnego wpływu na płodność. W badaniu nad rozwojem pre- i postnatalnym obserwowano nieznaczne wydłużenie ciąży, mniejszą liczbę miejsc implantacji oraz zmniejszenie liczby młodych w miocie. U potomstwa odnotowano zmniejszenie średniej początkowej masy ciała oraz krótki okres zmniejszonego przyrostu średniej masy ciała. U karmiących szczurów ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikały do mleka w stężeniu 13-krotnie większym od stężenia leku w osoczu matki. Ruksolitynib nie miał działania mutagennego lub klastogennego. Ruksolitynib nie miał działania rakotwórczego w badaniu na modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża i laktacja.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Jakavi® może spowodować wystąpienie hematologicznych działań niepożądanych leku, w tym małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® konieczne jest wykonanie pełnego badania krwi z rozmazem krwinek białych. Leczenie należy przerwać u pacjentów z MF i liczbą płytek krwi poniżej 50 000/mm³ lub bezwzględną liczbą neutrofilów poniżej 500/mm³.

Zauważono, że u pacjentów z MF i małą liczbą płytek krwi (<200 000/mm³) w chwili rozpoczynania terapii wystąpienie małopłytkowości w trakcie leczenia jest bardziej prawdopodobne.

Małopłytkowość jest na ogół odwracalna i zazwyczaj można ją opanować poprzez zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi®. Może jednak zajść konieczność przetoczenia płytek krwi, w zależności od wskazań klinicznych.

Pacjenci, u których wystąpi niedokrwistość mogą wymagać transfuzji krwi. Może również zajść potrzeba rozważenia modyfikacji dawkowania lub przerwania leczenia u pacjentów z niedokrwistością.

Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia podlegają większemu ryzyku zmniejszenia stężenia hemoglobiny do wartości poniżej 8,0 g/dl podczas leczenia w porównaniu z pacjentami z większym wyjściowym stężeniem hemoglobiny (79,3% w porównaniu do 30,1%). U pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl zaleca się częstsze monitorowanie parametrów hematologicznych oraz ocenę objawów przedmiotowych i podmiotowych świadczących o występowaniu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Jakavi®.

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów <500/mm³) była na ogół odwracalna i możliwa do opanowania poprzez czasowe wstrzymanie podawania produktu leczniczego Jakavi®.

Pełne badanie krwi należy wykonywać tak często, jak jest to wskazane klinicznie i w miarę potrzeby dostosowywać dawkę leku.

Zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Jakavi® występowały ciężkie zakażenia bakteryjne, mykobakteryjne, grzybicze, wirusowe i inne zakażenia oportunistyczne. Należy zbadać pacjentów pod kątem ryzyka wystąpienia ciężkich zakażeń. Lekarze powinni uważnie obserwować pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Jakavi® pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażeń i bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Jakavi® do czasu ustąpienia ciężkich aktywnych zakażeń.

U pacjentów przyjmujących Jakavi® zgłaszano występowanie gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy zbadać pod kątem obecności aktywnej lub nieaktywnej (utajonej) formy gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Badania powinny uwzględnić wywiad chorobowy, możliwe wcześniejsze kontakty z osobami chorymi na gruźlicę i(lub) odpowiednie badania przesiewowe, takie jak badanie rentgenowskie płuc, próbę tuberkulinową i(lub), jeśli dotyczy, oznaczenie uwalniania interferonu gamma. Osoby przepisujące produkt leczniczy powinny pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnego wyniku skórnej próby tuberkulinowej, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub mających obniżoną odporność. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem HBV przyjmujących produkt leczniczy Jakavi® zgłaszano wzrost miana wirusa zapalenia wątroby typu B (miano HBV-DNA), z towarzyszącym mu wzrostem aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej lub bez takiego wzrostu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Jakavi® zaleca się badanie przesiewowe w kierunku HBV. Pacjenci z przewlekłym zakażeniem HBV powinni być leczeni i monitorowani według wytycznych klinicznych.

Półpasiec

Lekarze powinni pouczyć pacjentów jak rozpoznawać wczesne przedmiotowe i podmiotowe objawy półpaśca, zalecając jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania produktu leczniczego Jakavi® zgłaszano występowanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Lekarze powinni zachować czujność szczególnie w odniesieniu do objawów, które mogą sugerować pojawienie się PML, których pacjenci mogą nie zauważyć (np. objawy poznawcze, neurologiczne lub zaburzenia psychiczne). Pacjentów należy monitorować pod względem nowych lub nasilających się objawów, i jeśli takie objawy pojawią się, należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa lub wprowadzić odpowiednie diagnostyczne środki zaradcze. Jeśli podejrzewa się wystąpienie PML, dalsze leczenie należy zawiesić, do czasu wykluczenia PML.

Nowotwór złośliwy skóry nie będący czerniakiem

U pacjentów leczonych ruksolitynibem zgłaszano występowanie nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC), w tym raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego i raka z

komórek Merkla. U większości pacjentów z MF i PV, w wywiadzie stwierdzano długotrwałe leczenie hydroksymocznikiem i wcześniejsze występowanie NMSC lub przedrakowych zmian skórnych. Związek przyczynowy z ruksolitynibem nie został ustalony. U pacjentów podlegających zwiększonemu ryzyku wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

Nieprawidłowe/podwyższone stężenie lipidów

Leczenie produktem leczniczym Jakavi® było związane ze wzrostem wartości parametrów lipidowych, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości), cholesterolu LDL (lipoprotein o małej gęstości) i trójglicerydów. Zaleca się monitorowanie stężenia lipidów oraz leczenie dyslipidemii zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek początkową dawkę produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, otrzymujących hemodializoterapię, dawkę początkową należy ustalać w oparciu o liczbę płytek krwi w przypadku pacjentów z MF, natomiast u pacjentów z PV zalecana dawka początkowa to pojedyncza dawka 10 mg. Kolejne dawki (pojedyncza dawka 20 mg lub dwie dawki wynoszące 10 mg podane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z MF; pojedyncza dawka 10 mg lub dwie dawki po 5 mg podawane w 12-godzinnym odstępie u pacjentów z PV) należy podawać wyłącznie w dniu hemodializy po zakończeniu każdej sesji hemodializy. Dodatkowe modyfikacje dawkowania należy wprowadzać uważnie kontrolując bezpieczeństwo stosowania leku i jego skuteczność.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z MF i PV oraz zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć o około 50%. Dalsze modyfikacje dawkowania należy wprowadzać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tego produktu leczniczego. U pacjentów z GvHD i zaburzeniami czynności wątroby niezwiązanymi z GvHD dawkę początkową produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć o około 50%.

Interakcje

Jeśli produkt leczniczy Jakavi® ma być podawany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 u pacjentów z MF i PV lub z podwójnymi inhibitorami enzymów CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem) u pacjentów z MF, PV i GvHD, jednostkową dawkę produktu leczniczego Jakavi® należy zmniejszyć o około 50% i podawać ją dwa razy na dobę.

Jednoczesne stosowanie leków cyto redukcyjnych i produktu leczniczego Jakavi® było związane z możliwą do opanowania cytopenią (patrz punkt 4.2 dotyczący modyfikacji dawki podczas cytopenii).

Działania występujące po przerwaniu leczenia

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Jakavi® zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Ruksolitynib jest eliminowany poprzez metabolizm katalizowany przez CYP3A4 i CYP2C9. Z tego względu produkty lecznicze hamujące aktywność tych enzymów mogą powodować zwiększone narażenie na ruksolitynib.

Interakcje powodujące konieczność zmniejszenia dawki ruksolitynibu

Inhibitory CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 (takie jak, między innymi boceprewir, klarytromycyna, indinawir, itraconazol, ketokonazol, lopinawir/rytonawir, rytonawir, mibefradyl, nefazodon, nelfinawir, posakonazol, sakwinawir, telaprewir, telitromycyna, worikonazol)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) i silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, spowodowało wzrost C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 33% i 91% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu. Okres półtrwania wzrósł z 3,7 do 6,0 godzin po jednoczesnym podaniu ketokonazolu.

Podając ruksolitynib z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę jednostkową ruksolitynibu należy zmniejszyć o około 50% i podawać dwa razy na dobę, z wyjątkiem pacjentów z GvHD. Nie stwierdzono, by działanie silnych inhibitorów CYP3A4 u pacjentów z GvHD istotnie wpływało na jakikolwiek parametr w modelu farmakokinetyki populacyjnej.

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani (np. dwa razy w tygodniu) pod kątem ewentualnych cytopenii,

a dawkę leku należy stopniowo zwiększać z uwzględnieniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Podwójne inhibitory CYP2C9 i CYP3A4

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z podwójnym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4, flukonazolem, spowodowało zwiększenie C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 47% i 232% w porównaniu ze stosowaniem samego ruksolitynibu.

Należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50% podczas stosowania produktów leczniczych będących podwójnymi inhibitorami enzymów CYP2C9 i CYP3A4 (np. flukonazolu). Należy unikać jednoczesnego stosowania ruksolitynibu z flukonazolem w dawkach większych niż 200 mg na dobę.

Induktory enzymów

Induktory CYP3A4 (takie jak między innymi awasimib, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutin, ryfampin (ryfampicyna), ziele dziurawca (Hypericum perforatum))

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a dawkę leku należy stopniowo zwiększać na podstawie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.2).

U osób zdrowych otrzymujących ruksolitynib (pojedyncza dawka 50 mg) po przyjęciu silnego induktora CYP3A4, ryfampicyny (w dawce dobowej 600 mg przez 10 dni), AUC ruksolitynibu było mniejsze o 70% niż po podaniu ruksolitynibu w monoterapii. Narażenie na czynne metabolity ruksolitynibu pozostało niezmienione. Ogółem aktywność farmakodynamiczna ruksolitynibu była podobna, co sugeruje, że pobudzenie CYP3A4 miało minimalny wpływ na farmakodynamikę. Może to jednak być związane z dużą dawką ruksolitynibu skutkującą działaniem farmakodynamicznym zbliżonym do E_{max} . U poszczególnych pacjentów może zajść potrzeba zwiększenia dawki ruksolitynibu w chwili rozpoczynania leczenia silnym induktorem enzymu.

Inne interakcje, które należy wziąć pod uwagę i które mogą mieć wpływ na ruksolitynib

Łagodne do umiarkowanych inhibitory CYP3A4 (takie jak między innymi ciprofloksacyna, erytromycyna, amprenawir, atazanawir, diltiazem, cymetydyna)

U osób zdrowych jednoczesne podawanie ruksolitynibu (pojedyncza dawka 10 mg) z erytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez cztery dni spowodowało wzrost C_{max} i AUC ruksolitynibu odpowiednio o 8% i 27% w porównaniu z zastosowaniem samego ruksolitynibu.

Nie zaleca się dostosowywania dawki, gdy ruksolitynib jest podawany jednocześnie z łagodnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (np. erytromycyną). Pacjenci powinni być jednak ściśle monitorowani pod kątem ewentualnych cytopenii podczas rozpoczynania leczenia umiarkowanym

inhibitorem CYP3A4.

Wpływ ruksolitynibu na inne produkty lecznicze

Substancje transportowane przez glikoproteinę P lub inne transportery

Ruksolitynib może hamować glikoproteinę P i białko oporności raka piersi (BCRP) w jelicie. Może to spowodować wzrost ekspozycji układowej substratów tych transporterów, takich jak eteksylan dabigatranu, cyklosporyna, rosuwastatyna i potencjalnie digoksyna. Zaleca się terapeutyczne monitorowanie leków (TDM) lub stanu klinicznego po podaniu wymienionych substancji.

Istnieje możliwość, że potencjalne zahamowanie P-gp i BCRP w jelicie będzie zminimalizowane, jeśli czas pomiędzy podaniem leków będzie maksymalnie wydłużony.

Badanie przeprowadzone u osób zdrowych wykazało, że ruksolitynib nie hamuje metabolizmu doustnego substratu CYP3A4, midazolamu. Z tego względu nie przewiduje się wzrostu narażenia na substraty CYP3A4, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z ruksolitynibem. Wyniki innego badania przeprowadzonego u osób zdrowych wskazywały, że ruksolitynib nie wpływa na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel. Dlatego nie przewiduje się, by skuteczność środków antykoncepcyjnych zawierających to skojarzenie była zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania ruksolitynibu.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Jakavi® u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały, że ruksolitynib ma działanie toksyczne na zarodek i płód. Nie stwierdzono działań teratogennych u szczurów i królików. Jednak marginesy narażenia w porównaniu z największą dawką stosowaną u ludzi były małe i dlatego otrzymane wyniki mają ograniczone znaczenie dla stosowania u ludzi. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. W ramach zachowywania środków ostrożności, stosowanie produktu leczniczego Jakavi® podczas ciąży jest przeciwwskazane.

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi®. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jakavi, należy dokonać indywidualnej oceny stosunku ryzyka do korzyści, z poradnictwem w zakresie możliwego ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Jakavi® nie wolno stosować podczas karmienia piersią i dlatego w chwili rozpoczęcia leczenia należy przerwać karmienie piersią. Nie wiadomo, czy ruksolitynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego

piersią. Dostępne toksykologiczne dane farmakodynamiczne zebrane od zwierząt wykazały, że ruksolitynib i jego metabolity przenikają do mleka.

Płodność

Brak jest danych na temat wpływu ruksolitynibu na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Jakavi® nie ma wpływu uspokajającego lub wywiera nieistotny wpływ uspokajający. Jednak pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Jakavi® wystąpią zawroty głowy powinni powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Streszczenie EPAR dla produktu leczniczego Jakavi® [47]

We włóknieniu szpiku najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Jakavi® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: małopłytkowość (niska liczba płytek krwi), niedokrwistość (niska liczba krwinek czerwonych), neutropenia (niska liczba neutrofilów), krwawienie, zasinienie, hipertrójglicydemia (podwyższone stężenie tłuszczów we krwi), zawroty głowy oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

W nadkrwistości prawdziwej najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Jakavi® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: małopłytkowość, niedokrwistość, przyrost masy ciała, ból głowy, zawroty głowy, hipercholesterolemia (wysokie stężenie cholesterolu we krwi) oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

W przypadku ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Jakavi® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, zakażenie wirusem cytomegalii, posocznica (gdy we krwi krążą bakterie i ich toksyny prowadzące do uszkodzenia narządów), zakażenia dróg moczowych, hipercholesterolemia oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

W przypadku przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Jakavi® (mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów) to: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, nadciśnienie, ból głowy, zakażenia dróg moczowych, hipercholesterolemia oraz podwyższone stężenie enzymów wątrobowych.

Kobietom w ciąży lub karmiącym piersią nie wolno przyjmować leku Jakavi®. Pełny wykaz działań niepożądanych oraz ograniczeń związanych ze stosowaniem leku Jakavi® znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Jakafi® zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Agency, FDA) [48]

W ulotce informacyjnej dla produktu leczniczego Jakafi® (ruksolitynib) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA podsumowano m.in. profil bezpieczeństwa preparatu. Zawarte w niej informacje pochodzą aktualizowane były we wrześniu 2021 roku.

Wskazania do stosowania produktu leczniczego Jakafi® ujęte w ulotce zatwierdzonej przez FDA obejmują:

- zwłóknienie szpiku pośredniego lub wysokiego ryzyka, w tym zwłóknienie pierwotne szpiku, zwłóknienie szpiku po czerwienicy prawdziwej i zwłóknienie szpiku po nadpłytkowości pierwotnej u dorosłych.;
- czerwienica prawdziwa u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na hydroksymocznik lub którzy nie tolerują go;
- oporna na steroidy ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych;
- przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi po niepowodzeniu jednej lub dwóch linii leczenia systemowego u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych.

Przeciwwskazania – brak.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w dokumencie wraz ze sposobami postępowania

- małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia: postępowanie obejmuje zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia lub transfuzję;
- ryzyko infekcji: ocenianie pacjentów pod kątem oznak i objawów infekcji i niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia. Poważne zakażenia powinny ustąpić przed rozpoczęciem leczenia lekiem Jakafi;
- zaostrzenie objawów po przerwaniu lub wstrzymaniu terapii: stosowanie opieki wspomagającej i rozważenie wznowienia leczenia lekiem Jakafi;
- ryzyko raka skóry niebędącego czerniakiem: prowadzenie okresowych badań skóry;
- podwyższenie poziomu lipidów: ocena poziomu lipidów 8-12 tygodni od rozpoczęcia terapii i w razie potrzeb;
- poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE): monitorowanie rozwoju MACE;
- zakrzepica: ocena i niezwłocznie rozpoczęcie leczenia objawów zakrzepicy;
- wtórne nowotwory złośliwe: monitorowanie rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych, szczególnie u pacjentów, którzy są obecnie palaczami lub palili w przeszłości.

Działania/zdarzenia niepożądane

W zwłóknieniu szpiku i czerwonicy prawdziwej najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi (występującymi z częstością > 20%) są małopłytkowość i niedokrwistość. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania \geq 15%) są siniaki, zawroty głowy, bóle głowy i biegunka.

W ostrej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania > 50%) są niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania > 50%) są zakażenia (nieokreślonym patogenem) i obrzęk.

W przewlekłej chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi (występującymi z częstością > 35%) są niedokrwistość i małopłytkowość. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania \geq 20%) są zakażenia (nieokreślonym patogenem) i zakażenia wirusowe.

Interakcje ruksolitynibu z innymi lekami

Flukonazol: Należy unikać jednoczesnego stosowania z dawkami flukonazolu większymi niż 200 mg. Należy obniżyć dawkę Jakafi, w przypadku stosowania flukonazolu w dawce mniejszej lub równej 200 mg.

Silne inhibitory CYP3A4: należy zmniejszyć, przerwać lub zaprzestać podawania produktu Jakafi zgodnie z zaleceniami, z wyjątkiem pacjentów z ostrą lub przewlekłą GvHD.

Zastosowanie produktu leczniczego Jakafi® w specyficznych populacjach

Zaburzenia czynności nerek: zmniejszenie dawki początkowej produktu Jakafi lub unikanie leczenia zgodnie z zaleceniami.

Zaburzenia czynności wątroby: zmniejszenie dawki początkowej produktu Jakafi lub unikanie leczenia zgodnie z zaleceniami.

Laktacja: odradza się karmienie piersią.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [49]

Na stronie internetowej *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* zgłoszono bezpośrednio do bazy 37 raportów dotyczących działań niepożądanych związanych z zastosowaniem ruksolitynibu (do dnia 22.03.2022 roku). Raportowane działania niepożądane dotyczyły głównie osób starszych - w 40,5% przypadków wiek pacjentów wynosił \geq 71 lat, a w 37,8% przypadków 61-70 lat. Ponad połowa zgłoszeń (54,1%) była raportowana przez lekarzy internistów, a 29,7% przez samych pacjentów.

Dotychczas (tj. do 22.02.2022) nie głośzono raportów dotyczących ruksolitynibu za pośrednictwem bazy VigiBase, która jest ogólnosiwiatową bazą WHO, zbierającą raporty dotyczące potencjalnych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ponad 100 000 różnych produktów medycznych w ponad

120 krajach.

Tabela 69. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia ruksolitynibem, zgłoszone do Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i WHO [49].

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do:
		<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*</i>
Ogólna liczba zgłoszonych raportów		37
Raporty dotyczące:	krwi i układu limfatycznego	4, w tym: - anemia: 1; - pancytopenia: 1; - trombocytopenia: 2
	serca	2, w tym: - zaburzenia ze strony serca: 1; - ostry zawał mięśnia sercowego
	oka	2, w tym: - nadciśnienie oczne: 1; - zapalenie oka: 1
	żołądka i jelit	8, w tym: - wymioty: 1; - ból brzucha: 1; - biegunka: 3; - krwotok żołądkowo-jelitowy: 1; - nudności: 2
	zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	6 w tym: - interakcje z lekami: 1; - uczucie zimna: 1; - złe samopoczucie: 2; - zmęczenie: 2; - interakcje z jedzeniem: 1
	infekcji i zarażeń pasożytniczych	8, w tym: - zapalenie uchyłków: 1; - półpasiec: 1; - grzybica skóry: 1; - zapalenie płuc: 1; - grzybica paznokci: 1; - rozsiana gruźlica: 2; - gruźlica układu moczowo-płciowego: 1
	zranień i zatruc	1 przypadek zerwania mięśnia
	zaburzeń w badaniach diagnostycznych	5 w tym: - obecność moczu we krwi: 1; - obniżenie masy ciała: 1; - obniżenie glukozy we krwi: 1; - obniżenie poziomu hemoglobiny: 1; - wzrost poziomu lipazy: 1
	metabolizmu i odżywiania	2, w tym: - dna: 1; - obniżenie apetytu: 1
	układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	4, w tym: - ból kończyn: 2; - ból pleców: 1; - mialgia: 1
	nowotworów	4, w tym: - chłoniak z komórek B w stadium IV: 1; - rak skóry: 1; - niedrobnokomórkowy rak płuca: 1; - choroba Bowena: 1
	układu nerwowego	4, w tym: - apraksja: 1;

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do:
		<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*</i>
		- zawroty głowy: 1; - encefalopatia: 1; - zaburzenia smaku: 1
	ciąży i okresu okołoporodowego	1 przypadek poronienia
	nerek i dróg moczowych	1 przypadek krwotoku nerkowego
	układy rozrodczego i piersi	
	układu oddechowego i klatki piersiowej	5, w tym: - choroba śródmiąższowa płuc: 2; - duszność: 1; - choroba płuc: 1; - nadciśnienie płucne: 1
	skóry i tkanki podskórnej	4, w tym: - łojotokowe zapalenie skóry: 1; - czerwienica: 1; - rógowacenie słoneczne: 1; - owrzodzenie skóry: 1
	zaburzeń naczyniowych	5, w tym: - bledość: 1; - krwiak: 2; - zjawisko Raynauda: 1; - obwodowe chłód (uczucie zimna) : 1

*do 22 marca 2022 roku.

Sygnaly dotyczące przypadków występowania neuropatii obwodowej w czasie stosowania ruksolitynibu, opublikowane przez WHO [50]

W opracowaniu opublikowanym w newsletterze WHO opisano przypadki występowania neuropatii obwodowej w czasie stosowania ruksolitynibu.

Neuropatia obwodowa jest częstym działaniem niepożądanym dla kilku leków chemioterapeutycznych, takich jak taksany, związki platyny, alkaloidy barwinka, talidomid i bortezomib, inhibitory proteasomów. Nie zidentyfikowano żadnego pojedynczego mechanizmu wyjaśniającego neuropatię obwodową, a dokładna patofizjologia pozostaje złożona. Postulowano szereg mechanizmów neuropatii obwodowej indukowanej lekami, w tym demielinizację opartą na układzie odpornościowym.

W badaniach klinicznych wystąpił co najmniej jeden przypadek neuropatii obwodowej potencjalnie związanej z ruksolitynibem wśród 39 pacjentów z kohorty z trombocytemią samoistną, w trwającym badaniu fazy 2.

W bazie VigiBase zaraportowano 37 przypadków neuropatii obwodowej potencjalnie związanej ze stosowaniem ruksolitynibu. W 29 z nich ruksolitynib zastosowano we wskazaniu mielofibroza, w trzech przypadkach wskazaniem była czerwienica, w jednym w chorobie układu limfatycznego, w czterech wskazanie było nieznane. Mediana wieku pacjentów wynosiła 72 lata, a czas do wystąpienia neuropatii wahał się od siedmiu dni do trzech lat od rozpoczęcia stosowania ruksolitynibu. Informacje na temat wyników zostały przedstawione w 15 raportach i obejmowały pięć przypadków bez wyzdrowienia, gdzie

działanie ruksolitynibu jest nieznane. W dwóch przypadkach nie nastąpił powrót do zdrowia po zmniejszeniu dawki ruksolitynibu, a w jednym pacjent powrócił do zdrowia po zmniejszeniu dawki. Spośród opisanych 37 przypadków neuropatii obwodowej nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących możliwego mechanizmu, ale należy zauważyć, że inne leki immunomodulujące, takie jak cząsteczki blokujące TNF α , mogą powodować neuropatię obwodową poprzez demielinizację.

W przypadku niektórych innych inhibitorów JAK powszechnie obserwowano neuropatię obwodową.

W serii przypadków z VigiBase wystąpiły dwa przypadki wątpliwe, a mianowicie przypadek, w którym pacjent doświadczył neuropatii obwodowej podczas stosowania talidomidu oraz przypadek, w którym pacjent był na chemioterapii, gdy wystąpiła neuropatia obwodowa. Wśród pozostałych 35 zgłoszeń znalazły się również leki o znanym potencjale wywoływania neuropatii obwodowej, wymienione w ośmiu zgłoszeniach. Jednak w żadnym z nich nie zgłoszono tych leków jako podejrzanych o wywołanie neuropatii, a pięć z nich było lekami obniżającymi poziom lipidów, powszechnie stosowanymi w podeszłym wieku. W świetle możliwego efektu klasowego i możliwego mechanizmu przypadki te stanowią sygnał o neuropatii obwodowej wywołanej przez ruksolitynib, co zasługuje na dalsze badania w celu oceny potrzeby aktualizacji odpowiednich informacji o produkcie.

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych:

- 2 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Hui i wsp. 2020 [41] i Ali i wsp. 2020 [42];
- 3 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Shapiro i wsp. 2020 [43], Fatoum i wsp. 2021 [44] i Saleh i wsp. 2019 [45].

Tabela 70. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie ruksolitynibu w pacjentów z przewlekłą lub ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																							
Przeglądy systematyczne z meta-analizą																										
<p>Hui i wsp. 2020 [41]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena wpływu leczenia ruksolitynibem na pacjentów ze sterydooporną GvHD.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z sterydooporną GvHD, leczeni ruksolitynibem.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline (przez PubMed), EMBASE i <i>Cochrane Library</i>, <i>clinicaltrials.gov</i> oraz <i>Web of Science</i> przeszukano pod kątem publikacji zaindeksowanych do stycznia 2019 roku, z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji; - nie stosowano zawężeń do języka publikacji; - zweryfikowano ręcznie referencje odnalezionych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania kliniczne i badania kohortowe dotyczące leczenia GvHD, w tym listy i abstrakty konferencyjne; - badania, w których uczestniczyli dorośli pacjenci po przeszczepie komórek hematopoetycznych, stosujący ruksolitynib; - badania, w których przedstawiono dane dotyczące leczenia.</p> <p>Ostrą GvHD rozpoznawano wg kryteriów Glucksberga-Seattle. Chorobę definiowano jako sterydooporną, jeśli nastąpiło pogorszenie po 72 godzinach lub nie nastąpiła poprawa po 7 dniach leczenia metyloprednizolonem w dawce</p>	<p>W przeglądzie systematycznym i meta-analizie uwzględniono ostatecznie 16 badań kohortowych (414 uczestników).</p> <p style="text-align: center;"><u>Odpowiedź na leczenie w ostrej GvHD</u></p> <p>W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR) oraz brak odpowiedzi na leczenie (NR). W meta-analizie uwzględniono 9 badań raportujących ww. punkty końcowe.</p> <p>Wyniki meta-analizy dotyczące odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem u pacjentów z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [41].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th colspan="3">Wskaźnik odpowiedzi, %</th> </tr> <tr> <th>Populacja ogólna (N=158) pacjentów z ostrą GvHD</th> <th>Pacjenci z ostrą GvHD stopnia 1-2</th> <th>Pacjenci z ostrą GvHD stopnia 3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR</td> <td>77%</td> <td>80%</td> <td>85%</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>34%</td> <td>50%</td> <td>30%</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>41%</td> <td>30%</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>13%</td> <td>77% (zmodyfikowany: 19%)</td> <td>31%</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Wskaźnik odpowiedzi, %			Populacja ogólna (N=158) pacjentów z ostrą GvHD	Pacjenci z ostrą GvHD stopnia 1-2	Pacjenci z ostrą GvHD stopnia 3-4	ORR	77%	80%	85%	CR	34%	50%	30%	PR	41%	30%	56%	NR	13%	77% (zmodyfikowany: 19%)	31%
		Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Wskaźnik odpowiedzi, %																							
Populacja ogólna (N=158) pacjentów z ostrą GvHD	Pacjenci z ostrą GvHD stopnia 1-2		Pacjenci z ostrą GvHD stopnia 3-4																							
ORR	77%	80%	85%																							
CR	34%	50%	30%																							
PR	41%	30%	56%																							
NR	13%	77% (zmodyfikowany: 19%)	31%																							
			<p style="text-align: center;"><u>Odpowiedź na leczenie w przewlekłej GvHD</u></p> <p>W meta-analizie uwzględniono 9 badań, w tym w 8 raportowano ORR.</p> <p>Wyniki meta-analizy dotyczące odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem u pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [41].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th colspan="3">Wskaźnik odpowiedzi, %</th> </tr> <tr> <th>Populacja ogólna (N=382) pacjentów z przewlekłą GvHD</th> <th>Pacjenci z łagodną przewlekłą GvHD</th> <th>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą GvHD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR</td> <td>81% (wysoka heterogenność); 86% w</td> <td>100%</td> <td>62%</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Wskaźnik odpowiedzi, %			Populacja ogólna (N=382) pacjentów z przewlekłą GvHD	Pacjenci z łagodną przewlekłą GvHD	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą GvHD	ORR	81% (wysoka heterogenność); 86% w	100%	62%												
Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Wskaźnik odpowiedzi, %																									
	Populacja ogólna (N=382) pacjentów z przewlekłą GvHD	Pacjenci z łagodną przewlekłą GvHD	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą GvHD																							
ORR	81% (wysoka heterogenność); 86% w	100%	62%																							

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																			
		<p>2 mg/kg/dobę. Przewlekłą GvHD rozpoznano na podstawie co najmniej jednego klinicznego objawu przewlekłej GvHD zgodnie z kryteriami NIH. Chorobę uznawano za sterydooporną w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach leczenia metyloprednizolonem w dawce 1 mg/kg/dobę.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania z niejasnymi danymi, badania prowadzone w warunkach in vitro, przeglądy, opisy przypadków, opisy serii przypadków, badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych.</p> <p>W przypadku kilku publikacji do jednego badania, uwzględniano te z największą liczbą danych lub dłuższego okresu obserwacji.</p> <p>Przegląd przeprowadzono zgodnie z zasadami PRISMA.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Ruksolitynib.</p>	<table border="1" data-bbox="972 280 2033 456"> <tr> <td></td> <td>analizie wrażliwości</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>24%, 9% w analizie wrażliwości</td> <td>100%</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>55%</td> <td>0%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>NR</td> <td>16%</td> <td>0%</td> <td>23%</td> </tr> </table> <p><u>Odpowiedź na leczenie (ORR) w obrębie najczęściej zajętych organów</u> Tylko w dwóch badaniach opisano wyniki leczenia ostrej GvHD ruksolitynibem, w obrębie zajętych narządów. Łączny ORR dla ostrej GvHD wynosił w zależności od dotkniętego narządu: - 85% dla przewodu pokarmowego; - 83% dla skóry; - 73% dla wątroby.</p> <p>W pięciu badaniach opisano wyniki dotyczące zajętych narządów w przypadku przewlekłej GvHD. Łączny ORR dla przewlekłej GvHD w zależności od zajętego narządu wynosił: - 76% dla przewodu pokarmowego; - 65% dla jamy ustnej; - 61% dla skóry; - 44% dla płuc; - 39% dla stawów; - 36% dla wątroby; - 27% dla oczu.</p> <p><u>Redukcja dawki glikokortykosteroidów (GKS)</u> <u>Meta-analiza</u> wyników 6 badań klinicznych (N=160) wykazała, że wskaźnik redukcji dawki steroidów u pacjentów ze sterydooporną GvHD wynosił aż 80%, w wyniku zastosowania ruksolitynibu. Analiza podgrup według typu GvHD wykazała, że odsetek pacjentów z redukcją dawki GKS u pacjentów z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD wynosił odpowiednio 87% i 57%.</p> <p><u>Nawroty</u> W 6 badaniach oceniano częstość/liczbę nawrotów wśród pacjentów z GvHD leczonych ruksolitynibem. Wyniki meta-analizy wskazują, że odsetek nawrotów wśród dorosłych z GvHD wyniósł 5%. Analiza w podgrupach wykazała, że u pacjentów z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD odsetek nawrotów wynosił odpowiednio 7% i 4%.</p> <p><u>Przeżycie całkowite (OS)</u> W analizie uwzględniono jedynie 2 badania, a roczny OS dla dorosłych z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD leczonych ruksolitynibem wynosił odpowiednio 60% i 89%.</p> <p><u>Infekcje</u> Trzydzieści badań raportowało infekcje u pacjentów ze sterydooporną GvHD leczonych ruksolitynibem. Wyniki meta-analizy wykazały, że częstość infekcji u pacjentów z ostrą GvHD i przewlekłą GvHD wyniosła odpowiednio</p>					analizie wrażliwości			CR	24%, 9% w analizie wrażliwości	100%	27%	PR	55%	0%	45%	NR	16%	0%	23%
	analizie wrażliwości																					
CR	24%, 9% w analizie wrażliwości	100%	27%																			
PR	55%	0%	45%																			
NR	16%	0%	23%																			

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>24% i 20%. Dane dotyczące częstości zakażeń były dostępne do analizy dla 146 dorosłych pacjentów z 8 badań. Całkowity łączny wskaźnik infekcji wyniósł 19% z umiarkowaną heterogenicznością. Jednak po pominięciu jednego badania z widoczną heterogenicznością, w analizie wrażliwości, zmodyfikowany ogólny wskaźnik infekcji u dorosłych zmniejszył się do 15% przy niskiej heterogeniczności.</p> <p>W meta-analizie, niezależnie od rodzaju GvHD, najczęstszymi patogenami wywołującymi infekcje były: cytomegalowirus (26%), bakterie (11%), grzyby (11%), adenowirus (3%), wirus BK (3%) i wirus Epstein-Barra (3%).</p> <p>Najczęstszymi patogenami wywołującymi infekcje u pacjentów z ostrą GvHD były bakterie (55%), cytomegalowirus (39%), grzyby (17%) i wirus Epsteina-Barra (11%), natomiast u pacjentów z przewlekłą GvHD były bakterie (22%), cytomegalowirus (12%), wirus Epsteina-Barra (12%) i grzyby (9%).</p> <p><u>Mielosupresja</u></p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD leczonych ruksolitynibem częstość cytopenii stopnia 3-4 wynosi 33%.</p> <p>W przypadku pacjentów z przewlekłą GvHD częstość:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cytopenii stopnia 3-4 wynosiła 12%; - trombocytopenii stopnia 3-4 wynosiła 11%; - leukopenii stopnia 3-4 wynosiła 3%. <p>Podsumowując: odsetek odpowiedzi na leczenie wśród dorosłych ze sterydooporną ostrą GvHD i przewlekłą GvHD wydaje się być wysoki w przypadku stosowania ruksolitynibu, szczególnie w przypadkach zajęcia przewodu pokarmowego i skóry. Jednak wysokie wskaźniki mielosupresji i infekcji są niepokojące niezależnie od rodzaju GvHD.</p> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia ruksolitynibu w leczeniu GvHD, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></p>
<p>Ali i wsp. 2020 [42]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ruksolitynibem pacjentów ze sterydooporną GvHD.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z sterydooporną,</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline (przez PubMed), EMBASE i <i>Cochrane</i> oraz <i>Web of Science</i> przeszukano pod kątem publikacji zaindeksowanych do 7 października 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i interwencji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane i</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono łącznie 18 badań (łącznie N=1022 pacjentów), w tym 1 badanie randomizowane (N=309), 4 badania nierandomizowane (N=232) i 13 badań obserwacyjnych (N=418).</p> <p>W badaniu z randomizacją REACH 2 (N=309) pacjentów w wieku 12-73 lat z sterydooporną ostrą GvHD przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ruksolitynib lub lek wybrany przez lekarza. Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR) i odpowiedzi całkowitej (CR) był istotnie wyższy w grupie stosującej ruksolitynib w porównaniu z lekiem wybranym przez lekarza. Wyniki były zgodne dla wszystkich stopni nasilenia GvHD. Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego związane z leczeniem raportowano u 78% chorych w obu grupach. 22% pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z GvHD w grupie ruksolitynibu w porównaniu z 25% pacjentów w grupie kontrolnej.</p> <p>W 12 badaniach klinicznych i badaniach obserwacyjnych, wśród pacjentów ze sterydooporną GvHD (N=443),</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																													
	ostrą lub przewlekłą GvHD, leczeni ruksolitynibem.	<p>nierandomizowane dotyczące zastosowania ruksolitynibu w leczeniu sterydoopornej, ostrej lub przewlekłej GvHD.</p> <p>Skupiono się na ocenie skuteczności (OS, odpowiedź na leczenie: ORR, CR) oraz bezpieczeństwie tj. zdarzeniach niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - opisy przypadków, opisy serii przypadków, przeglądy, meta-analizy, badanie przedkliniczne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Ruksolitynib.</p>	<p>łączy ORR wyniósł 0,74 (CI=0,65-0,81, I²=61%) po leczeniu ruksolitynibem, natomiast wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie (CR) wyniósł 0,45 (CI=0,34-0,68, I²=81%). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były cytopenie, reaktywacja wirusa i infekcje. W 9 badaniach wczesnej fazy i badaniach obserwacyjnych (N=282) u pacjentów z sterydooporną, przewlekłą GvHD, zmetaanalizowane wskaźniki ORR i CR wyniosły odpowiednio 0,75 (CI=0,64-0,83, I²=64%) i 0,11 (CI= 0,08-0,16, I²=0). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były cytopenie i reaktywacja wirusa.</p> <p>W badaniu nierandomizowanym (N=64) ruksolitynib stosowano w skojarzeniu z etanerceptem u pacjentów z ostrą, sterydooporną GvHD. ORR i CR wyniosły odpowiednio 87,5% i 72%. U tych pacjentów odnotowano wysoki odsetek hematologicznych zdarzeń niepożądanych i zakażeń. W badaniu obserwacyjnym (N=18) ruksolitynib stosowano w skojarzeniu z fotoferezą pozaustrojową. Połączenie było dobrze tolerowane, a ORR i CR wyniosły odpowiednio 55% i 44%.</p> <p>Wyniki meta-analizy dotyczące odpowiedzi na leczenie ruksolitynibem u pacjentów z chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [42].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Rodzaj badania</th> <th colspan="2">Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, proporcja [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>ORR</th> <th>CR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Pacjenci z ostrą GvHD</td> </tr> <tr> <td>Badania kliniczne</td> <td>0,63 [0,57; 0,68]</td> <td>0,38 [0,25; 0,52]</td> </tr> <tr> <td>Badania obserwacyjne</td> <td>0,79 [0,69; 0,86]</td> <td>0,51 [0,33; 0,68]</td> </tr> <tr> <td>Wszystkie badania łącznie</td> <td>0,74 [0,65; 0,81]</td> <td>0,46 [0,34; 0,58]</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Pacjenci z przewlekłą GvHD</td> </tr> <tr> <td>Badania kliniczne</td> <td>0,83 [0,70; 0,91]</td> <td>0,21 [0,12; 0,34]</td> </tr> <tr> <td>Badania obserwacyjne</td> <td>0,72 [0,60; 0,81]</td> <td>0,09 [0,06; 0,14]</td> </tr> <tr> <td>Wszystkie badania łącznie</td> <td>0,75 [0,64; 0,83]</td> <td>0,11 [0,08; 0,14]</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia ruksolitynibu w leczeniu GvHD, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></p>	Rodzaj badania	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, proporcja [95% CI]		ORR	CR	Pacjenci z ostrą GvHD			Badania kliniczne	0,63 [0,57; 0,68]	0,38 [0,25; 0,52]	Badania obserwacyjne	0,79 [0,69; 0,86]	0,51 [0,33; 0,68]	Wszystkie badania łącznie	0,74 [0,65; 0,81]	0,46 [0,34; 0,58]	Pacjenci z przewlekłą GvHD			Badania kliniczne	0,83 [0,70; 0,91]	0,21 [0,12; 0,34]	Badania obserwacyjne	0,72 [0,60; 0,81]	0,09 [0,06; 0,14]	Wszystkie badania łącznie	0,75 [0,64; 0,83]	0,11 [0,08; 0,14]
Rodzaj badania	Wskaźnik odpowiedzi na leczenie, proporcja [95% CI]																															
	ORR	CR																														
Pacjenci z ostrą GvHD																																
Badania kliniczne	0,63 [0,57; 0,68]	0,38 [0,25; 0,52]																														
Badania obserwacyjne	0,79 [0,69; 0,86]	0,51 [0,33; 0,68]																														
Wszystkie badania łącznie	0,74 [0,65; 0,81]	0,46 [0,34; 0,58]																														
Pacjenci z przewlekłą GvHD																																
Badania kliniczne	0,83 [0,70; 0,91]	0,21 [0,12; 0,34]																														
Badania obserwacyjne	0,72 [0,60; 0,81]	0,09 [0,06; 0,14]																														
Wszystkie badania łącznie	0,75 [0,64; 0,83]	0,11 [0,08; 0,14]																														
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy																																
Shapiro i wsp. 2020 [43] Ocena w skali AMSTAR 2:	<u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie aktualnych możliwości terapeutycznych w	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline (przez PubMed/OVID), EMBASE i <i>clinicaltrials.gov</i> przeszukano pod kątem publikacji	<p>W przeglądzie omówiono opcje stosowane w leczeniu GvHD, jak również terapie będące w fazie badań klinicznych.</p> <p style="text-align: right;"><u>Kluczowe wnioski z opracowania:</u></p>																													

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>leczeniu sterydoopornej ostrej i przewlekłej GvHD.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z sterydooporną, ostrą lub przewlekłą GvHD, leczeni różnymi terapiami.</p>	<p>zaindeksowanych do lutego 2020 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja: pacjenci z sterydooporna ostrą lub przewlekłą GvHD; - badania: abstrakty lub artykuły dotyczące badań retrospektywnych lub prospektywnych (priorytetem były badania publikowane do 5 lat wstecz), opisujące opcje leczenia sterydoopornej GvHD; włączano również prace przeglądowe; - nie stosowano zawężenia do języka publikacji. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>Różne terapie, w tym między innymi: fotofereza pozaustrojowa, interleukina-2, ibrutynib, rytuksymab, ixazomib, abatacept, KD-025, ze szczególnym uwzględnieniem ruksolitynibu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne dotyczące ostrej i przewlekłej sterydoopornej GvHD są ograniczone przez definicję oporności na steroidy, opierając się na definicji ram czasowych, które niekoniecznie korelują z biologią choroby; - ruksolitynib stał się preferowaną opcją terapeutyczną w leczeniu sterydoopornej, ostrej GvHD, po uzyskaniu dopuszczenia do obrotu w tym wskazaniu przez FDA. Jest to również jedna z preferowanych opcji dla sterydoopornej, przewlekłej GvHD; - inne terapie sterydoopornej, ostrej GvHD oparte na dostępnych dowodach obejmują alfa-1 antytrypsynę i fotoferezę pozaustrojową. Stosowanie infliksymabu, etanerceptu i wedolizumabu w ostrej GvHD z zajęciem jelit oraz bazyliksimabu w leczeniu ostrej GvHD z zajęciem skóry i jelit można rozważyć w wybranych przypadkach jako dodatkowe opcje, ale wymaga to dalszej walidacji w badaniach prospektywnych; - ibrutynib uzyskał aprobatę FDA do stosowania w sterydoopornej, przewlekłej GvHD na podstawie badania fazy Ib/II, ale leczenie tym lekiem jest często przerywane. W przypadku przewlekłej, sterydoopornej GvHD niezbędne jest badanie z randomizacją III fazy dla ibrutynibu; - fotofereza pozaustrojowa pozostaje realną opcją dla sterydoopornej, przewlekłej GvHD, szczególnie z zajęciem skóry; - nowe metody terapeutyczne, które są obecnie badane w przypadku przewlekłej, sterydoopornej GvHD, obejmują leki ukierunkowane na IL-2 (aldesleukina, AMG 592), ukierunkowane na kostymulację komórek T za pośrednictwem CTLA4 (abatacept) i zwiększające udział komórek T-regulatorowych (Tregs) w stosunku do innych populacji komórek efektorowych T (kinaza Rho KD-025). <p><u>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu wtórnym, dotyczące zastosowania leczenia ruksolitynibu w leczeniu GvHD, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></p>
<p>Fatoum i wsp. 2021 [44]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: odstąpiono od oceny z uwagi na brak wystarczających danych o metodologii i</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>Ocena skuteczności i najczęściej stosowanych terapii w leczeniu pacjentów z przewlekłą GvHD.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w opracowaniu zaznaczono jedynie, że dokonano systematycznego przeglądu literatury (nie podano szczegółów). <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania retrospektywne, badania kliniczne w których raportowano szczegóły 	<p>W opracowaniu oceniano pod kątem specyficznej narządowo odpowiedzi na leczenie 279 badań, uwzględniających 12 terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej GvHD.</p> <p>Nie sprecyzowano czy dokonano meta-analizy, natomiast sposób prezentacji wyników wskazują, że prawdopodobnie przeprowadzono formę kumulacji niektórych wyników zidentyfikowanych badań.</p> <p>W poniższej tabeli przedstawiono wyniki w zakresie odpowiedzi na leczenie w obrębie poszczególnych narządów, dla poszczególnych terapii.</p> <p>Zestawienie częstości narządowych odpowiedzi na leczenie dla różnych terapii, stosowanych u</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																																																																															
<p>niejasności odnośnie przeprowadzenia meta-analizy w opracowaniu</p>	<p>z przewlekłą GvHD, leczeni różnymi terapiami.</p>	<p>dotyczące odpowiedzi na leczenie w obrębie różnych organów, w populacji pacjentów z przewlekłą sterydooporną lub sterydozależną GvHD, leczonych różnymi terapiami.</p> <p>Skupiono się na ocenie skuteczności tj, odpowiedzi na leczenie w obrębie poszczególnych narządów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Najczęściej stosowane terapie, tj. ruksolitynib, metotreksat, rytuksymab, pomalidomid, KD025, karflizomib, mezenchymalne komórki macierzyste, imatynib, hydroksychlorochina, abatacept, ibrutynib, pentostatyna.</p>	<p>pacjentów z przewlekłą sterydooporną lub sterydozależną chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi [44].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek</th> <th colspan="7">Wskaźnik narządowej odpowiedzi na leczenie, %</th> </tr> <tr> <th>Odpowiedź skórna</th> <th>Odpowiedź w obrębie ust</th> <th>Odpowiedź oczna</th> <th>Odpowiedź GI</th> <th>Odpowiedź w obrębie wątroby</th> <th>Odpowiedź mięśniowo-szkieletowa</th> <th>Odpowiedź w obrębie płuc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rytuksymab</td> <td>22%</td> <td>75%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ruksolitynib</td> <td>82%</td> <td>99%</td> <td>100%</td> <td>92%</td> <td>100%</td> <td>100%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>Imatynib</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ibrutynib</td> <td>88%</td> <td>88%</td> <td>-</td> <td>91%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Pomalidomid</td> <td>38%</td> <td>23%</td> <td>25%</td> <td>29%</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Karflizomib</td> <td>23%</td> <td>20%</td> <td>20%</td> <td>-</td> <td>40%</td> <td>38%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Hydroksychlorochina</td> <td>38%</td> <td>38%</td> <td>-</td> <td>25%</td> <td>60%</td> <td>-</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>57%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>KD025</td> <td>29%</td> <td>65%</td> <td>45%</td> <td>100%</td> <td>50%</td> <td>73%</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>Mezenchymalne komórki macierzyste</td> <td>78%</td> <td>100%</td> <td>47%</td> <td>90%</td> <td>91%</td> <td>67%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Abatacept</td> <td>13%</td> <td>42%</td> <td>-</td> <td>40%</td> <td>-</td> <td>31%</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>Pentostatyna</td> <td>25%</td> <td>20%</td> <td>17%</td> <td>-</td> <td>5%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>GI – żołądkowo-jelitowa.</p> <p>Ruksolitynib znalazł się w pierwszej trójce najskuteczniejszych leków pod względem odpowiedzi na leczenie w obrębie wszystkich uwzględnionych w ocenie narządów.</p> <p>Odpowiedź na leczenie w obrębie narządów płciowych raportowano jedynie w badaniu dla ruksolitynibu i wynosiła ona 75% (3/4 pacjentów).</p>	Lek	Wskaźnik narządowej odpowiedzi na leczenie, %							Odpowiedź skórna	Odpowiedź w obrębie ust	Odpowiedź oczna	Odpowiedź GI	Odpowiedź w obrębie wątroby	Odpowiedź mięśniowo-szkieletowa	Odpowiedź w obrębie płuc	Rytuksymab	22%	75%	-	-	-	-	-	Ruksolitynib	82%	99%	100%	92%	100%	100%	80%	Imatynib	-	-	-	-	-	-	-	Ibrutynib	88%	88%	-	91%	-	-	-	Pomalidomid	38%	23%	25%	29%	-	-	-	Karflizomib	23%	20%	20%	-	40%	38%	50%	Hydroksychlorochina	38%	38%	-	25%	60%	-	12%	Metotreksat	100%	-	100%	-	57%	-	-	KD025	29%	65%	45%	100%	50%	73%	25%	Mezenchymalne komórki macierzyste	78%	100%	47%	90%	91%	67%	-	Abatacept	13%	42%	-	40%	-	31%	11%	Pentostatyna	25%	20%	17%	-	5%	-	-
Lek	Wskaźnik narządowej odpowiedzi na leczenie, %																																																																																																																	
	Odpowiedź skórna	Odpowiedź w obrębie ust	Odpowiedź oczna	Odpowiedź GI	Odpowiedź w obrębie wątroby	Odpowiedź mięśniowo-szkieletowa	Odpowiedź w obrębie płuc																																																																																																											
Rytuksymab	22%	75%	-	-	-	-	-																																																																																																											
Ruksolitynib	82%	99%	100%	92%	100%	100%	80%																																																																																																											
Imatynib	-	-	-	-	-	-	-																																																																																																											
Ibrutynib	88%	88%	-	91%	-	-	-																																																																																																											
Pomalidomid	38%	23%	25%	29%	-	-	-																																																																																																											
Karflizomib	23%	20%	20%	-	40%	38%	50%																																																																																																											
Hydroksychlorochina	38%	38%	-	25%	60%	-	12%																																																																																																											
Metotreksat	100%	-	100%	-	57%	-	-																																																																																																											
KD025	29%	65%	45%	100%	50%	73%	25%																																																																																																											
Mezenchymalne komórki macierzyste	78%	100%	47%	90%	91%	67%	-																																																																																																											
Abatacept	13%	42%	-	40%	-	31%	11%																																																																																																											
Pentostatyna	25%	20%	17%	-	5%	-	-																																																																																																											
<p>Saleh i wsp. 2019 [45]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ruksolitynibem pacjentów z GvHD.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Medline (przez PubMed), google scholar, OVID i <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> przeszukano pod kątem publikacji zaindeksowanych czerwca 2019 roku, z zastosowaniem słów kluczowych dla populacji i</p>	<p>W opracowaniu uwzględniono 16 badań, spośród których 1 było prospektywne, a pozostałe retrospektywne, w tym opisy przypadków (2) i serii przypadków (5).</p> <p>Odsetek ogólnych odpowiedzi na leczenie wahał się w zakresie 45% - 100%, a odpowiedź całkowitą odnotowano u 5,2% -80% pacjentów. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie był zmienny i wynosił od 1-12 tygodni. Cytopenie i powikłania infekcyjne były często zgłaszane, skutkujące zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii w większości badań. U niewielkiego odsetka pacjentów odpowiedź na leczenie utrzymywała się po odstawieniu ruksolitynibu.</p> <p>Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanym opracowaniu</p>																																																																																																															

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	z ostrą lub przewlekłą GvHD, leczeni ruksolitynibem.	interwencji. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania przeprowadzone na ludziach, dotyczące zastosowania ruksolitynibu w leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano. <u>Oceniane interwencje:</u> Ruksolitynib.	<p><u>wtórny, dotyczące zastosowania leczenia ruksolitynibu w leczeniu GvHD, spełniające predefiniowane kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.</u></p>

CR – całkowita odpowiedź na leczenie; GKS – glikokortykosteroidy; NR – brak odpowiedzi na leczenie; ORR – ogólny odsetek/wskaźnik odpowiedzi na leczenie; OR – przeżycie całkowite; PR – częściowa odpowiedź na leczenie,

14.8. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 2 badania nieopublikowane [39], [40], dotyczące zastosowania ruksolitynibu w leczeniu pacjentów z GvHD. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Jakavi® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyki i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 71. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania ruksolitynibu u pacjentów z ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[39]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03616184.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Single Arm, Open Label, Phase II Study of Ruxolitinib in Sclerotic Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of Systemic Glucocorticoids.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University of Nebraska.</p>	<p>Badanie interwencyjne, jednoramienne, wielośrodkowe, otwarte, II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią w obrębie skóry i stawów; - odsetek pacjentów z ogólną całkowitą i częściową odpowiedzią, zgodnie z kryteriami NIH. 	Aktywne, bez rekrutacji	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - sklerotyczna, przewlekła GvHD (klasyczna przewlekła lub zespół nakładania), zdiagnozowany zgodnie z kryteriami NIH z 2014 roku; powierzchowne lub głębokie stwardnienie skóry, zapalenie powięzi lub przykurcze stawów; - stosowanie następujących terapii z powodu przewlekłej GvHD (niekoniecznie w przypadku objawów sklerotycznych): A; - GKS ogólnoustrojowe przez >12 miesięcy i co najmniej jedna dodatkowa linia terapii ogólnoustrojowej LUB B - GKS ogólnoustrojowe i co najmniej dwie dodatkowe linie terapii ogólnoustrojowej <p>Dla celów tego badania terapia flutykazonem, azytromycyną i montelukastem w leczeniu GvHD w obrębie płuc będzie uważana za terapię miejscową;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci dorośli w wieku ≥ 18 lat (stan 	49 osób	Ruksolitynib, doustnie, 10 mg/2x dobę	5 września 2018 – kwiecień 2024

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>Nebraska - wiek ≥ 19 lat);</p> <ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności Karnofskiego $\geq 60\%$ w momencie rejestracji; - dozwolone są wszystkie allogeniczne źródła dawców i wszystkie schematy kondycjonujące; - bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) większa niż 1000/μl i liczba płytek krwi $> 50\,000/\mu\text{l}$ bez stosowania czynników wzrostu lub transfuzji płytek krwi; - możliwość przyjmowania leków doustnie; <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem testu ciążowego w surowicy lub z moczu ≤ 7 dni przed rozpoczęciem stosowania badanego leku. Przyjęto, że kobiety NIE mają potencjału rozrodczego, jeśli nie miały przez 12 miesięcy miesiączki, przy odpowiednim profilu klinicznym (tj. ≥ 51 lat, objawy naczynioruchowe w wywiadzie LUB poziomy hormonów wspomagających, takie jak niski poziom estrogenu i wysoki poziom hormonu folikulotropowego), LUB po sterylizacji chirurgicznej; - pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym muszą chcieć unikać zajścia w ciążę lub ojcostwa od momentu rejestracji do jednego miesiąca po zakończeniu leczenia w ramach badania. Będzie to wymagało albo całkowitej abstynencji LUB wyłącznie aktywności nieheteroseksualnej (jeśli jest to zgodne z preferowanym i zwyczajowym stylem życia badanej osoby), LUB dwóch metod antykoncepcji (męska lub żeńska prezerwatywa z lub bez środka plemnikobójczego, nasadka na szyjkę macicy ze środkiem 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>plemnikobójczym lub antykoncepcja hormonalna, w tym wkładka domaciczna); - średnia spodziewana długość życia większa niż 6 miesięcy; -pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - zwłóknienie narządów wewnętrznych, takich jak jelita, wątroba czy płuca, jako jedyny objaw miażdżycy; - stosowanie flukonazolu w dawce większej niż 200 mg na dobę. Przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem pacjenci powinni odstawić flukonazol lub zmniejszyć dawkę do mniejszej lub równej 200 mg na dobę; - aktualne dowody wskazujące na nowotwór złośliwy po przeszczepie allogenicznym; - historia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); - aktywna niekontrolowana infekcja bakteryjna, grzybicza, pasożytnicza lub wirusowa. Zakażenia uważa się za kontrolowane, jeśli wdrożono odpowiednią terapię, a w czasie badania przesiewowego nie występują żadne oznaki progresji zakażenia. Postęp zakażenia definiuje się jako niestabilność hemodynamiczną przypisywaną posocznicy, nowe objawy, pogorszenie objawów fizycznych lub zmiany radiologiczne związane z zakażeniem. Utrzymująca się gorączka bez innych oznak lub objawów nie będzie interpretowana jako postępująca infekcja; - obecność znanego zakażenia wirusem</p>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>HIV, aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywne zakażenie gruźlicą, które rozwinęło się po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych; - bilirubina całkowita 1,5x powyżej górnej granicy normy; - klirens kreatyniny <30 ml/min; - obecność niekontrolowanych schorzeń sercowo-płucnych, takich jak trwające zaburzenia rytmu serca, niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (np. ciśnienie krwi wyższe niż 150/90 dla pacjentów w wieku 60 lat i starszych lub wyższe niż 140/90 dla pacjentów młodszych niż 60 lat, lub osoby z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek), zastoinową niewydolnością serca klasy III/IV według New York Heart Association lub wymaganiem dodatkowego tlenu w spoczynku lub spoczynkowym wysyceniem O₂ <90% za pomocą pulsoksymetrii; - każdy inny stan, który lekarz oceni jako potencjalnie zakłócający zgodność z protokołem badania lub stanowiący znaczne ryzyko dla pacjenta; - ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży; - ekspozycja na terapię inhibitorami kinazy Janus (JAK) we wszystkich wskazaniach po przeszczepie allogenicznym; - rozpoczęcie stosowania nowego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego w leczeniu przewlekłej GvHD w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; pacjenci, u 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>których rozwinie się progresja choroby, mogą zostać zarejestrowani już po 4 tygodniach od rozpoczęcia nowego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego. Również pacjenci, którzy nie tolerują aktualnej terapii, mogą zarejestrować się w dowolnym momencie po rozpoczęciu nowego ogólnoustrojowego leku immunosupresyjnego, o ile w tych przypadkach „nowy” lek immunosupresyjny zostanie odstawiony przed rozpoczęciem leczenia ruksolitynibem. Rozpoczęcie jakiegokolwiek nowej terapii miejscowej (w tym FAM lub wewnątrzustna fototerapia wąskopasmowym UVB) oraz zmiany dawki istniejących środków immunosupresyjnych, takich jak kortykosteroidy, sirolimus, inhibitory kalcyneuryny lub inne środki, są dopuszczalne w dowolnym momencie przed włączeniem do badania.</p> <p>Dopuszczalne będzie krótkotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych, np. 7 dni, we wskazaniach innych niż GvHD;</p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie jakimkolwiek innym badanym środkiem, urządzeniem lub procedurą w ciągu 21 dni (lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który jest dłuższy); - znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja na którykolwiek z badanych leków, substancje pomocnicze lub podobne związki. 			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[40]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04629833 (IDUNN).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomised, Open-label, Multicentre, Phase 3 Trial of First-line Treatment With Mesenchymal Stromal Cells MC0518 Versus Best Available Therapy in Adult and Adolescent Subjects With Steroid-refractory Acute Graft-versus-host Disease After Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (IDUNN Trial).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Medac GmbH.</p>	<p>Badanie interwencyjne, randomizowane, ootwarte, wielośrodkowe, III fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 24 miesięcy</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólna odpowiedź na leczenie (ORR); <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia; - przeżycie całkowite; - odpowiedź ostrej GvHD na leczenie; - zmiana stopnia nasilenia ostrej GvHD; - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie; - najlepsza odnotowana odpowiedź na leczenie; - przejście choroby w formę przewlekłą GvHD; - odsetek pacjentów z odrzuceniem przeszczepu; - odsetek pacjentów z nawrotem lub progresją nowotworu; - czas do nawrotu lub progresji nowotworu; - przeżycie wolne od zdarzeń; - śmiertelność niespowodowana nawrotem choroby podstawowej; - profil bezpieczeństwa; 	Rekrutacja w toku	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci po allo-HSCT w przypadku złośliwej lub niezłośliwej choroby hematologicznej, niezależnie od dopasowania dawcy; - diagnoza podczas wizyty przesiewowej klinicznej ostrej GvHD stopnia II do IV; - niepowodzenie poprzedniego leczenia piuwerszej linii, ostrej GvHD (tj. sterydooporność), zdefiniowane jako: a) progresja ostrej GvHD w ciągu 3 do 5 dni od rozpoczęcia terapii ≥ 2 mg/kg/dobę ekwiwalentem prednizonu lub b) brak poprawy w ciągu 5 do 7 dni od rozpoczęcia leczenia ≥ 2 mg/kg/dobę ekwiwalentem prednizonu lub c) niepełna odpowiedź po >28 dniach leczenia immunosupresyjnego, w tym przez co najmniej 5 dni ≥ 2 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu; - szacunkowa przewidywana długość życia podczas wizyty przesiewowej > 28 dni; - mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 12 lat na wizycie przesiewowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyraźny nawrót, progresję lub utrzymywanie się choroby podstawowej podczas wizyty przesiewowej; - ostatni przeszczep komórek hematopoetycznych wykonany z powodu guza łitego; - zespół nakładania się GvHD podczas wizyty przesiewowej; - leczenie systemowe pierwszego rzutu ostrej GvHD lekami innymi niż GKS oraz profilaktykę innymi lekami niż inhibitory 	210 osób	<p><u>Grupa badana:</u> MC0518 (mezenchymalne komórki macierzyste), w postaci infuzji dożylnych 1-2 mln komórek/kg, 1x w tygodniu.</p> <p><u>Grupa kontrolne:</u> najlepsza dostępna terapia (BAT) dobrana przez badacza spośród: mykofenolanu mofetylu, fotoferezy pozaustrojowej, globuliny antytymocytarnej, ewerolimusu, ruksolitynibu.</p>	16 sierpnia 2021 – 31 grudnia 2025

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
		<ul style="list-style-type: none"> - zmiana stanu sprawności w skali Karnofskyego lub Lansky; - zmiana jakości życia oceniana w różnych skalach. 		<p>kalcyneuryny, globulina antytymocytowa, mykofenolan mofetylu, metotreksat i/ lub cyklofosfamid przed wizytą przesiewową;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki w ciąży (potwierdzonej pozytywnym wynikiem testu ciążowego podczas wizyty przesiewowej) i/lub karmiące piersią podczas wizyty przesiewowej; - leczenie jakimkolwiek innym lekiem badanym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed wizytą przesiewową. 			

alloHSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; GGN – górna granica normy; GKS – glikokortykosteroidy; JAK – kinazy Janusowe; NIH – *National Institutes of Health*.

14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 72. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie REACH2 [1]-[12].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją ze względu na stopień nasilenia ostrej GvHD (II vs III vs IV) -stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji. Do randomizacji wykorzystano interaktywny system zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i> , IRT) [zatwierdzony system, który automatyzuje losowe przypisywanie numerów pacjentów do numerów randomizacji]
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wykorzystanie interaktywnego systemu zapowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte (brak zaślepienia pacjentów i badaczy).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte (brak zaślepienia pacjentów i badaczy).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami; wysoki odsetek pacjentów przerwał stosowanie przydzielonych terapii.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie stwierdzono

Tabela 73. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania o akronimie REACH3 [13]-[20].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grupy badanej i kontrolnej, ze stratyfikacją ze względu na stopień nasilenia przewlekłej GvHD (umiarkowana vs ciężka) - stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji. Do randomizacji wykorzystano interaktywny system zapowiedzi (ang. <i>interactive response technology</i> , IRT). [zatwierdzony

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
		system, który automatyzuje losowe przypisywanie numerów pacjentów do numerów randomizacji]
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wykorzystanie interaktywnego systemu zapowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji pozostał ukryty.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte (brak zaślepienia pacjentów i badaczy).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie opisane jako otwarte (brak zaślepienia pacjentów i badaczy).
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Wysokie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Podano liczbę pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, którzy przegrali udział w badaniu wraz z przyczynami oraz liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji; wysoki odsetek pacjentów przerwał stosowanie przydzielonych terapii.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Nie stwierdzono.

14.10. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 74. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. I.

Oceniane kryterium	Bousiou i wsp. 2020 [24]	Gomez i wsp., 2020 [25]/2017 [26]	Ferreira i wsp., 2021 [29]/ 2010 [30]	Ochando i wsp., 2020 [31]/ Fernandez-Caldas Gonzales i wsp., 2020 [32]	Linn i wsp., 2020 [33]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Bousiou i wsp. 2020 [24]	Gomez i wsp., 2020 [25]/2017 [26]	Ferreira i wsp., 2021 [29]/ 2010 [30]	Ochando i wsp., 2020 [31]/ Fernandez-Caldas Gonzales i wsp., 2020 [32]	Linn i wsp., 2020 [33]
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) w zależności od wystąpienia zespołu nakładania GvHD	TAK (1 punkt), w zależności od osiągnięcia przez pacjentów CR lub PR oraz rodzaju GvHD (ostrej lub przewlekłej)	TAK, w zależności od osiągnięcia przez pacjentów NR, PR lub CR (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt) w zależności od rodzaju stosowanego inhibitora kinazy tyrozynowej
Ocena maksymalna	3 punkty	6 punktów	6 punktów	2 punkty	3 punkty

Tabela 75. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. II.

Oceniane kryterium	Hari i wsp., 2020 [34]	Abedin i wsp., 2019 [37]	Assouan i wsp., 2018 [21]	White i wsp., 2021 [22], 2020 [23]*	Ilhan i wsp., 2020 [27]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Hari i wsp., 2020 [34]	Abedin i wsp., 2019 [37]	Assouan i wsp., 2018 [21]	White i wsp., 2021 [22], 2020 [23]*	Ilhan i wsp., 2020 [27]
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK, ze względu na postać choroby (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK, ze względu na nasilenie choroby (1 punkt)	Tak, ze względu na postać choroby (1 punkt)
Ocena maksymalna	4 punkty	5 punktów	4 punkty	5 punktów	3 punkty

*ocenę przeprowadzono na podstawie danych z referencji [22], zawierającej nowsze dane dla większej liczby pacjentów.

Tabela 76. Ocena zidentyfikowanych badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE cz. III.

Oceniane kryterium	Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]	Schroeder i wsp. 2022 [35]- [36]	Wang i wsp. 2021 [38]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (0 punktów)

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Poyatos-Ruiz i wsp. 2016 [28]	Schroeder i wsp. 2022 [35]- [36]	Wang i wsp. 2021 [38]
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt; w zależności od postaci choroby)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	2 punkty	7 punktów	4 punkty

14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 77. Ocena metodologii przeglądów systematycznych, w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Hui i wsp. 2020 [41]	Ali i wsp. 2020 [42]	Shapiro i wsp. 2020 [43]	Saleh i wsp. 2019 [45]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo tak	NIE	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)	NIE	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE (brak danych)	NIE	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Hui i wsp. 2020 [41]	Ali i wsp. 2020 [42]	Shapiro i wsp. 2020 [43]	Saleh i wsp. 2019 [45]
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE (brak możliwości oceny ze względu na brak szczegółowych danych)	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE (brak możliwości oceny ze względu na brak szczegółowych danych)	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Hui i wsp. 2020 [41]	Ali i wsp. 2020 [42]	Shapiro i wsp. 2020 [43]	Saleh i wsp. 2019 [45]
	NISKA KRYTYCZNIE NISKA				

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 78. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza
Klasyfikacja stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych wg NCI (ang. <i>National Cancer Institute</i>) CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)	Skala oceny stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne zdarzenia niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane zdarzenia niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne zdarzenia niepożądane. 4 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: zdarzenia niepożądane zakończone śmiercią. <u>Źródło:</u> [1] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 [2] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
Definicje poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie zastosowane w badaniu REACH2 dla ostrej GvHD	<u>Całkowita odpowiedź na leczenie</u> Wynik 0 dla stopnia aGvHD we wszystkich ocenianych narządach, wskazujący na całkowite ustąpienie wszystkich oznak i objawów aGvHD we wszystkich ocenianych narządach bez podawania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych w przypadku jakiegokolwiek wcześniejszej progresji, mieszanej odpowiedzi lub braku odpowiedzi aGvHD <u>Częściowa odpowiedź na leczenie:</u> Poprawa o 1 stopień w 1 lub więcej narządach zajętych objawami aGvHD bez progresji w innych narządach lub miejscach, bez zastosowania dodatkowych terapii ogólnoustrojowych z powodu wcześniejszej progresji, mieszanej odpowiedzi lub braku odpowiedzi aGvHD ORR = odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią+odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią. <u>Brak odpowiedzi na leczenie</u> Brak poprawy w jakimkolwiek narządzie związanym z aGvHD, bez pogorszenia w jakimkolwiek zajętych narządzie. <u>Mieszana odpowiedź na leczenie</u> Poprawa co najmniej 1 stadium zaawansowania aGvHD w co najmniej 1 narządzie z progresją w innym narządzie lub pojawieniem się objawów aGvHD w nowym narządzie. <u>Progresja choroby</u> Pogorszenie w 1 lub więcej narządach o 1 lub więcej stadiów bez poprawy w żadnym zajętych narządzie Brak odpowiedzi w badaniu definiowano jako: brak odpowiedzi, mieszaną odpowiedź lub progresję choroby. <u>Źródło:</u> [1]
Definicje poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie zastosowane w badaniu REACH3 dla przewlekłej GvHD	Kategorie odpowiedzi na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami NIH. <u>Źródło:</u> [13]; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329079/
Skala do oceny objawów Lee (w cGvHD)	Lee Symptom Scale (LSS) to 30-punktowa, siedmiodomenowa, samodzielnie stosowana skala objawów, która została uznana za najbardziej wiarygodne narzędzie do wykrywania zmian w stanie objawów cGVHD i została zalecona do stosowania w badaniach klinicznych cGVHD do 2005 roku oraz podczas konferencji NIH 2014. Pacjenci z cGVHD zgłaszają objawy „kłopotania” z poprzedniego miesiąca na 5-punktowej skali Likerta, z podskalami od 0 do 100 (wyższy wynik wskazuje na gorsze objawy). Jako wskaźnik istotnych klinicznie zmian sugerowano różnicę od 6 do 7 punktów. REACH3 wykorzystał zmodyfikowaną wersję oceny (mLSS) w celu uwzględnienia informacji zwrotnych od organów ds. zdrowia, które zalecały skupienie się na wyniku nasilenia

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/kwestionariusza
	objawów, a nie na dokuczliwości objawów, oraz skrócenie okresu wycofywania z 1 miesiąca do 1 tygodnia. Modyfikacje polegały na użyciu 7-dniowego okna wycofania zamiast miesiąca, 6 zmianie „przeszkadza” na „dotkliwość” i zmianie opcji odpowiedzi. Zmodyfikowana ankieta zadała pacjentom następujące pytanie: „Proszę poinformować nas, jak poważny był którykolwiek z poniższych problemów w ostatnim tygodniu”. (pierwotne pytanie: „Proszę, daj nam znać, czy w ciągu ostatniego miesiąca nie dokuczał Ci któryś z poniższych problemów. Wcale, Trochę, Umiarkowanie, Trochę, Niezwykłe”). Pacjenci zamiast tego zgłaszali nasilenie objawów w 5-stopniowej skali Likerta: nie mieli tego problemu, łagodny, umiarkowany, ciężki lub bardzo ciężki. Źródło: [13]
Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant (FACT-BMT)	50-elementowy kwestionariusz samoopisowy, który mierzy wpływ terapii na takie dziedziny, jak samopoczucie fizyczne, funkcjonalne, społeczne/rodzinne i emocjonalne, wraz z dodatkowymi obawami istotnymi dla pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Źródło: [1], https://www.facit.org/measures/FACT-BMT
EQ-5D-5L (ang. EuroQol-5D-5L) -5-wymiarowy kwestionariusz do oceny jakości życia	Wynik EQ-5D-5 (EQ-5D-5L) to ustandaryzowana miara stanu zdrowia uczestnika podczas wizyty (tego samego dnia), która zapewnia prosty, ogólny pomiar stanu zdrowia do oceny klinicznej i ekonomicznej. EQ-5D-5L składa się z 2 elementów: systemu opisowego stanu zdrowia uczestnika oraz oceny jego aktualnego stanu zdrowia w skali VAS 0-100. System opisowy obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, samoopieka, codzienna aktywność, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Ocena jest rejestrowana na pionowym VAS, w którym punkty końcowe są oznaczone jako najlepszy wyobrażalny stan zdrowia to 100 (na górze), a najgorszy wyobrażalny stan zdrowia to 0 (na dole). Wyższe wyniki EQ VAS wskazują na lepszy stan zdrowia. Źródło: https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/
The Patient Global Impression of Change (PGIC)	Globalne wrażenie zmiany w ocenie pacjenta - jednoelementowa miara ogólnej zmiany objawów cGVHD od rozpoczęcia stosowania badanego leku (możliwe kategorie odpowiedzi od: znacznie lepiej do bardzo źle) Źródło: [13], https://chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf
The Patient Global Impression of Severity (PGIS)	Ocena zmiany globalnego wrażenia ciężkości choroby przez pacjenta - jednoelementowa miara ogólnego nasilenia objawów cGVHD w ostatnim tygodniu (możliwe odpowiedzi od: brak objawów 14.13. do bardzo poważnych objawów). Źródło: [13]

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 79. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IIVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

*Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 80. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [145].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wyników dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 81. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*[156].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<u>TAK, jeśli jest zawarta:</u> - populacja, - interwencja, - komparator, - punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze, - strategię wyszukiwania, - kryteria włączenia/wykluczenia, - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p>TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności, - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT), - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT), - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego), - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania, - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań, - przeszukano rejestry badań klinicznych, - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny, - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”, - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone, - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka. 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań, - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków. 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p>TAK, jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację, - opisano interwencje, - opisano komparatory, - opisano punkty końcowe, - opisano projekt badania. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację, - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki), - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study/s setting</i>), - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	<p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji o źródłach finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT:</p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie</p> <p>przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła, - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych, - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie</p> <p>przeprowadzono meta-analizy</p>
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB, - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie</p> <p>przeprowadzono meta-analizy</p>
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędów systematycznych, - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników, - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędów publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędów publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie</p> <p>przeprowadzono meta-analizy</p>
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów, - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w dziedzinie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p>

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>**Liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej;</p>	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 82. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna
		Wybrana z odmiennej populacji
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup
		Raportowanie przez samego chorego
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak
Nie		
Porównywalność	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)	
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu
		Tak
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Nie
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych
		Brak informacji

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 83. Opis arkusza do oceny badań propektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były propektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 84. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 27.06.2022 <u>Analiza kliniczna:</u> 27.06.2022

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 [146]	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie
---------	-------------

	(rozdział w których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: marzec 2022).</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 10.03.2022).</p>
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3 oraz w <u>Analizie problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza problemu decyzyjnego</u> w rozdz. 2.5 i 2.6 oraz w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4, rozdz. 3; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 3, • metodyki badań: rozdz. rozdz. 2.4, rozdz. 3 oraz rozdz. 14.1.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4, rozdz. 5.3, rozdz. 8 i rozdz. 14.7.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2, • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3, rozdz. 4 i rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5, <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4 (uzasadnienie wyboru komparatora).
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1 oraz 14.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u>

	<ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej – wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4., • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 i 6, oraz Streszczenie.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7 i rozdz. 14.6.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza problemu decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	27.06.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4; rozdz. 2.6; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.1.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4 i rozdz. 14.1.
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3 i rozdz. 14.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 3 i rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1, rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1 i rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1 (rozdz. 14.1.3).
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.12; rozdz. 14.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną</i>	Tak, rozdz. 14.9.

<i>i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie znaleziono takich badań.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 8, rozdz. 11, rozdz. 14.7.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2 i rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i rozdz. 14.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą meta-analizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy, nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 9.

<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5, 6 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 6.
2.2.2. Meta-analiza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki meta-analiz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do meta-analizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie przeprowadzono meta-analizy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie, nie było takiej potrzeby.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • meta-analizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network meta-analysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6, rozdz. 7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie, rozdz. 14.1.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dotyczy również innych schorzeń.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki meta-analiz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej meta-analizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej meta-analizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną meta-analizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5 i 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 i Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędów systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny</i>	Tak, rozdz. 10.

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań.



<i>istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Uwzględniono też badania obserwacyjne, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.