

ANALIZA KLINICZNA



MOMELOTYNIB (OMJJARA®) W LECZENIU PACJENTÓW Z MIELOFIBROZĄ PIERWOTNĄ LUB WTÓRNĄ

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 04.10.2024 (ver. 1.0)

W dniu 07 lutego 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w rozdziale Aneks J.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, badań, opis wyników, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

kwalifikacja badań, ekstrakcja, charakterystyka badań włączonych, poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

ekstrakcja, charakterystyka badań włączonych, wnioski końcowe, streszczenie

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
2.2.1. Kryteria włączenia	15
2.2.2. Kryteria wykluczenia	17
2.2.3. Strategia wyszukiwania.....	17
2.2.4. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
2.3. Selekcja badań klinicznych.....	18
2.4. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	18
2.4.1. Badania pierwotne	18
2.4.2. Opracowania wtórne	20
2.5. Ekstrakcja danych	20
2.6. Analiza statystyczna	20
2.6.1. Porównanie bezpośrednie.....	20
2.6.2. Porównanie pośrednie	21
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	22
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	26
4.1. Badania dla ocenianej interwencji	26
4.1.1. Populacja JAK-naive	26
4.1.2. Populacja JAK-exp.....	27
4.1.3. Populacja mieszana (JAK-naive/JAK-exp).....	30
4.2. Badania dla komparatorów	31
4.2.1. Populacja JAK-naive	31
4.2.2. Populacja JAK-exp.....	33
4.3. Analiza homogeniczności badań	36
4.3.1. Metodyka	36
4.3.2. Populacja	37
4.3.3. Punkty końcowe.....	37

4.3.4.	Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	38
4.3.5.	Podsumowanie	38
5.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – POPULACJA JAK-NAIVE.....	39
5.1.	Porównanie bezpośrednie MMB z RUX	39
5.1.1.	Zmniejszenie objętości śledziony	39
5.1.2.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	40
5.1.3.	Transfuzja krwinek czerwonych	42
5.1.4.	Przeżycie całkowite.....	43
5.1.5.	Przeżycie wolne od białaczki	45
5.1.6.	Profil bezpieczeństwa	46
5.1.7.	Wyniki fazy przedłużonej.....	49
5.2.	Porównanie pośrednie MMB z FED.....	51
5.2.1.	Zmniejszenie objętości śledziony	51
5.2.2.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	51
5.2.3.	Transfuzja krwinek czerwonych	52
5.2.4.	Profil bezpieczeństwa	52
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – POPULACJA JAK-EXP	54
6.1.	Porównanie z BAT.....	54
6.1.1.	Zmniejszenie objętości śledziony	54
6.1.2.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	55
6.1.3.	Transfuzja krwinek czerwonych	56
6.1.4.	Przeżycie całkowite.....	58
6.1.5.	Przeżycie wolne od białaczki	60
6.1.6.	Profil bezpieczeństwa	61
6.2.	Porównanie z DAN	64
6.2.1.	Zmniejszenie objętości śledziony	64
6.2.2.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	65
6.2.3.	Transfuzja krwinek czerwonych	67
6.2.4.	Przeżycie całkowite.....	69
6.2.5.	Przeżycie wolne od białaczki	70
6.2.6.	Profil bezpieczeństwa	71
6.2.7.	Wyniki fazy przedłużonej.....	72
6.3.	Porównanie pośrednie MMB z FED – zestawienie jakościowe.....	74
6.3.1.	Zmniejszenie objętości śledziony	75
6.3.2.	Zmniejszenie nasilenia objawów	76
6.3.3.	Profil bezpieczeństwa	77
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ – RZECZYWISTA PRAKTYKA KLINICZNA.....	80

7.1.1.	Zmniejszenie objętości śledziony	80
7.1.2.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby	80
7.1.3.	Transfuzja krwinek czerwonych	81
7.1.4.	Profil bezpieczeństwa	81
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	83
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	85
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	88
11.	OGRANICZENIA	92
12.	DYSKUSJA	93
13.	BIBLIOGRAFIA	97
14.	SPIS TABEL	101
ANEKS A.	ANALIZA HOMOGENICZNOŚCI BADAŃ	105
A.1.	Metodyka	105
A.2.	Populacja	106
A.3.	Punkty końcowe	107
A.4.	Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	107
ANEKS B.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	109
B.1.	Strategia wyszukiwania badań	109
B.2.	Dodatkowe źródła danych	110
ANEKS C.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	111
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 121	
D.1.	Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji	121
D.1.1.	Badania RWD	130
D.2.	Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów	132
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	145
E.1.	Badania RCT	145
E.1.1.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji	145
E.1.2.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów	153
E.2.	Badania nRCT	158
E.3.	Opracowania wtórne	160
ANEKS F.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	161
ANEKS G.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	163
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 164	
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	164

H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	165
H.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych	169
H.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	169
H.4.1.	Formularz AMSTAR II	169
H.4.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II	172
ANEKS I.	FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA	174
I.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	174
I.2.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	175
I.3.	Formularz do oceny danych ciągłych	176
ANEKS J.	ZMIANY WPROWADZONE W ODPOWIEDZI NA MINIMALNE WYMAGANIA ...	177
J.1.	Lista wprowadzonych zmian.....	177
J.2.	Lista badań zidentyfikowanych przez Agencję	178

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse effect</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	Najlepsza dostępna terapia (<i>Best available therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete response</i>)
DAN	Danazol
DIPPS	Dynamiczny międzynarodowy wskaźnik prognostyczny (<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ELN	Europejski projekt dotyczący białaczki (<i>European LeukemiaNet</i>)
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z nowotworem zaprojektowany przez Grupę EORTC
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Agency</i>)
FED	Fedratynib
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
IPSS	Międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla zespołów mielodysplastycznych (<i>International Prognostic Scoring System</i>)
IWG-MRT	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Badań i Leczenia Mielofibrozy (<i>International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment</i>)

JAK	Inhibitory kinazy janusowej (<i>Janus kinase inhibitor</i>)
JAK-exp	Populacja wcześniej leczona inhibitorami JAK
JAK-naive	Populacja wcześniej nieleczona inhibitorami JAK
LFS	Przeżycie wolne od białaczki (<i>Leukemia-free survival</i>)
LSM	Średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least square mean</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MF	Mielofibroza (<i>Myelofibrosis</i>)
MF SAF TSS	Formularz objawów specyficzny dla mielofibrozy (<i>Myelofibrosis Symptom Assessment Form</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MMB	Momelotynib
MPN-SAF TSS	Formularz objawów specyficzny dla nowotworów mielodysplastycznych (<i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance imaging</i>)
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
ORR	Ogólny wskaźnik odpowiedzi (<i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall survival</i>)
PLC	Placebo
PMF	Mielofibroza pierwotna (<i>Primary Myelofibrosis</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial response</i>)
PROMIS	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów na podstawie ich subiektywnej odpowiedzi (<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>)

Post-ET MF	Mielofibroza wtórna rozwijająca się w przebiegu nadpłytkowości samoistnej (<i>Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis</i>)
Post-PV MF	Mielofibroza wtórna rozwijająca się w przebiegu czerwienicy prawdziwej (<i>Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis</i>)
RBC	Krwinki czerwone (<i>Red blood cells</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RUX	Ruksolitynib (<i>Ruxolitinib</i>)
SAE	Poważne zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse effect</i>)
SRR	Wskaźnik odpowiedzi śledzony (<i>Splenic response rate</i>)
TK	Tomografia komputerowa (<i>Computed tomography</i>)
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	Białe krwinki (<i>White blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Omjjara® (mometynib, MMB) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią, w tym:

- pacjentów uprzednio leczonych ruksolitynibem (RUX, populacja JAK-exp), oraz
- pacjentów uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK (populacja JAK-naive).

• Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MMB względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- W populacji JAK-naive:
 - Ruksolitynib (RUX);
 - Fedratynib (FED);
- W populacji JAK-exp:
 - Fedratynib (FED).

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujących MMB względem komparatorów, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo MMB w codziennej praktyce klinicznej (*real world data*, RWD). Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków.

• Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 559 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 8 badań opisanych w 33 publikacjach, w tym:

- 4 badania dla ocenianej interwencji, w tym:
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1),
 - 2 badania RCT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2, MOMENTUM) oraz
 - 1 badanie RWD (MoReLife);

- 4 badania dla komparatorów, w tym:
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (JAKARTA, FREEDOM-2), oraz
 - 1 badanie nRCT w populacji JAK-exp (JAKARTA-2, FREEDOM).

Dodatkowo w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny oraz dwa porównania pośrednie metodą MAIC opublikowane w formie abstraktów.

Większość odnalezionych badań to wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, do których włączano pacjentów z potwierdzoną mielofibrozą (MMB: SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM; FED: JAKARTA, FREEDOM-2). Badania nierandomizowane dotyczyły głównie oceny komparatora FED i stanowiły próby jednoramienne (JAKARTA-2 i FREEDOM). W analizie uwzględniono również jedną analizę retrospektywną (MoReLife) w celu oceny zastosowania ocenianej interwencji w rzeczywistej praktyce klinicznej. Populacją najczęściej ocenianą w badaniach byli pacjenci wcześniej leczeni RUX (JAK-exp), w tym 2. badania dla ocenianej interwencji (SIMPLIFY-2, MOMENTUM) i 3. badania dla komparatora (FREEDOM, FREEDOM-2, JAKARTA-2). Populacja JAK-naive była oceniana jedynie w dwóch badaniach tj. w jednym dla MMB (SIMPLIFY-1) i w jednym dla FED (JAKARTA). Spośród wszystkich badań RCT w 3. zastosowano podwójne zaślepienie (SIMPLIFY-1, MOMENTUM, JAKARTA), natomiast pozostałe 2 badania prowadzono metodą otwartej próby. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie w większości badań RCT, jedynie w przypadku badań SIMPLIFY-2 i FREEDOM-2 oceniono je jako pewne zastrzeżenia. Wiarygodność metodologiczna badań nRCT na ogół była bardzo dobra (NICE: 7/8), wyjątek stanowi badanie RWD (NICE: 5/8). W związku ze znaczną heterogenicznością badań w populacji JAK-exp porównanie pośrednie MMB vs FED przeprowadzono metodą jakościową (tj. jako zestawienie wyników). W populacji JAK-naive, porównanie pośrednie nie było możliwe z powodu braku wspólnej grupy referencyjnej w badaniach,

- **Wyniki analizy skuteczności**

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji JAK-naive

Wyniki porównania bezpośredniego, na podstawie badania SIMPLIFY-1, wskazują, że terapia **MMB vs. RUX** cechuje się:

- Porównywalną skutecznością w zakresie:
 - zmniejszenia objętości śledziona: PD = **0,09 [0,02; 0,16]**, **p=0,011** (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby ocenianych w skali TSS o $\geq 50\%$: PD = 0,09 [-0,08; 0,08], p=0,98 (nie wykazano hipotezy *non-inferiority*).
- Istotnie wyższą skutecznością w zakresie:
 - Liczby pacjentów niezależnych od transfuzji krwinek czerwonych: **RR = 1,35 [1,14; 1,59]**, **p<0,001**,
 - Liczby pacjentów zależnych od transfuzji krwinek czerwonych: **RR = 0,75 [0,58; 0,98]**, **p = 0,019**.
- Niższym ryzykiem występowania AE prowadzących do redukcji/ chwilowego przerwania leczenia, anemii (w tym stopnia ≥ 3) oraz trombocytopenii i nadciśnienia.
- Wyższym ryzykiem występowania AE prowadzących do przerwania terapii, AE prowadzących do utraty z badania, powiązanych z efektem pierwszej dawki, nudności, niedociśnienia oraz neuropatii obwodowej.

Porównanie jakościowe dowodów z badań dla **MMB i FED** wskazuje, że obie interwencje są skuteczne i pozytywnie wpływają na zmniejszenie objętości śledziona oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby tj. zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa MMB i FED wskazuje

na numerycznie niższe ryzyko występowania AE niemal wszystkich kategorii, zwłaszcza AE ≥ 3 stopnia, anemii (w tym ≥ 3 stopnia), trombocytopenii, neutropenii, biegunki oraz nudności.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w populacji JAK-exp

Porównanie jakościowe dowodów z badań dla **MMB i FED** wskazuje, że obie interwencje są skuteczne i pozytywnie wpływają na zmniejszenie objętości śledziony oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby tj. zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$. Z kolei analiza profilu bezpieczeństwa wskazała, że badania dla MMB raportują numerycznie niższe odsetki pacjentów z AE prowadzącymi do redukcji dawki/ chwilowego przerwania leczenia, AE żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka, zaparcia) oraz anemii i trombocytopenii (z wyłączeniem badania MOMENTUM, gdzie anemia stanowiła kryterium włączenia).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w rzeczywistej praktyce klinicznej

Stosowanie MMB w rzeczywistej praktyce klinicznej wiązało się z korzystnym wpływem na zmniejszenie śledziony, zmniejszenie obciążenia objawami, a także poprawę zapotrzebowania na transfuzję. MMB był dobrze tolerowany przez pacjentów i cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

• Wnioski końcowe

MMB jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z mielofibrozą, w szczególności w populacji z współwystępującą anemią. W porównaniu z aktualnie dostępnymi komparatorami (RUX, FED) wykazuje podobny wpływ na redukcję objętości śledziony oraz kontrolę objawów choroby, a jednocześnie cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, w szczególności mniejszym odsetkiem pacjentów z anemią i trombocytopenią oraz większym odsetkiem pacjentów niezależnych od transfuzji krwinek czerwonych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Omjjara® (momelotynib, MMB) w leczeniu dorosłych z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią, w tym uprzednio:

- leczeni ruksolitynibem (RUX, populacja JAK-exp), oraz
- nieleczeni inhibitorami JAK (populacja JAK-naive).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią, w tym uprzednio: 1. leczeni ruksolitynibem (RUX), populacja JAK-exp) oraz 2. nieleczeni inhibitorami JAK (populacja JAK-naive).
Interwencja	Momelotynib (MMB) podawany doustnie w dawkowaniu zgodnym z ChPL.
Komparator	Populacja JAK-exp: • fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z ChLP, Populacja JAK-naive: • ruksolitynib (RUX) w dawkowaniu zgodnym z ChLP, • fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z ChLP. • BMT (hydroksymocznik, interferon, w populacji z ryzykiem pośrednim-1) – odstąpiono od porównania w ramach analizy

Obszar	Opis
Punkty końcowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszenie objętości śledziona, 2. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS (ang. <i>total symptom score</i>), 3. Transfuzja czerwonych krwinek, w tym wskaźnik transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik niezależności od transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik zależności od transfuzji czerwonych krwinek, 4. czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), 5. przeżycie całkowite (OS), 6. jakość życia, 7. profil bezpieczeństwa. <p>W przypadku porównania pośredniego/zestawienia wyników – punkty końcowe spójne dla interwencji i komparatora.</p>
Metodyka	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu lub komparatorów. 2. Badania obserwacyjne (<i>real world data</i>, RWD) oceniające efektywność rzeczywistą momelotynibu. 3. Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono momelotynib.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

2.2.1. Kryteria włączenia

POPULACJA

Dorośli pacjenci z mielofibrozą pierwotną lub wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej z umiarkowaną do ciężkiej anemią uprzednio:

- leczeni RUX (JAK-exp) lub
- nieleczeni inhibitorami JAK (JAK-naive).

INTERWENCJA

Momelotynib (MMB) podawany doustnie w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

W populacji dorosłych uprzednio leczonych inhibitorami JAK:

- fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

W populacji dorosłych uprzednio nieleczonych inhibitorami JAK:

- ruksolitynib (RUX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- fedratynib (FED) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

W toku prac za odpowiedni komparator dla analizowanej interwencji uznano również najlepszą opiekę medyczną (BMT, ang. best medical treatment), obejmującą hydroksymocznik lub interferon. Jednakże, ze względu na brak dostępnych dowodów naukowych dla tejże interwencji, odstąpiono od jej uwzględnienia w porównaniu. Warto podkreślić, że takie podejście było wcześniej uznane za właściwe zarówno przez ekspertów klinicznych, jak i przez AOTMiT na wszystkich etapach oceny wniosków refundacyjnych. W związku z powyższym zdecydowano o rezygnacji z przeszukiwania danych dla BMT. Szczegółowe uzasadnienie zaprezentowano w APD będącej częścią wniosku refundacyjnego produktu leczniczego Omijjara®.

PUNKTY KOŃCOWE

- Zmniejszenie objętości śledziony,
- zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS (ang. total symptom score),
- transfuzja czerwonych krwinek, w tym wskaźnik transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik niezależności od transfuzji czerwonych krwinek, wskaźnik zależności od transfuzji czerwonych krwinek,
- przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od białaczki (PFS),
- jakość życia,
- profil bezpieczeństwa.

W przypadku porównania pośredniego/zestawienia wyników – punkty końcowe spójne dla interwencji i komparatora.

METODYKA BADAŃ KLINICZNYCH

- Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo momelotynibu lub komparatorów.
- Badania obserwacyjne (*real world data*, RWD) oceniające efektywność rzeczywistą momelotynibu.
- Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono momelotynib.

POZOSTAŁE KRYTERIA WŁĄCZENIA

W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, w formie pełnego tekstu, a także raporty z badań klinicznych. Uwzględniono również dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, ale wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.

2.2.2. Kryteria wykluczenia

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano dodatkowo:

- opisy pojedynczych przypadków,
- badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski,
- dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- badania eksperymentalne dotyczące zakresu dawek interwencji bądź komparatorów.

2.2.3. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym także do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania głównych baz informacji medycznej (Aneks B.1).

2.2.4. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu, przeprowadzono przeszukanie elektronicznych źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,

- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (*The Cochrane Library*),
- rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*),
- strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w listopadzie 2023 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (Aneks B). Przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 04.10.2024 r.

2.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (■■■■).

2.4. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.4.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0)* przez *The Cochrane Collaboration* (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,

- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [2].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie H.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [3]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie H.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, odsetek mężczyzn, odsetek rasy białej, BMI, podtyp MF, odsetek pacjentów w stanie sprawności 0-2 wg skali ECOG),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie I.1.

2.4.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.4.

2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (I.2, I.3) Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■).

2.6. Analiza statystyczna

2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci median, a także hazardów względnych (HR, *hazard ratio*). W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianego zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD) lub różnicy proporcji (PD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD) lub średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z miarą rozrzutu.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.6.2. Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego MMB względem FED w populacji JAK-exp została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej, tj. BMT.

Z uwagi na znaczną heterogeniczność metodyczną i kliniczną pomiędzy badaniami nie przeprowadzono porównania pośredniego interwencji względem komparatora. Dokonano wyłącznie zestawienia danych uwzględniając wszystkie dostępne dane dla MMB oraz wszystkie dostępne badania dla FED.

W przypadku punktów końcowych ciągłych, do zestawienia danych wykorzystano wyniki przedstawione w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku braku średnich zmian względem wartości wyjściowych przedstawiano uzyskaną w badaniu wartość końcową danego parametru wraz z wartością wyjściową i miarami rozrzutu. W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).
- Program do odczytywania danych z wykresów (CurveSnap v. 1.1).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w czerwcu 2024 r., odnaleziono łącznie 4 559 pozycji bibliograficznych, które poddano wstępnej selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej oceny w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 220 doniesień naukowych, natomiast ostatecznie do analizy klinicznej włączono 28 publikacji (w tym badania pierwotne i opracowania wtórne).

W dniu 04.10.2024 r. dokonano doszukania aktualizacyjnego w ramach którego do analizy zakwalifikowano 2 dodatkowe badania oraz 1 analizę MAIC opisane w 5 publikacjach. W ramach uzupełnienia analizy w odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA uwzględniono 4 publikacje będące publikacjami dodatkowymi do wcześniej zidentyfikowanych badań, w tym 2. publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

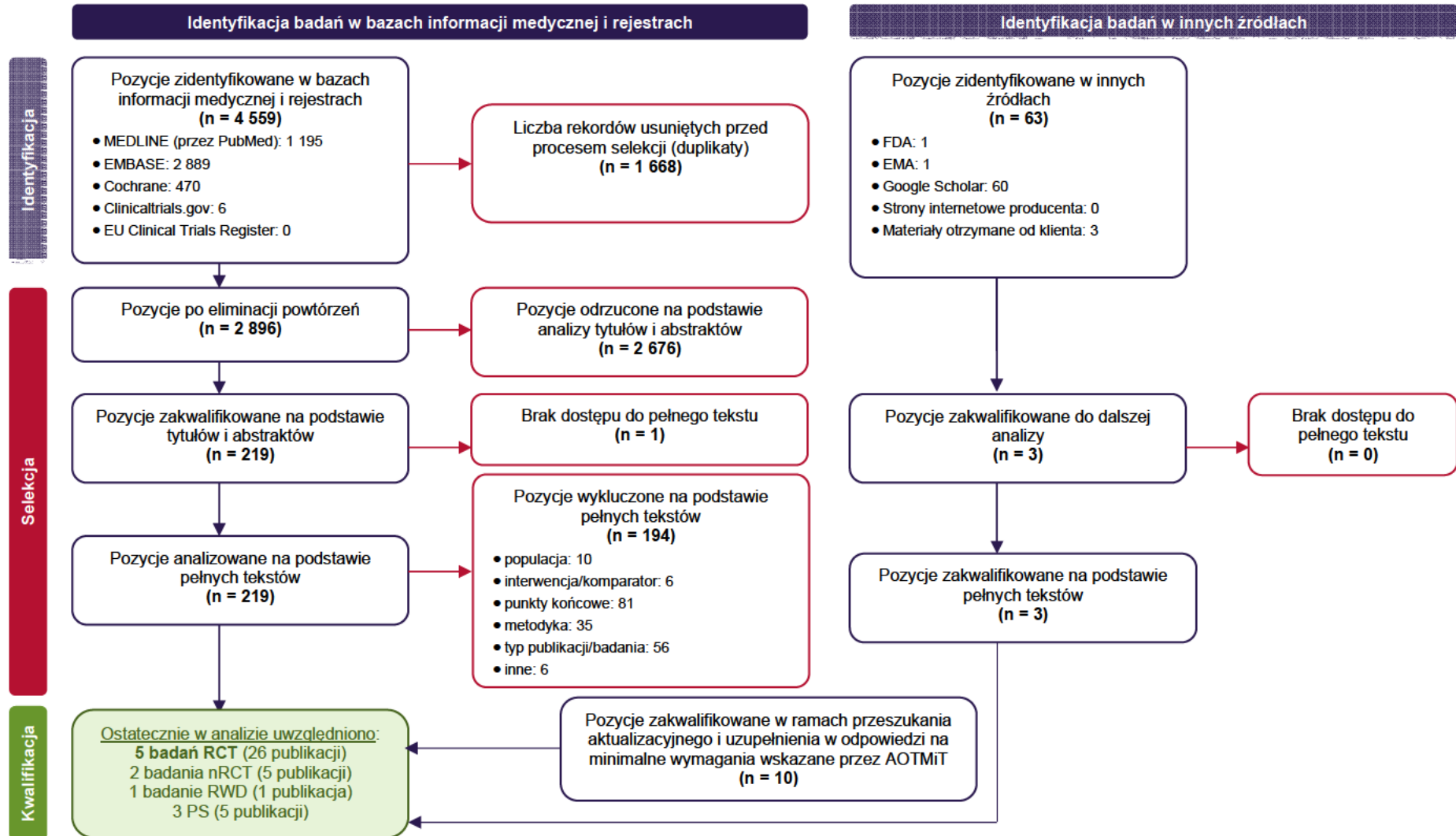
Ostatecznie, w wyniku przeszukania do analizy klinicznej zakwalifikowano:

- 4 badania dla ocenianej interwencji, w tym:
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (SIMPLIFY-1), oraz
 - 2 badania RCT w populacji JAK-exp (SIMPLIFY-2, MOMENTUM), oraz
 - 1 badanie RWD (MoReLife);
- 4 badania dla komparatorów, w tym:
 - 1 badania RCT w populacji JAK-naive (JAKARTA), oraz
 - 1 badanie RCT w populacji JAK-exp (FREEDOM-2), oraz
 - 2 badania nRCT w populacji JAK-exp (JAKARTA-2, FREEDOM).

Dodatkowo w analizie uwzględniono jeden przegląd systematyczny oraz dwa porównania pośrednie metodą MAIC opublikowane w formie abstraktów.

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej (Tabela 2)

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 04.10.2024 r.

Tabela 2.
Lista badań włączonych do analizy klinicznej

Lp.	Akronim	Typ badania	Interwencja	Komparator	Publikacja	Ref.	
JAK-naive							
1.	SIMPLIFY-1	RCT	MMB	RUX	Publikacja główna	Mesa 2017	[4–14]
						NCT01969838	
						Kiladjan 2021	
						Mesa 2022	
						Mesa 2023	
					Publikacje dodatkowe	Mesa 2023a	
						Kiladjan 2023	
						Gupta 2024	
						Harrison 2024	
						CSR GS-US-352-0101	
		GVD					
2.	JAKARTA	RCT	FED	PLC	Publikacja główna	Pardanani 2015	[15, 16]
					Publikacje dodatkowe	NCT01437787	
JAK-exp.							
1.	SIMPLIFY-2	RCT	MMB	BAT	Publikacja główna	Harrison 2018	[7, 8, 11, 12, 14, 17–20]
						NCT02101268	
						Mesa 2022	
						Mesa 2023	
					Publikacje dodatkowe	Kiladjan 2023	
						Harrison 2024	
						Harrison 2024a	
						CSR GS-US-352-1214	
		GVD					
2.	MOMENTUM	RCT	MMB	DAN	Publikacja główna	Verstovsek 2023	[11, 12, 14, 21–26]
						NCT04173494	
						Gerds 2023	
						Gupta 2024	
					Publikacje dodatkowe	Rinaldi 2023	
						Kiladjan 2023	
						Mesa 2023	
	Harrison 2024						
		GVD					

Lp.	Akronim	Typ badania	Interwencja	Komparator	Publikacja		Ref.
3.	FREEDOM-2	RCT	FED	BAT	Publikacja główna	Harrison 2024	[27, 28]
					Publikacje dodatkowe	Harrison 2023	
4.	FREEDOM	nRCT	FED	-	Publikacja główna	Gupta 2024	[29, 30]
					Publikacje dodatkowe	NCT03755518	
5.	JAKARTA-2	nRCT	FED	-	Publikacja główna	Harrison 2017	[31–34]
						Harrison 2020	
					Publikacje dodatkowe	NCT01523171	
						Harrison 2021	
Badania RWD							
1.	MoReLife	RWD	MMB	-	Publikacja główna	Jilg 2024	[35]
Porównanie MAIC							
1.	Platzbecker 2023	-	MMB	FED	Publikacja główna	Platzbecker 2023	[36–38]
						Palandri 2023	
						Masarova 2023	
2.	Palandri 2024	-	FED	MMB	Publikacja główna	Palandri 2024	[39]
Przeglądy systematyczne							
1.	Sureau 2021	PS	nd	nd	Publikacja główna	Sureau 2021	[40]

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Badania dla ocenianej interwencji

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 4 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii MMB u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, w tym:

- 1 badanie RCT w populacji JAK-naive – bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z komparatorem (RUX) (SIMPLYFY-1),
- 2 badania RCT w populacji JAK-exp. – w tym jedno porównujące MMB z najlepszą dostępną terapią (BAT, ang. *best available therapy*) (SIMPLIFY-2) i drugie porównujące MMB z danazolem (DAN) (MOMENTUM)
- oraz 1 badanie RWD oceniające MMB w populacji mieszanej (JAK-naive i JAK-exp) odzwierciedlającej warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (MoReLife).

Skróconą charakterystykę oraz ocenę wiarygodności odnalezionych badań przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 3, Tabela 4). Szczegółowa charakterystyka badań i ocena wiarygodności znajduje się w Aneksie (Rozdz.D.1, E.1.1).

4.1.1. Populacja JAK-naive

Badanie SIMPLIFY-1 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MMB względem RUX u pacjentów z mielofibrozą, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii inhibitorami JAK. W badaniu zastosowano randomizację w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na zależność od transfuzji oraz liczbę płytek krwi. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu zaślepieniu poddano pacjentów, personel medyczny, badaczy oraz osoby oceniającej wyniki. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, oceniane za pomocą MRI lub TK. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą zmodyfikowanego formularza MPN-SAF.

Ponadto, w badaniu oceniano redukcję częstości transfuzji krwinek czerwonych, odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji, odsetek pacjentów zależnych od transfuzji, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania równoważności (*non-inferiority*) MMB oraz RUX. Sponsorem badania była Sierra Oncology LLC - GSK.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z mielofibrozą, wyczuwalną palpacyjnie powiększoną śledzioną, z grupy ryzyka wg. skali IPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1, o przewidywanej długości życia powyżej 24 tyg. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejszą terapię inhibitorami JAK, wcześniejszą splenektomię oraz kwalifikację do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego lub przeszczepu komórek macierzystych.

Pacjenci losowo przydzieleni do grupy badanej przyjmowali MMB w dawce 200 mg p.o. QD podawane samodzielnie codziennie rano o tej samej porze oraz PLC p.o. BID, z kolei chorzy przydzieleni do grupy kontrolnej przyjmowali RUX w dawce 20 mg p.o. BID oraz PLC p.o. QD. Leczenie prowadzono przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:

- choroby, która w opinii badacza mogłaby wpłynąć na wyniki badania klinicznego,
- toksyczności, która w opinii badacza przewyższa korzyści z terapii,
- progresji choroby,
- wycofania zgody przez pacjenta,
- niestosowania się do zaleceń badacza (noncompliance),
- ciąży,
- zakończenia badania przez agencje regulatorowe.

Pacjenci z objawowym wzrostem śledziona byli odślepiani i ich leczenie nie było kontynuowane. Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres fazy randomizowanej mogli otrzymywać MMB w otwartej fazie przedłużonej badania. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tygodnie. Okres obserwacji w badaniu to 12 tygodni po leczeniu, a następnie kontakt co 6 miesięcy do 5 lat po terapii, w celu oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od białaczki.

4.1.2. Populacja JAK-exp

Badanie SIMPLIFY-2 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MMB względem najlepszej dostępnej terapii (BAT) u pacjentów z mielofibrozą, u których terapia RUX prowadziła do suboptymalnej odpowiedzi lub hematologicznej toksyczności. W badaniu zastosowano randomizację w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na zależność od transfuzji oraz wyjściową wartość TSS. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu nie zastosowano zaślepienia. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia, które wiązały

się z różnicą w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów – w przypadku pacjentów w grupie MMB obserwowano wyższy odsetek pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl (26% vs 12%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, oceniane za pomocą MRI lub TK. Predefiniowanym drugorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą zmodyfikowanego formularza MPN-SAF. Ponadto, w badaniu oceniano redukcję częstości transfuzji krwinek czerwonych, odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji, odsetek pacjentów zależnych od transfuzji, odpowiedź na leczenie, profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (*superiority*) MMB nad BAT. Sponsorem badania była Sierra Oncology LLC - GSK.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z mielofibrozą, wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziony, z grupy ryzyka wg. skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1, u których obecnie lub w przeszłości stosowano terapię RUX przez co najmniej 28 dni, a którzy mimo to wymagają transfuzji RBC lub wymagają zmniejszenia dawki RUX poniżej 20mg 2x na dobę z równoczesnymi objawami: anemią stopnia ≥ 3 . lub małopłytkowością stopnia ≥ 3 . lub krwawieniami stopnia ≥ 3 . podczas leczenia RUX. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejszą splenektomię, napromieniowanie śledziony w ciągu 3 mies. przed pierwszą dawką leku oraz wcześniejsze stosowanie MMB.

Pacjenci losowo przydzieleni do interwencji przyjmowali MMB w dawce 200 mg p.o. QD, z kolei chorzy przydzieleni do grupy kontrolnej przyjmowali BAT podawane zgodnie ze standardową praktyką i decyzją badacza obejmujące, ale nie ograniczające się do: chemioterapii, RUX, anagrelidu, kortykosteroidów, krwiotwórczych czynników wzrostu, czynników immunomodulujących, androgenu, interferonu alfa lub braku terapii. Ostatecznie, w grupie BAT 89% pacjentów przyjmowało RUX. Leczenie prowadzono przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:

- progresji choroby,
- nieakceptowalnej toksyczności,
- wycofania zgody przez pacjenta,
- niestosowania się do zaleceń badacza (noncompliance),
- choroby współtowarzyszącej,
- ciąży,
- zakończenia badania przez agencje regulatorowe.

Pacjenci zakwalifikowani do badania nie przechodzili okresu wymywania, co oznacza, że pacjenci w obu grupach przyjmowali terapię, do której zostali zrandomizowani od razu po wcześniej stosowanej terapii (RUX), niezależnie od przyczyny przerwania terapii (brak skuteczności czy tolerancji poprzedniej terapii). Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres fazy randomizowanej mogli otrzymywać MMB w otwartej fazie przedłużonej badania.

Badanie MOMENTUM zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa MMB względem DAN u pacjentów z mielofibrozą i anemią. W badaniu zastosowano randomizację w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wynik MFSAF TSS, rozmiar śledzony (odległość dolnego brzegu śledzony od lewego łuku żebrowego), wyjściową wartość jednostek transfuzji RBC lub pełnej krwi w ciągu 8 tyg. przed randomizacją oraz miejsce badania. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS lub IVRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, badaczy oraz osoby oceniającej wyniki. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję średniej wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową przez 28 kolejnych dni bezpośrednio przed zakończeniem 24 tyg. mierzonej kwestionariuszem MFSAF. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24 tyg. Ponadto, w badaniu oceniano zmniejszenie objętości śledzony, poziom anemii, czas trwania odpowiedzi na leczenie, średnią zmianę wyniku TSS względem wartości wyjściowej mierzoną kwestionariuszem MFSAF, profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (*superiority*) MMB nad DAN. Sponsorem badania była Sierra Oncology LLC - GSK.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z mielofibrozą i wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledzony, z grupy ryzyka wg. skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1, u których występowały objawy choroby (zdefiniowane jako wynik TSS ≥ 10) oraz anemia (zdefiniowana jako stężenie hemoglobiny < 10 g/dl), którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami JAK z powodu mielofibrozy przez ≥ 90 dni (lub ≥ 28 dni w przypadku komplikacji wymagających transfuzji ≥ 4 jednostek krwinek czerwonych w ciągu 8 tyg. lub trombocytopenii, anemii lub krwiałków stopnia 3-4). Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejszą terapię MMB, wcześniejszą splenektomię, zaplanowany zabieg allo-HSCT.

Pacjenci losowo przydzieleni do interwencji przyjmowali MMB w dawce 200 mg p.o. QD oraz PLC p.o. BID, z kolei chorzy przydzieleni do grupy kontrolnej przyjmowali DAN w dawce 300 mg p.o. BID oraz PLC p.o. QD. Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:

- progresji objawów związanych ze śledzioną
- transformacji białaczkowej,
- progresji choroby,
- toksyczności, która w opinii badacza przewyższa korzyści z terapii.

W badaniu dopuszczono możliwość zmiany leczenia pacjentów w ramieniu DAN+PLC na MMB+PLC. Ostatecznie 4 pacjentów z DAN+PLC przeszło do ramienia MMB+PLC. Po zakończeniu udziału

w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania.

4.1.3. Populacja mieszana (JAK-naive/JAK-exp)

MoReLiFe zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, ogólnoniemieckie badanie retrospektywne, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MMB w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z mielofibrozą niezależnie od wcześniejszej terapii. Dane w badaniu zbierano w sposób spseudonimizowany przy użyciu standardowego kwestionariusza, a udział w badaniu zaproponowano wszystkim lekarzom prowadzącym leczenie w ramach niemieckiego programu *compassionate use* i ich pacjentom, w wyniku czego do badania włączono 60 pacjentów.

Dane w badaniu analizowano w sposób opisowy, obejmując punkty końcowe takie jak: zmiana poziomu hemoglobiny i płytek krwi, zależność od transfuzji, zmiana rozmiaru śledziony, obciążenie objawami oraz profil bezpieczeństwa.

Populacje docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z mielofibrozą z grupy ryzyka wg. skali DIPSS lub DIPSS-Plus: wysokie, pośrednie-2 lub pośrednie-1, ze splenomegalią związaną z chorobą lub jej objawami i anemią, a także brakiem odpowiedzi lub niekwalifikowaniem się do dostępnej terapii inhibitorami JAK. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. występowanie neuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 , niekontrolowanych zdarzeń zakrzepowych lub krwawień, rzadkich dziedzicznych zaburzeń nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy lub zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy oraz zaplanowany zabieg allo-HSCT.

Pacjenci zakwalifikowani do badania przyjmowali MMB w różnych dawkach, głównie 200 mg p.o. QD. Nie przedstawiono dokładnego opisu sposobu dawkowania u wszystkich pacjentów, przy czym w badaniu raportowano również dawki 100mg oraz 150 mg. Czas trwania terapii w analizie wynosił mediana 12 [0,2-45] tygodni. W badaniu nie było konieczności stosowania okresu wymywania po poprzednim leczeniu. Jakość badania uznano za dobrą (ocena NICE 5/8). Zastrzeżenia wynikają z braku dokładnego opisu punktów końcowych, braku informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny, a także retrospektywnego kierunku analizy.

Tabela 3.
Skrócona charakterystyka badań dla MMB

Badanie	Metodyka	Schemat badania	Okres interwencji [tyg.]	Liczebność próby badanej	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMiT
Populacja JAK-naive							
SIMPLIFY-1	RCT, W, DB, PRO	MMB vs RUX	24	215 vs 217	65 vs 64	58 vs 55	IIA
Populacja JAK-exp							
SIMPLIFY-2	RCT, W, OL, PRO	MMB vs BAT	24	104 vs 52	66 vs 69	66 vs 46	IIA

Badanie	Metodyka	Schemat badania	Okres interwencji [tyg.]	Liczebność próby badanej	Średni wiek [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMIT
MOMENTUM	RCT, W, DB, PRO	MMB vs DAN	24	130 vs 65	71 vs 72	79 vs 44	IIA
Populacja mieszana (JAK-naive/ JAK-exp)							
MoReLife	RWD, W, RETRO	jednoramienne	16 ^a	60 ^b	69 [52-84]	60	IID

DB – podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); OL – otwartej próby (ang. *open label*); PRO – prospektywne; W – wielośrodkowe.

a) mediana [zakres] wynosi 12 [0,2-45];

b) w tym 85% pacjentów wcześniej leczonych (JAK-exp) i 15% wcześniej nieleczonych (JAK-naive).

Tabela 4.

Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane (RoB2) badań RCT dotyczących MMB włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
SIMPLIFY-1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SIMPLIFY-2	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia
MOMENTUM	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Domena 1 – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3 – Kompletność danych;

Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

4.2. Badania dla komparatorów

W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych zidentyfikowano łącznie 4 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii FED u pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej, w tym:

- 1 badanie RCT w populacji JAK-naive (JAKARTA – FED 400 mg vs FED 500 mg vs PLC),
- 1 badanie RCT (FREEDOM-2 – FED vs BAT) oraz 2 badania nRCT (JAKARTA 2 oraz FREEDOM – jednoramienne) w populacji JAK-exp.

Skróconą charakterystykę odnalezionych badań oraz ocenę wiarygodności badań przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 5, Tabela 6). Szczegółowe informacje na temat badania (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności) przedstawiono w Aneksie (Rozdz. E.1.2).

4.2.1. Populacja JAK-naive

Badanie JAKARTA zostało zaprojektowane jako wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa FED w dawce 400 mg lub 500 mg vs PLC u pacjentów z mielofibrozą. Zastosowano randomizację

centralną w układzie 1:1:1 bez stratyfikacji. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IVRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu zaślepieniu poddano pacjentów oraz badaczy. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, potwierdzone 4 tyg. później, oceniane za pomocą MRI lub TK. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą kwestionariusza MF SAF. Ponadto, w badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziony o $\geq 25\%$ od wartości wyjściowej do końca 6. cyklu, czas trwania odpowiedzi śledziony oceniane za pomocą MRI lub TK, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od białaczki, profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (*superiority*) FED nad PLC. Sponsorem badania była firma Sanofi.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzoną mielofibrozą, wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziony, z grupy ryzyka wg. skali IPSS: wysokie lub pośrednie-2, o przewidywanej długości życia ≥ 6 mies. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejszą terapię inhibitorami JAK2, wcześniejszą splenektomię lub stosowanie w ciągu ostatnich 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania: chemioterapii, leków immunomodulujących, anagrelidu, leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, czynników wzrostu czy hormonów.

W zależności od wyniku randomizacji pacjenci przyjmowali FED w dawce 400 mg p.o. QD lub FED w dawce 500 mg p.o. QD albo PLC p.o. QD. Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. (6 cykli po 4 tyg.) lub do zaprzestania z powodu:

- nieakceptowalnej toksyczności,
- progresji choroby lub nawrotu choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami IWG-MRT,
- wycofania zgody przez pacjenta,
- niestosowania się do zaleceń badacza (noncompliance),
- zabiegu splenektomii,
- decyzji sponsora,
- konieczności wdrożenia interwencji lub terapii zabronionych do stosowania w trakcie trwania badania.

W badaniu dopuszczono możliwość przesunięcia pacjentów z ramienia PLC do ramienia FED w przypadku progresji choroby. W takim przypadku pacjenci byli ponownie randomizowani w stosunku 1:1 do grupy FED 400 mg lub FED 500 mg. Ostatecznie 10 pacjentów przeszło z ramienia PLC do FED. Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED w ramach przedłużenia badania.

4.2.2. Populacja JAK-exp

Badanie JAKARTA-2 zostało zaprojektowane jako jednoramienne nierandomizowane badanie otwarte II fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii FED u pacjentów z mielofibrozą leczonych wcześniej RUX. Badanie zostało zakończone przedwcześnie z powodu podejrzenia encefalopatii Wernickiego u 7 spośród 877 pacjentów otrzymujących FED w 8 badaniach klinicznych (wszystkie badania zostały przedwcześnie zakończone). Niedobór tiaminy jest związany z wystąpieniem encefalopatii Wernickiego, w związku z czym wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali FED rozpoczęli suplementację tiaminy i zostali objęci dodatkowym 90-dniowym okresem obserwacji.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, ocenianej za pomocą MRI lub TK. Ponadto w badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą kwestionariusza MF SAF, czas trwania redukcji śledziony, odsetek pacjentów u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 50\%$, stężenie FED w osoczu oraz efekt FED na obciążenie allelem JAK2V617F. Sponsorem badania była firma Sanofi.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzoną mielofibrozą, wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziony, z grupy ryzyka wg. skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejszą splenektomię lub stosowanie w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w ramach niniejszego badania: chemioterapii, leków immunomodulujących, anagrelidów, leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, czynników wzrostu lub hormonoterapii.

Pacjenci zakwalifikowani do badania przyjmowali FED w dawce 400 mg p.o. QD w cyklach 28-dniowych przez 24 tygodnie. Ze względu na przedwczesne zakończenie badania przez sponsora 35 z 83 pacjentów zakończyło leczenie po 3. cyklu. W celu uzupełnienia (imputacji) brakujących danych ostatni dostępny pomiar traktowano jako pomiar po 6. cyklu, z wyjątkiem pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu progresji choroby. Jakość badania uznano za bardzo dobrą (ocena NICE 7/8). Zastrzeżenia wynikają jedynie z faktu, iż nie podano informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

Badanie FREEDOM zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, jednoramienne badanie fazy IIIb, prowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii FED u pacjentów z mielofibrozą leczonych wcześniej RUX.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, oceniane za pomocą MRI lub TK. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziony o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowej, mierzone

za pomocą MRI lub TK. Ponadto, w badaniu oceniano odsetek pacjentów z redukcją śledziony w badaniu palpacyjnym, redukcją nasilenia objawów (TSS) wg formularza MFSAF, czas trwania odpowiedzi śledziony oceniane za pomocą MRI lub TK, przeżycie całkowite, markery prognostyczne i profil bezpieczeństwa. Sponsorem badania był Bristol Myers Squibb.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzoną mielofibrozą, wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziony, z grupy ryzyka wg skali IPSS: wysokie lub pośrednie, z poziomem tiaminy w zakresie 70 nmol/l DGN i 180 nmol/l GGN, u których obecnie lub w przeszłości stosowano terapię RUX przez co najmniej 3 miesiące lub co najmniej 28 dni, gdy występowała konieczność transfuzji RBC wynikającej z poważnych objawów (anemia, małopłytkowość czy krwawienia stopnia ≥ 3). Kryteria wykluczenia obejmowały głównie obecność encefalopatii (aktualnie lub w wywiadzie) oraz niedobór tiaminy.

Pacjenci zakwalifikowani do badania przyjmowali FED w dawce 400 mg p.o. QD w cyklach 28-dniowych przez 24 tygodnie. Jakość badania uznano za bardzo dobrą (ocena NICE 7/8). Zastrzeżenia wynikają jedynie z faktu, iż nie podano informacji czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

Badanie FREEDOM-2 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa FED 400mg względem najlepszej dostępnej terapii (BAT) u pacjentów z mielofibrozą, u których terapia RUX prowadziła do suboptymalnej odpowiedzi lub hematologicznej toksyczności. W badaniu zastosowano randomizację w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na rozmiar śledziony (odległość dolnego brzegu śledziony od lewego łuku żebrowego), liczbę płytek krwi oraz odpowiedź na RUX. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IRT (przypisanie sekwencji bloków – wielkość bloków 6), a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu nie zastosowano zaślepienia. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako pewne zastrzeżenia, które wiązały się z możliwością zmiany terapii przed ukończeniem fazy randomizowanej oraz brakiem precyzyjnych danych dotyczących utraty pacjentów z badania po zakończeniu tej fazy.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, oceniane za pomocą MRI lub TK. Predefiniowanym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą formularza MFSAF. Ponadto, w badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziony o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowej, odsetek pacjentów z redukcją śledziony w badaniu palpacyjnym, czas trwania odpowiedzi śledziony oceniane za pomocą MRI lub TK, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania wyższości (superiority) FED nad BAT. Sponsorem badania był Bristol Myers Squibb.

Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzoną mielofibrozą, wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziony, z grupy ryzyka wg skali IPSS: wysokie lub pośrednie-2, z obecnymi objawami choroby (zdefiniowane jako wynik TSS ≥ 1), u których obecnie lub w przeszłości stosowano terapię RUX. Wymóg wcześniejszej terapii obejmował leczenie przez co najmniej 28 dni, gdy występowała konieczność transfuzji RBC wynikającej z poważnych objawów (anemia, małopłytkowość czy krwawienia stopnia ≥ 3) lub przez ≥ 3 miesiące gdy niewystarczająca odpowiedź na terapię RUX (definiowana jako brak odpowiedniego zmniejszenia objętości śledziony lub nawrót objawów po pierwotnej odpowiedzi). Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. wcześniejszą terapię inhibitorem JAK innym niż RUX, wcześniejszą splenektomię, zaplanowany zabieg allo-HSCT, obecną lub wcześniejszą encefalopatię lub stosowanie w ciągu ostatnich 14 dni przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania: chemioterapii, leków immunomodulujących, anagrelidu, leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów.

W zależności od wyniku randomizacji pacjenci przyjmowali FED w dawce 400 mg p.o. QD lub BAT podawane zgodnie ze standardową praktyką i decyzją badacza obejmujące, ale nie ograniczające się do: chemioterapii RUX, transfuzji krwinek czerwonych, hydroksymocznika, danazolu, merkaptouryny, kortykosteroidów, interferonu, talidomidu lub braku terapii. Ostatecznie, w grupie BAT 78% pacjentów przyjmowało RUX. Leczenie prowadzono przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:

- braku efektu terapeutycznego,
- nieakceptowalnej toksyczności,
- progresji choroby,
- wycofania zgody przez pacjenta.

Randomizacje poprzedzono 14. dniowym okresem wymywania leków. W badaniu dopuszczono możliwość przesunięcia pacjentów z ramienia BAT do ramienia FED w przypadku progresji choroby. Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED w ramach przedłużenia badania. Ostatecznie 46 (69%) pacjentów z ramienia BAT przeszło do ramienia FED 400 mg, przy czym nie podano odsetka pacjentów zmieniających terapię w trakcie fazy randomizowanej.

Tabela 5.
Skrócona charakterystyka badań dla FED

Badanie	Metodyka	Schemat badania	OI [tyg.]	Lb populacji	Mediana wieku [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMIT
Populacja JAK-naive							
JAKARTA	RCT, W, DB, PRO	FED 400 mg vs FED 500 mg vs PLC	24	96 vs 97 vs 96	63 vs 65 vs 66	54 vs 61 vs 55	IIA
Populacja JAK-exp							
JAKARTA-2	nRCT, W, OL, PRO	FED 400 mg	24	97	67	55	IID
FREEDOM	nRCT, W, OL, PRO	FED 400 mg	24	38	68,5	58	IID

Badanie	Metodyka	Schemat badania	OI [tyg.]	Lb populacji	Mediana wieku [lata]	% mężczyzn	Ocena AOTMIT
FREEDOM-2	RCT, W, OL, PRO	FED 400 mg vs BAT	24	134 vs 67	70 vs 68	56 vs 45	IIA

DB – podwójnie zaślepienie (ang. *double blind*); OL – otwartej próby (ang. *open label*); PRO – prospektywne; W – wielośrodkowe

Tabela 6. Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla FED

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
JAKARTA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FREEDOM-2	Niskie	Pewne zastrzeżenia	Niskie	Niskie	Niskie	Pewne zastrzeżenia

Domena 1 – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;
 Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;
 Domena 3 – Kompletność danych;
 Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;
 Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

4.3. Analiza homogeniczności badań

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej.

Spośród wszystkich zakwalifikowanych badań, jedynie dwa poddano ocenie homogeniczności.

- SIMPLYFY-2 [17]
- FREEDOM-2 [27].

Pozostałe badania (MOMENTUM, SIMPLIFY-1, JAKARTA, JAKARTA 2, FREEDOM) nie umożliwiły przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na brak wspólnej grupy referencyjnej (w tym w populacji JAK-naive).

4.3.1. Metodyka

Badania uwzględnione w porównaniu zostały zaprojektowane jako randomizowane, wielośrodkowe próby kliniczne prowadzone metodą otwartej próby w układzie grup równoległych, o takim samym I-rzędowym punkcie końcowym oraz okresie obserwacji. Różnice dotyczyły natomiast okresu wmywania (*wash-out*) przed randomizacją oraz wcześniejszej terapii. W badaniu FREEDOM-2 zastosowano zgodny z protokołem 14-dniowy okres wmywania wcześniejszej terapii RUX, co miało na celu eliminację resztkowego wpływu leku na wyniki. Natomiast w badaniu SIMPLIFY-2 nie przewidziano okresu wmywania dla wcześniejszej terapii inhibitorami JAK. Okres wmywania pozwala na eliminację działania leku, a tym samym może przyczynić się do pogorszenia

ocenianych parametrów (np. zwiększenie śledziny, nasilenie anemii). Tym samym u pacjentów, u których zastosowano okres wash out wdrożenie nowej terapii (np. badanego leku) może przyczynić się do większej poprawy, co w badaniu przekłada się na uzyskanie większej różnicy względem wart. wyjściowej. W obu badaniach, pomimo zidentyfikowanej oporności lub nietolerancji na RUX, u wielu pacjentów w grupie BAT nadal kontynuowano terapię RUX. Odsetek pacjentów stosujących RUX w ramieniu BAT był wyższy w badaniu SIMPLIFY-2 w porównaniu z badaniem FREEDOM-2 (odpowiednio 89% vs 78%). W związku z różnym sposobem raportowania utraty z badania (po 24 tyg. fazy RCT w badaniu SIMPLIFY-2, natomiast w badaniu FREEDOM-2 z uwzględnieniem fazy przedłużonej badania – po medianie 64,5 tyg.) omawianego parametru nie można porównać pomiędzy badaniami.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono w aneksie (Rozdz. A.1).

4.3.2. Populacja

Zgodnie z kryteriami włączenia, do obu badań kwalifikowano pacjentów z mielofibrozą (pierwotna, post-PV, post-ET) i wyczuwalnym palpacyjnie powiększeniem śledziny, u których obecnie lub w przeszłości stosowano terapię RUX przez co najmniej 28 dni i wymagali dostosowania dawki RUX lub transfuzji RBC w wyniku wystąpienia poważnych objawów, takich jak anemia, małopłytkowość czy krwawienia stopnia ≥ 3 . **Badania różniły się natomiast w zakresie wybranych kryteriów włączenia tj. wymagań dotyczących minimalnego poziomu PLT oraz poziomu ryzyka wg DIPSS.** Do badania FREEDOM-2 kwalifikowano wyłącznie pacjentów z poziomem PLT wynoszącym $\geq 50 \times 10^9/l$, natomiast w przypadku badania SIMPLIFY-2 nie zastosowano kryterium odnośnie do minimalnego poziomu PLT. **Ponadto w badaniach odnotowano rozbieżności w zakresie poziomu ryzyka wg. DIPSS.** W badaniu FREEDOM-2 uczestniczyli wyłącznie pacjenci z ryzykiem pośrednim-2 oraz wysokim, natomiast do badania SIMPLIFY-2 kwalifikowano również pacjentów z ryzykiem pośrednim-1 i stanowili oni ponad 20% ocenianej populacji. Przedstawione różnice w zakresie kryteriów włączenia, przy braku możliwości porównania charakterystyk wyjściowych nie pozwala na stwierdzenie homogeniczności w obszarze populacji.

Zestawienie informacji o charakterystyce wyjściowej pacjentów w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie (Rozdz. A.2).

4.3.3. Punkty końcowe

Analiza dostępnych w badaniach punktów końcowych wykazała, że porównanie pośrednie można przeprowadzić wyłącznie dla pojedynczych punktów końcowych, które są spójne pod względem definicji oraz okresu obserwacji (zmniejszenie objętości śledziny oraz nasilenia objawów). **Różnicę w definicji punktów końcowych odnotowano dla zmniejszenia wartości TSS o $\geq 50\%$.** W badaniu

SIMPLIFY-2 oceny dokonano przy użyciu kwestionariusza MPN-SAF, natomiast w badaniu FREEDOM-2 stosowano kwestionariusz MFSAF. MPN-SAF to uaktualniona i skrócona wersja MFSAF, obejmująca szerszy zakres objawów. Chociaż różnią się one nieznacznie w sformułowaniu domen, obie skale oceniają objawy z ostatnich 24 godzin w przedziale od 0 do 10 i sumują wyniki dla uzyskania całkowitego TSS.

W przypadku punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite i przeżycie wolne od białaczki wyniki raportowano po zakończeniu fazy przedłużonej, w trakcie której w badaniu SIMPLIFY-2 wszyscy pacjenci z ramienia BAT zmieniali terapię na MMB (BAT→MMB, 100%), natomiast w badaniu FREEDOM-2 pacjenci z grupy BAT mogli zmienić terapię na FED (BAT→FED, 69%). W związku z powyższym w zakresie ww. punktów końcowych z powodu braku spójnej grupy referencyjnej nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zestawienie informacji o możliwych do porównania punktach końcowych przedstawiono w aneksie (Rozdz. A.3).

4.3.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej różnią się pomiędzy badaniami, zarówno w przypadku skuteczności jak i bezpieczeństwa. Różnice widoczne są przede wszystkim w przypadku odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej (5,9% vs 17,0%) oraz odsetka pacjentów doświadczających TEAE związanych z leczeniem (88,5% vs 34,3%). Obserwowane różnice mogą potwierdzać różne nasilenie choroby u analizowanych pacjentów w poszczególnych badaniach oraz wynikać z różnic metodologicznych (brak okresu wymywania przed zastosowaniem ocenianej interwencji).

Zestawienie informacji o wynikach uzyskanych w grupie referencyjnej w poszczególnych badaniach przedstawiono w aneksie (Rozdz. A.4).

4.3.5. Podsumowanie

Analiza homogeniczności wskazuje na istotne różnice pomiędzy badaniami w szczególności w zakresie metodyki (brak okresu wash-out w badaniu SIMPLIFY-2), populacji (nasilenia choroby wśród uczestników) oraz wynikających z tego różnic w zakresie odpowiedzi uzyskiwanych w grupach referencyjnych. **W związku z powyższym przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niezasadne.**

5. Wyniki analizy klinicznej – populacja JAK-naive

5.1. Porównanie bezpośrednio MMB z RUX

5.1.1. Zmniejszenie objętości śledziony

W badaniu SIMPLIFY-1 dla porównania MMB względem RUX potwierdzono hipotezę *non-inferiority* w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych (Tabela 7).

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu hemoglobiny wskazuje, że obserwowany efekt terapeutyczny był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania (Tabela 8).

Tabela 7.
Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [4]

Punkt końcowy	MMB	RUX	MMB vs RUX	
	n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych	57/215 (26,5)	63/217 (29,0)	0,09 [0,02; 0,16] ^a	0,011

a) Testowano hipotezę non-inferiority. Dolna granica przedziału ufności dla spełnienia hipotezy wynosiła >0 .

Tabela 8.
Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [12, 13]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a	
Wyjściowe stężenie Hgb	<10 g/dl	24	27/86 (31,4)	31/94 (33,0)	0,95 [0,62; 1,46]	-0,02 [-0,15; 0,12]	0,525
	od ≥ 10 do <12 g/dl	24	19/73 (26,0)	17/69 (24,6)	1,06 [0,60; 1,86]	0,01 [-0,13; 0,16]	
	≥ 10 g/dl	24	11/56 (19,6)	16/53 (30,2)	0,65 [0,33; 1,27]	-0,11 [-0,27; 0,06]	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	7/18 (38,9)	0/23 (0)	18,95 [1,15; 311,19]	NNT = 3 [2; 7]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	7/18 (38,9)	0/23 (0)	18,95 [1,15; 311,19]	NNT = 3 [2; 7]	nd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne.

5.1.2. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

W ramach badania SIMPLIFY-1 nie potwierdzono hipotezy non-inferiority dla drugorzędowego punktu końcowego tj. odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie wyniku TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych (Tabela 7). Mediany wyników dla poszczególnych objawów były na ogół niskie na początku badania (danych nie pokazano w publikacji). Numerycznie większe zmiany obserwowano w grupie pacjentów przyjmujących RUX (Rysunek 2).

Analiza post-hoc badania SIMPLIFY-1 oceniająca średnią zmianę nasilenia objawów choroby za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS wskazuje natomiast, iż w populacji ITT u większości pacjentów w obu ramionach uzyskano minimalną istotną klinicznie poprawę (tj. poprawę o 1 kategorię). Wyniki te zostały potwierdzone również w podgrupie pacjentów objawowych, w której u większości pacjentów w obu ramionach osiągnięto znaczną poprawę (Tabela 10).

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu hemoglobiny wskazuje, że obserwowany efekt terapeutyczny był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania (Tabela 11).

Tabela 9.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [4]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX	
		n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	24	60/211 (28,4)	89/211 (42,2)	0,09 [-0,08; 0,08] ^a	0,98

a) Testowano hipotezę non-inferiority. Dolna granica przedziału ufności dla spełnienia hipotezy wynosiła >0 .

Rysunek 2.

Zmiana w zakresie poszczególnych objawów w formularzu TSS w 24 tyg. względem wartości wyjściowych dla MMB i RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [4]

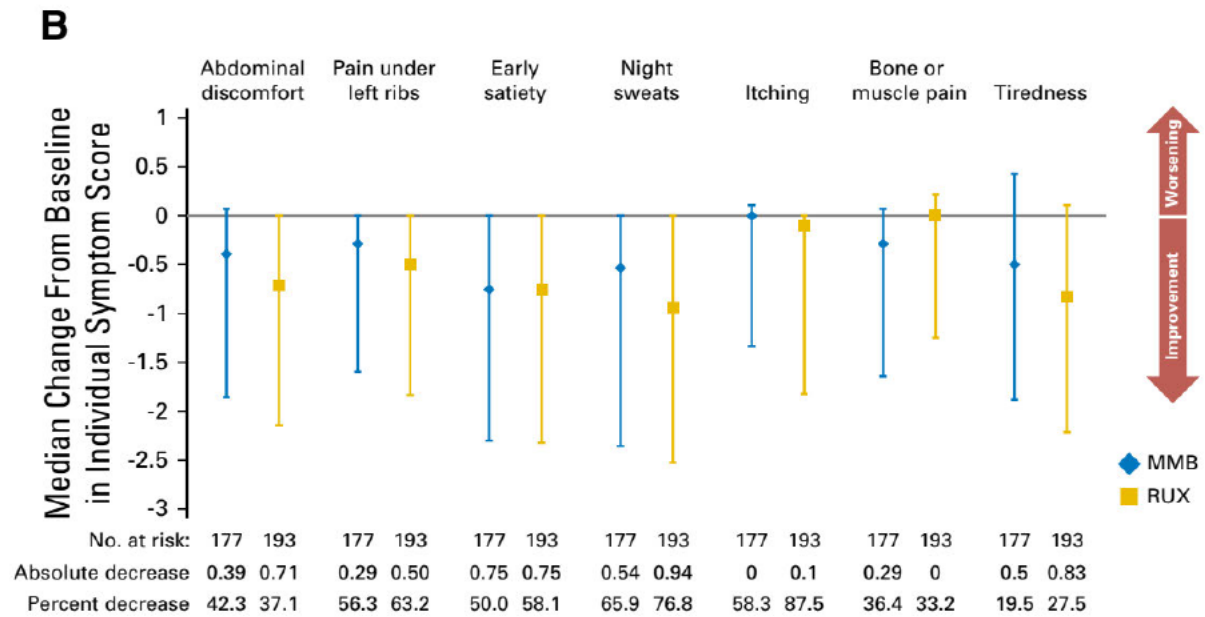


Tabela 10.

Średnia zmiana nasilenia objawów choroby mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [8]

Populacja	MMB, N=215		RUX, N=217		MMB vs RUX	
	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	LSM [95% CI]	p
Ogółem	18,98 (1,73)	-5,87 (0,93)	17,48 (1,74)	-7,11 (0,91)	1,24 [-0,40; 2,88]	bd
Pacjenci objawowi (MPN-SAF TSS ≥10)	25,13 (1,92)	-8,12 (1,22)	23,11 (1,92)	-9,39 (1,20)	1,26 [-0,92; 3,45]	bd

Tabela 11.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [12, 13]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB		RUX		MMB vs RUX	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a	
Wyjściowe stężenie Hgb	<10 g/dl	24	21/84 (25,0)	33/93 (35,5)	0,70 [0,44; 1,12]	-0,10 [-0,24; 0,03]	0,461
	od ≥10 do <12 g/dl	24	25/71 (35,2)	29/64 (45,3)	0,78 [0,51; 1,18]	-0,10 [-0,27; 0,06]	
	≥10 g/dl	24	14/56 (25,0)	26/53 (49,1)	0,51 [0,30; 0,87]	NNH = 4 [2; 15]	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	6/17 (35,3)	5/23 (21,7)	1,62 [0,59; 4,45]	0,14 [-0,15; 0,42]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	6/17 (35,3)	5/23 (21,7)	1,62 [0,59; 4,45]	0,14 [-0,15; 0,42]	nd

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne.

5.1.3. Transfuzja krwinek czerwonych

Po 24 tyg. w grupie MMB w porównaniu do grupy RUX istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskiwało poprawę w zakresie nasilenia transfuzji, w tym niezależność od transfuzji ($p < 0,001$), przy jednocześnie istotnie mniejszym odsetku pacjentów, u których odnotowano zwiększenie nasilenia transfuzji lub uzależnionych od transfuzji ($p = 0,019$, Tabela 12).

Mediana wskaźnika transfuzji krwinek czerwonych (zdefiniowanego jako średnia liczba jednostek krwinek czerwonych na pacjenta na miesiąc podczas leczenia) w grupie MMB wynosiła 0 j/mies. natomiast w grupie RUX 0,4 j/mies. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść MMB. Ponadto, terapia MMB wiązała się z istotną poprawą w zakresie redukcji nasilenia transfuzji krwinek czerwonych w ciągu 28 dni w porównaniu do RUX (Tabela 13).

Wyniki analizy w podgrupach względem wyjściowego poziomu hemoglobiny wskazują, iż niezależność od transfuzji była istotnie wyższa u pacjentów otrzymujących MMB w porównaniu z RUX niezależnie od poziomu anemii na początku badania. Jedynie w podgrupie z poziomem hemoglobiny < 8 g/dl nie uzyskano różnic istotnych statystycznie, najpewniej z uwagi na małą liczebność próby (Tabela 14).

Tabela 12. Niezależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [4, 14]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^b	NNT [95% CI] ^a	p	
Niezależność od transfuzji ^a	24	143/215 (66,5)	107/217 (49,3)	1,35 [1,14; 1,59]	6 [4; 13]	<0,001	
Zależność od transfuzji	24	65/215 (30,2)	87/217 (40,1)	0,75 [0,58; 0,98]	11 [6; 111]	0,019	
Nasilenie transfuzji krwinek czerwonych ^{cd}	Poprawa	24	41/213 (19,2)	23/216 (10,6)	1,81 [1,13; 2,90]	12 [7; 53]	bd
	Pogorszenie	24	28/213 (13,1)	99/216 (45,8)	0,29 [0,20; 0,42]	4 [3; 5]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.
 a) Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji krwinek czerwonych i brak anemii (Hgb < 8 g/dl) w poprzednich 12 tyg.
 b) Obliczenia własne;
 c) Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych uległa redukcji względem wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych względem wartości wyjściowej;
 d) U dwóch pacjentów w grupie MMB i jednego pacjenta w grupie RUX ocena intensywności transfuzji była niedostępna.

Tabela 13. Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [4, 10, 14]

Punkt końcowy	OI [tyg]	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB vs RUX	
				RR ^a [95% CI] ^b	p

Punkt końcowy	OI [tyg]	MMB (N = 215)	RUX (N = 217)	MMB vs RUX		
				RR ^a [95% CI] ^b	p	
Zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych [j./28 dni]	Średnia (SD)	24	-0,10 (0,7)	0,39 (1,0)	WMD = -0,49 [-0,65; -0,33] ^c	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

b) Dostosowane w warstwach (nie podano szczegółów);

c) Obliczenia własne.

Tabela 14.

Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [6, 12, 13]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p	
Wyjściowe stężenie Hgb	<8 g/dl	24	8/28 (28,6)	4/22 (18,2)	1,57 [0,54; 4,55]	RD = 0,10 [-0,13; 0,34]	bd
	<10 g/dl	24	40/86 (46,5)	26/95 (27,4)	1,70 [1,14; 2,53]	NNT = 6 [4; 19]	bd
	<12 g/dl	24	99/159 (62,3)	61/164 (37,2)	1,67 [1,33; 2,11]	NNT = 4 [3; 7]	bd
	<14 g/dl	24	136/204 (66,7)	87/195 (44,6)	1,49 [1,24; 1,80]	NNT = 5 [4; 8]	bd
	≥14 g/dl	24	7/11 (63,6)	20/22 (90,9)	0,70 [0,44; 1,12]	RD = -0,27 [-0,58; 0,04]	bd
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	11/18 (61,1)	9/23 (39,1)	1,56 [0,83; 2,93]	RD = 0,22 [-0,08; 0,52]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	11/18 (61,1)	9/23 (39,1)	1,56 [0,83; 2,93]	RD = 0,22 [-0,08; 0,52]	nd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne.

5.1.4. Przeżycie całkowite

Po 24 tyg. fazy randomizowanej w badaniu SIMPLIFY-1, wszyscy pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej badania, w której przyjmowali MMB. Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) było podobne w grupie pacjentów MMB→MMB oraz RUX→MMB (HR = 1,02 [0,73; 1,43]). Wskaźnik OS po 2, 4 i 6 latach wynosił odpowiednio 81,6%, 62,9%, 56,5% w grupie MMB oraz 80,6%, 64,4%, 52,7% w grupie RUX→MMB (Tabela 15, Tabela 16, Rysunek 3).

Analiza jednoczynnikowa wskazuje, że niezależność od transfuzji na początku fazy przedłużonej badania, wyższy wyjściowy poziom hemoglobiny oraz wyższa wyjściowa liczba płytek krwi były czynnikami prognostycznymi poprawy przeżycia całkowitego, natomiast wyższa objętość śledziony, wyższy poziom ryzyka IPSS oraz wyższy poziom WBC stanowiły czynniki predykcyjne skrócenia przeżycia całkowitego (Tabela 40). Analiza wieloczynnikowa wykazała natomiast, iż zależność od transfuzji, wyższe ryzyko w skali IPSS oraz podwyższony poziom białych krwinek były niezależnymi, niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi przeżycia całkowitego (Tabela 41).

Tabela 15.
Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

Punkt końcowy	MMB→MMB		RUX→MMB		MMB vs RUX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
OS	214	NR [bd; bd]	216	NR [bd; bd]	1,02 [0,73; 1,43]	bd

Okres obserwacji wynosił mediana 3,43 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,47 dla ramienia RUX→MMB; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 16.
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	MMB→MMB		RUX→MMB	
		N	%	N	%
Prawdopodobieństwo OS	2	214	81,6	216	80,6
	4	214	62,9	216	64,4
	6	214	56,5	216	52,7

Rysunek 3.
Krzywa przeżycia całkowitego dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

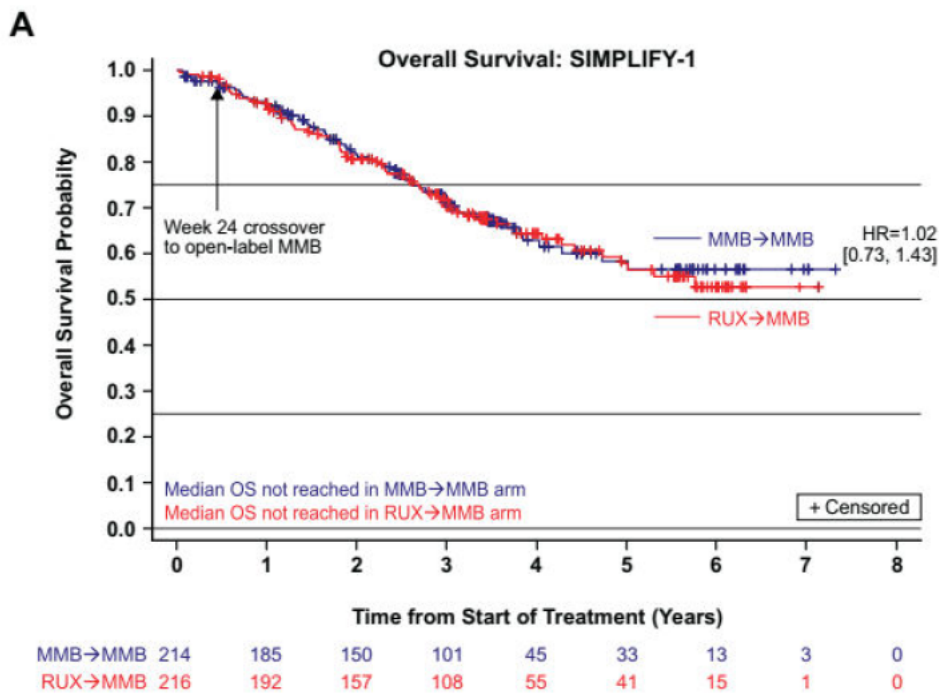


Tabela 17.
Analiza jednoczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych na początku fazy przedłużonej w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

Podgrupa		n zdarzeń / N pacjentów (%)	Mediana OS [lata]	2-letnie OS (%)	HR [95% CI]	p
Niezależność od transfuzji	NIE	65/133 (48,9)	3,20	69,9	ref.	<0,0001
	TAK	74/297 (24,9)	NR	86,0	0,37 [0,27; 0,52]	

Podgrupa	n zdarzeń / N pacjentów (%)	Mediana OS [lata]	2-letnie OS (%)	HR [95% CI]	p	
TSS	<18	75/229 (32,8)	NR	82,6	ref.	0,7408
	≥18	62/196 (31,6)	NR	78,9	1,06 [0,76; 1,48]	
Poziom hemoglobiny	Hgb <8g/dL	25/49 (51,0)	3,76	55,6	ref.	<0,0001
	Hgb 8<10g/dL	45/131 (34,4)	5,07	86,1	0,49 [0,30; 0,81]	
	Hgb ≥10g/dL	68/249 (27,3)	NR	83,3	0,35 [0,22; 0,56]	
Objętość śledziona	≤2000 cm ³	65,221 (29,4)	NR	87,5	ref.	0,0288
	>2000 cm ³	74/204 (35,6)	NR	74,2	1,49 [1,04; 2,02]	
Liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	19/41 (46,3)	4,28	68,0	ref.	0,0035
	100-200 x 10 ⁹ /l	47/129 (36,4)	NR	78,0	0,71 [0,42; 1,22]	
	>200 x 10 ⁹ /l	73/260 (28,1)	NR	84,5	0,47 [0,28; 0,77]	
Ryzyko IPSS	INT-1	11/87 (12,6)	NR	93,9	ref.	<0,0001
	INT-2	40/143 (28,0)	NR	85,7	2,79 [1,43; 5,45]	
	Wysokie	88/200 (44,0)	3,76	72,2	5,49 [2,92; 10,34]	
WBC	<10 x 10 ⁹ /l	59/210 (28,1)	NR	86,0	ref.	0,0258
	≥10 x 10 ⁹ /l	79/219 (36,1)	5,31	76,4	1,47 [1,05; 2,06]	

Tabela 18.

Analiza wieloczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych na początku fazy przedłużonej w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

Podgrupa	HR [95% CI]	p
Ryzyko IPSS: wysokie vs INT-1	4,29 [2,16; 8,53]	<0,0001
Ryzyko IPSS: INT-2 vs INT-1	2,76 [1,37; 5,55]	0,0044
Niezależność od transfuzji: TAK vs NIE	0,47 [0,33; 0,69]	0,0001
WBC: ≥10 vs <10 x 10 ⁹ /l	1,65 [1,16; 2,34]	0,0054

5.1.5. Przeżycie wolne od białaczki

Przeżycie wolne od białaczki (LFS, ang. *leukemia-free survival*) nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami MMB→MMB oraz MMB→RUX (HR = 1,08 [0,78; 1,50]). Wskaźnik LFS po 2, 4 i 6 latach wynosił odpowiednio 80,7%, 59,7%, 53,6% w grupie MMB oraz 79,3%, 63,8%, 52,2% w grupie RUX→MMB (Tabela 19, Tabela 20, Rysunek 4).

Tabela 19.
Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

Punkt końcowy	MMB→MMB		RUX→MMB		MMB vs RUX	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
LFS	214	NR [bd; bd]	216	NR [bd; bd]	1,08 [0,78; 1,50]	bd

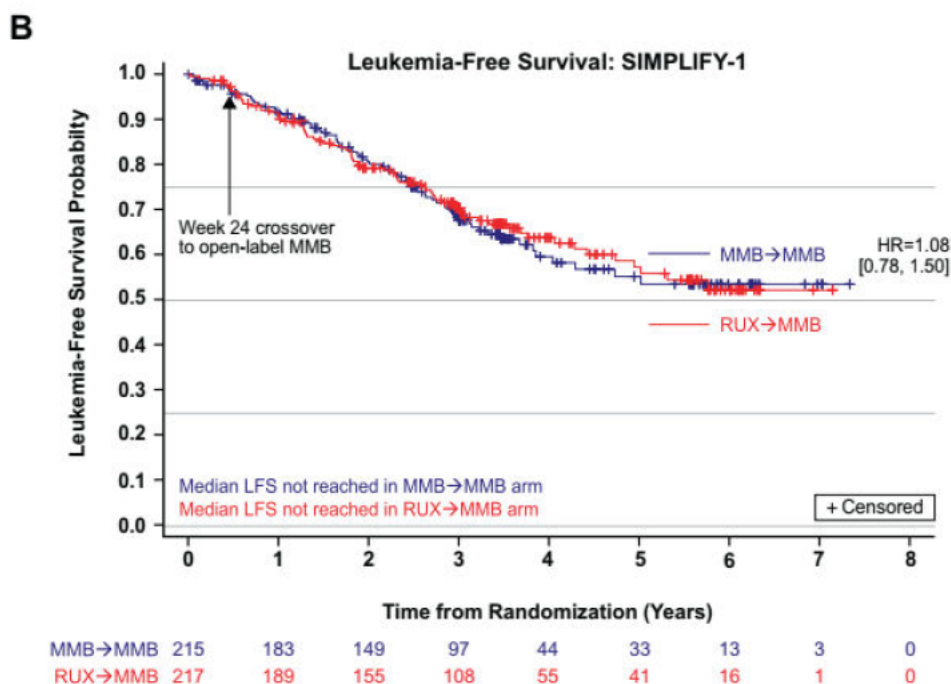
Okres obserwacji wynosił mediana 3,43 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,47 dla ramienia RUX→MMB; NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*)

Tabela 20.
Wskaźnik przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [7]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	MMB→MMB		RUX→MMB	
		N	%	N	%
Prawdopodobieństwo LFS	2	214	80,7	216	79,3
	4	214	59,7	216	63,8
	6	214	53,6	216	52,2

Okres obserwacji wynosił mediana 3,43 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,47 dla ramienia RUX→MMB;

Rysunek 4.
Krzywa przeżycia wolnego od białaczki dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive SIMPLIFY-1 [7]



5.1.6. Profil bezpieczeństwa

AE ogółem, AE \geq 3 stopnia, SAE oraz zgony występowały z podobną częstością w obu grupach. Stosowanie MMB wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem AE prowadzących do przerwania terapii lub utraty z badania oraz AE powiązanych z efektem pierwszej dawki, natomiast z niższym ryzykiem AE prowadzących do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia (Tabela 21). Zdarzenia niepożądane związane z efektem pierwszej dawki w obu grupach cechowały się niewielkim

nasileniem (w większości stopnia 1-2). Wyjątek stanowił 1 epizod w grupie MMB – niedociśnienie stopnia 3, który wymagał redukcji dawki i został zakwalifikowany jako SAE.

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu Hgb nie wykazała nowych ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w podgrupach był zasadniczo spójny z populacją ogólną (Tabela 22).

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwowano niższe ryzyko anemii ogółem i anemii ≥ 3 stopnia oraz trombocytopenii i nadciśnienia, natomiast wyższe ryzyko nudności, niedociśnienia i neuropatii obwodowej w porównaniu do RUX (Tabela 23). Neuropatię obwodową obserwowano w obu grupach, przy czym większość zdarzeń cechowała się niewielkim nasileniem (stopnia 1 do 2), z wyjątkiem 1 zdarzenia w grupie RUX (czuciowej neuropatii obwodowej stopnia 3). Żaden z pacjentów, u którego wystąpiła neuropatia obwodowa nie przerwał terapii z tego powodu.

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [13]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	
Ogółem	24	198/214 (92,5)	206/216 (95,4)	0,97 [0,92; 1,02]	RD = -0,03 [-0,07; 0,02]	bd
≥ 3 stopnia	24	77/214 (36,0)	94/216 (43,5)	0,83 [0,65; 1,05]	RD = -0,08 [-0,17; 0,02]	bd
SAE	24	49/214 (22,9)	39/216 (18,1)	1,27 [0,89; 1,85]	RD = 0,05 [-0,03; 0,12]	bd
Zgon	24	7/214 (3,3)	7/216 (3,2)	1,01 [0,36; 2,83]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	NS
Prowadzące do przerwania terapii	24	27/214 (12,6)	12/216 (5,6)	2,27 [1,18; 4,36]	NNH = 14 [8; 60]	bd
Prowadzące do utraty z badania	24	19/215 (8,8)	2/217 (0,9)	9,59 [2,26; 40,66]	NNH = 12 [8; 25]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	39/214 (18,2)	79/216 (36,6)	0,50 [0,36; 0,70]	NNT = 6 [4; 10]	bd
Powiązane z efektem pierwszej dawki	24	14/214 (6,5)	2/216 (0,9)	7,07 [1,63; 30,71]	NNH = 17 [10; 48]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Kolorem zielonym oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. NS – nieistotne statystycznie.

a) Obliczenia własne.

Tabela 22.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [13]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	
Podgrupa pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią (stężenie hemoglobiny <10 g/dl)						
Ogółem	24	81/86 (94,2)	91/94 (96,8)	0,97 [0,91; 1,04]	RD = -0,03 [-0,09; 0,03]	bd
≥ 3 stopnia	24	42/86 (48,8)	52/94 (55,3)	0,88 [0,67; 1,17]	RD = -0,06 [-0,21; 0,08]	bd
SAE	24	26/86 (30,2)	23/94 (24,5)	1,24 [0,77; 1,99]	RD = 0,06 [-0,07; 0,19]	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		RUX		MMB vs RUX		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a			
Zgon	24	4/86 (4,7)	3/94 (3,2)	1,46 [0,34; 6,33]	RD = 0,01 [-0,04; 0,07]	bd		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	24	17/86 (19,8)	5/94 (5,3)	3,72 [1,43; 9,64]	NNH = 6 [4; 20]	bd		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	19/86 (22,1)	34/94 (36,2)	0,61 [0,38; 0,99]	NNT = 8 [4; 101]	bd		
Podgrupa pacjentów z anemią o łagodnym nasileniu (stężenie hemoglobiny od ≥10 g/dl do <12 g/dl)								
Ogółem	24	71/73 (97,3)	66/69 (95,7)	1,02 [0,95; 1,08]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd		
≥3 stopnia	24	22/73 (30,1)	31/69 (44,9)	0,67 [0,43; 1,04]	RD = -0,15 [-0,31; 0,01]	bd		
SAE	24	13/73 (17,8)	12/69 (17,4)	1,02 [0,50; 2,09]	RD = 0,004 [-0,12; 0,13]	bd		
Zgon	24	2/73 (2,7)	3/69 (4,3)	0,63 [0,11; 3,66]	RD = -0,02 [-0,08; 0,04]	bd		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	24	5/73 (6,8)	4/69 (5,8)	1,18 [0,33; 4,22]	RD = 0,01 [-0,07; 0,09]	bd		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	9/73 (12,3)	29/69 (42,0)	0,29 [0,15; 0,57]	NNT = 4 [3; 7]	bd		
Podgrupa pacjentów bez anemii (stężenie hemoglobiny ≥12 g/dl)								
Ogółem	24	46/55 (83,6)	48/52 (92,3)	0,91 [0,79; 1,04]	RD = -0,09 [-0,21; 0,03]	bd		
≥3 stopnia	24	13/55 (23,6)	11/52 (21,2)	1,12 [0,55; 2,27]	RD = 0,02 [-0,13; 0,18]	bd		
SAE	24	10/55 (18,2)	4/52 (7,7)	2,36 [0,79; 7,07]	RD = 0,10 [-0,02; 0,23]	bd		
Zgon	24	1/55 (1,8)	1/52 (1,9)	0,95 [0,06; 14,73]	RD = -0,001 [-0,05; 0,05]	bd		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	24	5/55 (9,1)	3/52 (5,8)	1,58 [0,40; 6,26]	RD = 0,03 [-0,07; 0,13]	bd		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	11/55 (20,0)	16/52 (30,8)	0,65 [0,33; 1,27]	RD = -0,11 [-0,27; 0,06]	bd		

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Kolorem zielonym oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. NS – nieistotne statystycznie.
a) Obliczenia własne.

Tabela 23.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive w badaniu SIMPLIFY-1 [4]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		RUX		MMB vs RUX		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a			
Anemia	24	31/214 (14,5)	81/216 (37,5)	0,39 [0,27; 0,56]	NNT = 5 [4; 7]	bd		
Anemia ≥ 3 stopnia	24	13/214 (6,1)	49/216 (22,7)	0,27 [0,15; 0,48]	NNT = 7 [5; 10]	bd		
Biegunka	24	39/214 (18,2)	43/216 (19,9)	0,92 [0,62; 1,35]	RD = -0,02 [-0,09; 0,06]	bd		
Trombocytopenia	24	40/214 (18,7)	63/216 (29,2)	0,64 [0,45; 0,91]	NNT = 10 [6; 41]	bd		

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	RUX	MMB vs RUX		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	24	15/214 (7,0)	10/216 (4,6)	1,51 [0,70; 3,29]	RD = 0,02 [-0,02; 0,07]	bd
Neutropenia	24	9/214 (4,2)	14/216 (6,5)	0,65 [0,29; 1,47]	RD = -0,02 [-0,07; 0,02]	bd
Neutropenia ≥ 3 stopnia	24	6/214 (2,8)	10/216 (4,6)	0,61 [0,22; 1,64]	RD = -0,02 [-0,05; 0,02]	bd
Niedociśnienie	24	19/214 (8,9)	1/216 (<1)	19,18 [2,59; 141,98]	NNH = 11 [8; 22]	bd
Nadciśnienie	24	9/214 (4,2)	20/216 (9,3)	0,45 [0,21; 0,97]	NNT = 20 [11; 291]	bd
Kaszel	24	18/214 (8,4)	17/216 (7,9)	1,07 [0,57; 2,02]	RD = 0,01 [-0,05; 0,06]	bd
Duszność	24	19/214 (8,9)	17/216 (7,9)	1,13 [0,60; 2,11]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Ból brzucha	24	22/214 (10,3)	25/216 (11,6)	0,89 [0,52; 1,53]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Zaparcia	24	21/214 (9,8)	15/216 (6,9)	1,41 [0,75; 2,67]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	bd
Nudności	24	34/214 (15,9)	8/216 (3,7)	4,29 [2,03; 9,05]	NNH = 8 [5; 14]	bd
Zmęczenie	24	31/214 (14,5)	26/216 (12,0)	1,20 [0,74; 1,96]	RD = 0,02 [-0,04; 0,09]	bd
Ból głowy	24	38/214 (17,8)	43/216 (19,9)	0,87 [0,58; 1,29]	RD = -0,03 [-0,10; 0,05]	bd
Gorączka	24	14/214 (6,5)	17/216 (7,9)	0,83 [0,42; 1,64]	RD = -0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Neuropatia obwodowa ^b	24	22/214 (10,3)	10/216 (4,6)	2,22 [1,08; 4,58]	NNH = 17 [9; 140]	bd
Neuropatia obwodowa typu czuciowego	24	20/214 (9,3)	12/216 (5,5)	1,68 [0,84; 3,35]	RD = 0,04 [-0,01; 0,09]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	24	1/214 (0,5)	2/216 (0,9)	0,50 [0,05; 5,52]	RD = -0,005 [-0,02; 0,01]	NS
Zawroty głowy	24	34/214 (15,9)	25/216 (11,6)	1,37 [0,85; 2,22]	RD = 0,04 [-0,02; 0,11]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Kolorem zielonym oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. NS – nieistotne statystycznie

a) Obliczenia własne.

b) dane z publikacji Mesa 2017 [4], obejmują dwóch pacjentów w grupie MMB i 1 pacjenta w grupie RUX z neuropatią obwodową na początku badania. Zaobserwowano rozbieżność z wartościami prezentowanymi w aktualniejszej analizie (Gupta 2024 [13]), gdzie prezentowano wyższą liczbę zdarzeń w grupie RUX.

5.1.7. Wyniki fazy przedłużonej

Pacjenci, którzy ukończyli 24-tygodniowy okres fazy randomizowanej mogli otrzymywać MMB w otwartej fazie przedłużonej badania. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tygodnie.

Podczas pierwszej oceny, 4 tyg. po zmianie leczenia z RUX na MMB, średnie stężenie hemoglobiny szybko się poprawiło (~1 g/dl), natomiast średnia objętość śledziony utrzymywała się na stałym poziomie. Wśród pacjentów kontynuujących terapię MMB, poziom hemoglobiny oraz objętość śledziony utrzymywały się mniej więcej na stałym poziomie w fazie otwartej (Rysunek 5).

Spośród 92 pacjentów zależnych od transfuzji w momencie rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1 w grupie RUX→MMB, po 12 tyg. terapii MMB u 46% obserwowano uniezależnienie od transfuzji (Tabela 24).

Profil bezpieczeństwa oceniony w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia fazy przedłużonej badania wskazuje, że zmiana terapii z RUX na MMB była dobrze tolerowana przez pacjentów. Anemia ≥ 3 stopnia oraz trombocytopenia wystąpiły odpowiednio u 3% i 2% pacjentów (Tabela 25). Nie zaobserwowano również żadnego przypadku zespołu odstawienia RUX, zdefiniowanego jako ostry nawrót objawów lub powiększenie śledziony, pogorszenie cytopenii lub dekompensacja hemodynamiczna w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej i wstrząs.

Rysunek 5.

Średnie wartości stężenia hemoglobiny oraz objętości śledziony w populacji JAK-naive w fazie randomizowanej oraz fazie przedłużonej badania SYMPLIFY-1 [9]

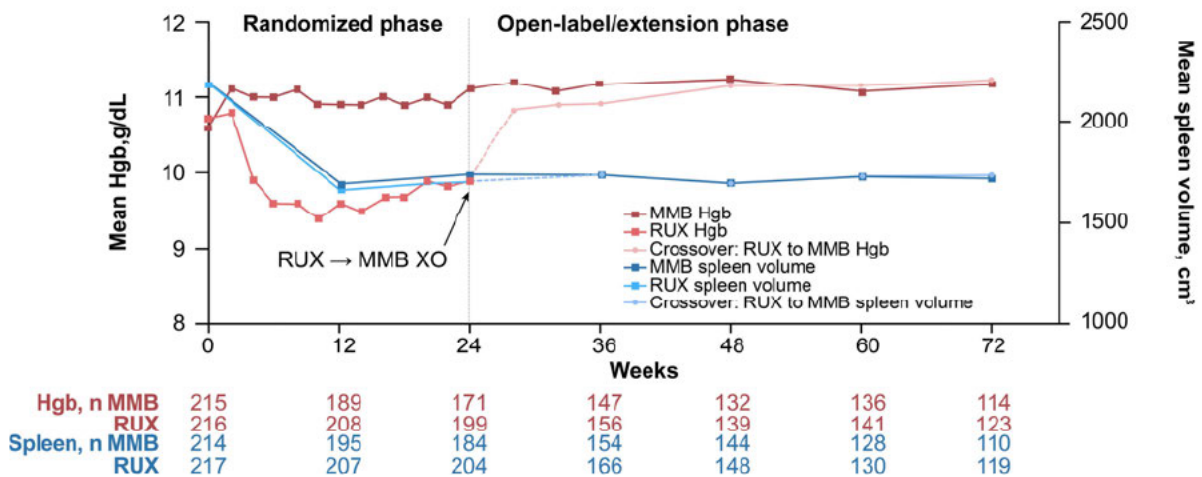


Tabela 24.

Niezależność od transfuzji po zmianie terapii z RUX na MMB w populacji JAK-naive w fazie przedłużonej badania SYMPLIFY-1 [9]

Liczba pacjentów zależnych od transfuzji po zakończeniu terapii RUX w fazie randomizowanej	Liczba pacjentów niezależnych od transfuzji po zmianie terapii z RUX na MMB w fazie przedłużonej (% pacjentów)		
	Tydzień 4.	Tydzień 8.	Tydzień 12.
92	9 (9,8%)	18 (19,6%)	42 (45,7%)

Tabela 25.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SYMPLIFY-1 w populacji JAK-naive [9]

Punkt końcowy	MMB→MMB (N=171), n (%)	RUX→MMB (N=197), n (%)
AE ogólne		
Ogółem	49 (28,7)	88 (44,7)
≥ 3 stopnia	6 (3,5)	19 (9,6)
AE szczegółowe		
Nudności	3 (1,8)	14 (7,1)
Biegunka	3 (1,8)	12 (6,1)
Zmęczenie	1 (0,6)	12 (6,1)

Punkt końcowy	MMB→MMB (N=171), n (%)	RUX→MMB (N=197), n (%)
Zawroty głowy	1 (0,6)	9 (4,6)
Ból głowy	0 (0)	9 (4,6)
Świąd	2 (1,2)	9 (4,6)
Anemia	4 (2,3)	8 (4,1)
Anemia ≥ 3 stopnia	3 (1,8)	6 (3,0)
Kaszel	0 (0)	8 (4,1)
Trombocytopenia	4 (2,3)	4 (2,0)

5.2. Porównanie pośrednie MMB z FED

5.2.1. Zmniejszenie objętości śledziony

Redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ uzyskano u 27% osób leczonych MMB oraz u 36% pacjentów otrzymujących FED w dawce 400 mg (Tabela 26).

Tabela 26.
Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia objętości śledziony dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SIMPLIFY-1, n/N (%)		JAKARTA, n/N (%)	
		MMB		FED 400 mg	
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	24	57/215 (26,5)		35/96 (36,5)	

5.2.2. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby mierzonych na podstawie kwestionariusza TSS o $\geq 50\%$ uzyskano u 28% pacjentów przyjmujących MMB oraz u 36% pacjentów przyjmujących FED w dawce 400 mg (Tabela 27).

Tabela 27.
Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych na podstawie kwestionariusza TSS dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SIMPLIFY-1, n/N (%)		JAKARTA, n/N (%)	
		MMB		FED 400 mg	
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	24	60/211 (28,4)		33/91 (36,3)	

5.2.3. Transfuzja krwinek czerwonych

Stwierdzono istotne różnice w sposobie raportowania danych dotyczących niezależności od transfuzji, dlatego porównywanie obu interwencji (MMB, FED) obarczone jest dużą niepewnością. W badaniu SIMPLIFY-1 raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów zależnych i niezależnych od transfuzji w populacji ITT, natomiast w badaniu JAKARTA podano odsetek pacjentów, którzy uzyskali niezależność spośród chorych wyjściowo zależnych od tej procedury, a także odsetek pacjentów zależnych od transfuzji wśród chorych wyjściowo niezależnych od transfuzji.

W ramieniu MMB (populacja ITT) po 24 tyg. 67% osób było niezależnych od transfuzji, natomiast 30% chorych było zależnych od transfuzji. W trakcie terapii FED, spośród pacjentów wyjściowo zależnych od transfuzji ponad 90% osób uzyskało niezależność od transfuzji po 24 tyg. terapii. Jednocześnie, w podgrupie wyjściowo niezależnej od transfuzji u 17% pacjentów przyjmujących FED pojawiła się zależność od transfuzji (Tabela 28).

Tabela 28.
Zestawienie wyników dotyczących transfuzji krwinek czerwonych dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
		SIMPLIFY-1	FED 400 mg
Niezależność od transfuzji	24	143/215 (66,5)	7/8 (87,5) ^a
Zależność od transfuzji	24	65/215 (30,2)	30/178 (16,9) ^b

a) W populacji pacjentów zależnych od transfuzji w baseline;

b) W populacji pacjentów niezależnych od transfuzji w baseline. Wynik wspólny dla dwóch ramion FED: 400 mg i 500 mg. Dawka 500mg jest niezarejestrowana – wyniki nie zostały zaprezentowane w niniejszej analizie.

5.2.4. Profil bezpieczeństwa

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa MMB i FED wskazuje, iż w grupie przyjmującej MMB niższy był odsetek pacjentów raportujących zdarzenia niepożądane niemal wszystkich kategorii, a szczególnie duże różnice, wynoszące ok. 20 pp. lub więcej, odnotowano w przypadku AE ≥ 3 stopnia, anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), trombocytopenii, neutropenii, biegunki oraz nudności (Tabela 29).

Tabela 29.
Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SIMPLIFY-1, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
		MMB	FED 400 mg
AE ogólne			
Ogółem	24	198/214 (92,5)	96/96 (100)
≥ 3 stopnia	24	77/214 (36,0)	52/96 (54,2)
SAE	24	49/214 (22,9)	26/96 (27,1)
Zgon	24	7/214 (3,3)	4/96 (4,2) ^a

Punkt końcowy	OI [tyg.]	SIMPLIFY-1, n/N (%)	JAKARTA, n/N (%)
		MMB	FED 400 mg
Prowadzące do przerwania terapii	24	27/214 (12,6)	13/96 (13,5)
Prowadzące do utraty z badania	24	19/215 (8,8)	13/96 (13,5)
Szczegółowe			
Anemia	24	31/214 (14,5)	59/96 (61,5)
Anemia \geq 3 stopnia	24	13/214 (6,1)	41/96 (42,7)
Biegunka	24	39/214 (18,2)	63/96 (65,6)
Trombocytopenia	24	40/214 (18,7)	60/96 (62,5)
Trombocytopenia \geq 3 stopnia	24	15/214 (7,0)	16/96 (16,7)
Neutropenia	24	9/214 (4,2)	27/96 (28,1)
Neutropenia \geq 3 stopnia	24	6/214 (2,8)	8/96 (8,3)
Duszność	24	19/214 (8,9)	8/96 (8,3)
Zaparcia	24	21/214 (9,8)	10/96 (10,4)
Nudności	24	34/214 (15,9)	61/96 (63,5)
Zmęczenie	24	31/214 (14,5)	15/96 (19,8)
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	24	1/214 (0,5)	1/96 (1,0)
Ból brzucha	24	22/214 (10,3)	14/96 (14,6)

a) 1 zgon związany z AE;

b) 4 zgony związane z AE.

6. Wyniki analizy klinicznej – populacja JAK-exp

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MMB z komparatorem w populacji JAK-exp. W pierwszej kolejności w niniejszym rozdziale zaprezentowano badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo analizowanej interwencji, w tym:

- 1 badanie RCT porównujące MMB z BAT (SIMPLIFY-2), oraz
- 1 badanie RCT przeprowadzone wśród pacjentów z anemią, porównujące MMB z DAN (MOMENTUM).

W następnej kolejności w związku z brakiem możliwości porównania pośredniego metodą ilościową z komparatorem, dokonano zestawienia wyników badań dla MMB oraz FED. Na koniec analizy przedstawiono dane dla zastosowania MMB w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie MoReLife).

6.1. Porównanie z BAT

6.1.1. Zmniejszenie objętości śledziony

W badaniu SIMPLIFY-2 u 7% pacjentów w grupie MMB oraz 6% pacjentów w grupie BAT zaobserwowano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowej, a różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (Tabela 30). Niskie odsetki odpowiedzi mogą być związane z brakiem okresu wymywania pomiędzy interwencjami – pacjenci w obu grupach przyjmowali terapię, do której zostali zrandomizowani od razu po wcześniej stosowanej terapii. Ponadto, w grupie BAT, 89% pacjentów przyjmowało RUX.

(Tabela 31).

Tabela 30.

Zmniejszenie objętości śledziona w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT	
		n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ od wartości początkowej	24	7/104 (6,7)	3/52 (5,8) ^a	0,01 [-0,09; 0,10]	0,90

a) Wszyscy pacjenci odpowiadający na leczenie w grupie BAT otrzymywali ruksolitynib (monoterapię, ruksolitynib i kortykosteroidy, ruksolitynib, kortykosteroidy i hydroksymocznik).

Tabela 31.

Zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach [11, 12, 20]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT			p dla interakcji ^a	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p		
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	1/42 (2,4)	1/27 (3,7)	0,64 [0,04; 9,85]	-0,01 [-0,10; 0,07]	bd	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	1/33 (3,0)	1/20 (5,0)	0,61 [0,04; 9,16]	-0,02 [-0,13; 0,09]	bd	nd

a) Obliczenia własne.

6.1.2. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Po 24 tyg. terapii, odsetek pacjentów uzyskujących redukcję nasilenia objawów choroby o $\geq 50\%$ mierzoną za pomocą TSS były wyższy w grupie MMB w porównaniu do grupy BAT. Prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów było prawie 5-krotnie wyższe wśród pacjentów przyjmujących MMB niż w grupie kontrolnej, a różnica pomiędzy interwencjami przekroczyła próg nominalnej istotności statystycznej (Tabela 32).

W analizie post-hoc badania SIMPLIFY-2 stwierdzono, że średnie nasilenie objawów choroby oceniane za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS w grupie MMB zmniejszyło się o 3,8 pkt. A w grupie BAT zwiększyło się 2,8 pkt. Zaobserwowana różnica między grupami była istotna statystycznie. Analogiczne wyniki uzyskano w podgrupie objawowej tj. MPN-SAF TSS ≥ 10 pkt (Tabela 33).

[Redacted text] (Tabela 34).

Tabela 32.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p ^b
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	24	27/103 (26,2)	3/51 (5,9)	4,46 [1,42; 14,00]	NNT = 5 [4; 11]	0,001

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne;

b) W związku z brakiem istotności I-rzędowego punktu końcowego, istotność statystyczna w kolejnych PK oceniana nominalnie.

Tabela 33.

Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [8]

Populacja	MMB, N=104			BAT, N=52			MMB vs BAT	
	N	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	N	Baseline, LSM (SE)	Zmiana, LSM (SE)	LSM [95% CI]	p
Ogółem	104	16,7 (2,1)	-3,8 (1,4)	52	19,8 (2,7)	2,8 (1,9)	-6,55 [-10,48; -2,61]	bd
Pacjenci objawowi (MPN-SAF TSS ≥ 10)	75	23,1 (2,7)	-5,9 (2,1)	35	28,8 (3,3)	2,5 (2,8)	-8,37 [-13,83; -2,91]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.

Tabela 34.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach [11, 12, 20]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT				
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a	p	p dla interakcji	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	10/41 (24,4)	1/26 (3,8)	6,34 [0,86; 46,67]	NNT = 5 [3; 19]	bd	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	9/32 (28,1)	0/19 (0)	11,52 [0,71; 187,30]	NNT = 4 [3; 9]	bd	nd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne.

b) Pacjenci, którzy 1. wymagali transfuzji ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek w czasie 8 tygodni przed oceną punktu końcowego lub 2. Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl lub 3. Pacjenci, którzy pomimo niespełnienia dwóch wymienionych kryteriów otrzymali transfuzję.

6.1.3. Transfuzja krwinek czerwonych

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów, na początku badania około połowa pacjentów w każdej grupie była zależna od transfuzji.

Po 24 tyg. terapii, odsetek pacjentów niezależnych od transfuzji w grupie przyjmującej MMB był istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu BAT. Dodatkowo, również przez cały okres trwania badania numerycznie więcej pacjentów było niezależnych od transfuzji w grupie MMB niż w grupie BAT, przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła progu istotności statystycznej. Ponadto

terapia MMB była związana z większą, choć nieistotną statystycznie, poprawą nasilenia transfuzji (Tabela 35).

Średnie obciążenie transfuzją w ciągu 28 dni było porównywalne w obu grupach, przy numerycznie wyższej redukcji w grupie stosującej MMB (-0,36 j vs 0,0 j) (Tabela 36).

(Tabela 37).

Tabela 35.

Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [14, 17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p	
Niezależność od transfuzji	24	45/104 (43,3)	11/52 (21,2)	2,05 [1,16; 3,61]	NNT = 5 [3; 14]	0,0012 ^b	
Zależność od transfuzji	24	52/104 (50,0)	33/52 (63,5)	0,79 [0,54; 1,04]	RD = -0,13 [-0,30; 0,03]	0,10 ^a	
Niezależność od transfuzji przez cały okres trwania badania	24	42/104 (40,4)	14/52 (26,9)	1,50 [0,91; 2,49]	RD = 0,13 [-0,02; 0,29]	0,12 ^a	
Nasilenie transfuzji krwinek czerwonych ^{cd}	Poprawa	24	50/103 (48,5)	20/52 (38,5)	1,26 [0,85; 1,88]	RD = 0,10 [-0,06; 0,26]	bd
	Pogorszenie	24	24/103 (23,3)	20/52 (38,5)	0,61 [0,37; 0,99]	RD = -0,15 [-0,31; 0,004]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji. Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji RBC i brak anemii (Hgb <8 g/dl) w poprzednich 12 tyg.

a) Obliczenia własne;

b) W związku z brakiem istotności I-rzędowego punktu końcowego, istotność statystyczna w kolejnych PK oceniana nominalnie;

c) Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba jednostek RBC uległa redukcji względem wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek RBC;

d) U jednego pacjenta w grupie MMB ocena intensywności transfuzji była niedostępna.

Tabela 36.

Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [14, 17, 19]

Punkt końcowy	OI [tyg]	MMB (N = 104)		BAT (N = 52)		MMB vs BAT	
		Baseline ^a	EOT	Baseline ^a	EOT	RR ^c [95% CI] ^d	p
Zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych [j./28 dni]	Średnia (SD)	24	-0,36 (1,4)	0,0 (1,3)		WMD = -0,36 [-0,80; 0,08] ^e	bd

a) Dane odczytane z wykresu;

b) wartość p podana dotyczy różnicy między wartościami EOT;

c) wartość p podana dotyczy różnicy między wartościami EOT; e) Obliczenia własne.

Tabela 37.

Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach [11, 12, 20]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT			p dla interakcji	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95% CI] ^a	p		
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	20/42 (47,6)	8/27 (29,6)	1,61 [0,83; 3,12]	RD = 0,18 [-0,05; 0,41]	bd	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	18/33 (54,5)	8/20 (40,0)	1,36 [0,73; 2,54]	RD = 0,15 [-0,13; 0,42]	bd	nd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne.

b) Pacjenci, którzy 1. wymagali transfuzji ≥4 jednostek czerwonych krwinek w czasie 8 tygodni przed oceną punktu końcowego lub 2. Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl lub 3. Pacjenci, którzy pomimo niespełnienia dwóch wymienionych kryteriów otrzymali transfuzję.

6.1.4. Przeżycie całkowite

Po 24 tyg. fazy randomizowanej w badaniu SIMPLIFY-2, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej badania, w której u wszystkich stosowano MMB. Przeżycie całkowite było podobne w grupie pacjentów MMB→MMB oraz BAT→MMB (HR = 0,98 [0,59; 1,62]). Mediana przeżycia całkowitego w grupie MMB→MMB wynosiła 2,9 lat, a grupie BAT→MMB – 3,1 lat (Tabela 38, Rysunek 6), natomiast estymowane prawdopodobieństwo przeżycia po 2 latach obserwacji wynosiło odpowiednio 65,8% oraz 61,2% (Tabela 39).

Analiza jednoczynnikowa wskazuje, że niezależność od transfuzji oraz wyższy poziom hemoglobiny po 24 tyg. fazy randomizowanej były czynnikami prognostycznymi poprawy przeżycia całkowitego, natomiast większa objętość śledziony, wysokie ryzyko DIPSS oraz podwyższony poziom WBC stanowiły czynniki predykcyjne skrócenia przeżycia całkowitego (Tabela 40). Analiza wieloczynnikowa wykazała natomiast, iż niezależność od transfuzji oraz poziom hemoglobiny (8-10 oraz ≥10 mg/dl) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi poprawiającymi OS, natomiast większa objętość śledziony oraz WBC (≥10 x 10⁹/l) były niezależnymi czynnikami prognostycznymi pogarszającymi OS (Tabela 41).

Tabela 38.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

Punkt końcowy	MMB→MMB		BAT→MMB		MMB vs BAT	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
OS	104	2,9 [2,3; NE]	52	3,1 [1,8; NE]	0,98 [0,59; 1,62]	bd

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB; NE – nie można oszacować (ang. *not estimable*)

Tabela 39.
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	MMB→MMB		BAT→MMB	
		N	%	N	%
Estymowane prawdopodobieństwo OS	2	104	65,8	52	61,2

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB;

Rysunek 6.
Krzywa przeżycia całkowitego dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

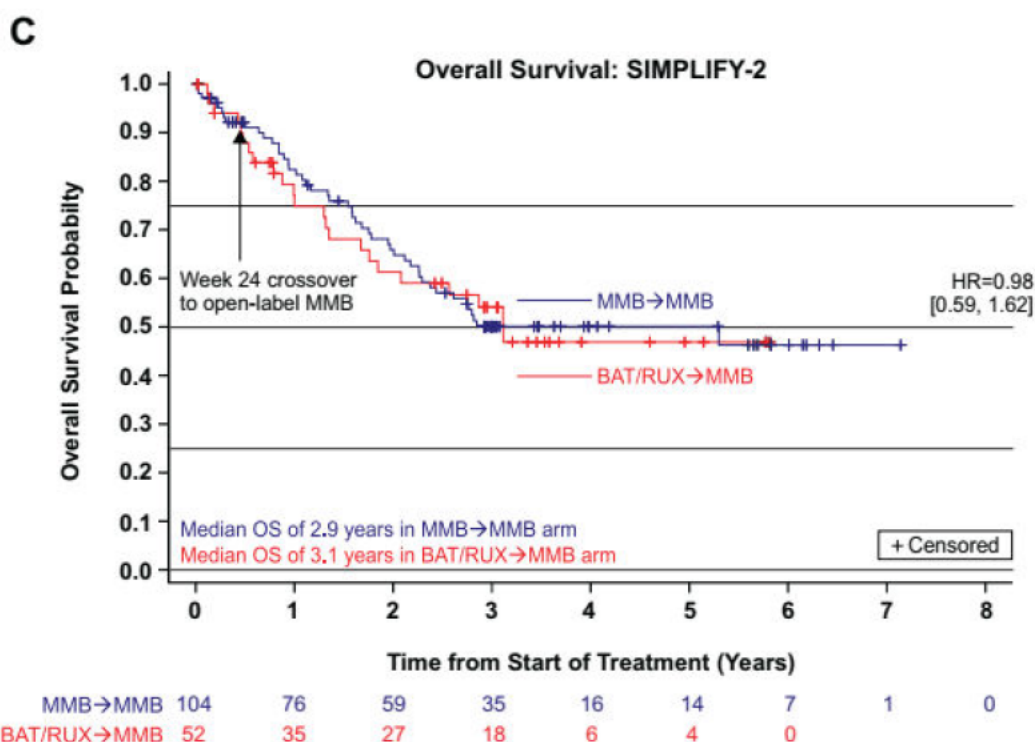


Tabela 40.
Analiza jednoczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych w fazie przedłużonej w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

Podgrupa	n zdarzeń / N pacjentów (%)	OS mediana [lata]	2-letnie OS (%)	HR [95% CI]	p	
Zależność od transfuzji	Non-TI	58/105 (55,2)	2,28	56,1	ref.	0,0002
	TI	12/51 (23,5)	NR	80,7	0,32 [0,17; 0,60]	
TSS	<18	40/89 (44,9)	5,31	69,3	ref.	0,3174
	≥18	30/67 (44,8)	2,86	57,2	1,27 [0,79; 2,04]	
Poziom hemoglobiny	Hgb <8g/dL	23/33 (69,7)	1,6	42,4	ref.	0,0003
	Hgb 8<10g/dL	29/72 (40,3)	5,31	71,7	0,49 [0,30; 0,81]	
	Hgb ≥10g/dL	18/51 (35,3)	NR	67,9	0,34 [0,18; 0,62]	

Podgrupa	n zdarzeń / N pacjentów (%)	OS mediana [lata]	2-letnie OS (%)	HR [95% CI]	p	
Objętość śledziona	≤2000 cm ³	24/72 (33,3)	NR	76,1	ref.	0,0006
	>2000 cm ³	46/84 (54,8)	2,19	53,2	2,33 [1,42; 3,82]	
Liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	26/69 (37,7)	NR	58,8	ref.	0,0857
	100-200 x 10 ⁹ /l	23/49 (46,9)	2,58	52,3	1,93 [1,06; 3,49]	
	>200 x 10 ⁹ /l	19,36 (52,8)	2,02	76,1	1,44 [0,82; 2,53]	
Ryzyko DIPSS	INT-1	11/39 (28,2)	NR	73,9	ref.	<0,0001
	INT-2	40/90 (44,4)	5,31	70,9	1,65 [0,85; 3,22]	
	Wysokie	19/27 (70,4)	1,18	24,0	5,04 [2,37; 10,71]	
WBC	<10 x 10 ⁹ /l	33/97 (34,0)	NR	78,6	ref.	<0,0001
	≥10 x 10 ⁹ /l	37/59 (62,7)	1,33	38,4	3,34 [2,07; 5,37]	

Tabela 41.

Analiza wieloczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych w fazie przedłużonej w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

Podgrupa	HR [95% CI]	p
TI: tak vs nie	0,23 [0,10, 0,52]	0,0005
Objętość śledziona >2000 cm ³ : tak vs nie	1,91 [1,13; 3,22]	0,0159
Hgb: 8-<10 vs <8 g/dL	0,43 [0,24; 0,76]	0,0040
Hgb: ≥10 vs <8 g/dL	0,65 [0,29; 1,45]	0,2949
WBC: ≥10 vs <10 x 10 ⁹ /l	4,50 [2,66; 7,62]	<0,0001

6.1.5. Przeżycie wolne od białaczki

Mediana przeżycia wolnego od białaczki (LFS, ang. *leukemia-free survival*) w grupie BAT→MMB wynosiła 3,1 lat oraz 2,8 lat u pacjentów z grupy MMB→MMB (Tabela 42, Rysunek 7). Wskaźnik LFS po 2 latach obserwacji wyniósł 64,2% w grupie MMB→MMB oraz 59,7% w grupie BAT→MMB (Tabela 43).

Tabela 42.

Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

Punkt końcowy	MMB→MMB		BAT→MMB		MMB vs BAT	
	N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
LFS	104	2,8 [2,3; NE]	52	3,1 [1,7; NE]	0,97 [0,59; 1,60]	bd

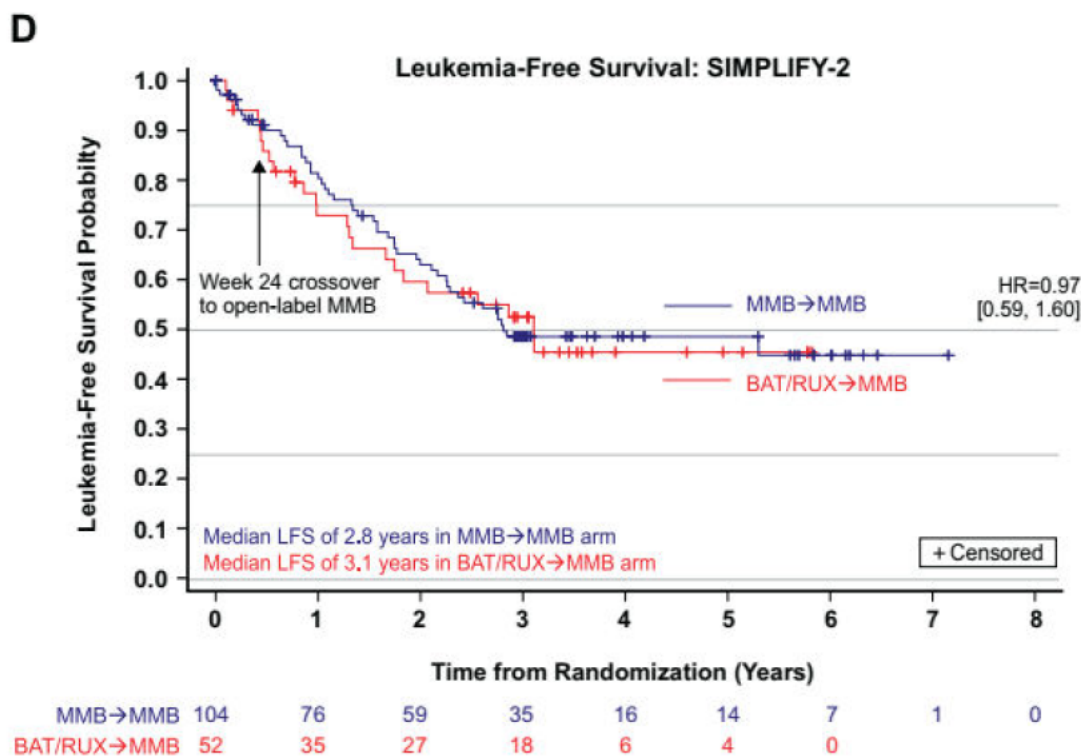
Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB; NE – nie można oszacować (ang. *not estimable*)

Tabela 43. Wskaźnik przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [lata]	MMB→MMB		BAT→MMB	
		N	%	N	%
Prawdopodobieństwo LFS	2	104	64,2	52	59,7

Okres obserwacji wynosił mediana 3,07 lata dla ramienia MMB→MMB oraz 3,22 dla ramienia BAT→MMB;

Rysunek 7. Krzywa przeżycia wolnego od białaczki dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7]



6.1.6. Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AE ogółem, AE związanych z leczeniem, SAE, zgonów czy działań niepożądanych prowadzących do redukcji dawki pomiędzy grupami. Wyższe ryzyko występowania AE stopnia ≥ 3 oraz przerwania terapii z powodu AE zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmujących MMB (Tabela 44). Należy zaznaczyć, że raportowanie przypadków przerwania terapii w grupie BAT było niespójne, gdyż zmiany w leczeniu lub zamierzone niestosowanie terapii były dopuszczalnymi opcjami w tej grupie pacjentów.

Szczegółowa analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie pacjentów przyjmujących MMB istotnie wyższe było ryzyko biegunki oraz neuropatii obwodowej, natomiast istotnie niższe ryzyko bólu kości. Nie zaobserwowano natomiast różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania kluczowych działań niepożądanych, czyli anemii, trombocytopenii, neuropatii obwodowej czy transformacji w ostrą białaczkę szpikową (Tabela 45).

Analiza w podgrupach względem wyjściowego poziomu Hgb oraz zależności od przetoczeń nie wykazała nowych ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Profil bezpieczeństwa zaobserwowany w podgrupach był zasadniczo spójny z populacją ogólną (Tabela 46).

Tabela 44.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ogółem	24	101/104 (97,1)	46/52 (88,5)	1,10 [0,99; 1,22]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd
≥ 3 stopnia	24	62/104 (59,6)	20/52 (38,5)	1,55 [1,06; 2,26]	NNH = 4 [2; 20]	bd
SAE	24	36/104 (34,6)	12/52 (23,1)	1,50 [0,85; 2,63]	RD = 0,12 [-0,03; 0,26]	bd
Zgon	24	8/104 (7,7) ^b	5/52 (9,6) ^c	0,80 [0,28; 2,32]	RD = -0,02 [-0,11; 0,08]	bd
Prowadzące do przerwania terapii	24	22/104 (21,2)	1/52 (1,9)	11,00 [1,52; 79,37]	NNH = 5 [3; 9]	bd
Związane z leczeniem	24	101/104 (97,1)	46/52 (88,5)	1,10 [0,99; 1,22]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd
Prowadzące do utraty z badania	24	14/104 (13,5)	0/52 (0)	14,64 [0,89; 240,67]	NNH = 7 [4; 15]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	17/104 (16,3)	9/52 (17,3)	0,94 [0,36; 2,49]	RD = -0,01 [-0,17; 0,15]	bd
Powiązane z efektem pierwszej dawki	24	4/104 (3,8)	0/52 (0,0)	4,54 [0,25; 82,81]	RD = 0,04 [-0,01; 0,0,9]	bd

Kolorem **czerwonym** oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji.

a) Obliczenia własne;

b) W tym 6 zgonów związanych z AE;

c) w tym 4 zgony związane z AE.

Tabela 45.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Anemia	24	18/104 (17,3)	8/52 (15,4)	1,13 [0,41; 3,07]	RD = 0,02 [-0,14; 0,18]	bd
Anemia ≥ 3 stopnia	24	14/104 (13,5)	7/52 (13,5)	1,00 [0,43; 2,33]	RD = 0,0 [-0,11; 0,11]	bd
Biegunka	24	34/104 (32,7)	8/52 (15,4)	2,13 [1,06; 4,26]	NNH = 5 [3; 25]	bd
Kaszel	24	18/104 (17,3)	6/52 (11,5)	1,50 [0,48; 4,66]	RD = 0,06 [-0,09; 0,21]	bd
Astenia	24	20/104 (19,2)	11/52 (21,2)	0,91 [0,38; 2,15]	RD = -0,02 [-0,20; 0,16]	bd
Trombocytopenia	24	13/104 (12,5)	6/52 (11,5)	1,08 [0,33; 3,57]	RD = 0,01 [-0,13; 0,15]	bd
Nudności	24	20/104 (19,2)	5/52 (9,6)	2,00 [0,60; 6,72]	RD = 0,10 [-0,05; 0,24]	bd
Zmęczenie	24	16/104 (15,4)	10/52 (19,2)	0,80 [0,31; 2,05]	RD = -0,04 [-0,21; 0,13]	bd
Ból głowy	24	16/104 (15,4)	3/52 (5,8)	2,67 [0,56; 12,70]	RD = 0,10 [-0,03; 0,22]	bd
Neuropatia obwodowa	24	11/104 (10,6)	0/52 (0)	11,61 [0,70; 193,24]	NNH = 9 [5; 25]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	24	3/104 (2,9)	1/52 (1,9)	1,50 [0,08; 28,43]	RD = 0,01 [-0,06; 0,07]	bd
Zawroty głowy	24	16/104 (15,4)	4/52 (7,7)	2,00 [0,51; 7,89]	RD = 0,08 [-0,05; 0,21]	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ból brzucha	24	16/104 (15,4)	8/52 (15,4)	1,00 [0,36; 2,79]	RD = 0,00 [-0,16; 0,16]	bd
Świąd	24	13/104 (12,5)	4/52 (7,7)	1,63 [0,40; 6,63]	RD = 0,05 [-0,08; 0,17]	bd
Gorączka	24	15/104 (14,4)	4/52 (7,7)	1,87 [0,47; 7,47]	RD = 0,07 [-0,06; 0,20]	bd
Duszność	24	13/104 (12,5)	7/52 (13,5)	0,93 [0,30; 2,86]	RD = -0,01 [-0,16; 0,14]	bd
Zaparcia	24	12/104 (11,5)	2/52 (3,8)	3,00 [0,44; 20,42]	RD = 0,08 [-0,03; 0,18]	bd
Zakażenie dróg moczowych	24	11/104 (10,6)	4/52 (7,7)	1,38 [0,33; 5,80]	RD = 0,03 [-0,09; 0,15]	bd
Obrzęk obwodowy	24	10/104 (9,6)	6/52 (11,5)	0,83 [0,24; 2,93]	RD = -0,02 [-0,16; 0,12]	bd
Krwawienie z nosa	24	8/104 (7,7)	6/52 (11,5)	0,67 [0,18; 2,50]	RD = -0,04 [-0,17; 0,09]	bd
Ból kości	24	2/104 (1,9)	6/52 (11,5)	0,17 [0,03; 0,80]	NNT = 11 [6; 186]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono wartości istotne statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Kolorem zielonym oznaczono wartości istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.
a) Obliczenia własne.

Tabela 46.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupie pacjentów z anemią oraz pacjentów zależnych od transfuzji [20]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	BAT	MMB vs BAT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Podgrupa pacjentów z umiarkowaną lub ciężką anemią (stężenie hemoglobiny <10 g/dl)						
Ogółem	24	66/66 (100)	35/39 (89,7)	1,12 [0,9996; 1,25]	NNH = 9 [4; 3085]	bd
≥3 stopnia	24	40/66 (60,6)	18/39 (46,2)	1,31 [0,89; 1,94]	RD = 0,14 [-0,05; 0,34]	bd
SAE ^b	24	23/66 (34,8)	9/39 (23,1)	1,51 [0,78; 2,93]	RD = 0,12 [-0,06; 0,29]	bd
Zgon	24	4/66 (6,1)	4/39 (10,3)	0,59 [0,16; 2,23]	RD = -0,04 [-0,15; 0,07]	bd
Związane z leczeniem	24	49/66 (74,2)	15/39 (38,5)	1,93 [1,27; 2,94]	NNH = 2 [1; 5]	bd
Prowadzące do przerwania terapii ^c	24	14/66 (21,2)	1/39 (2,6)	8,27 [1,13; 60,50]	NNH = 5 [3; 13]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	9/66 (13,6)	8/39 (20,5)	0,66 [0,28; 1,58]	RD = -0,07 [-0,22; 0,08]	bd
Podgrupa pacjentów zależnych od transfuzji						
Ogółem	24	71/72 (99)	30/33 (91)	1,08 [0,97; 1,21]	RD = 0,08 [-0,2; 0,18]	bd
≥3 stopnia	24	45/72 (63)	14/33 (42)	1,47 [0,95; 2,28]	RD = 0,20 [-0,002; 0,40]	bd
SAE ^d	24	27/72 (38)	8/33 (24)	1,55 [0,79; 3,03]	RD = 0,13 [-0,05; 0,32]	bd
Zgon	24	5/72 (7)	3/33 (9)	0,76 [0,19; 3,01]	RD = -0,02 [-0,14; 0,09]	bd
Związane z leczeniem	24	52/72 (72)	11/33 (33)	2,17 [1,31; 3,58]	NNH = 2 [1; 5]	bd
Prowadzące do przerwania terapii ^c	24	17/72 (24)	1/33 (3)	7,79 [1,08; 56,11]	NNH = 4 [3; 10]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	9/72 (13)	6/33 (18)	0,69 [0,27; 1,77]	RD = -0,06 [-0,21; 0,10]	bd

a) Obliczenia własne; b) W tym 7 (10,6) SAE związanych z leczeniem MMB oraz 2 (5,1) SAE związanych z leczeniem BAT
c) przerwanie terapii BAT, zgłaszane niekonsekwentnie, ponieważ zmiany w terapii lub celowy brak terapii były dopuszczalnymi opcjami dla tej grupy terapeutycznej; d) W tym 9 (12,5) SAE związanych z leczeniem MMB oraz 1 (3,0) SAE związanych z leczeniem BAT

Tabela 47.
Wyniki analizy bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-2 w populacji JAK-exp [7]

Punkt końcowy	OI, mediana [mies.]	N pacjentów	n (%)
AE ogólne			
Ogółem	10	144	142 (98,6)
≥3 stopnia	10	144	9 (6,3)
AE szczegółowe			
Biegunka	10	144	53 (36,8)
Kaszel	10	144	39 (27,1)
Anemia	10	144	38 (26,4)
Anemia ≥3 stopnia	10	144	34 (23,6)
Astenia	10	144	36 (25,0)
Trombocytopenia	10	144	35 (24,3)
Nudności	10	144	33 (22,9)
Zmęczenie	10	144	30 (20,8)
Ból głowy	10	144	25 (17,4)
Neuropatia obwodowa	10	144	20 (13,9)

6.2. Porównanie z DAN

6.2.1. Zmniejszenie objętości śledziony

Wyniki badania MOMENTUM wskazują, iż stosowanie MMB w porównaniu z DAN wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem pacjentów, u których zaobserwowano zmniejszenie objętości śledziony o ≥25% oraz ≥35%. Istotną różnicę na korzyść MMB zaobserwowano również w podgrupie pacjentów z ciężką anemią (Tabela 48).

Tabela 48.
Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	p
Populacja ogółem						
Zmniejszenie objętości śledziony o ≥25%	24	51/130 (39,2)	4/65 (6,2)	6,37 [1,77; 22,90]	4 [3; 6]	<0001
Zmniejszenie objętości śledziony o ≥35%	24	29/130 (22,3)	2/65 (3,1)	7,25 [1,15; 45,74]	6 [4,13]	0,0011

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.
a) Obliczenia własne.

Tabela 49.

Zmniejszenie objętości śledziny w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM – analiza w podgrupach [12]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN			
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a	
Wyjściowy poziom Hgb <8 g/dl	24	13/62 (21,0)	1/32 (3,1)	6,71 [0,92; 49,02]	NNT = 6 [4; 17]	bd	
	24	13/66 (19,7)	2/34 (5,9)	3,35 [0,80; 13,99]	NNT = 8 [4; 73]		
Wyjściowa liczba płytek krwi	50–100 x 10 ⁹ /l	24	9/48 (18,8)	2/21 (9,5)	1,97 [0,46; 8,34]	RD = 0,09 [-0,07; 0,26]	0,455
	<50 x 10 ⁹ /l	24	4/18 (22,2)	0/13 (0)	6,63 [0,39; 113,39]	RD = 0,22 [-0,01; 0,45]	

a) Obliczenia własne.

6.2.2. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

Po 24 tyg. terapii, w grupie MMB w porównaniu do grupy DAN istotnie wyższe było prawdopodobieństwo uzyskania redukcji nasilenia objawów choroby o $\geq 50\%$ mierzonych za pomocą TSS oraz średnie zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS (Tabela 50, Tabela 52).

W badaniu zaobserwowano ponadto, iż u większego odsetka pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do DAN uzyskano poprawę objawów mierzonych za pomocą kwestionariusza do oceny jakości życia pacjentów z nowotworem (EORTC QLQ-C30), jak również zmniejszenie nasilenia zmęczenia związanego z nowotworem mierzonym tym samym kwestionariuszem (Tabela 53, Tabela 54).

Tabela 50.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN	
		n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI] ^a	p
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	24	32/130 (24,6)	6/65 (9,2)	16 [6; 26]	0,0095

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

Tabela 51.

Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM – analiza w podgrupach [12]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a
Wyjściowy poziom Hgb <8 g/dl	24	10/62 (16,1)	20/32 (6,3)	0,26 [0,14; 0,48]	NNT = 3 [2; 4]	<0,0001

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	p dla interakcji ^a	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	19/66 (28,8)	5/34 (14,7)	1,96 [0,80; 4,79]	RD = 0,14 [-0,02; 0,30]	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	15/48 (31,3)	4/21 (19,0)	1,64 [0,62; 4,36]	RD = 0,12 [-0,09; 0,34]	0,628
	<50 x 10 ⁹ /l	24	4/18 (22,2)	1/13 (7,7)	2,89 [0,36; 22,94]	RD = 0,15 [-0,10; 0,39]	

a) Obliczenia własne.

Tabela 52.

Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21, 22, 25]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	LSM [95% CI]	p
MFSAF TSS ogółem	24	130	-11,5 (12,9)	65	-3,9 (11,9)	-6,2 [-10,0; -2,4]	0,0014
Zmęczenie związane z chorobą	24	92	-1,53 (0,20) ^a	37	-0,82 (0,31) ^a	-0,71 [-1,43; 0,01] ^b	bd
Zmęczenie	24	92	-1,79 (2,20)	37	-0,81 (2,36)	-0,71 [-1,42; 0] ^c	0,051
Nocne poty	24	92	-1,86 (2,46)	37	-0,25 (2,24)	-1,27 [-2,00; -0,53] ^c	bd
Swędzenie	24	92	-1,31 (2,49)	37	-0,73 (2,58)	-0,31 [-1,14; 0,51] ^c	bd
Dyskomfort w obszarze jamy brzusznej	24	92	-1,92 (2,47)	37	-0,66 (2,51)	-1,11 [-1,91; -0,31] ^c	bd
Ból w obszarze żeber	24	92	-1,69 (2,63)	37	-0,65 (1,80)	-0,80 [-1,54; -0,05] ^c	bd
Wczesne uczucie sytości	24	92	-1,93 (2,60)	37	-1,27 (2,05)	-0,78 [-1,58; 0,01] ^c	bd
Ból kości	24	92	-1,01 (2,45)	37	0,44 (1,97)	-1,19 [-1,92; -0,46] ^c	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

a) LSM (SE);

b) WMD [95% CI], obliczenia własne.

c) Średnia różnica najmniejszych kwadratów LSMD [95% CI]. Ujemne wartości wskazują na większy korzystny efekt terapii w ramieniu MMB niż DAN.

Tabela 53.

Poprawa objawów związanych z chorobą mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [24, 25]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		n/N (%)	n/N (%)	RRD [95% CI]	p		
Poprawa EORTC QLQ-C30							
Ogółem	24	47/130 (36,2)	14/65 (21,5)	14,6 [1,5; 27,7]^a	0,04		
Zmęczenie	24	55/130 (42,3)	14/65 (21,5)	0,206 [0,073; 0,339]	0,0053		
Ból	24	52/130 (40,0)	12/65 (18,5)	0,209 [0,083; 0,336]	0,0030		
Funkcjonowanie społeczne	24	44/130 (33,8)	9/65 (13,8)	0,209 [0,092; 0,326]	0,0020		
Funkcjonowanie w rolach	24	39/130 (30,0)	10/65 (15,4)	0,144 [0,020; 0,267]	0,0314		
Funkcjonowanie emocjonalne	24	33/130 (25,4)	12/65 (18,5)	0,071 [-0,050; 0,192]	0,2683		
Funkcje poznawcze	24	31/130 (23,8)	13/65 (20,0)	0,051 [-0,073; 0,174]	0,4375		
Funkcjonowanie fizyczne	24	33/130 (25,4)	11/65 (16,9)	0,067 [-0,051; 0,186]	0,2888		

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		n/N (%)	n/N (%)	RRD [95% CI]	p		
Utrata apetytu	24	42/130 (32,3)	17/65 (26,2)	0,074 [-0,067; 0,215]	0,2983		
Bezsennaść	24	43/130 (33,1)	9/65 (13,8)	0,205 [0,088; 0,322]	0,0028		
Bezdech	24	33/130 (25,4)	16/65 (24,6)	0,001 [-0,129; 0,132]	0,9833		
Nudności i wymioty	24	26/130 (20,0)	11/65 (16,9)	0,033 [-0,80; 0,146]	0,5875		
Zaparcia	24	20/130 (15,4)	8/65 (12,3)	0,026 [-0,04; 0,126]	0,6251		
Biegunki	24	12/130 (9,2)	12/65 (18,5)	-0,087 [-0,193; 0,020]	0,0945		
PROMIS SF 10b							
funkcjonowanie fizyczne	24	23/130 (17,7)	3/65 (4,6)	0,128 [0,045; 0,212]	0,0137		

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji.
RRD (ang. *response rate difference*) – różnica odsetka odpowiedzi
a) PD [95% CI].

Tabela 54.

Średnia zmiana nasilenia objawów choroby mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [22, 25]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	WMD [95% CI] ^a	p
EORTC QLQ-C30 – zmęczenie związane z nowotworem	24	89	-14,34 (2,35)	35	-3,52 (3,65)	-10,82 [-19,33; -2,31]^b	0,011
PROMIS SF 10b – funkcjonowanie fizyczne	24	89	1,19 (0,77)	32	-0,11 (1,21)	1,30 [-1,51; 4,11] ^c	0,357

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

a) Obliczenia własne.

b) Średnia różnica najmniejszych kwadratów LSMD [95% CI] = -10,82 [-19,15; -2,48].

c) Średnia różnica najmniejszych kwadratów LSMD [95% CI] = 1,31 [-1,49; 4,11].

6.2.3. Transfuzja krwinek czerwonych

Po 24 tyg. terapii, niezależność od transfuzji dotyczyła 30% pacjentów w grupie MMB oraz 20% pacjentów w grupie DAN, co pozwoliło na potwierdzenie, że MMB jest nie gorszy od DAN w odniesieniu do tego punktu końcowego ($p=0,0116$ dla hipotezy *non-inferiority*, Tabela 55), przy czym różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej ($p=0,1265$). Z kolei odsetek pacjentów całkowicie niezależnych od transfuzji (tj. brak transfuzji podczas trwania badania) po 24 tyg. leczenia w grupie MMB był znamienne wyższy niż w ramieniu DAN ($p=0,0012$). Istotną poprawę na korzyść MMB odnotowano także w przypadku odsetka pacjentów ze wzrostem liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych względem wartości wyjściowej (Tabela 55). Średnia zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych (zdefiniowana jako liczba jednostek krwinek czerwonych na dzień w okresie obserwacji, przeliczona na 28 dni) w grupie MMB wynosiła -0,86 j., natomiast w grupie DAN -0,28 j. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść MMB (Tabela 56).

W przypadku pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania, 26% chorych leczonych MMB oraz 15% osób stosujących DAN było niezależnych od transfuzji po 24 tyg. leczenia, przy czym

różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 55). W analizie w podgrupach nie stwierdzono interakcji w zależności od wyjściowego poziomu hemoglobiny, co pozwala wnioskować, że zaobserwowane różnice pomiędzy MMB a DAN są niezależne od tego czynnika (Tabela 57).

Tabela 55.

Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [14, 21, 22]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN			
		n/N (%)	n/N (%)	RR ^a /PD [95% CI]	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p	
Niezależność od transfuzji	24	39/130 (30,0)	13/65 (20,0)	PD = 10 [-2; 22] ^b	bd	0,1265	
Niezależność od transfuzji w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania	24	29/113 (25,7)	8/55 (14,5)	RR = 1,76 [0,69; 4,51]	RD = 0,11 [-0,05; 0,27]	bd	
Całkowita niezależność od transfuzji ^c	24	46/130 (35,4)	11/65 (16,9)	RR = 2,09 [1,16; 9,76]	NNT = 6 [4; 17]	0,0012	
Zależność od transfuzji	24	20/130 (15,4)	16/65 (24,6)	RR = 0,63 [0,35; 1,12]	RD = -0,09 [-0,21; 0,03]	bd	
Nasilenie transfuzji krwinek czerwonych ^d	Poprawa	24	85/130 (65,4)	34/65 (52,3)	1,25 [0,96; 1,63]	RD = 0,13 [-0,02; 0,28]	bd
	Pogorszenie	24	20/130 (15,4)	24/65 (36,9)	0,42 [0,25; 0,70]	NNT = 5 [3;13]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

a) Obliczenia własne;

b) Non-inferiority: PD= 14 [2; 25], p=0,0116;

c) Odsetek pacjentów, u których nie wykonano żadnej transfuzji krwinek czerwonych w trakcie trwania badania;

d) Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych uległa redukcji względem wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało wartość pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych względem wartości wyjściowej.

Tabela 56.

Zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych względem wartości wyjściowych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [14]

Punkt końcowy	OI [tyg]	MMB (N = 130)	DAN (N = 65)	MMB vs DAN		
				WMD [95% CI] ^a	p	
Zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych [l./28 dni]	Średnia (SD)	24	-0,86 (1,7)	-0,28 (1,6)	-0,58 [-0,96; -0,20]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

Tabela 57.

Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM – analiza w podgrupach [12, 21]

Podgrupa	OI [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p	p dla interakcji	
Niezależność od transfuzji^b								
Wyjściowe stężenie Hgb	≥8 g/dl	24	26/67 (38,8)	9/33 (27,3)	1,42 [0,62; 3,27]	RD = 0,12 [-0,14; 0,37]	bd	0,915
	<8 g/dl	24	12/62 (19,4)	4/32 (12,5)	1,55 [0,39; 6,14]	RD = 0,07 [-0,13; 0,27]	bd	
Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	24	18/66 (27,3)	7/34 (20,6)	1,32 [0,61; 2,86]	RD = 0,07 [-0,11; 0,24]	bd	nd
	50–100 x 10 ⁹ /l	24	15/48 (31,3)	5/21 (23,8)	1,31 [0,55; 3,14]	RD = 0,07 [-0,15; 0,30]	bd	0,839
	<50 x 10 ⁹ /l	24	3/18 (16,7)	2/13 (15,4)	1,08 [0,21; 5,59]	RD = 0,01 [-0,25; 0,27]	bd	
Całkowita niezależność od transfuzji								
Wyjściowe stężenie Hgb	≥8 g/dl	24	33/67 (49,3)	8/33 (24,3)	2,03 [1,06; 3,89]	NNT = 4 [3; 17]	bd	0,886
	<8 g/dl	24	13/62 (21,0)	3/32 (9,4)	2,24 [0,69; 7,28]	RD = 0,12 [-0,03; 0,26]	bd	

Kolorem zielonym oznaczono wartości istotnie statystycznie korzystniejsze dla ocenianej interwencji

a) Obliczenia własne.

b) Niezależność od transfuzji zdefiniowano jako brak transfuzji krwinek czerwonych i brak anemii (Hgb <8 g/dl) w poprzednich 12 tyg.;

c) Całkowita niezależność od transfuzji zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których nie wykonano żadnej transfuzji krwinek czerwonych w trakcie trwania badania.

6.2.4. Przeżycie całkowite

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMB a DAN w zakresie przeżycia całkowitego zarówno w fazie randomizowanej (HR = 0,73 [0,38; 1,41]), jak i w fazie przedłużonej badania (HR = 0,95 [0,53; 1,69]). Wskaźnik OS po 24 tyg. wynosił 88% w grupie MMB oraz 80% w grupie DAN (Tabela 58, Tabela 59, Rysunek 8).

Analiza przeżycia całkowitego przy wykorzystaniu metody wstecznej selekcji zmiennych wskazuje, że status transfuzji krwinek czerwonych jest zmienną istotnie związaną z przeżyciem całkowitym na korzyść niezależności od transfuzji (HR = 5,18 [1,86-14,47], p = 0,0017, Tabela 60) [26].

Tabela 58.

Analiza przeżycia całkowitego (OS) dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21, 23]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
OS	24 ^a	130	NE [NE; NE]	65	NE [55,7; NE]	0,73 [0,38; 1,41]	0,351
	48 ^b	130	bd	65	bd	0,95 [0,53; 1,69]	bd

NE – nie można oszacować (ang. *not estimable*);

a) mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 275 (241-476) dni dla ramienia MMB oraz 295 (26-523) dni dla ramienia DAN;

b) mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 56 (52-65) tyg. dla ramienia MMB oraz 54 (49-70) tyg. dla ramienia DAN;

Tabela 59.
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MMB		DAN	
		N	%	N	%
Prawdopodobieństwo OS	24	130	88	65	80

Rysunek 8.
Krzywa przeżycia całkowitego dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp na podstawie badania MOMENTUM [21]

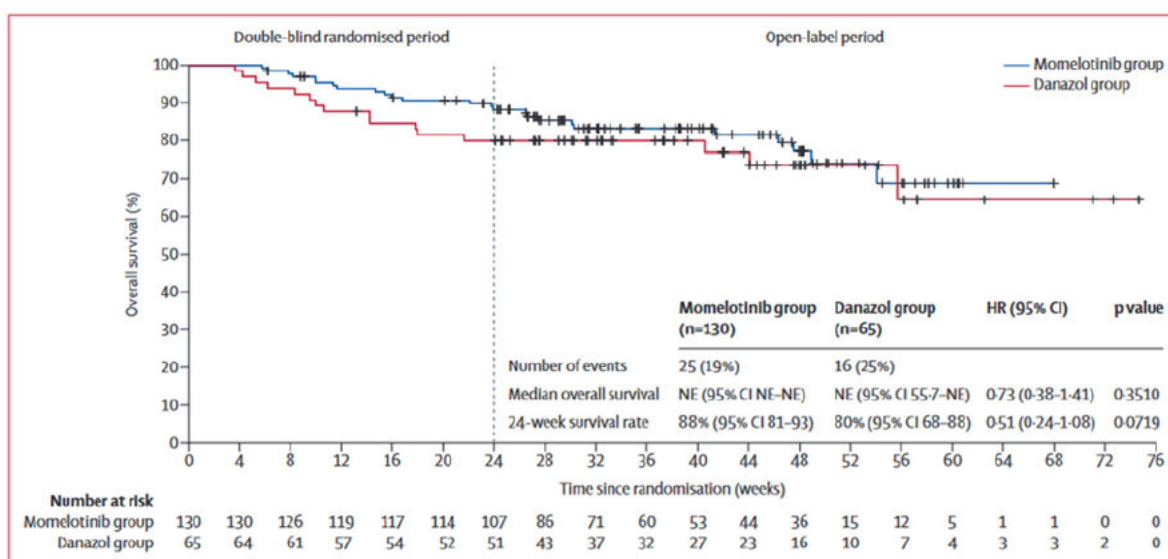


Tabela 60.
Analiza przeżycia całkowitego metodą wstecznej selekcji zmiennych w zależności od statusu transfuzji krwinek czerwonych w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [26]

Podgrupa	HR [95% CI]	p
Niezależność od transfuzji: TAK vs NIE	5,18 [1,86; 14,47]	0,0017

Niezależność od transfuzji (TI, *transfusion independent*) definiowana jako brak przetoczenia krwinek czerwonych i brak poziomu hemoglobiny <8 g/dl; Zgodnie z treścią abstraktu porównanie dotyczy TI vs non-TI, jednakże przedstawione przez autorów wartości HR [95%CI] – także dla pozostałych badań - nie odpowiadają obserwacjom z dostępnych analiz pierwotnych (patrz analiza dla SIMPLIFY-1 oraz SIMPLIFY-2 [7]) oraz są niespójne z prezentowanym wnioskiem.

6.2.5. Przeżycie wolne od białaczki

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMB a DAN w zakresie przeżycia wolnego od białaczki zarówno w fazie randomizowanej (HR = 0,65 [0,35; 1,21]), jak i w fazie przedłużonej badania (HR = 0,83 [0,47; 1,46], Tabela 61).

Tabela 61.
Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21, 23]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	MMB		DAN		MMB vs DAN	
		N	mediana [95% CI]	N	mediana [95%CI]	HR [95%CI]	p
LFS	24 ^a	130	bd	65	bd	0,65 [0,35; 1,21]	0,17
	48,4 ^b	130	bd	65	bd	0,83 [0,47; 1,46]	bd

a) Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła: 281 (41-476) dni dla ramienia MMB oraz 275 (26-509) dla ramienia DAN;

b) mediana okresu obserwacji dla całego badania

6.2.6. Profil bezpieczeństwa

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MMB a DAN pod względem ryzyka występowania AE ogółem, SAE, zgonów czy AE prowadzących do przerwania terapii, jak i poszczególnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 62, Tabela 63).

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp na w badaniu MOMENTUM [21]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ogółem	24	122/130 (93,8)	62/65 (95,4)	0,98 [0,90; 1,08]	RD = -0,02 [-0,10; 0,07]	bd
≥ 3 stopnia	24	70/130 (53,8)	42/65 (64,6)	0,83 [0,61; 1,14]	RD = -0,11 [-0,30; 0,08]	bd
SAE	24	45/130 (34,6)	26/65 (40,0)	0,87 [0,53; 1,43]	RD = -0,05 [-0,24; 0,14]	bd
Zgon	24	25/130 (19,2)	16/65 (24,6)	0,78 [0,38; 1,61]	RD = -0,05 [-0,22; 0,11]	bd
AE prowadzące do zgonu	24	16/130 (12,3)	11/65 (16,9)	0,73 [0,29; 1,84]	RD = -0,05 [-0,19; 0,09]	bd
Prowadzące do przerwania terapii	24	23/130 (17,7)	15/65 (23,1)	0,77 [0,36; 1,64]	RD = -0,05 [-0,21; 0,11]	bd
Związane z leczeniem	24	75/130 (57,7)	29/65 (44,6)	1,29 [0,86; 1,94]	RD = 0,13 [-0,06; 0,32]	bd
Prowadzące do utraty z badania	24	16/130 (12,3)	11/65 (16,9)	0,73 [0,29; 1,84]	RD = -0,05 [-0,19; 0,09]	bd
Prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	24	44/130 (33,8)	19/65 (29,2)	1,16 [0,64; 2,09]	RD = 0,05 [-0,13; 0,23]	bd

a) Obliczenia własne;

Tabela 63.
Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Anemia ^b	24	129/130 (99,2)	65/65 (100,0)	1,00 [0,96; 1,03]	RD = -0,01 [-0,04; 0,03]	bd
Anemia ≥3 stopnia	24	79/130 (60,8)	49/65 (75,4)	0,81 [0,62; 1,04]	RD = -0,15 [-0,32; 0,03]	bd
Biegunka	24	29/130 (22,3)	6/65 (9,2)	2,42 [0,81; 7,17]	RD = 0,13 [-0,00; 0,26]	bd
Astenia	24	17/130 (13,1)	6/65 (9,2)	1,42 [0,44; 4,51]	RD = 0,04 [-0,08; 0,16]	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	DAN	MMB vs DAN		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95% CI] ^a	p
Trombocytopenia ^b	24	99/130 (76,2)	40/65 (61,5)	1,24 [0,93; 1,64]	RD = 0,15 [-0,04; 0,33]	bd
Nudności	24	21/130 (16,2)	6/65 (9,2)	1,75 [0,57; 5,40]	RD = 0,07 [-0,06; 0,19]	bd
Zmęczenie	24	8/130 (6,2)	7/65 (10,8)	0,57 [0,16; 2,04]	RD = -0,05 [-0,16; 0,07]	bd
Neuropatia obwodowa	24	5/130 (3,8)	1/65 (1,5)	2,50 [0,15; 40,88]	RD = 0,02 [-0,04; 0,08]	bd
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	24	3/130 (2,3)	4/65 (6,2)	0,38 [0,05; 2,58]	RD = -0,04 [-0,12; 0,05]	bd
Świąd	24	14/130 (10,8)	7/65 (10,8)	1,00 [0,32; 3,08]	RD = 0,00 [-0,12; 0,12]	bd
Neutropenia ^b	24	54/130 (41,5)	23/65 (35,4)	1,17 [0,71; 1,95]	RD = 0,06 [-0,13; 0,25]	bd
Utrata wagi	24	14/130 (10,8)	4/65 (6,2)	1,75 [0,43; 7,15]	RD = 0,05 [-0,06; 0,15]	bd

a) Obliczenia własne;

b) AE hematologiczne określone są na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Dane dotyczą zdarzeń o najgorszym stopniu nasilenia podczas 24-tyg. fazy randomizowanej, niezależnie od tego czy stopień ten stanowił zmianę w stosunku do wartości wyjściowej.

6.2.7. Wyniki fazy przedłużonej

Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania. Mediana okresu obserwacji wynosiła 48,4 tyg.

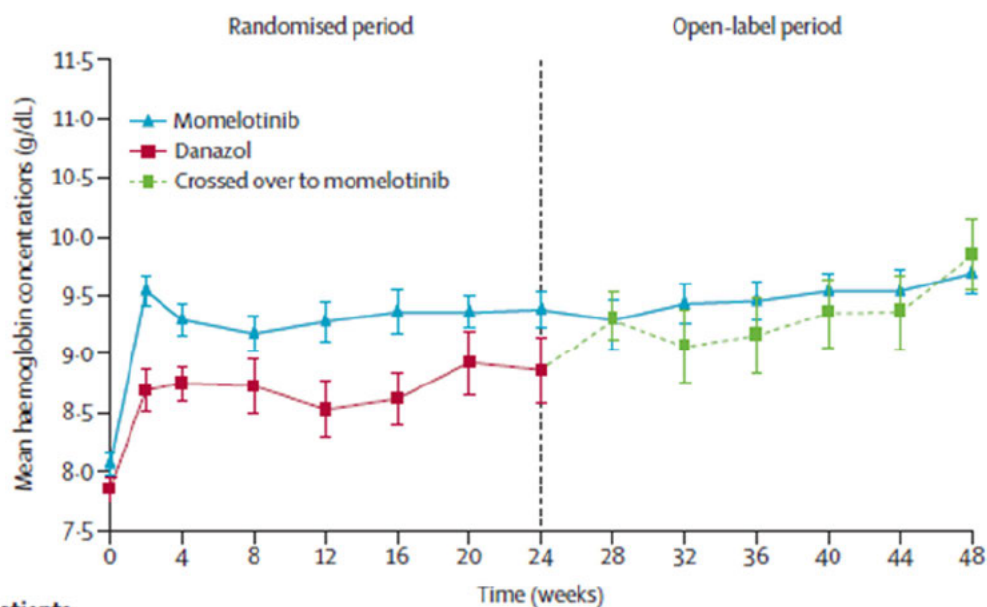
Średnie stężenie hemoglobiny uległo szybkiej poprawie (~1 g/dl) już po 4 tygodniach od zmiany leczenia z DAN na MMB w otwartej fazie badania a wzrost był obserwowany do 48. tygodnia badania. U pacjentów pozostających na terapii MMB poziom hemoglobiny utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie w fazie otwartej (Rysunek 9).

Odpowiedzi w 24. tygodniu u pacjentów, którzy pierwotnie zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących MMB lub DAN, utrzymały się w trakcie otwartej fazy leczenia MMB, przy nielicznych przypadkach utraty odpowiedzi. U pacjentów nieodpowiadających w 24. tygodniu, którzy mogli zostać ocenieni w 48. tygodniu, pojawiły się natomiast nowe, późne odpowiedzi zarówno u chorych kontynuujących leczenie MMB (MMB→MMB), jak i u tych, którzy przeszli z DAN na MMB (DAN→MMB) (Tabela 64). W tej ostatniej grupie (DAN→MMB), spośród 20 pacjentów zależnych od transfuzji na początku fazy przedłużonej, połowa uzyskała niezależność od transfuzji po przejściu na MMB.

Profil bezpieczeństwa oceniany w fazie przedłużonej badania był spójny z obserwowanym w fazie randomizowanej. Zdarzenia niepożądane obserwowane w całym okresie badania występowały z porównywalną częstością (Tabela 65). Zmiana terapii z DAN na MMB oraz kontynuacja terapii MMB były dobrze tolerowane przez pacjentów, a odsetek zdarzeń niepożądanych nie przekraczał 15% w którejkolwiek z grup. Najczęściej występującymi AE ≥ 3 stopnia w grupie DAN→MMB była trombocytopenia (15%), natomiast w grupie kontynuującej MMB trombocytopenia (9%), anemia (9%) i neutropenia (5%) (Tabela 66).

Rysunek 9

Średnie wartości stężenia hemoglobiny w populacji JAK-exp w fazie randomizowanej oraz fazie przedłużonej badania MOMENTUM [23]



Number of patients		Time (weeks)												
Momelotinib	129	105	112	93	87	88	83	78	77	70	71	72	61	
Danazol	65	54	50	38	37	36	30	37	30	29	30	27	26	

Tabela 64. Wyniki skuteczności MMB w fazie przedłużonej badania MOMENTUM w populacji JAK-exp [23]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB→MMB			DAN→MMB		
		Ogółem	TR	TNR	Ogółem	TR	TNR
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowych	48	30/67 (45)	18/25 (72)	12/42 (29)	15/30 (50)	5/5 (100)	10/25 (40)
Niezależność od transfuzji ^a	48	38/67 (57)	30/34 (88)	8/33 (24)	18/30 (60)	8/10 (80)	10/20 (50)
Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 25\%$	48	43/67 (64)	35/43 (81)	8/24 (33)	11/30 (37)	3/3 (100)	8/27 (30)
Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	48	29/67 (43)	19/24 (79)	10/43 (23)	4/30 (13)	1/2 (50)	3/28 (11)

TR – pacjenci, u których uzyskano odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. fazy randomizowanej (*treatment responders*); TNR – pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 24 tyg. fazy randomizowanej (*treatment non-responders*).

a) definiowana jako odsetek pacjentów, u których nie wykonano transfuzji krwi lub których poziom hemoglobiny wynosił <80 g/l oraz poddali się wymagany badaniom poziomu hemoglobiny w ciągu 12 tygodni bezpośrednio poprzedzających 48. tydz.

Tabela 65. Wyniki profilu bezpieczeństwa MMB w całym okresie badania MOMENTUM w populacji JAK-exp [23]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB → MMB (N=93), n (%)	DAN → MMB (N=41), n (%)
Ogółem	24/48	92 (99)	39 (95)
≥ 3 stopnia	24/48	56 (60)	27 (66)
SAE	24/48	38 (41)	16 (39)
AE prowadzące do zgonu	24/48	10 (11)	4 (10)

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB → MMB (N=93), n (%)	DAN → MMB (N=41), n (%)
Prowadzące do przerwania terapii	24/48	18 (19)	5 (12)

Tabela 66.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe w fazie przedłużonej badania MOMENTUM w populacji JAK-exp [23]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB → MMB (N=93), n (%)	DAN → MMB (N=41), n (%)
AE występujące u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup			
Biegunka	48	13 (14,0)	5 (12,2)
Gorączka	48	13 (14,0)	3 (7,3)
Astenia	48	11 (11,8)	0 (0)
Trombocytopenia	48	13 (14,0)	7 (17,1)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	48	8 (8,6)	6 (14,6)
Anemia	48	10 (10,8)	3 (7,3)
Anemia ≥ 3 stopnia	48	8 (8,6)	1 (2,4)
Utrata wagi	48	7 (7,5)	6 (14,6)
Duszność	48	7 (7,5)	0 (0)
Wzrost stężenia kreatyniny	48	6 (6,5)	4 (10,0)
Świąd	48	6 (6,5)	1 (2,4)
COVID-19	48	6 (6,5)	0 (0)
Zmęczenie	48	5 (5,4)	3 (7,3)
Neutropenia	48	5 (5,4)	2 (4,9)
Neutropenia ≥ 3 stopnia	48	5 (5,4)	0 (0)
Zakażenie układu moczowego	48	5 (5,4)	1 (2,4)
Nadciśnienie	48	3 (3,2)	5 (12,2)
Ostre uszkodzenie nerek	48	3 (3,2)	3 (7,3)
Hiperkaliemia	48	2 (2,2)	3 (7,3)
AE szczególnego zainteresowania			
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	48	0 (0)	1 (2,4)
COVID-19 (pneumonia)	48	4 (4,3)	0 (0)

6.3. Porównanie pośrednie MMB z FED – zestawienie jakościowe

Zestawienia wyników dokonano w punktach końcowych:

- Zmniejszenie objętości śledziony;
- Zmniejszenie nasilenia objawów oraz
- Profil bezpieczeństwa.

W związku z brakiem raportowania w badaniach dla FED punktów końcowych dotyczących transfuzji krwinek czerwonych, nie dokonano porównania w tym zakresie. Należy jednak zauważyć, iż w związku ze sposobem działania, jest to ważny punkt końcowy dla MMB.

6.3.1. Zmniejszenie objętości śledziny

Zestawienie wyników badań dla MMB oraz FED wskazuje, iż obie interwencje są skuteczne i obniżają objętość śledziny. Redukcję objętości śledziny o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych uzyskano u 7-22% pacjentów w grupie MMB oraz 26-36% pacjentów w grupie FED (30-43% biorąc pod uwagę imputację danych utraconych). W przypadku redukcji objętości śledziny o $\geq 25\%$ odnotowano wyższe odsetki odpowiedzi, przy zachowaniu zbliżonych proporcji pomiędzy interwencjami (MMB: 39% vs FED: 47-51% (Tabela 67)).

Analiza w podgrupach wykazała, że efekt terapeutyczny obserwowany dla obu interwencji był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania (Tabela 67).

Tabela 67.

Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia objętości śledziny dla MMB i FED w populacji JAK-exp [4, 21, 27, 29, 31, 33]

Populacja	OI [tyg.]	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
		SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2		FREEDOM	FREEDOM-2
				Populacja ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach ^a		
Redukcja objętości śledziny o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych							
Ogółem	24	7/104 (6,7)	29/130 (22,3)	30/97 (30,9)	24/79 (30,4)	9/35 (25,7) 13/35 (37,1) ^b	48/134 (35,8) 58/134 (43,3) ^b
Hgb <10 g/dl	24	6/66 (9,1)	29/130 (22,3) ^c	14/51 (27,4)	12/46 (26,1)	6/14 (42,9)	30/90 (33,3)
Hgb ≥ 10 g/dl	24	bd	bd	16/46 (34,8)	12/33 (36,4)	3/21 (14,3)	18/44 (40,9)
PLT 50-100 x 10 ⁹ /l	24	1/33 (3,0)	9/48 (18,8)	12/33 (36,4)	11/28 (39,3) ^d	bd	16/34 (47,1)
PLT <100 x 10 ⁹ /l	24	1/42 (2,4)	13/66 (19,7)	bd	bd	1/9 (11,1)	bd
Redukcja objętości śledziny o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowych							
Ogółem	24	bd	51/130 (39,2)	bd	bd	18/35 (51,4) 24/35 (68,6) ^b	63/134 (47,0)

a) kohorta obejmująca pacjentów z kryteriami włączenia dotyczącymi wcześniejszej terapii RUX zbliżonymi do stosowanych w innych badaniach tj. wcześniej leczenia RUX przez ≥ 3 miesiące z opornością na leczenie (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziny względem wartości wyjściowej) lub nawrotem (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziny po pierwotnej odpowiedzi) lub pacjenci leczenia RUX przez ≥ 28 dni przy obecności powikłań w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/miesiąc przez 2 miesiące) lub trombocytopenii, anemii, krwaka lub krwotoku w stopniu ≥ 3 ;
b) wartości z imputacją danych utraconych;
c) przedstawiono na populację ITT gdyż w grupie MMB tylko trzech pacjentów miało Hgb >10g/dl (wartości wyjściowe Hgb 10,0; 10,6 i 10,7 g/dl);
d) raportowano jako 50-<100 x 10⁹/l.

6.3.2. Zmniejszenie nasilenia objawów

Wyniki badań wskazują, iż zarówno MMB, jak i FED są skuteczne w redukcji nasilenia objawów choroby mierzonych na podstawie kwestionariusza TSS. Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ uzyskano u 25-26% pacjentów przyjmujących MMB oraz u 27-44% pacjentów przyjmujących FED. Analiza w podgrupach wykazała, że efekt terapeutyczny obserwowany dla obu interwencji był niezależny od poziomu anemii oraz liczby płytek krwi na początku badania (Tabela 68).

W przypadku obu interwencji obserwowano również redukcję nasilenia objawów wyrażoną średnią zmianą punktacji kwestionariusza MFSAF TSS (-3,8 do -11,5 dla MMB oraz -8,3 dla FED) oraz poprawę jakości życia związanej z nowotworem mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (Tabela 69 i Tabela 70).

Tabela 68.

Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia nasilenia objawów ocenianej na podstawie kwestionariusza TSS dla MMB i FED w populacji JAK-exp [4, 21, 27, 29, 31, 33]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
		SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2			
				Populacja ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach ^a	FREEDOM	FREEDOM-2
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ - ogółem							
Ogółem	24	27/103 (26,2)	32/130 (24,6)	24/90 (26,7)	20/74 (27,0)	16/36 (44,4)	43/126 (34)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$ - podgrupy							
Hgb <10 g/dl	24	21/65 (32,3)	32/130 (24,6) ^b	12/47 (25,5)	bd	bd	bd
PLT <50 x 10 ⁹ /l	24	bd	4/18 (22,2)	0/1 (0,0)	bd	bd	bd
PLT 50-100 x 10 ⁹ /l	24	9/32 (28,1)	15/48 (31,3)	12/30 (40,0)	(39) ^{cd}	bd	bd
PLT <100 x 10 ⁹ /l	24	10/41 (24,4)	19/66 (28,8)	12/31 (38,7)	bd	bd	bd

a) Kohorta obejmująca pacjentów z kryteriami włączenia dotyczącymi wcześniejszej terapii RUX zbliżonymi do stosowanych w innych badaniach tj. wcześniej leczenia RUX przez ≥ 3 miesiące z opornością na leczenie (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziona względem wartości wyjściowej) lub nawrotem (SVR <10% lub <30% redukcja wielkości śledziona po pierwotnej odpowiedzi) lub pacjenci leczenia RUX przez ≥ 28 dni przy obecności powikłań w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/miesiąc przez 2 miesiące) lub trombocytopenii, anemii, krwiaka lub krwotoku w stopniu ≥ 3 .

b) przedstawiono na populację ITT, gdyż w grupie MMB tylko trzech pacjentów miało Hgb >10g/dl (wartości wyjściowe Hgb 10,0; 10,6 i 10,7 g/dl;

c) w badaniu raportowano wyłącznie odsetek odpowiedzi;

d) raportowano jako 50-<100 x 10⁹/l;

e) raportowano jako ≥ 100 x 10⁹/l.

Tabela 69.

Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS oraz poprawa objawów związanych z chorobą oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – zestawienie wyników dla MMB i FED w populacji JAK-exp [8, 22, 24, 33]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB				FED	
		SIMPLIFY-2		MOMENTUM		JAKARTA-2	
		N	Zmiana LSM (SE)	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SE)
MFSAF TSS	24	104	-3,8 (1,4)	130	-11,5 (bd)	51	-8,3 (1,3)
EORTC QLQ-C30	24	bd		bd ^a		48	11,1 (3,1)

a) W badaniu nie podano wyniku dotyczącego zmiany dla poszczególnych ramion. Nastąpiła jednak istotna poprawa, którą wyrażono różnicą LSM w porównaniu do komparatora: 14,6 [1,5; 27,7].

Tabela 70.

Poprawa objawów związanych z chorobą mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [24, 25]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB	FED
		MOMENTUM (N = 130)	JAKARTA-2 (N = 48)
Poprawa EORTC QLQ-C30			
Ogółem	24	47 (36,2)	21 (43,8)
Zmęczenie	24	55 (42,3)	33 (68,8)
Ból	24	52 (40,0)	23 (47,9)
Funkcjonowanie społeczne	24	44 (33,8)	19 (39,6)
Funkcjonowanie w rolach	24	39 (30,0)	19 (39,6)
Funkcjonowanie emocjonalne	24	33 (25,4)	14 (29,1)
Funkcje poznawcze	24	31 (23,8)	18 (37,5)
Funkcjonowanie fizyczne	24	33 (25,4)	26 (54,1)
Utrata apetytu	24	42 (32,3)	24 (50,0)
Bezsenna	24	43 (33,1)	20 (41,7)
Bezdech	24	33 (25,4)	17 (35,4)
Nudności i wymioty	24	26 (20,0)	6 (12,5)
Zaparcia	24	20 (15,4)	8 (16,7)
Biegunki	24	12 (9,2)	9 (18,8)

6.3.3. Profil bezpieczeństwa

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa MMB i FED wskazuje, iż w grupie przyjmującej MMB numerycznie niższy był odsetek pacjentów z AE prowadzącymi do redukcji dawki/ chwilowego przerwania leczenia oraz AE żołądkowo-jelitowych (nudności, biegunka, zaparcia) niż grupie leczonej FED (Tabela 71). W grupie leczonej MMB w ramach badania SIMPLIFY-2 odsetek chorych z anemią (w tym anemią stopnia ≥ 3) oraz trombocytopenią był numerycznie niższy niż w grupie leczonej FED w ramach badań JAKARTA-2 i FREEDOM. Z kolei u pacjentów leczonych MMB w badaniu

MOMENTUM odsetki pacjentów z anemią oraz trombocytopenią były bardzo wysokie, przy czym obecność anemii stanowiła kryterium włączenia do badania MOMENTUM.

Tabela 71.
Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla MMB i FED w populacji JAK-exp [4, 21, 28–30, 32]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
		SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2		FREEDOM	FREEDOM-2
				Populacja ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach		
AE ogólne							
Ogółem	24	101/104 (97,1)	122/130 (93,8)	97/97 (100)	79/79 (100)	38/38 (100)	132/134 (99,0)
≥ 3 stopnia	24	62/104 (59,6)	70/130 (53,8)	61/97 (62,9)	bd	28/38 (73,7)	bd
Związane z leczeniem	24	101/104 (97,1)	75/130 (57,7)	bd	bd	34/38 (89,5)	109/134 (81,3)
SAE	24	36/104 (34,6)	45/130 (34,6)	33/97 (34,0) ^a	bd	9/38 (23,7)	44/134 (32,8)
Zgony	24	8/104 (7,7) ^b	25/130 (19,2)	7/97 (7,2) ^b	bd	2/38 (5,3)	6/134 (4,5) ^d
Prowadzące do przerwania terapii	24	22/104 (21,2)	23/130 (17,7)	19/97 (16,6) ^c	bd	bd	13/134 (9,7)
Prowadzące do redukcji dawki lub przerwania leczenia	24	17/104 (16,3)	44/130 (33,8)	bd	bd	bd	70/134 (52,2)
Prowadzące do utraty z badania	24	14/104 (13,5)	16/130 (12,3)	18/97 (18,6)	bd	bd	bd
AE szczegółowe							
Anemia	24	18/104 (17,3)	129/130 (99,2)	47/97 (48,5)	44/79 (55,7)	23/38 (60,5)	bd
Anemia ≥ 3 stopnia	24	14/104 (13,5)	79/130 (60,8)	37/97 (38,1)	35/79 (44,3)	15/38 (39,5)	bd
Trombocytopenia	24	13/104 (12,5)	99/130 (76,2)	26/97 (26,8)	21/79 (26,6)	13/38 (34,2)	bd
Biegunka	24	34/104 (32,7)	29/130 (22,3)	60/97 (61,9)	51/79 (64,6)	15/38 (39,5)	bd
Nudności	24	20/104 (19,2)	21/130 (16,2)	54/97 (55,7)	42/79 (53,2)	15/38 (39,5)	bd
Zaparcia	24	12/104 (11,5)	11/130 (8,5)	20/97 (20,6)	17/79 (21,5)	19/38 (50,0)	bd
Świąd	24	13/104 (12,5)	14/130 (10,8)	16/97 (16,5)	14/79 (17,7)	9/38 (23,7)	bd
Zmęczenie	24	16/104 (15,4)	8/130 (6,2)	15/97 (15,5)	11/79 (13,9)	11/38 (28,9)	bd
Ból głowy	24	16/104 (15,4)	bd	13/97 (13,4)	10/79 (12,7)	bd	bd
Kaszel	24	18/104 (17,3)	9/130 (6,9)	13/97 (13,4)	12/79 (15,2)	bd	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)			
		SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2			
				Populacja ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach	FREEDOM	FREEDOM-2
Zawroty głowy	24	16/104 (15,4)	8/130 (6,2)	11/97 (11,3)	9/79 (11,4)	9/38 (23,7)	bd
Ból brzucha	24	16/104 (15,4)	10/130 (7,7)	12/97 (12,4)	9/79 (11,4)	7/38 (18,4)	bd
Transformacja do ostrej białaczki szpikowej	24	3/104 (2,9)	3/130 (2,3)	1/97 (1,0)	bd	bd	bd
Gorączka	24	15/104 (14,4)	12/130 (9,2)	11/97 (11,3)	7/79 (8,9)	bd	bd
Duszność	24	13/104 (12,5)	10/130 (7,7)	12/97 (12,4)	9/79 (11,4)	10/38 (26,3)	bd
Zakażenie dróg moczowych	24	11/104 (10,6)	bd	12/97 (12,4)	11/79 (13,9)	bd	bd
Astenia	24	20/104 (19,2)	17/130 (13,1)	11/97 (11,3)	10/79 (12,7)	bd	bd

a) U 11 pacjentów SAE związane z leczeniem;

b) Wszystkie zgony związane z AE, w tym jeden zgon związany z progresją choroby;

c) u 10 pacjentów związane z leczeniem

d) u 1 pacjenta zgon związany z leczeniem (ostre uszkodzenie nerek po 12 dniach terapii), u pozostałych 3 pacjentów nie odnotowano związku z terapią (progresja choroby, posocznica, niewydolność wielonarządowa oraz oddechowa związane z COVID-19).

7. Wyniki analizy klinicznej – rzeczywista praktyka kliniczna

7.1.1. Zmniejszenie objętości śledziony

W badaniu zmniejszenie śledziony analizowano bez użycia standaryzowanych metod oceny redukcji rozmiaru śledziony. Analiza polegała na dokumentowaniu przez badaczy czy powiększenie śledziony jest istotnym ustaleniem oraz czy podczas leczenia MMB wykryto pogorszenie, brak zmian lub poprawę w zakresie jej wielkości.

Terapia MMB wiązała się z pozytywnym wpływem na redukcję wielkości śledziony, nawet w populacji wcześniej leczonych. Spośród 53 pacjentów ze splenomegalią u 13 pacjentów (25%) odnotowano redukcję rozmiaru śledziony w ciągu mediana 5,7 tygodni [zakres: 2-13]. Większość pacjentów, u których uzyskano odpowiedź śledziony (85%) była w przeszłości leczona ≥ 1 inhibitorem JAK, w tym 8 pacjentów leczonych RUX oraz 3 pacjentów leczonych RUX i FED (Tabela 72).

Tabela 72.
Zmniejszenie objętości śledziony w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife [35]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N	MMB		
			Ogółem	JAK-exp (RUX) ^b	JAK-exp (RUX+FED) ^b
Zmniejszenie objętości śledziony w opinii badacza, n (%)	16 ^a	53	13 (24,5)	8 (61,5)	3 (23,1)
Czas do uzyskania poprawy, tyg. mediana [zakres]				5,7 [2-13]	

a) mediana 12 [zakres: 0,2-45]; b) spośród 13 pacjentów, u których odnotowano redukcję wielkości śledziony

7.1.2. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby

W badaniu ocenę nasilenia objawów choroby przeprowadzano opierając się jedynie na subiektywnych obserwacjach badaczy, którzy określali, czy nasilenie objawów jest istotne oraz czy podczas leczenia MMB nastąpiło pogorszenie, brak zmian, czy też poprawa.

Analizę obciążenie objawami przeprowadzono u 85% pacjentów. Poprawę podczas leczenia MMB odnotowano u 47% z nich. U większości z tych pacjentów (75%) wcześniejsze leczenie obejmowało RUX, a u 17% także FED. Mediana czasu do poprawy wynosiła 4 tygodnie [zakres: 2–11] (Tabela 73).

Tabela 73.
Zmniejszenie nasilenia objawów w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife [35]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	N	MMB		
			Ogółem	JAK-exp (RUX) ^b	JAK-exp (RUX+FED) ^b
Zmniejszenie nasilenia objawów w opinii badacza, n (%)	16 ^a	51	24 (47,1)	18 (75,0)	3 (12,5)
Czas do uzyskania poprawy, tyg. mediana [zakres]			4 [2-11]		

a) mediana 12 [zakres: 0,2-45]; b) spośród 24 pacjentów, u których odnotowano redukcję obciążenia objawami

7.1.3. Transfuzja krwinek czerwonych

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów, na początku badania ponad połowa osób (63%) była zależna od transfuzji. W tej grupie pacjentów, zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję odnotowano u 15 pacjentów (39%), a 8 pacjentów (21%) osiągnęło niezależność od transfuzji. Mediana czasu do uzyskania niezależności od transfuzji wynosiła 4 tygodnie [zakres 2–12].

W przypadku pacjentów, którzy nie osiągnęli niezależności od transfuzji, poprawę częstości transfuzji zaobserwowano również w ciągu mediany 4 tygodni [zakres 2–6].

Tabela 74.
Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife - analiza w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania (n=38) [35]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	MMB		
		Ogółem	JAK-naive ^b	JAK-exp
Zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję, n/N (%)	16 ^a	15/38 (39,5)	1/5 (20,0)	bd
Niezależność od transfuzji, n/N (%)		8/38 (21,1)	2/5 (40,0)	bd
Zależność od transfuzji, n/N (%)		bd	2/5 (40,0)	bd
Czas do uzyskania poprawy częstości transfuzji, tyg. mediana [zakres]		4 [2-6]		
Czas do uzyskania niezależności od transfuzji, tyg. mediana [zakres]		4 [2-12]		

a) mediana 12 [zakres: 0,2-45]; b) spośród 24 pacjentów, u których odnotowano redukcję obciążenia objawami;
b) u wszystkich 6. pacjentów JAK-naive zaobserwowano wzrost wartości Hgb.

7.1.4. Profil bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa MMB raportowano po okresie interwencji, którego mediana wynosiła 12 tygodni. Stosowana interwencja była dobrze tolerowana przez pacjentów i cechowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wystąpienie co najmniej jednego TEAE raportowano u 78% pacjentów, przy czym większość zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego (TEAE stopnia 1 i 2). Konieczność przerwania terapii w wyniku TEAE odnotowano u zaledwie 8% pacjentów (głównie trombocytopenia – 60% pacjentów). Zgon wystąpił u 2 pacjentów, w tym

u jednego z powodu niekontrolowanej choroby mieloproliferacyjnej po 6 tygodniach terapii oraz jednego w wyniku niewydolności serca, niezależnie od leczenia MMB i po zaprzestaniu jego stosowania.

Najczęściej raportowanymi TEAE była trombocytopenia (37% w tym trombocytopenia ≥ 3 stopnia u 25% pacjentów), zmęczenie (23%), biegunka (17%), wzrost kreatyniny (17%), ból brzucha (15%) oraz zawroty głowy (13%) (Tabela 75).

Tabela 75.

Zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane dla MMB stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w badaniu MoReLife [35]

Punkt końcowy	Okres interwencji [tyg.]	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń (%) ^a
TEAE ogólne			
Ogółem	16	60	46 (76,7)
Zgon	16	60	2 (3,3) ^b
Prowadzące do przerwania terapii	16	60	5 (8,3)
Prowadzące do redukcji dawki	16	60	7 (11,7) ^c
TEAE szczegółowe			
Trombocytopenia	16	60	22 (36,7)
Trombocytopenia ≥ 3 stopnia	16	60	15 (25,0)
Zmęczenie	16	60	14 (23,3)
Biegunka	16	60	10 (16,7)
Wzrost kreatyniny	16	60	10 (16,7)
Ból brzucha	16	60	9 (15,0)
Zawroty głowy	16	60	8 (13,3)
Nudności	16	60	7 (11,7)
Ból głowy	16	60	6 (10,0)
Infekcja	16	60	5 (8,3)
Neutropenia	16	60	3 (5,0)
Gorączka	16	60	3 (5,0)
Zakażenie dróg moczowych	16	60	3 (5,0)
Obrzęk obwodowy	16	60	2 (3,3)
Krwawienie z nosa	16	60	2 (3,3)
Ból kości	16	60	2 (3,3)
Duszność	16	60	1 (1,7)
Kaszel	16	60	1 (1,7)
Zmęczenie	16	60	1 (1,7)

a) obliczenia własne na podstawie odsetków zaraportowanych w badaniu; b) 1 pacjent zmarł z powodu niekontrolowanej choroby mieloproliferacyjnej po 6 tyg. leczenia oraz 1 pacjent w wyniku niewydolności serca, niezależnie od leczenia MMB po zaprzestaniu stosowania leku; c) w wyniku AE 2 pacjentów (3%) zredukowało dawkę do 150mg, a 5 pacjentów (8,3%) do dawki 100 mg.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MMB, jak również ocenianych komparatorów (RUX, FEB) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

MMB

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania MMB.

RUX

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania RUX.

FED

Na stronach internetowych URPL, FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania FED.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono jeden alert wydany przez agencję dotyczący dodatkowego monitorowania leku [42].

VigiBase

Dodatkowo w tabeli poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium ok. 150 państw członkowskich. Ze względu na niedawną rejestrację MMB, dla tego leku zgłoszono 24 rekordy dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jego zastosowaniu. Dla RUX odnaleziono 54 297 rekordów raportujących zdarzenia niepożądane, a dla FED odnaleziono 904 rekordy. Najczęściej raportowano zdarzenia dla takich grup jak: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Tabela 76).

Tabela 76.

Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 04.10.2024) [43]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	MMB 2015	RUX 2012	FED 2013
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	6	8 764	78
Zaburzenia serca	3	1 985	29
Zaburzenia wrodzone, rodzinne, genetyczne	0	135	0
Zaburzenia słuchu i błędnika	0	627	6
Zaburzenia endokrynologiczne	0	170	0
Zaburzenia wzroku/oka	0	1 208	10
Zaburzenia żołądkowo jelitowe	4	8 393	249
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5	19 007	338
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0	971	7
Zaburzenia układu immunologicznego	0	1 087	8
Infekcje i infestacje	8	9 007	88
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2	17 739	77
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	5	14 249	178
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2	2 985	54
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	1	4 985	50
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4	4 146	37
Zaburzenia układu nerwowego	4	7 552	96
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	0	5	0
Problemy z produktem	0	1 871	3
Zaburzenia psychiczne	1	2 722	40
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4	2 073	39
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	0	346	2
Zaburzenia układu oddechowego	5	5 313	56
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3	5 404	76
Okoliczności społeczne	0	213	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	0	743	8
Zaburzenia naczyniowe	4	2 624	20

*Dane raportowane ze względu na substancję czynną, brak rozdzielenia na poszczególne leki.

9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeszukania systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami JAK w populacji pacjentów z mielofibrozą pierwotną i wtórną. W odnalezionym przeglądzie, w celu porównania MMB, FED, RUX oraz pakrytynibu zastosowano metaanalizę sieciową. Wyniki przeglądu wskazują, iż w populacji JAK-naive, MMB oraz FED charakteryzowały się porównywalną skutecznością do RUX w zmniejszaniu objętości śledziony. Dodatkowo, wyniki metaanalizy wskazują, iż u pacjentów stosujących MMB rzadziej występowała anemia 3. lub 4. stopnia RUX, FED oraz pakrytynibu.

Dodatkowo, w wyniku przeglądu odnaleziono 2 analizy MAIC opublikowane w formie abstraktu. W związku z formą publikacji (abstrakt) oraz ograniczonym opisem metodyki analiz, zdecydowano się na przedstawienie powyższych analiz w opracowaniach wtórnych. Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC wskazują, iż MMB w porównaniu do FED charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa (zarówno w populacji JAK-naive jak i JAK-exp). Dodatkowo, wykazano wyższą skuteczność FED nad MMB w przypadku zmniejszenia objętości śledziony oraz podobną skuteczność obu interwencji w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów choroby w populacji JAK-exp.

W tabeli poniżej (Tabela 77) zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji. Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneksie E.3.

Tabela 77.
Skrócona charakterystyka włączonych opracowań wtórnych

Akronim	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla MMB / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Przeglądy systematyczne					
Sureau 2021 [40]	<p>Populacja: pacjenci z mielofibrozą</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, konferencje hematologiczne (kwiecień 2021)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MMB • FED • RUX • Pakrytynib 	2 / 588	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie objętości śledzony • TSS • Profil bezpieczeństwa (anemia 3/4 stopnia, trombocytopenia 3/4 stopnia) 	<p>Wyniki metaanalizy wskazują, iż w populacji JAK-naive, MMB oraz FED charakteryzowały się porównywalną skutecznością do RUX w przypadku zmniejszenia objętości śledzony. Dodatkowo wykazano, iż stosowanie MMB wiąże się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia anemii 3. i 4. stopnia w porównaniu do RUX, FED oraz pakrytynibu.</p>
MAIC					
Platzbecker 2023 [36–38]	<p>Populacja: pacjenci z mielofibrozą</p> <p>Przeszukane bazy: bd</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MMB • FED 	3 / 783	<ul style="list-style-type: none"> • Profil bezpieczeństwa 	<p>Wyniki porównania pośredniego dokonanego metodą MAIC wskazują, iż w populacji JAK-naive:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie MMB w porównaniu do grupy FED istotnie niższe było ryzyko wystąpienia AE ≥ 3 stopnia, SAE oraz SAE prowadzących do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia^a. • w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), trombocytopenii (ogółem), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności. <p>W populacji JAK-exp:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do FED, występuje istotnie niższe ryzyko wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia. • w przypadku szczegółowych AE, w grupie pacjentów przyjmujących MMB obserwuje się istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii (ogółem i ≥ 3 stopnia), bólu głowy (≥ 3 stopnia), biegunki oraz nudności.

Akronim	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań dla MMB / N pts	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Palandri 2024 [39]	<p>Populacja: pacjenci z mielofibrozą</p> <p>Przeszukane bazy: bd</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MMB • FED • Pakrytynib 	1 / 195	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie objętości śledziony • TSS 	<p>Wyniki porównania pośredniego metodą MAIC wskazują, iż w populacji JAK-exp FED w porównaniu do MMB wykazał się istotnie wyższą skutecznością w przypadku odsetka pacjentów z SVR \geq 35% (OR = 1,98 [95% CI: 1,13; 3,48]), natomiast nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami w przypadku odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja TSS \geq 50%</p>

a) zaobserwowano rozbieżności w nazewnictwie AE w cytowanych abstraktach, gdzie identyczne wartości określano jako TEAE (Platzbecker 2023) lub SAE (Masarova 2023, Palandri 2023).

10. Wnioski końcowe

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE MMB Z RUX W POPULACJI JAK-NAIVE

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż stosowanie MMB w porównaniu do RUX wiąże się z istotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania niezależności od transfuzji krwinek czerwonych oraz z istotną redukcją liczby pacjentów zależnych od tych transfuzji, przy braku istotnych różnic pomiędzy interwencjami w redukcji objętości śledziony oraz w zmniejszeniu nasilenia objawów choroby ocenianej na podstawie TSS.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje natomiast, iż stosowanie MMB wiąże się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia anemii oraz anemii ≥ 3 stopnia. AE prowadzące do przerwania terapii częściej występowały u pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do RUX.

Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących porównania bezpośredniego MMB z RUX w populacji JAK-naive przedstawiono poniżej (Tabela 78).

Tabela 78.
Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive (badanie SIMPLIFY-1)

Punkt końcowy	MMB		RUX		MMB vs RUX		
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	PD / RR [95% CI]	p	
Skuteczność							
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych	Ogółem	57/215 (26,5)	63/217 (29,0)		PD = 0,09 [0,02; 0,16] ^a	0,011	
	Wyjściowe stężenie Hgb	<10 g/dl	27/86 (31,4)	31/94 (33,0)		RR = 0,95 [0,62; 1,46]	bd
		≥ 10 g/dl	11/56 (19,6)	16/53 (30,2)		RR = 0,65 [0,33; 1,27]	bd
		≥ 10 do <12 g/dl	19/73 (26,0)	17/69 (24,6)		RR = 1,06 [0,60; 1,86]	bd
	Wyjściowa liczba płytek krwi	<100 x 10 ⁹ /l	7/18 (38,9)	0/23 (0)		RR = 18,95 [1,15; 311,19]	bd
		50–100 x 10 ⁹ /l	7/18 (38,9)	0/23 (0)		RR = 18,95 [1,15; 311,19]	bd
	Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	Ogółem	60/211 (28,4)	89/211 (42,2)		PD = 0,09 [-0,08; 0,08] ^a	0,98
Wyjściowe stężenie Hgb		<10 g/dl	21/84 (25,0)	33/93 (35,5)		RR = 0,70 [0,44; 1,12]	bd
		≥ 10 g/dl	14/56 (25,0)	26/53 (49,1)		RR = 0,51 [0,30; 0,87]	bd
		≥ 10 do <12 g/dl	25/71 (35,2)	29/64 (45,3)		RR = 0,78 [0,51; 1,18]	bd
Wyjściowa liczba płytek krwi		<100 x 10 ⁹ /l	6/17 (35,3)	5/23 (21,7)		RR = 1,62 [0,59; 4,45]	bd
		50–100 x 10 ⁹ /l	6/17 (35,3)	5/23 (21,7)		RR = 1,62 [0,59; 4,45]	bd
Niezależność od transfuzji krwinek		Ogółem	143/215 (66,5)	107/217 (49,3)		RR = 1,35 [1,14; 1,59]	<0,001
	Wyjściowe	<8 g/dl	8/28 (28,6)	4/22 (18,2)		RR = 1,57 [0,54; 4,55]	bd

Punkt końcowy			MMB	RUX	MMB vs RUX	
			n/N (%)	n/N (%)	PD / RR [95% CI]	p
czerwonych	stężenie Hgb	<10 g/dl	40/86 (46,5)	26/95 (27,4)	RR = 1,70 [1,14; 2,53]	bd
		<12 g/dl	99/159 (62,3)	61/164 (37,2)	RR = 1,67 [1,33; 2,11]	bd
		<14 g/dl	136/204 (66,7)	87/195 (44,6)	RR = 1,49 [1,24; 1,80]	bd
		≥14 g/dl	7/11 (63,6)	20/22 (90,9)	RR = 0,70 [0,44; 1,12]	bd
Wyjściowa liczba płytek krwi		<100 x 10 ⁹ /l	11/18 (61,1)	9/23 (39,1)	1,56 [0,83; 2,93]	bd
		50–100 x 10 ⁹ /l	11/18 (61,1)	9/23 (39,1)	1,56 [0,83; 2,93]	bd
Zależność od transfuzji krwinek czerwonych			65/215 (30,2)	87/217 (40,1)	RR = 0,75 [0,58; 0,98]	0,019
Bezpieczeństwo						
AE ogółem			198/214 (92,5)	206/216 (95,4)	RR = 0,97 [0,92; 1,02]	bd
AE ≥ 3 stopnia			77/214 (36,0)	94/216 (43,5)	RR = 0,83 [0,65; 1,05]	bd
SAE			49/214 (22,9)	39/216 (18,1)	RR = 1,27 [0,89; 1,85]	bd
AE prowadzące do przerwania terapii			27/214 (12,6)	12/216 (5,6)	RR = 2,27 [1,18; 4,36]	bd
Anemia			31/214 (14,5)	81/216 (37,5)	RR = 0,39 [0,27; 0,56]	bd
Anemia ≥ 3 stopnia			13/214 (6,1)	49/216 (22,7)	RR = 0,27 [0,15; 0,48]	bd

a) Testowano hipotezę non-inferiority. Dolna granica przedziału ufności dla spełnienia hipotezy wynosiła >0

PORÓWNANIE POŚREDNIE MMB Z FED W POPULACJI JAK-NAIVE I JAK-EXP

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MMB z FED, natomiast przeprowadzona w sposób pośredni ocena kliniczna wskazuje, że obie terapie przyczyniają się do redukcji objętości śledziony oraz zmniejszenia nasilenia objawów choroby mierzonych za pomocą TSS zarówno w populacji wcześniej nieleczonej, jak również w populacji po uprzednim leczeniu inhibitorami JAK. W badaniach dla FED nie raportowano (bądź raportowano w sposób bardzo ograniczony, uniemożliwiający jakiegokolwiek porównanie) punktów końcowych dotyczących transfuzji krwinek czerwonych, w związku z czym nie ma możliwości wnioskowania o różnicach w tym zakresie pomiędzy MMB oraz FED. Aczkolwiek wyniki porównania pośredniego metodą jakościową w zakresie bezpieczeństwa wskazują, iż zarówno w populacji JAK-naive jak i JAK-exp, w grupie MMB w porównaniu z grupą FED niższe były odsetki pacjentów z anemią, w tym anemią ≥ 3 stopnia.

Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących porównania MMB z FED w populacji JAK-naive oraz JAK-exp przedstawiono poniżej (Tabela 79, Tabela 80).

Tabela 79.

Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności dla porównania MMB vs FED w populacji JAK-naive (zestawienie wyników)

Punkt końcowy	MMB, n/N (%)	FED 400 mg, n/N (%)
	SIMPLIFY-1	JAKARTA
Skuteczność		
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych	57/215 (26,5)	35/96 (36,5)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	60/211 (28,4)	33/91 (36,3)
Niezależność od transfuzji	143/215 (66,5)	7/8 (87,5) ^a
Zależność od transfuzji	65/215 (30,2)	30/178 (16,9) ^b
Bezpieczeństwo		
AE ogółem	198/214 (92,5)	96/96 (100)
AE ≥ 3 stopnia	77/214 (36,0)	52/96 (54,2)
SAE	49/214 (22,9)	26/96 (27,1)
AE prowadzące do przerwania terapii	27/214 (12,6)	13/96 (13,5)
Anemia	31/214 (14,5)	59/96 (61,5)
Anemia ≥ 3 stopnia	13/214 (6,1)	41/96 (42,7)

a) W populacji pacjentów zależnych od transfuzji w baseline;

b) W populacji pacjentów niezależnych od transfuzji w baseline. Wynik wspólny dla dwóch ramion FED: 400 mg i 500 mg. Dawka 500mg jest niezarejestrowana – wyniki nie zostały zaprezentowane w niniejszej analizie.

Tabela 80.

Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności dla porównania MMB vs FED w populacji JAK-exp (zestawienie wyników)

Punkt końcowy	MMB, n/N (%)		FED, n/N (%)				
	SIMPLIFY-2	MOMENTUM	JAKARTA-2				
			Populacja ITT	Kohorta o rygorystycznych kryteriach	FREEDOM	FREEDOM-2	
Skuteczność							
Redukcja objętości śledziony o $\geq 35\%$ względem wartości wyjściowych	Ogółem	7/104 (6,7)	29/130 (22,3)	30/97 (30,9)	24/79 (30,4)	9/35 (25,7) 13/35 (37,1) ^a	48/134 (35,8) 58/134 (43,3) ^a
	Hgb <10 g/dl	██████	29/130 (22,3) ^b	14/51 (27,4)	12/46 (26,1)	6/14 (42,9)	30/90 (33,3)
	PLT 50-100 x 10 ⁹ /l	1/33 (3,0)	9/48 (18,8)	12/33 (36,4)	11/28 (39,3) ^c	bd	16/34 (47,1)
	PLT <100 x 10 ⁹ /l	1/42 (2,4)	13/66 (19,7)	bd	bd	1/9 (11,1)	bd
	Ogółem	27/103 (26,2)	32/130 (24,6)	24/90 (26,7)	20/74 (27,0)	16/36 (44,4)	43/126 (34)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	Hgb <10 g/dl	██████	32/130 (24,6) ^b	12/47 (25,5)	bd	bd	bd
	PLT <50 x 10 ⁹ /l	bd	4/18 (22,2)	0/1 (0,0)	bd	bd	bd
	PLT 50-100 x 10 ⁹ /l	9/32 (28,1)	15/48 (31,3)	12/30 (40,0)	(39) ^{cd}	bd	bd
	PLT <100 x 10 ⁹ /l	10/41 (24,4)	19/66 (28,8)	12/31 (38,7)	bd	bd	bd
	Ogółem	27/103 (26,2)	32/130 (24,6)	24/90 (26,7)	20/74 (27,0)	16/36 (44,4)	43/126 (34)
Bezpieczeństwo							
AE ogółem	101/104 (97,1)	122/130 (93,8)	97/97 (100)	79/79 (100)	38/38 (100)	132/134 (99,0)	
AE ≥ 3 stopnia	62/104 (59,6)	70/130 (53,8)	61/97 (62,9)	bd	28/38 (73,7)	bd	
SAE	36/104 (34,6)	45/130 (34,6)	33/97 (34,0)	bd	9/38 (23,7)	44/134 (32,8)	
AE prowadzące do przerwania terapii	22/104 (21,2)	23/130 (17,7)	19/97 (16,6)	bd	bd	13/134 (9,7)	
Anemia	18/104 (17,3)	129/130 (99,2)	47/97 (48,5)	44/79 (55,7)	23/38 (60,5)	bd	
Anemia ≥ 3 stopnia	14/104 (13,5)	79/130 (60,8)	37/97 (38,1)	35/79 (44,3)	15/38 (39,5)	bd	

a) wartości z imputacją danych utraconych;

b) przedstawiono na populację ITT, gdyż w grupie MMB tylko trzech pacjentów miało Hgb >10g/dl (wartości wyjściowe Hgb 10,0; 10,6 i 10,7 g/dl);

c) raportowano jako 50-<100 x 10⁹/l.

d) w badaniu raportowano wyłącznie odsetek odpowiedzi.

11. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, na które napotkano w trakcie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z FED, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z tym komparatorem, a co za tym idzie konieczność wnioskowania o względnej skuteczności w oparciu o jakościowe zestawienie wyników cechujące się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na heterogeniczność badań. Niemniej jednak, dostępne badania pozwalają na określenie cech wspólnych oraz różnic pomiędzy MMB a FED.
2. Ograniczone wyniki w podgrupie pacjentów z anemią w badaniach dla FED – w związku z tym jakościowego zestawienia danych dokonano w populacji z anemią (tam gdzie było to możliwe) oraz szerszej niż wnioskowana (bez względu na występowanie anemii). Niemniej jednak, wykazano skuteczność stosowania obu terapii w populacji ogólnej oraz skuteczność stosowania MMB w populacji pacjentów z anemią, co wskazuje na wysoką skuteczność ocenianej interwencji w populacji docelowej.
3. W badaniu FREEDOM-2 pacjentom z grupy BAT, u których doszło do progresji choroby, umożliwiono zmianę terapii na FED przed zakończeniem fazy randomizowanej (<24 tyg.), przy czym nie przedstawiono odsetków pacjentów ze zmianą terapii w tym okresie. Brak szczegółowych danych na temat odsetka pacjentów, którzy dokonali zmiany terapii w tym okresie, może ograniczać ocenę skuteczności leczenia w tej fazie badania.
4. W badaniu SIMPLIFY-2, w którym większość pacjentów przyjmowało wcześniej terapię RUX - nie zastosowano żadnego okresu wymywania. W związku z tym w trakcie badania, zarówno w grupie otrzymującej MMB, jak również w grupie kontrolnej, w której u większości kontynuowano RUX, nie obserwowano dalszej redukcji objętości śledziony, lecz utrzymanie zmniejszenia objętości śledziony.
5. Dotychczasowe terapie (RUX, FED) wykazywały skuteczność przede wszystkim w zakresie redukcji objętości śledziony i redukcji nasilenia objawów, dlatego w badaniach klinicznych dla komparatorów nt. transfuzji krwinek czerwonych raportowano w sposób niepełny, co uniemożliwiło przeprowadzenie wnioskowania pośredniego względem FED odnośnie do tego punktu końcowego. MMB jest pierwszym inhibitorem JAK o potwierdzonej skuteczności pod względem uzyskiwania niezależności od transfuzji.
6. Badania RCT przeprowadzono w stosunkowo krótkim horyzoncie czasowym (24 tyg.), co biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby może być niewystarczające. Tym niemniej, po zakończeniu fazy randomizowanej badań SIMPLYFI-1 i SIMPLYFI-2, pacjenci mogli uczestniczyć w fazie przedłużonej, w ramach której wszyscy otrzymywali MMB. Dane w ten sposób pozyskane pozwalają na ocenę odległych efektów terapii MMB.
7. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może być związane z niepewnością odczytu wyników.

12. Dyskusja

Mielofibroza (inaczej zwana włóknieniem szpiku) to rzadki nowotwór mieloproliferacyjny należący do grupy nowotworów hematologicznych BCR-ABL1-ujemnych. Może mieć charakter pierwotny, bądź wtórny, rozwijający się w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej [44–46]. Choroba przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo, natomiast przesłanką do postawienia diagnozy są nieprawidłowości w wykonywanych rutynowo badaniach krwi obwodowej (niedokrwistość lub nadpłytkowość) [45]. MF jest najbardziej agresywnym nowotworem mieloproliferacyjnym BCR-ABL1-ujemnym. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 5–6 lat, a 10-letnie przeżycie jest 81% niższe niż w populacji ogólnej. Transformacja białaczkowa występuje u około 20% chorych i jest najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z mielofibrozą [47, 48]. Mielofibroza (inaczej zwana włóknieniem szpiku) to rzadki nowotwór mieloproliferacyjny należący do grupy nowotworów hematologicznych BCR-ABL1-ujemnych. Może mieć charakter pierwotny, bądź wtórny, rozwijający się w przebiegu czerwienicy prawdziwej lub nadpłytkowości samoistnej [44–46]. Choroba przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo, natomiast przesłanką do postawienia diagnozy są nieprawidłowości w wykonywanych rutynowo badaniach krwi obwodowej (niedokrwistość lub nadpłytkowość) [45]. MF jest najbardziej agresywnym nowotworem mieloproliferacyjnym BCR-ABL1-ujemnym. Mediana przeżycia całkowitego wynosi około 5–6 lat, a 10-letnie przeżycie jest 81% niższe niż w populacji ogólnej. Transformacja białaczkowa występuje u około 20% chorych i jest najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z mielofibrozą [47, 48].

Głównym celem leczenia pacjentów chorujących na MF jest poprawa jakości życia, a jeśli to możliwe wyleczenie i przedłużenie przeżycia. Jedyną terapią, która potencjalnie może przyczynić się do wyleczenia chorego jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem-cell transplantation*). Zabieg ten jednak wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, a śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosi 27–48%, w związku z czym rekomendowany jest jedynie wybranym pacjentom [47, 49, 50]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, pacjenci objawowi, niekwalifikujący się do allo-HSCT, mogą otrzymać leczenie objawowe, poprawiające jakość życia. W tym celu stosuje się leczenie cytoredukcyjne, w tym hydroksymocznik, inhibitory JAK (ruksolitynib, fedratynib, pakrytynib, momelotynib) oraz interferon alfa. Do czasu pojawienia się na rynku inhibitorów JAK leczenie pierwszego rzutu stanowił hydroksymocznik oraz peginterferon [50]. Przełomem w leczeniu mielofibrozy okazała się rejestracja inhibitorów JAK - w 2012 r. RUX, a później w 2021 r. FED, które pozwalały na redukcję objętości śledziony oraz zmniejszenie TSS, jednak ich stosowanie wiązało się ryzykiem wystąpienia anemii. W 2023 r. EMA zarejestrowała nowy inhibitor JAK – MMB. Jest to pierwszy lek, który wykazując podobny wpływ do FED i RUX na objętość śledziony oraz TSS, jednocześnie nie powoduje anemii, a nawet zwiększa niezależność pacjentów od transfuzji krwinek czerwonych. Głównym celem leczenia

pacjentów chorujących na MF jest poprawa jakości życia, a jeśli to możliwe wyleczenie i przedłużenie przeżycia. Jediną terapią, która potencjalnie może przyczynić się do wyleczenia chorego jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. *allogenic hematopoietic stem-cell transplantation*). Zabieg ten jednak wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, a śmiertelność okołoprzeszczepowa wynosi 27–48%, w związku z czym rekomendowany jest jedynie wybranym pacjentom [47, 49, 50]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, pacjenci objawowi, niekwalifikujący się do allo-HSCT, mogą otrzymać leczenie objawowe, poprawiające jakość życia. W tym celu stosuje się leczenie cytoredukcyjne, w tym hydroksymocznik, inhibitory JAK (ruksolitynib, fedratynib, pakrytynib, momelotynib) oraz interferon alfa. Do czasu pojawienia się na rynku inhibitorów JAK leczenie pierwszego rzutu stanowił hydroksymocznik oraz peginterferon [50]. Przełomem w leczeniu mielofibrozy okazała się rejestracja inhibitorów JAK – w 2012 r. RUX, a później w 2021 r. FED, które pozwalały na redukcję objętości śledziony oraz zmniejszenie TSS, jednak ich stosowanie wiązało się ryzykiem wystąpienia anemii. W 2023 r. EMA zarejestrowała nowy inhibitor JAK – MMB. Jest to pierwszy lek, który wykazując podobny wpływ do FED i RUX na objętość śledziony oraz TSS, jednocześnie nie powoduje anemii, a nawet zwiększa niezależność pacjentów od transfuzji krwinek czerwonych.

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa MMB podawanego doustnie w dawce 200 mg raz dziennie w leczeniu pacjentów z mielofibrozą pierwotną lub wtórną wcześniej nieleczonych inhibitorami JAK lub leczonych uprzednio ruksolitynibem. Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną wcześniej analizę problemu decyzyjnego, która wykazała, że w docelowej populacji komparatorami będą RUX i FED (w populacji JAK-naive) oraz FED (w populacji JAK-exp).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż terapia z wykorzystaniem MMB należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności w leczeniu pacjentów z mielofibrozą. Istotny wpływ leczenia MMB zaobserwować można szczególnie w przypadku anemii. Wyniki odnalezionych badań wskazują bowiem na istotny wzrost liczby pacjentów niezależnych od transfuzji oraz powiązany z tym spadek liczby pacjentów zależnych od transfuzji. Efekt ten jest istotnie lepszy w przypadku pacjentów stosujących MMB w porównaniu do RUX (w populacji JAK-naive) oraz do BAT (w populacji JAK-exp). Dodatkowo, wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na istotnie niższe ryzyko wystąpienia anemii ogółem i anemii ≥ 3 stopnia wśród pacjentów przyjmujących MMB w porównaniu do komparatorów w populacji JAK-naive i JAK-exp.

Analiza skuteczności potwierdziła porównywalny do RUX, wpływ MMB na redukcję objętości śledziony u pacjentów wcześniej nieleczonych (SIMPLIFY-1). Nie potwierdzono natomiast hipotezy non-inferiority w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS. Jednym z możliwych wyjaśnień jest to, że MMB i RUX różnią się pod względem hamowania cytokin pośredniczących w objawach związanych z chorobą. Obydwa leki zmniejszały poziom cytokin zapalnych, ale ani wyjściowy poziom cytokin, ani stopień zmniejszenia cytokin nie były powiązane z odpowiedzią TSS.

W populacji uprzednio nieskutecznie leczonej inhibitorami JAK zastosowanie MMB (w badaniu MOMENTUM) związane było z redukcją objętości śledziony oraz poprawą w zakresie nasilenia objawów choroby w skali TSS, którym towarzyszyło zwiększenie odsetka pacjentów całkowicie niezależnych od transfuzji. Ponadto u pacjentów uprzednio leczonych RUX, zastosowanie MMB związane było z utrzymaniem efektu terapeutycznego wyrażonego redukcją objętości śledziony, przy jednoczesnej redukcji nasilenia objawów choroby oraz korzystnym wpływem na poziom hemoglobiny. Potwierdzają to zarówno wyniki badania SIMPLIFY-2, jak również wyniki fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1, w ramach której spośród 92 pacjentów zależnych od transfuzji po terapii RUX, niespełna połowa uzyskała niezależność od transfuzji po zastosowaniu MMB.

Wyniki analizy porównawczej MMB z FED wskazują, iż obie interwencje są skuteczne w zakresie redukcji objętości śledziony oraz objawów choroby, natomiast MMB cechował się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, w tym mniejszym ryzykiem anemii, anemii stopnia ≥ 3 , biegunki i nudności.

Odnaleziono przegląd systematyczny, w którym w ramach metaanalizy sieciowej porównano MMB, FED, RUX oraz pakrytynib. Wyniki metaanalizy wskazują na podobną skuteczność MMB, FED oraz RUX w przypadku zmniejszenia objętości śledziony. Autorzy przeglądu zaznaczają jednak, iż zarówno analiza pierwotna, jak i analiza wrażliwości wykazały, że u pacjentów leczonych MMB istotnie niższe było ryzyko wystąpienia anemii 3./4. stopnia w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi inhibitorami JAK, a także w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [40]. Wpływ MMB na anemię można wyjaśnić jego zdolnością do zmniejszania wytwarzania hepcydyny. Wyniki badań na zwierzętach i badań 2 fazy wskazują, iż MMB jest negatywnym regulatorem hepcydyny w wątrobie poprzez swój hamujący wpływ na szlak ACVR1, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia uwalniania żelaza z sekwestrowanych zapasów komórkowych, wzmagając erytropoezę [51, 52]. Odnaleziono przegląd systematyczny, w którym w ramach metaanalizy sieciowej porównano MMB, FED, RUX oraz pakrytynib. Wyniki metaanalizy wskazują na podobną skuteczność MMB, FED oraz RUX w przypadku zmniejszenia objętości śledziony. Autorzy przeglądu zaznaczają jednak, iż zarówno analiza pierwotna, jak i analiza wrażliwości wykazały, że u pacjentów leczonych MMB istotnie niższe było ryzyko wystąpienia anemii 3./4. stopnia w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi inhibitorami JAK, a także w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo [40]. Wpływ MMB na anemię można wyjaśnić jego zdolnością do zmniejszania wytwarzania hepcydyny. Wyniki badań na zwierzętach i badań 2 fazy wskazują, iż MMB jest negatywnym regulatorem hepcydyny w wątrobie poprzez swój hamujący wpływ na szlak ACVR1, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia uwalniania żelaza z sekwestrowanych zapasów komórkowych, wzmagając erytropoezę [51, 52].

Wyniki fazy przedłużonej badań SIMPLIFY wskazują natomiast, iż wyjściowa niezależność od transfuzji wiązała się z poprawą przeżycia pacjentów. Osiągnięcie niezależności od transfuzji krwinek czerwonych po 24 tygodniach terapii MMB była powiązana z poprawą OS zarówno w analizach jednoczynnikowych jak i wieloczynnikowych. Wyniki te podkreślają znaczenie osiągnięcia lub utrzymania niezależności od transfuzji w przypadku pacjentów z mielofibrozą, potwierdzając znaczenie kliniczne proerytropoetycznego mechanizmu działania MMB [7].

Kluczową zaletą leczenia MMB w porównaniu z innymi inhibitorami JAK, takimi jak RUX, jest możliwość utrzymania wyższych dawek MMB ze względu na zmniejszone działanie mielosupresyjne [53, 54]. Analiza badań SIMPLIFY wskazuje, iż terapię MMB w pełnej dawce 200 mg QD kontynuowało około 85% pacjentów, natomiast w przypadku RUX – tylko u niespełna 60% utrzymano stosowanie pełnej dawki terapii. Co więcej, w badaniu SIMPLIFY-1 obserwowano postępujące zmniejszanie dawki RUX, do tego stopnia, że pod koniec fazy randomizowanej badania tylko 37% pacjentów otrzymywało pełną dawkę leku. Dla porównania, w tym samym badaniu, 89% pacjentów w grupie MMB ukończyło fazę RCT otrzymując pełną dawkę [53]. Kluczową zaletą leczenia MMB w porównaniu z innymi inhibitorami JAK, takimi jak RUX, jest możliwość utrzymania wyższych dawek MMB ze względu na zmniejszone działanie mielosupresyjne [53, 54]. Analiza badań SIMPLIFY wskazuje, iż terapię MMB w pełnej dawce 200 mg QD kontynuowało około 85% pacjentów, natomiast w przypadku RUX – tylko u niespełna 60% utrzymano stosowanie pełnej dawki terapii. Co więcej, w badaniu SIMPLIFY-1 obserwowano postępujące zmniejszanie dawki RUX, do tego stopnia, że pod koniec fazy randomizowanej badania tylko 37% pacjentów otrzymywało pełną dawkę leku. Dla porównania, w tym samym badaniu, 89% pacjentów w grupie MMB ukończyło fazę RCT otrzymując pełną dawkę [53].

Podsumowując, terapia MMB jest nie mniej skuteczna od RUX oraz FED w przypadku głównych punktów końcowych dotyczących zmniejszenia objętości śledziony oraz redukcji objawów choroby, jednocześnie wykazuje korzystniejszy wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia anemii oraz konieczności transfuzji krwinek czerwonych. Obecne leczenie MF jest ograniczone przez działanie mielosupresyjne zatwierdzonych inhibitorów JAK. Dzięki odrębnemu mechanizmowi działania MMB może złagodzić anemię, a także zapewnić korzyści w zakresie objawów i śledziony, ostatecznie zaspokajając istotną niezaspokojoną potrzebę. Biorąc pod uwagę szeroki zakres fenotypów MF oraz różne potrzeby terapeutyczne poszczególnych pacjentów, wprowadzenie nowego produktu do refundacji spowoduje zwiększenie liczby opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów.

13. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (23.11.2021).
2. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0* (updated July 2019). Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
3. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
4. Mesa RA, Kiladjan J-J, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, McLornan D, Shimoda K, Winton EF, Deng W, Dubowy RL, Maltzman JD, Cervantes F, Gotlib J. (2017) SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *JCO* 35(34):3844–3850.
5. Sierra Oncology LLC - a GSK company. (2023) A phase 3, randomized, double-blind active-controlled study evaluating momelotinib vs. Ruxolitinib in subjects with primary myelofibrosis (PMF) or post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF). Clinical trial registration, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01969838) Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01969838> (1.1.2023).
6. Kiladjan JJ, Platzbecker U, Mayer J, Illes A, Prejzner W, Woźny T, Tzvetkov N, Vannucchi AM, Kirgner I, Nagy Z, Grosicki S, Derolf A, Lazaroiu MC, Yoon S, Goh YT, i in. (2021) Improved transfusion independence rates for momelotinib versus ruxolitinib in anemic JAKi naïve myelofibrosis patients independent of baseline platelet or transfusion status. *Journal of Clinical Oncology* 39(15):e19039.
7. Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, Cervantes F, Devos T, Hus M, Kiladjan J-J, Lech-Maranda E, McLornan D, Vannucchi AM, Platzbecker U, Huang M, i in. (2022) Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 36(9):2261–2268.
8. Mesa RA, Hudgens S, Floden L, Harrison CN, Palmer J, Gupta V, McLornan DP, McMullin MF, Kiladjan J-J, Foltz L, Platzbecker U, Fox ML, Mead AJ, Ross DM, Oh ST, i in. (2023) Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. *Cancer Med* 12(9):10612–10624.
9. Mesa R, Verstovsek S, Platzbecker U, Gupta V, Lavie D, Giraldo P, Recher C, Kiladjan J-J, Oh ST, Gerds AT, Devos T, Passamonti F, Vannucchi AM, Egyed M, Lech-Maranda E, i in. (2023) Clinical outcomes of patients with myelofibrosis after immediate transition to momelotinib from ruxolitinib. *Haematologica* 109(2):676–681.
10. Sierra Oncology. (2021) Clinical Study Report GS-US-352-0101 [Dane poufne].
11. GlaxoSmithKline. (2023) Value Evidence Dossier for: momelotinib in myelofibrosis [Materiały otrzymane od klienta].
12. Kiladjan J-J, Vannucchi AM, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Egyed M, Platzbecker U, Mayer J, Grosicki S, Illés Á, Woźny T, Oh ST, McLornan D, Kirgner I, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: post hoc analysis from three randomized phase 3 trials. *HemaSphere* 7(11):e963.
13. Gupta V, Oh S, Devos T, Dubruille V, Catalano J, Somerville TCP, Platzbecker U, Giraldo P, Kosugi H, Sacha T, Mayer J, Illes A, Ellis C, Wang Z, Gonzalez Carreras FJ, i in. (2024) Momelotinib vs. ruxolitinib in myelofibrosis patient subgroups by baseline hemoglobin levels in the SIMPLIFY-1 trial. *Leukemia & Lymphoma* 65(7):965–977.
14. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Gupta V, Gerds AT, Perkins A, Goh YT, Fox ML, McLornan D, Palmer J, Foltz L, Vannucchi A, Koschmieder S, Passamonti F, Lee S-E, i in. (2024) Longitudinal Assessment of Transfusion Intensity in Patients With JAK Inhibitor-Naïve or -Experienced Myelofibrosis Treated With Momelotinib. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*.
15. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, Masszi T, Mishchenko E, Jourdan E, Vannucchi AM, Drummond MW, Jurgutis M, Kuliczowski K, Gheorghita E, Passamonti F, i in. (2015) Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 1(5):643–651.

16. Sanofi. (2015) A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-arm study of SAR302503 in patients with intermediate-2 or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis with splenomegaly. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01437787> (1.1.2023).
17. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D, Passamonti F, Winton EF, Dong H, Kawashima J, Maltzman JD, Kiladjian J-J, Verstovsek S. (2018) Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 5(2):e73–e81.
18. Sierra Oncology LLC - a GSK company. (2023) A phase 3, randomized study to evaluate the efficacy of momelotinib versus best available therapy in anemic or thrombocytopenic subjects with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis who were treated with ruxolitinib. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02101268> (1.1.2023).
19. Sierra Oncology. (2021) Clinical Study Report GS-US-352-1214 [Dane poufne].
20. Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, Passamonti F, Gerds AT, Hernandez-Boluda JC, Yacoub A, Sirhan S, Ellis C, Patel B, Strouse B, Platzbecker U. (2024) Momelotinib versus continued ruxolitinib or best available therapy in JAK inhibitor-experienced patients with myelofibrosis and anemia: subgroup analysis of SIMPLIFY-2. *Adv Ther* 41(9):3722–3735.
21. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, Grosicki S, Iurlo A, Goh YT, Lazarou MC, Egyed M, Fox ML, McLornan D, Perkins A, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet* 401(10373):269–280.
22. Sierra Oncology LLC - a GSK company. (2023) A randomized, double-blind, phase 3 study to evaluate the activity of momelotinib (MMB) versus danazol (DAN) in symptomatic, anemic subjects with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera (PV) myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia (ET) myelofibrosis who were previously treated with JAK inhibitor therapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04173494> (1.1.2023).
23. Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM, Al-Ali HK, Lavie D, Kuykendall AT, Grosicki S, Iurlo A, Goh YT, Lazarou MC, Egyed M, Fox ML, McLornan D, Perkins A, Yoon S-S, i in. (2023) Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology* 10(9):e735–e746.
24. Rinaldi C, Mesa R, Harrison C, Palmer J, Gupta V, McLornan D, McMullin M, Kiladjian J, Foltz L, Platzbecker U, Fox M, Mead A, Ross D, Oh S, Perkins A, i in. (2023) Impact of momelotinib on patient-reported quality of life for patients with myelofibrosis from MOMENTUM. *British Journal of Haematology* 201(S1):82–83.
25. Mesa RA, Harrison C, Palmer JM, Gupta V, McLornan DP, McMullin MF, Kiladjian J-J, Foltz L, Platzbecker U, Fox ML, Mead AJ, Ross DM, Oh ST, Perkins AC, Leahy MF, i in. (2023) Patient-reported outcomes and quality of life in anemic and symptomatic patients with myelofibrosis: results from the MOMENTUM study. *HemaSphere* 7(11):e966.
26. Gupta V, Harrison C, Gorsh B, Patel B, Wang Z, Purser M, Ellis C, Strouse B, Patnaik D, Kawashima J, Mesa R. (2024) MPN-086 Time-Dependent Transfusion Status as an Independent Predictor of Overall Survival: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Trials. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 24:S410.
27. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, Palandri F, Benevolo G, Vannucchi AM, Mediavilla C, Iurlo A, Kim I, Rose S, Brown P, Hernandez C, i in. (2024) Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 11(10):e729–e740.
28. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, Palandri F, Benevolo G, Vannucchi AM, Mediavilla C, Iurlo A, Kim I, Brown P, Hernandez C, Rose S, i in. (2023) Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: results from the phase 3 randomized FREEDOM2 study. *Blood* 142:3204.
29. Gupta V, Yacoub A, Mesa RA, Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Deeg H-J, Fazal S, Foltz L, Mattison RJ, Miller CB, Parameswaran V, Brown P, Hernandez C, Wang J, i in. (2024) Safety and efficacy of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: primary analysis of FREEDOM trial. *Leukemia & Lymphoma* 65(9):1314–1324.
30. Celgene. (2023) A trial of fedratinib in subjects with DIPSS, intermediate or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis and previously treated with ruxolitinib (FREEDOM). ClinicalTrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03755518?intr=fedratinib&rank=6&tab=results> (27.9.2024).
31. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Tiu RV, Zachee P, Jourdan E, Winton E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Lager J, Shun Z, i in. (2017) Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 4(7):e317–e324.

32. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Rose S, Shen J, Berry T, Brownstein C, i in. (2020) Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol* 95(6):594–603.
33. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Jourdan E, Silver RT, Schouten HC, Passamonti F, Zweegman S, Talpaz M, Verstovsek S, Tang D, Abraham P, Lord-Bessen J, Rose S, i in. (2021) Fedratinib improves myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: patient-reported outcomes from the phase II JAKARTA2 trial. *Hemasphere* 5(5):e562.
34. Sanofi. (2016) A phase II, multicenter, open label, single arm study of SAR302503 in subjects previously treated with ruxolitinib and with a current diagnosis of intermediate or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01523171> (1.1.2023).
35. Jilg S, Schwaab J, Sockel K, Crodel CC, Brueckl V, Stegelmann F, Jentzsch M, Sasca D, Moyses M, Fuhrmann S, Gundel D, Caduc M, Teichmann LL, Heidel F, Al-Ali HK, i in. (2024) MoReLife – real-life data support the potential of momelotinib as a safe and effective treatment option for cytopenic myelofibrosis patients. *Ann Hematol* 103:4065–4077.
36. Platzbecker U, Palandri F, Masarova L, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Sajeev G, Gorsh B, Simpson R, Cho S, Wang Z, Ellis C, Conlon S, Signorovitch J. (2023) Indirect treatment comparison of momelotinib (MMB) vs fedratinib (FED) safety in patients (pts) with Myelo ibrosis (MF). *Oncol Res Treat* 46(S5):277–278.
37. Palandri F, Masarova L, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Sajeev G, Gorsh B, Simpson R, Cho S, Wang Z, Ellis C, Conlon S, Signorovitch J. (2023) P1062: indirect treatment comparison of momelotinib vs fedratinib safety in patients with myelofibrosis. *Hemasphere* 7(Suppl):e303449c.
38. Masarova L, Verstovsek S, Palandri F, Mesa RA, Harrison C, Sajeev G, Gorsh B, Simpson R, Cho SK, Wang Z, Ellis CE, Conlon S, Signorovitch J. (2023) Indirect treatment comparison (ITC) of momelotinib (MMB) vs fedratinib (FED) safety in patients (pts) with myelofibrosis (MF). *JCO* 41(16_suppl):7065–7065.
39. Palandri F, Slaff S, Chevli M, Tyas E, Thornton I, Zissler D, Yucel A, Jones S. (2024) P1051: fedratinib in patients with myelofibrosis exposed to ruxolitinib: an indirect treatment comparison with momelotinib and pacritinib. *EHA Library* 419138:P1051.
40. Sureau L, Orvain C, Ianotto J-C, Ugo V, Kiladjian J-J, Luque Paz D, Riou J. (2021) Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J* 11(7):135.
41. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L, Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov. Disord.* 19(9):1020–1028.
42. EPAR Inrebic. EMA Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inrebic> (11.9.2023).
43. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (3.2.2025).
44. Patkowska E. Mielofibroza. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/mielofibroza> (24.8.2023).
45. Góra-Tybor J. (2020) Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Pierwotna mielofibroza. PTOK Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_1.5.Pierwotna_mielofibroza_200520.pdf (11.8.2023).
46. Tefferi A. (2000) Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *New England Journal of Medicine* 342(17):1255–1265.
47. Mielofibroza pierwotna [w:] Szczeklik A., Gajewski P.; *Interna Szczeklika 2022-2023* Kraków 2022.
48. Prochorec-Sobieszek M, Góra-Tybor J. (2023) Pierwotna mielofibroza – praktyczne wytyczne. *Pol J Pathol* 2021(1):1–26.
49. PKPO. (2016) Mielofibroza. Kluczowe aspekty choroby w polskim systemie ochrony zdrowia. Dostęp: <https://www.pkpo.pl/userfiles/file/RaportMielofibroza2016PKPO.pdf> (24.8.2023).
50. Tefferi A. (2024) Myelofibrosis (MF): Management of primary MF and secondary MF. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis> (28.1.2024).
51. Asshoff M, Petzer V, Warr MR, Haschka D, Tymoszuk P, Demetz E, Seifert M, Posch W, Nairz M, Maciejewski P, Fowles P, Burns CJ, Smith G, Wagner K-U, Weiss G, i in. (2017) Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Blood* 129(13):1823–1830.
52. Oh ST, Talpaz M, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Mesa R, Miller CB, Rivera CE, Fleischman AG, Goel S, Heaney ML, O'Connell C, Arcasoy MO, Zhang Y, Kawashima J, i in. (2020) ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. *Blood Adv* 4(18):4282–4291.

53. Gupta V, Egyed M, Hus M, Kirgner I, Lech-Maranda E, Mayer J, Mead A, McLornan D, Nagy Z, Oh S, Platzbecker U, Ross D, Trelinski J, Verstovsek S, Xicoy B, i in. (2020) MPN-148: momelotinib dose-intensity is maintained in JAK inhibitor-naïve and previously JAK inhibitor-treated intermediate-/high-risk myelofibrosis patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 20:S330.
54. Zhang X, Shang L, Fan G, Gu X, Xu J, Wang Y, Huang L, Cao B. (2022) The efficacy and safety of janus kinase inhibitors for patients with COVID-19: a living systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 8:800492.

14. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	13
Tabela 2.	Lista badań włączonych do analizy klinicznej.....	24
Tabela 3.	Skrócona charakterystyka badań dla MMB	30
Tabela 4.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane (RoB2) badań RCT dotyczących MMB włączonych do analizy klinicznej.....	31
Tabela 5.	Skrócona charakterystyka badań dla FED	35
Tabela 6.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2) dla FED	36
Tabela 7.	Zmniejszenie objętości śledziona w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [4].....	39
Tabela 8.	Zmniejszenie objętości śledziona w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [12, 13]	39
Tabela 9.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [4].....	40
Tabela 10.	Średnia zmiana nasilenia objawów choroby mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [8].....	41
Tabela 11.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [12, 13].....	41
Tabela 12.	Niezależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [4, 14].....	42
Tabela 13.	Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [4, 10, 14]	42
Tabela 14.	Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [6, 12, 13]	43
Tabela 15.	Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [7].....	44
Tabela 16.	Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [7]	44
Tabela 17.	Analiza jednoczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych na początku fazy przedłużonej w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [7].....	44
Tabela 18.	Analiza wieloczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych na początku fazy przedłużonej w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [7].....	45
Tabela 19.	Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [7].....	46
Tabela 20.	Wskaźnik przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [7].....	46
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [13].....	47
Tabela 22.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 – analiza w podgrupach [13].....	47
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naïve w badaniu SIMPLIFY-1 [4].....	48
Tabela 24.	Niezależność od transfuzji po zmianie terapii z RUX na MMB w populacji JAK-naïve w fazie przedłużonej badania SIMPLIFY-1 [9].....	50
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-1 w populacji JAK-naïve [9].....	50
Tabela 26.	Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia objętości śledziona dla MMB i FED w populacji JAK-naïve [4, 15].....	51

Tabela 27.	Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia nasilenia objawów ocenianych na podstawie kwestionariusza TSS dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15].....	51
Tabela 28.	Zestawienie wyników dotyczących transfuzji krwinek czerwonych dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15].....	52
Tabela 29.	Zestawienie wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa dla MMB i FED w populacji JAK-naive [4, 15].....	52
Tabela 30.	Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17].....	55
Tabela 31.	Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach [11, 12, 20].....	55
Tabela 32.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17].....	56
Tabela 33.	Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [8].....	56
Tabela 34.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach [11, 12, 20].....	56
Tabela 35.	Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [14, 17].....	57
Tabela 36.	Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [14, 17, 19].....	57
Tabela 37.	Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupach [11, 12, 20].....	58
Tabela 38.	Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7].....	58
Tabela 39.	Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7].....	59
Tabela 40.	Analiza jednoczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych w fazie przedłużonej w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7].....	59
Tabela 41.	Analiza wieloczynnikowa przeżycia całkowitego w zależności od charakterystyk wyjściowych w fazie przedłużonej w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7].....	60
Tabela 42.	Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7].....	60
Tabela 43.	Wskaźnik przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [7].....	61
Tabela 44.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17].....	62
Tabela 45.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 [17].....	62
Tabela 46.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) dla porównania MMB vs BAT w populacji JAK-exp w badaniu SIMPLIFY-2 – analiza w podgrupie pacjentów z anemią oraz pacjentów zależnych od transfuzji [20].....	63
Tabela 47.	Wyniki analizy bezpieczeństwa fazy przedłużonej badania SIMPLIFY-2 w populacji JAK-exp [7].....	64
Tabela 48.	Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21].....	64
Tabela 49.	Zmniejszenie objętości śledziony w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM – analiza w podgrupach [12].....	65
Tabela 50.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21].....	65
Tabela 51.	Zmniejszenie nasilenia objawów choroby na podstawie zmodyfikowanego dzienniczka TSS w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM – analiza w podgrupach [12].....	65
Tabela 52.	Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21, 22, 25].....	66
Tabela 53.	Poprawa objawów związanych z chorobą mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [24, 25].....	66

Tabela 54.	Średnia zmiana nasilenia objawów choroby mierzona za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [22, 25].....	67
Tabela 55.	Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [14, 21, 22].....	68
Tabela 56.	Zmiana nasilenia transfuzji krwinek czerwonych względem wartości wyjściowych w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [14].....	68
Tabela 57.	Niezależność od transfuzji w 24 tyg. badania dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM – analiza w podgrupach [12, 21].....	69
Tabela 58.	Analiza przeżycia całkowitego (OS) dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21, 23].....	69
Tabela 59.	Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21].....	70
Tabela 60.	Analiza przeżycia całkowitego metodą wstecznej selekcji zmiennych w zależności od statusu transfuzji krwinek czerwonych w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [26].....	70
Tabela 61.	Analiza przeżycia wolnego od białaczki (LFS) w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21, 23].....	71
Tabela 62.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp na w badaniu MOMENTUM [21].....	71
Tabela 63.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [21].....	71
Tabela 64.	Wyniki skuteczności MMB w fazie przedłużonej badania MOMENTUM w populacji JAK-exp [23].....	73
Tabela 65.	Wyniki profilu bezpieczeństwa MMB w całym okresie badania MOMENTUM w populacji JAK-exp [23].....	73
Tabela 66.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) szczegółowe w fazie przedłużonej badania MOMENTUM w populacji JAK-exp [23].....	74
Tabela 67.	Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia objętości śledziony dla MMB i FED w populacji JAK-exp [4, 21, 27, 29, 31, 33].....	75
Tabela 68.	Zestawienie wyników dotyczących zmniejszenia nasilenia objawów ocenianej na podstawie kwestionariusza TSS dla MMB i FED w populacji JAK-exp [4, 21, 27, 29, 31, 33].....	76
Tabela 69.	Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MF SAF TSS oraz poprawa objawów związanych z chorobą oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 – zestawienie wyników dla MMB i FED w populacji JAK-exp [8, 22, 24, 33].....	77
Tabela 70.	Poprawa objawów związanych z chorobą mierzona za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz PROMIS dla porównania MMB vs DAN w populacji JAK-exp w badaniu MOMENTUM [24, 25].....	77
Tabela 71.	Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa dla MMB i FED w populacji JAK-exp [4, 21, 28–30, 32].....	78
Tabela 72.	Zmniejszenie objętości śledziony w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife [35].....	80
Tabela 73.	Zmniejszenie nasilenia objawów w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife [35].....	81
Tabela 74.	Zależność od transfuzji krwinek czerwonych w 16 tyg. terapii MMB w badaniu MoReLife - analiza w grupie pacjentów zależnych od transfuzji na początku badania (n=38) [35].....	81
Tabela 75.	Zdarzenia niepożądane (TEAE) raportowane dla MMB stosowanego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w badaniu MoReLife [35].....	82
Tabela 76.	Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianych interwencji raportowanych przez WHO (stan na 04.10.2024) [43].....	84
Tabela 77.	Skrócona charakterystyka włączonych opracowań wtórnych.....	86
Tabela 78.	Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania MMB vs RUX w populacji JAK-naive (badanie SIMPLIFY-1).....	88
Tabela 79.	Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności dla porównania MMB vs FED w populacji JAK-naive (zestawienie wyników).....	90
Tabela 80.	Podsumowanie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności dla porównania MMB vs FED w populacji JAK-exp (zestawienie wyników).....	91
Tabela 81.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka.....	105
Tabela 82.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	106

Tabela 83. Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej	107
Tabela 84. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	107
Tabela 85 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed).....	109
Tabela 86 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane	109
Tabela 87 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase	109
Tabela 88. Strategia wyszukiwania zastosowana w dodatkowych źródłach danych	110
Tabela 89 Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	111
Tabela 90. Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – doszukanie aktualizacyjne.....	119
Tabela 91. Publikacje dodane do bazy Embase po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.....	120
Tabela 92 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SIMPLIFY-1 na podstawie Cochrane Handbook.....	145
Tabela 93 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SIMPLIFY-2 na podstawie Cochrane Handbook.....	148
Tabela 94 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MOMENTUM na podstawie Cochrane Handbook.....	150
Tabela 95 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania JAKARTA na podstawie Cochrane Handbook.....	153
Tabela 96 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FREEDOM-2 na podstawie Cochrane Handbook.....	155
Tabela 97 Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	158
Tabela 98. Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	160
Tabela 99 Definicje punktów końcowych.....	161
Tabela 100. Badania kliniczne w toku	163
Tabela 101. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	165
Tabela 102. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	169
Tabela 103. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	169
Tabela 104. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II	172
Tabela 105. Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA	177
Tabela 106. Lista publikacji wskazanych w piśmie nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczącym minimalnych wymagań dla analiz HTA.....	178

Aneks A. Analiza homogeniczności badań

A.1. Metodyka

Tabela 81.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka

Akronim	Porównanie	Metodyka	Komparator, % ^a	Okres wymywania (washout)	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
MMB vs BAT										
SIMPLIFY-2	MMB vs BAT	RCT, faza III, W, OL	RUX (89) hydroksymocznik (23) kortykosteroidy (12)	brak	Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie śledziona o \geq 35% w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK	<i>superiority</i>	ITT	24 tyg. ^b	33,7% vs 23,1%	Pewne zastrzeżenia
FED vs BAT										
FREEDOM-2	FED 400mg vs BAT	RCT, faza III, W, OL	RUX (78) transfuzja RBC (28) hydroksymocznik (19)	14-dniowy okres wymywania RUX	Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie śledziona o \geq 35% w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK	<i>superiority</i>	ITT	24 tyg. ^c	67,9% vs 58,2%	Pewne zastrzeżenia

a) wymieniono 3 najczęściej stosowane terapie; b) Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania; c) Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED 400mg w ramach przedłużenia badania.

A.2. Populacja

Tabela 82.

Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Wiek w latach [średnia (SD)]	BMI, średnia (SD)	TSS, średnia (SD)	Wyniki badań, średnia (SD)		Objętość śledziona, mediana [zakres]	Grupa ryzyka, %		
						Hb [g/dl]	PLT [$\times 10^3/\mu\text{l}$]		pośrednie-1	pośrednie-2	wysokie
MMB vs BAT											
SIMPLIFY-2	MMB vs BAT	104 vs 52	66,4 (8,1) vs 69,4 (7,4)	26,7 (4,8) vs 26,2 (3,8)	18,5 (13) vs 20,5 (16)	9,4 (1,9) vs 9,5 (1,6)	170,8 (148,0) vs 126,5 (95,9)	2202 (241-7433) vs 2063 (458-5299)	22 vs 31	60 vs 54	18 vs 15
FED vs BAT											
FREEDOM-2	FED 400mg vs BAT	134 vs 67	68,7 (8,8) vs 67,6 (8,2)	bd	27 (17-40) vs 31 (16-43) ^a	bd	124 (85-215) vs 117 (80-162) ^a	2622 (1892-3838) vs 2693 (1564-3760) ^a	0 vs 0	76 vs 76	22 vs 24

a) mediana (IQR)

A.3. Punkty końcowe

Tabela 83.
Ocena homogeniczności w zakresie punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy klinicznej

Punkty końcowe	MMB	FED
	SIMPLIFY-2	FREEDOM-2
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ względem wartości początkowej	✓ (24)	✓ (24)
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	✓ (24) ^a	✓ (24) ^b
Średnia zmiana nasilenia objawów mierzona za pomocą kwestionariusza MPN-SAF TSS	✓ (24)	–
Niezależność od transfuzji	✓ (24)	–
Zależność od transfuzji	✓ (24)	–
Niezależność od transfuzji przez cały okres trwania badania	✓ (24)	–
Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych [j./mieś]	✓ (24)	–
Przeżycie całkowite	–	–
Przeżycie wolne od białaczki	–	–
TEAE ogółem	✓ (24)	✓ (24)
TEAE związane z leczeniem	✓ (24)	✓ (24)
TESAE ogółem	✓ (24)	✓ (24)
Zgon	✓ (24)	✓ (24)
TEAE prowadzące do przerwania terapii	✓ (24)	✓ (24)
TEAE prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	✓ (24)	✓ (24)
Anemia	✓ (24)	–
Trombocytopenia	✓ (24)	–
Neuropatia obwodowa	✓ (24)	–
Transformacja w ostrą białaczkę szpikową	✓ (24)	–

Kolorem zielonym oznaczono punkty końcowe, dla których możliwe jest przeprowadzenie porównania pośredniego na sposób ilościowy.

✓ - oceniany punkt końcowy. W nawiasie podano okres raportowania danych w tygodniach

a) zgodnie z MPN-SAF, b) zgodnie z MFSAF

A.4. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

Tabela 84.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Punkty końcowe	SIMPLIFY-2	FREEDOM -2
	N= 52, OI = 24 tyg.	N= 67, OI = 24 tyg.
Redukcja objętości śledziona o $\geq 35\%$ względem wartości początkowej	3 (5,8)	4 (6,0)

Punkty końcowe	SIMPLIFY-2	FREEDOM -2
	N= 52, OI = 24 tyg.	N= 67, OI = 24 tyg.
Zmniejszenie wartości TSS o $\geq 50\%$	3 (5,9) ^a	11 (17,0) ^b
TEAE ogółem	46 (88,5)	65 (97,0)
TEAE związane z leczeniem	46 (88,5)	23 (34,3)
TESAE ogółem	12 (23,1)	16 (23,9)
Zgon	5 (9,6)	1 (1,5)
TEAE prowadzące do przerwania terapii	1 (1,9)	4 (6,0)
TEAE prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania leczenia	9 (17,3)	11 (16,4)

a) do analizy włączono 51 pacjentów

b) do analizy włączono 65 pacjentów

Aneks B. Wyniki wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 85
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	momelotinib or CYT-387 or CYT-11387 or GS-0387	180
#2	"myelofibroses" OR "myelofibrosis" OR "marrow fibrosis" OR "marrow fibroses" OR "post-PV" OR "post-ET" OR "metaplasia" OR "osteomyelofibrosis" OR "myelosclerosis" OR osteomyelofibros* OR myelofibros* OR myeloscleros* OR myelos*	46 376
#3	"fedratinib" OR "TG101348" OR "SAR302503" OR "sar 302503" OR "sar 302503a" OR "sar302503a" OR "tg 101348" OR "Inrebic" OR "Inrebiq"	285
#4	"ruxolitinib" OR "INCB-018424" OR "INCB018424" OR "INCA24" OR "inc 424" OR "inc424" OR "incb 018424" OR "incb 18424" OR "incb 424" OR "incb18424" OR "incb424" OR "Jakavi" OR "Jakafi"	3 054
#5	#3 OR #4	3 193
#6	#2 AND #5	1 095
#7	#1 OR #6	1 195
Data ostatniego przeszukania: 18.06.2024 r.		

Aktualizacja przeszukania: 04.10.2024 r.

Tabela 86
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	momelotinib or CYT-387 or CYT-11387 or GS-0387	103
#2	"myelofibroses" OR "myelofibrosis" OR "marrow fibrosis" OR "marrow fibroses" OR "post-PV" OR "post-ET" OR "metaplasia" OR "osteomyelofibrosis" OR "myelosclerosis" OR osteomyelofibros* OR myelofibros* OR myeloscleros* OR myelos*	3 753
#3	"fedratinib" OR "TG101348" OR "SAR302503" OR "sar 302503" OR "sar 302503a" OR "sar302503a" OR "tg 101348" OR "Inrebic" OR "Inrebiq"	85
#4	"ruxolitinib" OR "INCB-018424" OR "INCB018424" OR "INCA24" OR "inc 424" OR "inc424" OR "incb 018424" OR "incb 18424" OR "incb 424" OR "incb18424" OR "incb424" OR "Jakavi" OR "Jakafi"	845
#5	#3 OR #4	874
#6	#2 AND #5	440
#7	#1 OR #6	470
Data ostatniego przeszukania: 18.06.2024 r.		

Aktualizacja przeszukania: 04.10.2024 r.

Tabela 87
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(momelotinib or CYT-387 or CYT-11387 or GS-0387):ti,ab,kw	325

Lp.	Zapytanie	Wynik
#2	('primary myelofibrosis' OR myelofibroses OR 'myelofibrosis' OR 'marrow fibrosis' OR 'marrow fibroses' OR 'post-PV' OR 'post-ET' OR 'metaplasia' OR 'osteomyelofibrosis' OR 'myelosclerosis' OR osteomyelofibros* OR myelofibros* OR myeloscleros* OR myelos*) :ti,ab,kw	64 960
#3	(fedratinib OR TG101348 OR SAR302503 OR 'sar 302503' OR 'sar 302503a' OR sar302503a OR 'tg 101348' OR Inrebic OR Inrebiq):ti,ab,kw	577
#4	(ruxolitinib OR INCB-018424 OR INCB018424 OR INCA24 OR 'inc 424' OR inc424 OR 'incb 018424' OR 'incb 18424' OR 'incb 424' OR 'incb18424' OR 'incb424' OR Jakavi OR Jakafi):ti,ab,kw	6 683
#5	#3 OR #4	6 899
#6	#2 AND #5	2 813
#7	#1 OR #6	2 953
#8	(#1 OR #6) AND [embase]/lim	2 899
Data ostatniego przeszukania: 18.06.2024 t.		

Aktualizacja przeszukania: 04.10.2024 r.

B.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania zastosowana w dodatkowych źródłach danych

Źródło	Słowa kluczowe	Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych)
FDA (https://www.fda.gov)	momelotinib	1 (0)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	momelotinib	1 (0)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	momelotinib	15 (5)
Google Scholar	momelotinib	60 (0)
Materiały otrzymane od klienta	nd	3 (3)
Data przeszukania: 18.06.2024 Przeszukanie aktualizacyjne: 04.10.2024		

Aneks C. Badania wykluczone z analizy

Tabela 89
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Harrison 2021	Populacja	Analiza łączna badań JAKARTA - populacja mieszana (TE/TN)	HemaSphere. 2021;5:58
2.	Harrison 2021	Populacja	Analiza łączna badań JAKARTA - populacja mieszana (TE/TN)	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S356
3.	Harrison 2023	Populacja	Analiza post-hoc do badań SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM obejmująca populację mieszaną JAKi-naive oraz JAKi-experienced.	British Journal of Haematology. 2023;201:165-166
4.	Harrison 2023	Populacja	Populacja mieszana JAKi-naive i JAKi-experienced	Hemasphere. 2023 Aug; 7(Suppl): e431076c.
5.	Koschmieder 2022	Populacja	Populacja niezgodna z badaną (PV i ET wysokiego ryzyka)	Blood. 2022;140:1790-1793
6.	Koschmieder 2023	Populacja	Populacja niezgodna z badaną (PV i ET wysokiego ryzyka)	Blood. 2023;142:619
7.	Oh 2020	Populacja	Populacja mieszana JAKi-naive i JAKi-experienced	Blood Adv. 2020 Sep 22;4(18):4282-4291.
8.	Verstovsek 2017	Populacja	Populacja niezgodna z badaną	Leuk Res. 2017 Sep;60:11-17.
9.	Verstovsek 2023	Populacja	Populacja mieszana JAKi-naive i JAKi-experienced	Blood Adv. 2023 Jul 25;7(14):3582-3591. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009311.
10.	Verstovsek 2023	Populacja	Populacja mieszana JAKi-naive i JAKi-experienced	Blood Advances. 2023;7:3582-3591
11.	Kuykendall 2017	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Dec;17(12):e45-e53.
12.	Marti-Carvajal 2015	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 10;(4):CD010298.
13.	Mascarenhas 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Oct;22 Suppl 2:S323.
14.	Mascarenhas 2023	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	Future Oncol. 2023 Apr;19(11):763-773..
15.	Tang 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	HemaSphere. 2020;4:959
16.	Tang 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S329
17.	Ewing 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	British Journal of Haematology. 2023;201:86
18.	Garg 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	British Journal of Haematology. 2023;201:164

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
19.	Gerds 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Journal of Clinical Oncology. 2022;40 (16):7061
20.	Gerds 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Oct;22 Suppl 2:S340. doi: 10.1016/S2152-2650(22)01464-1.
21.	Gerds AT 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Blood. 2022;140:1514-1517
22.	Gotlib 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Haematologica. 2017;102:320
23.	Gupta 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Journal of Clinical Oncology. 2015;33 (15):TPS7102
24.	Gupta 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	HemaSphere. 2020;4:510
25.	Gupta 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S330
26.	Gupta V 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY i MOMENTUM	Blood. 2023;142:3188
27.	Gupta V 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY i MOMENTUM	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2023;23:S402-S403
28.	Harrison 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Blood. 2013;122 (21): 661
29.	Harrison 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-2	Journal of Clinical Oncology. 2017;35: 7001
30.	Harrison 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Journal of Clinical Oncology. 2019;37 (15):7057
31.	Harrison 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:S356
32.	Harrison 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Blood. 2019;134 (suppl1): 2207
33.	Harrison 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Blood. 2019;134 (suppl1):4165
34.	Harrison 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Blood. 2019;134 (suuppl1):668
35.	Harrison 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań JAKARTA	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2019;19:S355
36.	Harrison 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	HemaSphere. 2020;4:515-516
37.	Harrison 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S330-S331
38.	Harrison CN 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-2	Blood. 2023;142:3189
39.	Harrison 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-2	Oncology research and treatment. 2024;47:118
40.	Hudgens S 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Value in health. 2024;27:607-613
41.	Kiladjian 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Blood. 2020;136:43-44

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
42.	Kiladjian 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S353-S354
43.	Kiladjian 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań JAKARTA	HemaSphere. 2022;6:1790-1791
44.	Masarova L 2023	Punkty końcowe	Opracowanie kosztowe do badania SIMPLIFY-1	Blood. 2023;142:4571
45.	Masarova L 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY i MOMENTUM	Journal of managed care and specialty pharmacy. 2023;29:S29
46.	McLoman 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	British Journal of Haematology. 2020;189:164
47.	McLoman 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S329-S330
48.	Mesa 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Blood. 2013;122 (21):4061
49.	Mesa 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15):7000
50.	Mesa 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Blood. 2019;134 (suppl1):704
51.	Mesa 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Blood. 2019;134 (suppl1):1663
52.	Mesa 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	HemaSphere. 2020;4:799
53.	Mesa 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych dla badań JAKARTA oraz JAKARTA-2	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S328
54.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Journal of Clinical Oncology. 2021;39 (15):e19040
55.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Journal of Clinical Oncology. 2021;39 (15):7046
56.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	HemaSphere. 2021;5:57
57.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Value in Health. 2021;24:S22
58.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S360
59.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2021;21:S364
60.	Mesa 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Hemasphere. 2021 Apr 29;5(5):e553
61.	Mesa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	British Journal of Haematology. 2022;197:79-80
62.	Mesa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	British Journal of Haematology. 2022;197:78-79
63.	Mesa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Journal of Clinical Oncology. 2022;40 (16):7002
64.	Mesa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Leuk Lymphoma. 2022 Jul;63(7):1718-1722..

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
65.	Mesa 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Oct;22 Suppl 2:S339-S340.
66.	Mesa 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Hemasphere. 2023 Aug; 7(Suppl): e3210233.
67.	Mesa 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Haematologica. 2024 Feb 1;109(2):676-681. doi: 10.3324/haematol.2023.283106.
68.	Mesa R 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Blood. 2022;140:9677-9680
69.	Mesa R 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Blood. 2022;140:3983-3985
70.	Mesa R 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2023;23:S382
71.	Mesa R 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY oraz MOMENTUM	Oncology research and treatment. 2024;47:122
72.	Mesa RA 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Blood. 2023;142:1826
73.	Mesa RA 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY i MOMENTUM	Blood. 2023;142:3182
74.	Oh ST 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Blood. 2022;140:821-823
75.	Oh ST 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	EJHaem. 2024;5 (1):105-116
76.	Pardanani 2012	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Journal of Clinical Oncology. 2012;30:
77.	Pardanani 2013	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Blood. 2013;122 (21): 393
78.	Pardanani 2014	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Blood. 2014;124 (21):3162
79.	Pardanani 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Blood. 2020;136:10-12
80.	Pardanani 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA	Br J Haematol. 2021 Oct;195(2):244-248.
81.	Passamonti 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA 2	HemaSphere. 2020;4:513-514
82.	Platzbecker 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do porównania pośredniego MMB z FED	Oncology Research and Treatment. 2023;46:277-278
83.	Reiter 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania JAKARTA-2	Oncology Research and Treatment. 2019;42:91-92
84.	Reiter 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań JAKARTA	Oncology Research and Treatment. 2021;44:160-161
85.	Tefferi 2015	Punkty końcowe	Punkt końcowy niezgodny z analizowanymi	Blood. 2015;126:4062
86.	Tefferi 2023	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Blood. 2023;142:4555
87.	Tremblay 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań JAKARTA	Blood. 2020;136:16-17

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
88.	Vannucchi 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	HemaSphere. 2022;6:1807-1808
89.	Verstovsek 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	HemaSphere. 2022;6:197-198
90.	Verstovsek 2017	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-2	Haematologica. 2017;102:320-321
91.	Verstovsek 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FREEDOM	Journal of Clinical Oncology. 2019;37 (15):TPS7072
92.	Verstovsek 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY	Blood. 2020;136:51-52
93.	Verstovsek 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Future Oncol. 2021 Apr;17(12):1449-1458.
94.	Verstovsek S 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Blood. 2022;140:9670-9672
95.	Verstovsek S 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Blood. 2022;140:6803-6805
96.	Wadelin 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	British Journal of Haematology. 2023;201:169-170
97.	Winton 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Journal of Clinical Oncology. 2015;33 (15):TPS7101
98.	Abdelrahman 2014	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2014;124 (21):1837
99.	Abdelrahman 2015	Metodyka	Analiza post-hoc do badań nie spełniających kryteriów włączenia do analizy	Leukemia. 2015 Feb;29(2):498-500.
100.	Abdelrahman 2015	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Br J Haematol. 2015 Apr;169(1):77-80.
101.	Cervantes 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Leukemia. 2021 Dec;35(12):3455-3465
102.	Cervantes 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Leukemia. 2021 Dec;35(12):3626
103.	Gangat 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Blood. 2022;140:3945-3946
104.	Gangat 2023	Metodyka	Analiza post-hoc do badań nie spełniających kryteriów włączenia do analizy	Blood Cancer J. 2023 Jan 4;13(1):3. doi: 10.1038/s41408-022-00780-9.
105.	Gangat 2023	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Am J Hematol. 2023 Feb;98(2):282-289.
106.	Griesshammer 2014	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Blood. 2014;124 (21):1859
107.	Guglielmelli 2020	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Blood. 2020;136:4-5
108.	Guglielmelli 2022	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Ther Adv Hematol. 2022 Sep 10;13:20406207221118429.
109.	Gupta 2014	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Haematologica. 2014;99:530-531
110.	Gupta 2017	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Haematologica. 2017 Jan;102(1):94-102.
111.	Gupta 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Leuk Lymphoma. 2021 Apr;62(4):918-926.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
112.	Harrison 2012	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2012;120 (21):177
113.	Koschmieder 2023	Metodyka	Badanie obserwacyjne dla komparatora	Annals of Hematology. 2023;102:3383-3399
114.	Le Coutre 2012	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Journal of Clinical Oncology. 2012;30 (15):TPS6640
115.	NA 2021	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	British Journal of Haematology. 2021;192:1106
116.	Pardanani 2010	Metodyka	Farmakokinetyka	Blood. 2010;116 (21):460
117.	Pardanani 2013	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2013;122 (21): 4047
118.	Pardanani 2013	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2013;122 (21): 108
119.	Pardanani 2015	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Leukemia. 2015 Mar;29(3):741-4.
120.	Pardanani 2015	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood Cancer J. 2015 Aug 7;5(8):e335.
121.	Pardanani 2018	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Leukemia. 2018 Apr;32(4):1035-1038.
122.	Pardanani 2020	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S332-S333
123.	Pardanani 2020	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	HemaSphere. 2020;4:505-506
124.	Talpaz 2022	Metodyka	Badanie jednoramienne dla RUX - dostępne badanie head to head	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 May;22(5):336-346
125.	Te Boekhorst 2014	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2014;124 (21):1841
126.	Tefferi 2016	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2016;128 (22):1123
127.	Tefferi 2018	Metodyka	Analiza post-hoc do badań nie spełniających kryteriów włączenia do analizy	Blood Cancer J. 2018 Mar 7;8(3):29.
128.	Tefferi 2022	Metodyka	Analiza post-hoc do badań nie spełniających kryteriów włączenia do analizy	Am J Hematol. 2022 Dec;97(12):E433-E435.
129.	Vannucchi 2015	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2015;126:2817
130.	Vannucchi 2018	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	HemaSphere. 2018;2:256-257
131.	Verstovsek 2023	Metodyka	Opis przypadków	Ann Hematol. 2023 Apr;102(4):689-698.
132.	Xin 2013	Metodyka	Badanie dotyczące zakresu dawek	Blood. 2013;122 (21):1590
133.	Al-Ali H.K. 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Leukemia Research. 2017;61:S8
134.	Barosi 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Blood Adv. 2022 Apr 12;6(7):2331-2333
135.	Bassiony 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Ther Clin Risk Manag. 2020 Sep 25;16:889-901.
136.	Bose 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Hemasphere. 2020 Jul 21;4(4):e424.
137.	Bose 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Pharmacother. 2023 Jun;24(9):1091-1100

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
138.	Chen 2015	Typ publikacji	Badanie przeprowadzone na ludzkich komórkach	Blood. 2015;126:5203
139.	Chifotides 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	J Hematol Oncol. 2022 Jan 19;15(1):7.
140.	Cioch 2014	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Acta Haematologica Polonica. 2014;45:143-148
141.	Coltro 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Drug Saf. 2021 Feb;20(2):139-154.
142.	Duminuco 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Pharmacother. 2023 Sep-Dec;24(13):1449-1461.
143.	Economides 2019	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Curr Hematol Malig Rep. 2019 Oct;14(5):460-468.
144.	England 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Pharmacother. 2022 Oct;23(15):1677-1686.
145.	Gotlib 2013	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:529-37.
146.	Griesshammer 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Pharmacother. 2017 Dec;18(18):1929-1938.
147.	Gupta 2020	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2020;20:S331-S332
148.	Gupta 2021	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2021;138:389
149.	Gupta 2022	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	HemaSphere. 2022;6:1792-1793
150.	Harrison 2021	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	British Journal of Haematology. 2021;193:110-111
151.	Harrison CN 2023	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2023;142:3204
152.	Jeyaraju 2022	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2022;140:3865-3867
153.	Jeyaraju 2023	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2023;142:1434
154.	Jeyaraju D 2023	Typ publikacji	Badanie dla komparatora opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2023;142:4526
155.	Kosiorek 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2020;136:37
156.	Kuykendall 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	J Immunother Precis Oncol. 2021 Jun 22;4(3):129-141.
157.	Lee 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	J Immunother Precis Oncol. 2021 Jun 29;4(3):117-128.
158.	Masarova 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Clin Adv Hematol Oncol. 2023 Apr;21(4):195-197.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
159.	Mullally 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Blood Advances. 2020;32:3315
160.	NA 2023	Typ publikacji	Komentarz do publikacji	Lancet. 2023;402:2196
161.	NA 2024	Typ publikacji	Charakterystyka interwencji	American Journal of Health-System Pharmacy. 2024;81:E1-E3
162.	Pardanani 2013	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2013;122 (21): 4049
163.	Passamonti 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Dec;180:103862.
164.	Patel 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Curr Hematol Malig Rep. 2020 Dec;15(6):409-418.
165.	Price 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Drugs of the Future. 2015;40:561-568
166.	Romeder 2013	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Memo - Magazine of European Medical Oncology. 2013;6:109-113
167.	Sacha 2012	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Hematologia. 2012;3:1-7
168.	Saleh 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Rev Hematol. 2023 Apr;16(4):227-236.
169.	Sastow 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Ther Clin Risk Manag. 2023 Jun 28;19:535-547.
170.	Schiffer 2020	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Drugs Today (Barc). 2020 Dec;56(12):755-768.
171.	Sharif 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2020;136:26-27
172.	Sonbol 2013	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Ther Adv Hematol. 2013 Feb;4(1):15-35.
173.	Stein 2023	Typ publikacji	Praca poglądowa	Leuk Lymphoma. 2023 Feb;64(2):292-299
174.	Tefferi 2021	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Am J Hematol. 2021 Jan;96(1):145-162.
175.	Tefferi 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Am J Hematol. 2023 Jul 20. doi: 10.1002/ajh.27036.
176.	Tefferi 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Am J Hematol. 2023 May;98(5):801-821.
177.	Tefferi 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Haematologica. 2023 Mar 2. doi: 10.3324/haematol.2022.282612.
178.	Tefferi 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Haematologica. 2023 Nov 1;108(11):2919-2932. doi: 10.3324/haematol.2022.282612.
179.	Tefferi 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	American Journal of Hematology. 2024;99:300-308
180.	Tremblay 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Jul;22(7):e463-e466.
181.	Tremblay 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Future Oncol. 2022 Jun;18(20):2559-2571.
182.	Tremblay 2023	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Pharmacother. 2023 Apr;24(5):577-585.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
183.	Vannucchi 2011	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Haematologica. 2011;96:226-228
184.	Vianelli 2021	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu	Blood. 2021;138:3643
185.	Waksal 2022	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Curr Hematol Malig Rep. 2022 Oct;17(5):140-154.
186.	Winton 2017	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Future Oncol. 2017 Feb;13(5):395-407.
187.	Xu 2019	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Pharmacother. 2019 Nov;20(16):1943-1951.
188.	Yun 2022	Typ publikacji	Opis przypadku	Case Rep Oncol. 2022 Feb 14;15(1):126-132.
189.	Wendling 2010	Dostęp	Brak dostępu do abstraktu i pełnego tekstu. Brak możliwości zakupu.	Oncology Report. 2010; march-april (35)
190.	Jungmayr 2012	Inne	Publikacja w języku niemieckim	Arzneimitteltherapie. 2012;30:65-66
191.	Schöllmann 2024	Inne	Publikacja w języku niemieckim	Oncology Research and Treatment. 2024;47:104-105
192.	Harrison 2017	Inne	Duplikat d badania <i>Harrison 2017</i>	Journal of Clinical Oncology. 2017;35: 7001
193.	Harrison 2017	Inne	Duplikat d badania <i>Harrison 2017</i>	Journal of Clinical Oncology. 2017;35: 7001
194.	Kiladjian 2022	Inne	Duplikat	British Journal of Haematology. 2022;197:81
195.	Verstovsek 2023	Inne	Duplikat	The Lancet. 2023;401:269-280

W tabeli uwzględniono badanie z brakiem dostępu do pełnego tekstu: Wendling 2010

Tabela 90.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – doszukanie aktualizacyjne

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
1.	Harrison 2024	Populacja	Populacja mieszana JAKi-naive i JAKi-exp	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2023; 23 (Supplement 1):S383-S384
2.	Hobbs 2024	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu RWD	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S438
3.	Kuykendall 2024	Interwencja	Badanie RWD dla komparatora (RUX)	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S438-S439
4.	Liu 2024	Interwencja	Badanie RWD dla komparatora (RUX)	Value in Health. 2024;27:S132
5.	Yan 2024	Interwencja	Brak wyników w podgrupie pacjentów przyjmujących MMB	Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16): e18531
6.	Gupta 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Journal of clinical oncology. 2024;42 (16):6571
7.	Harrison 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM	Br J Haematol. 2023;201 (Suppl.1):89

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
8.	Medawar 2024	Punkty końcowe	Dane prezentowane dla całej populacji. Brak danych w podziale na poszczególne interwencje.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S422-S423
9.	Mesa 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY-1 i MOMENTUM	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S411
10.	NA 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Leukemia & lymphoma. 2024; 65:7 http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2024.2357464
11.	Shimoda 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1	Int J Hematol. 2024 Sep;120(3):314-324.
12.	Palmer 2024	Metodyka	Analiza łączna dla wszystkich badań dla MMB.	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 2024;24:S409-S410
13.	Palmer 2024	Metodyka	Analiza łączna dla wszystkich badań dla MMB.	Journal of clinical oncology. 2024;42(16):6574
14.	Bose 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Blood. 2024 Aug 15;144(7):708-713. doi: 10.1182/blood.2023023719.
15.	Furqan 2024	Typ publikacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Front Oncol. 2024 Jun 25;14:1411972.
16.	Sudria 2024	Język	Publikacja w języku francuskim.	Bull Cancer. 2024 Sep;111(9):796-798.

Tabela 91.
Publikacje dodane do bazy Embase po dacie złożenia wniosku refundacyjnego

Lp.	Publikacja	Data wejścia	Dodatkowe dane	Referencje
1.	Masarova 2024	14.11.2024	Brak dodatkowych danych	Journal of Clinical Oncology, 41(16 Supplement), 7065
2.	Petrides 2024	03.12.2024	Brak dodatkowych danych do badania MoreLife. Dostępna publikacja pełnotekstowa	Oncology Research and Treatment, 47(Supplement 2), 30.
3.	Harrison 2024	14.11.2024	Wyniki dla nasilenia transfuzji, Prezentowano wartości średnie oraz odsetki z poprawą/ pogorszeniem. Uwzględniono w analizie	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia [In Press] <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2025;25(3):199-211

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

D.1. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo interwencji

SIMPLIFY-1 [4–9]
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa MMB vs RUX u pacjentów z mielofibrozą z grupy ryzyka wg skali IPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii inhibitorami JAK
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ≥ 18 r.ż.; 2. Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żeberowego; 3. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 4. Wymagane leczenie mielofibrozy w ocenie badacza; 5. Grupa ryzyka wg skali IPSS: wysokie lub pośrednie-2 ryzyko lub symptomatyczne pośrednie-1 (z objawami splenomegalii, hepatomegalii, anemią i/lub brakiem odpowiedzi na dostępną terapię); 6. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 7. Stan sprawności wg ECOG 0-2; 8. Przewidywana długość życia > 24 tyg.; 9. Zgoda na stosowanie określonych w protokole do badania metod antykoncepcji; 10. Zgoda na udział w badaniu.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze stosowanie inhibitora JAK1 lub JAK2; 2. Wcześniejsza splenektomia; 3. Napromieniowanie śledziony w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 4. Kwalifikacja do allogenicznego przeszczepu szpiku kostnego lub przeszczepu komórek macierzystych; 5. Niektóre nowotwory (aktualnie lub w wywiadzie) lub inna istotna choroba, która w ocenie lekarza prowadzącego ograniczałaby przestrzeganie zaleceń badania; 6. Odstęp QT > 450 ms, z wyjątkiem przypisanego do bloku odnogi pęczka Hisa; 7. Infekcja HIV, WZW typu A, B lub C; 8. Nadwrażliwość na substancje czynne, jej metabolity lub substancje pomocnicze; 9. Brak zgody lub niemożliwość wykonania rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej; 10. Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 wg CTCAE lub nierozwiązana niehematologiczna toksyczność po poprzedniej terapii stopnia > 1 wg CTCAE; 11. Stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 lub silnych induktorów CYP3A4 lub inhibitorów CYP3A4 i CYP2C9 w ciągu 1 tyg. przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 12. Chemioterapia, immunoterapia, radioterapia, leczenie biologiczne lub leki stosowane w badaniach klinicznych w ciągu 4 tyg. przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 13. Zmiany w dawkowaniu chelatorów żelaza w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku z niniejszym badaniem; 14. Ciąża i karmienie piersią.
Oceniane punkty końcowe
<p>I-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK. <p>II-rzędowe PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą zmodyfikowanego formularza MPN-SAF, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję częstości transfuzji czerwonych krwinek, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji krwinek czerwonych w 24. tygodniu,

SIMPLIFY-1 [4–9]

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24. tygodniu.
 - Bezpieczeństwo terapii wg NCI CTCAE v.4.03.
- Eksploracyjne PK:**
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – całkowita (CR) lub częściowa (PR) zgodnie z kryteriami IWG-MRT i/lub ELN,
 - Zmiana wartości TSS w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej,
 - Zmiana objętości śledziona w 24 tygodniu względem wartości wyjściowej,
 - Złożona poprawa kliniczna – odpowiedź CR i PR lub odpowiedź na anemię, odpowiedź śledziona mierzona za pomocą MRI lub TK lub odpowiedź TSS,
 - Zmiana poziomu hemoglobiny
 - Odpowiedź na anemię w 24 tygodniu,
 - Czas trwania odpowiedzi,
 - Markery prognostyczne,
 - Obciążenie allelem JAK2,
 - Zmiana wyników PRO względem wartości wyjściowej,
 - Przeżycie całkowite,
 - Przeżycie wolne od białaczki.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	MMB+PLC	RUX+PLC
Liczba pacjentów	215	217
Wiek [lata], średnia (SD)	65 (10,7)	64,4 (10,6)
Odsetek mężczyzn, n (%)	124 (57,7)	120 (55,3)
Odsetek pacjentów rasy białej, n (%)	179 (83,3)	178 (82,0)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	24,9 (4,0)	25,3 (4,0)
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna	128 (59,5)
	Post-PV	48 (22,3)
	Post-ET	39 (18,1)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	76 (35,3)
	1	122 (56,7)
	2	17 (7,9)
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1	46 (21,4)
	Pośrednie-2	76 (35,3)
	Wysokie	93 (43,3)
Wyniki badań laboratoryjnych, średnia (SD)	Hemoglobina [g/dl]	10,6 (2,1)
	Płytki krwi [x10 ³ /μl]	301,1 (207,0)
	Bezwzględna liczba neutrofilii [x10 ³ /μl]	12,0 (13,4)
Zależność od transfuzji, n (%)	Nie	147 (68,4)
	Tak	53 (24,7)
TSS, średnia (SD)	19,4 (13,2)	17,9 (11,5)
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type	61 (28,4)
	Mutacja V617F	125 (58,1)
	Brak danych	28 (13,0)
Objętość śledziona [ml], mediana	bd	bd

SIMPLIFY-1 [4–9]		
[zakres]		
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy 1:1	
	MMB+PLC vs RUX+PLC	
Schemat leczenia	<p><u>Grupa badana:</u> MMB+PLC: MMB 200mg p.o QD podawane samodzielnie codziennie rano o tej samej porze (dawka może być zmodyfikowana zgodnie z protokołem do badania) + PLC (odpowiadające RUX) p.o. BID</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> RUX+PLC: RUX 20mg p.o. BID (dawka może być zmodyfikowana zgodnie z ChPL w razie potrzeby) + PLC (odpowiadające MMB) p.o. QD</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroby, która w opinii badacza mogłaby wpłynąć na wyniki badania klinicznego, • toksyczności, która w opinii badacza przewyższa korzyści z terapii, • progresji choroby, • wycofania zgody przez pacjenta, • niestosowania się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>), • ciąży, • zakończenia badania przez agencje regulatorowe. <p>Pacjenci z objawowym wzrostem śledziny byli odśledzeni i ich leczenie nie było kontynuowane.</p>	
	Kointerwencje	<p>Kointerwencje zabronione podczas trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie należy rozpoczynać leczenia lekami na nadciśnienie w dniu podania pierwszej dawki MMB i do 4h po jej podaniu, • podwójne inhibitory CYP3A4 i CYP2C9, • inhibitory i induktory CYP3A4, • jakakolwiek inna terapia mielofibrozy, • chemioterapia, immunoterapia, • systemowe kortykosteroidy, • androgen w celu leczenia mielofibrozy, • środki stymulujące erytropoezę, • interferon, • inhibitory JAK inne niż podawane w ramach niniejszego badania, • czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) z wyjątkiem stosowania do leczenia gorączki neutropenicznej, • inne leki lub procedury w trakcie badań klinicznych.
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24*	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, w układzie 1:1 ze stratyfikacją ze względu na zależność od transfuzji (tak lub nie, definiowane jako otrzymywanie co najmniej 4 jednostek RBC lub poziom hemoglobiny poniżej 8 g/dL w ciągu 8 tyg. poprzedzających randomizację) oraz liczby płytek krwi (< 100 x 10 ⁹ /L, ≥ 100 x 10 ⁹ /L i > 200 x 10 ⁹ /L lub > 200 x 10 ⁹ /L).	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS	
Zaślepienie	TAK, począwszy od pacjenta, personelu medycznego, badacza, osoba oceniająca wyniki	
Utrata z badania, n (%)	Opis prawidłowy. 1/215 (0,5) pacjent nie otrzymał przypisanej terapii	Opis prawidłowy. 1/217 (0,5) pacjent nie otrzymał przypisanej terapii
	40/215 (18,6) pacjentów zaprzestano przyjmowanie przypisanej terapii, w	16/217 (8,0) pacjentów zaprzestano przyjmowanie przypisanej terapii, w tym

SIMPLIFY-1 [4–9]	
	<p>tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 19 (8,8) • zgonu: 5 (2,3) • progresji choroby: 3 (1,4) • braku skuteczności: 3 (1,4) • decyzji badacza: 4 (1,9) • decyzji pacjenta: 2 (0,9) • niespełniania kryteriów: 1 (0,5) • objawowego wzrostu śledziony: 1 (0,5) • niestosowania się do zaleceń badacza (<i>non-compliance</i>): 1 (0,5) • nieotrzymania terapii: 1 (0,5) <p>z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 9 (4,5) • progresji choroby: 2 (1,0) • braku skuteczności: 1 (0,5) • decyzji badacza: 1 (0,5) • nieotrzymania terapii: 1 (0,5)
Metodyka implementacji danych utraconych	Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyników wyjściowych i/lub w 24. tyg. badania byli uznawani za nie odpowiadających na leczenie (w zakresie oceny śledziony, TSS, niezależności od transfuzji, zależności od transfuzji)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	<i>MedDRA (22.0)</i>
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii: ITT (wszyscy pacjenci) ^b Bezpieczeństwo terapii: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Japonia, Korea Południowa, Holandia, Polska, Rumunia, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Sierra Oncology LLC - GSK
<p>a) Pacjenci, którzy ukończą ten okres mogą otrzymywać MMB w fazie „open-label”. Maksymalny czas trwania leczenia MMB to 192 tygodnie. Okres obserwacji to 12 tygodni po leczeniu, a następnie kontakt co 6 miesięcy do 5 lat po terapii, w celu oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od białaczki.</p> <p>b) Z wyjątkiem wartości TSS, którą analizowano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, u których zarejestrowano wartość wyjściową TSS >0 lub z wyjściowym TSS=0, ale brakiem TSS lub TSS>0 w 24. tygodniu.</p>	
SIMPLIFY-2 [7, 8, 17, 18]	
Wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa MMB vs najlepsza dostępna terapia (BAT) u pacjentów z mielofibrozą, u których terapia RUX prowadziła do suboptymalnej odpowiedzi lub hematologicznej toksyczności	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ≥ 18 r.ż.; 2. Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; 3. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT), obecnie lub w przeszłości leczona RUX przez co najmniej 28 dni i mimo to wymagająca transfuzji RBC lub wymagająca dostosowania dawki RUX mniejszej niż 20mg 2x na dobę z równoczesnymi objawami: anemią stopnia ≥3. lub małopłytkowością stopnia ≥3. lub krwawieniami stopnia ≥3. podczas leczenia RUX; 4. Grupa ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2 lub symptomatyczne pośrednie-1 wg (objawowa splenomegalia i/lub hepatomegalia); 5. Stan sprawności wg ECOG 0-2; 6. Przewidywana długość życia >24 tyg.; 7. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w ciągu 14 dni przed randomizacją; 8. Zgoda na stosowanie określonych w protokole do badania metod antykoncepcji; 9. Zgoda na udział w badaniu. 	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsza splenektomia; 2. Napromieniowanie śledziony w ciągu 3 miesięcy przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 3. Wcześniejsze leczenie MMB; 4. Neuropatia obwodowa ≥2. stopnia; 5. Infekcja HIV, WZW typu A, B lub C; 	

SIMPLIFY-2 [7, 8, 17, 18]

6. Choroby współistniejące określone w protokole;
7. Brak zgody lub niemożliwość wykonania rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej;
8. Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 . wg CTCAE;
9. Stosowanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), leków w badaniach klinicznych w ciągu 28 dni przed randomizacją;
10. Cięża lub karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie śledzony o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK.

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tygodniu względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą zmodyfikowanego formularza MPN-SAF
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję częstości transfuzji czerwonych krwinek
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24. tyg.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła zależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24. tyg.
- Bezpieczeństwo terapii.

Eksploacyjne PK:

- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) – całkowita (CR) lub częściowa (PR) zgodnie z kryteriami IWG-MRT i/lub ELN,
- Złożona poprawa kliniczna – odpowiedź CR i PR lub odpowiedź na anemię, odpowiedź śledzony mierzona za pomocą MRI lub TK lub odpowiedź TSS w 24 tygodniu,
- Przeżycie całkowite,
- Przeżycie wolne od białaczki
- Zmiana poziomu hemoglobiny i płytek krwi,
- Odpowiedź na anemię w 24 tygodniu,
- Zmiana wyników PRO względem wartości wyjściowej.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	MMB	BAT
Liczba pacjentów	104	52
Wiek [lata], średnia (SD)	66,4 (,1)	69,4 (7,4)
Odsetek mężczyzn, n (%)	69 (66)	24 (46)
Rasa biała, n (%)	83 (80)	44 (85)
BMI, średnia (SD)	26,7 (4,8)	26,2 (3,8)
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna	30 (58)
	Post-PV	12 (23)
	Post-ET	10 (19)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	19 (37)
	1	26 (50)
	2	7 (14)
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1	16 (31)
	Pośrednie-2	28 (54)
	Wysokie	8 (15)
Wyniki badań laboratoryjnych, średnia (SD)	Hemoglobina [g/dl],	9,5 (1,6)
	Płytki krwi [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	126,5 (95,9)
	Bezwzględna liczba neutrofilii [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	8 (9,9)

SIMPLIFY-2 [7, 8, 17, 18]			
Zależność od transfuzji, n (%)	Nie	58 (56)	27 (52)
	Tak	32 (31)	19 (37)
TSS, średnia (SD)		18,5 (13)	20,5 (16)
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type	32 (31)	12 (23)
	Mutacja V617F	69 (66)	37 (71)
	Brak danych	3 (3)	3 (6)
Objętość śledziona [ml], mediana [zakres]		bd	bd
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległe 2:1	
Schemat leczenia	MMB vs BAT		
	<u>Grupa badana:</u> MMB: MMB 200mg p.o. QD (dopuszczano redukcję dawki lub przerwanie terapii na 28 dni).		
	<u>Grupa kontrolna:</u> BAT: BAT podawane zgodnie ze standardową terapią i decyzją badacza obejmujące, ale nie ograniczające się do: chemioterapii RUX, anagrelidu, kortykosteroidów, krwiotwórczych czynników wzrostu, czynników immunomodulujących, androgenu, interferonu alfa lub braku terapii).		
<u>Schemat leczenia:</u> Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:			
<ul style="list-style-type: none"> • progresji choroby, • nieakceptowalnej toksyczności, • wycofania zgody przez pacjenta, • niestosowania się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>), • choroby współtowarzyszącej, • ciąży, • zakończenia badania przez agencje regulatorowe. 			
Kointerwencje	Schemat BAT nie mógł zawierać innego leczenia mielofibrozy.		
Okres interwencji/obserwacji	24 tyg. ^a		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK, w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na zależność od transfuzji (tak lub nie, definiowane jako otrzymywanie co najmniej 4 jednostek RBC lub poziom hemoglobiny < 8 g/dL w ciągu 8 tyg. poprzedzających randomizację) oraz wyjściową wartość TSS (<18 lub ≥18).		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS		
Zaślepienie	Brak		
Utrata z badania, n (%)	Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.		Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.
	35/104 (33,7) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • AE: 14 (13,5) • decyzji pacjenta: 7 (6,7) • progresji choroby: 5 (4,8) • decyzji badacza: 3 (2,9) • braku skuteczności: 3 (2,9) • zgonu: 2 (1,9) 		12/52 (23,1) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • zgonu: 5 (9,6) • decyzji pacjenta: 4 (7,7) • objawowego wzrostu śledziona: 2 (3,8) • decyzji badacza: 1 (1,9)

SIMPLIFY-2 [7, 8, 17, 18]

- niespełnienia korzyści: 1 (1,0)

Metodyka implementacji danych utraconych	Pacjenci, u których wartość wyjściowa TSS=0, ale nie zarejestrowano TSS w 24 tyg. lub zarejestrowano TSS ≠0 w 24. tyg. byli uznawani za nieodpowiadających na leczenie.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (22.0)
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) ^b Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Francja, Niemcy, Izrael, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Sierra Oncology LLC - a GSK company

- a) Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania.
b) Z wyjątkiem wartości TSS, której nie analizowano u pacjentów z brakiem wartości wyjściowej TSS lub dla których wartość wyjściowa oraz w 24 tyg. wynosiła 0.

MOMENTUM [21–24]

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa MMB vs DAN u pacjentów z mielofibrozą i anemią

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci ≥ 18 lat;
2. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO 2016) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT);
3. Występowanie objawów, zdefiniowane jako wynik TSS ≥ 10 oceniane za pomocą MFSAF v4.0;
4. Anemia zdefiniowana jako stężenie hemoglobiny $< 10\text{g/dl}$;
5. W przeszłości leczenie inhibitorami JAK z powodu PMF lub post-PV MF lub post-ET MF przez ≥ 90 dni (lub ≥ 28 dni w przypadku komplikacji wymagających transfuzji ≥ 4 jednostek krwinek czerwonych w ciągu 8 tyg. lub trombocytopenii, anemii lub krwinków stopnia 3-4.);
6. Wyczuwane palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żeberowego lub z objętością $\geq 450\text{ cm}^3$ potwierdzoną USG, MRI lub CT;
7. Wysokie, pośrednie-2 lub pośrednie-1 ryzyko MF wg skali DIPSS lub DIPSS-plus.
8. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;
9. Stan sprawności wg ECOG 0-2;
10. Przewidywana długość życia > 24 tyg.;
11. Zgoda na udział w badaniu i raportowanie wyników;
12. Zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie trwania badania i przez 6 mies. po ostatniej dawce MMB.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsze leczenie MMB;
2. Zatwierdzona terapia inhibitorem JAK (np. fedratynibem, ruksolitynibem) w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
3. Aktywna terapia anty-MF, stosowanie induktorów CYP3A4 w ciągu 1 tyg. przed rozpoczęciem udziału w badaniu;
4. Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę, leków w ramach badań klinicznych w ciągu 4 tyg. przed randomizacją;
5. Stosowanie danazolu lub napromienianie śledziony w ciągu 3 mies. przed randomizacją;
6. Aktualne stosowanie simwastatyny, atorwastatyny, lowastatyny lub rozuwastatyny;
7. Rak prostaty zdiagnozowany w przeszłości (z wyjątkiem lokalnego raka prostaty leczonego chirurgicznie lub radioterapią uznanego za wyleczony);
8. Stężenie PSA $> 4\text{ ng/mL}$;
9. Zaplanowany zabieg allo-HSCT;
10. Wcześniejsza splenektomia lub brak zgody lub niemożliwość wykonania rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej (brak możliwości oceny objętości śledziony);
11. Niekontrolowana choroba współtowarzysząca;
12. Niestabilna dławica piersiowa, objawowa niewydolność serca, niekontrolowana arytmia w ciągu 6 mies. przed randomizacją;
13. Odstęp QT $> 450\text{ ms}$, z wyjątkiem przypisanego do bloku odnogi pęczka Hisa;
14. Istotne aktywne lub przewlekłe krwawienie stopnia ≥ 2 . w ciągu 4 tyg. przed randomizacją;
15. Aktywna progresywna zakrzepica pomimo leczenia, wynik Child-Pugh ≥ 10 , porfiria w wywiadzie, choroby psychiczne lub inne zaburzenia które w opinii badacza lub sponsora mogą zaburzać wyniki badania;

MOMENTUM [21–24]

- 16. Choroba nowotworowa aktualna lub w wywiadzie, której przebieg lub terapia może zaburzać wyniki badania;
- 17. Anemia spowodowana niedoborem żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego lub autoimmunologiczną lub dziedziczną anemią hemolityczną lub krwawieniem żołądkowo-jelitowym lub talasemią;
- 18. Infekcja HIV, WZW typu A, B lub C;
- 19. Nierozwiązana niehematologiczna toksyczność stopnia >1. lub neuropatia obwodowa stopnia ≥2.;
- 20. Znana nietolerancja lub nadwrażliwość na MMB lub DAN, ich metabolity lub substancje pomocnicze;
- 21. Ciążą i karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję średniej wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o ≥50% w porównaniu z wartością wyjściową przez 28 kolejnych dni bezpośrednio przed zakończeniem 24 tyg. mierzonej kwestionariuszem MFSAF.

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano niezależność od transfuzji czerwonych krwinek w 24 tyg.
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o ≥35% w 24 tyg. względem wartości wyjściowej,
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o ≥25% w 24 tyg. względem wartości wyjściowej
- Średnia zmiana wyniku TSS względem wartości wyjściowej mierzonej kwestionariuszem MFSAF

Bezpieczeństwo terapii

Eksploacyjne PK:

- Pomiar poziomu anemii,
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- Zmiana poziomu hemoglobiny i płytek krwi
- Czas trwania niezależności od transfuzji, ,
- Przeżycie całkowite,
- Przeżycie wolne od białaczki,
- Zależność od transfuzji krwinek czerwonych,
- Zmiana wyników PRO względem wartości wyjściowej,
- Jakość życia,
- Stężenie MMB w osoczu.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		MMB + PLC	DAN + PLC
Liczba pacjentów		130	65
Wiek [lata], mediana [zakres]		71 [65-75]	72 [67-78]
Odsetek mężczyzn, n (%)		79 (61)	44 (68)
Rasa biała, n (%)		107 (82)	50 (77)
BMI, średnia (SD)		25,2 (3,7)	25,7 (6,0)
Podtyp MF, n %	Pierwotna	78 (60)	46 (71)
	Post-PV	27 (21)	11 (17)
	Post-ET	25 (19)	8 (12)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	16 (12)	15 (23)
	1	83 (64)	34 (52)
	2	31 (24)	16 (25)
Grupa ryzyka wg DIPSS, n (%)	Pośrednie-1	7 (5)	3 (5)
	Pośrednie-2	72 (55)	40 (62)
	Wysokie	50 (38)	19 (29)
	Brak danych	1 (1)	3 (5)
Stężenie hemoglobiny [g/dl], mediana [zakres]		8,0 [7,5-8,8]	8,0 [7,3-8,4]
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/\mu\text{l}$], mediana [zakres]		97 [60-196]	94 [54-175]

MOMENTUM [21–24]		
Bezwzględna liczba neutrofilii [$\times 10^3/\mu\text{l}$], średnia (SD)	8,6 (11,3)	6,9 (8,3)
Zależność od transfuzji, n (%)	Tak	63 (48)
	Nie	17 (13)
TSS, średnia (SD)	28,0 (13,8)	25,7 (12,8)
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type	28 (22)
	Mutacja V617F	97 (75)
	Brak danych	5 (4)
Objętość śledziony [ml], mediana [zakres]	2112 [1445-2955]	2059 [1446-2817]
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległe 2:1	
Schemat leczenia	MMB + PLC vs DAN + PLC	
	<p><u>Grupa badana:</u> MMB + PLC: MMB 200mg QD p.o. (dozwolona redukcja dawki lub przerwanie) + PLC (odpowiadające DAN) BID p.o.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> DAN + PLC: DAN 300mg BID p.o. (dozwolona redukcja dawki lub przerwanie) + PLC (odpowiadające MMB) QD p.o.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresji objawów związanych ze śledzioną • transformacji białaczkowej, • progresji choroby, • toksyczności, która w opinii badacza przewyższa korzyści z terapii. <p>Dopuszczano <i>cross-over</i> pacjentów z ramienia DAN + PLC do ramienia MMB + PLC. Ostatecznie 4 pacjentów z ramienia DAN + PLC przeszło do ramienia MMB + PLC.</p>	
	<p>Kointerwencje zabronione podczas trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory JAK, • środki alkilujące, • środki hipometylujące, • interferon, • czynniki stymulujące erytropoezę, • środki immunomodulujące, • kortykosteroidy, • androgeny, • czynniki wzrostu, • napromienianie śledziony i splenektomia, • leki w ramach badań klinicznych. 	
Kointerwencje		
Okres interwencji/obserwacji	24 tyg. ^a	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na wynik MFSAF TSS (<22 vs ≥22), rozmiaru śledziony poniżej lewego łuku żebrowego (<12 cm vs ≥12cm), wyjściowej wartości jednostek transfuzji RBC lub pełnej krwi w ciągu 8 tyg. przed randomizacją (0 vs 1-4 vs ≥5 jednostek) oraz miejsca badania.	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS lub IWRS	

MOMENTUM [21–24]	
Zaślepienie	TAK, poczwórnie (pacjent, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki)
Utrata z badania, n/N (%)	<p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>36/130 (27,7) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 16 (12,3) • niewystarczającej skuteczności: 6 (4,6) • decyzji pacjenta: 6 (4,6) • zgonu: 4 (3,1) • transformacji białaczkowej: 2 (1,5) • progresji choroby: 1 (0,8) • utraty z okresu obserwacji: 1 (0,8) <p>27/65 (41,5) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 11 (16,9) • niewystarczająca skuteczności: 3 (4,6) • decyzji pacjenta: 5 (7,7) • zgonu: 3 (4,6) • transformacji białaczkowej: 2 (3,1) • progresji choroby: 2 (3,1) • decyzji badacza: 1 (1,5)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (24.0)
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority ^b
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Austria, Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Włochy, Korea Południowa, Nowa Zelandia, Polska, Rumunia, Singapur, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Sierra Oncology LLC - a GSK company

a) Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać MMB w ramach przedłużenia badania.
b) Wszystkie punkty końcowe, z wyjątkiem odsetku pacjentów niezależnych od transfuzji, były testowane za pomocą hipotezy superiority. Niezależność od transfuzji była testowana za pomocą hipotezy non-inferiority.

D.1.1. Badania RWD

MoReLife [35]
Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MMB w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z mielofibrozą niezależnie od wcześniejszej terapii.
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ≥ 18 lat; 2. Wysokie, pośrednie-2 lub pośrednie-1 ryzyko MF wg skali DIPSS lub DIPSS-plus (IWG-MRT 2009) 3. Potwierdzona PMF lub post-PV MF lub post-ET MF; 4. Pacjentów kwalifikowano niezależnie od wcześniejszej terapii; 5. Związana z chorobą splenomegalia lub jej objawy i anemia; 6. Brak odpowiedzi na dostępną terapię inhibitorem JAK lub brak kwalifikacji do takiej terapii; 7. Zgoda na udział w badaniu;
Najważniejsze kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2; 2. Choroby współtowarzyszące, które w ocenie lekarza prowadzącego mogłyby ograniczać przestrzeganie zaleceń terapeutycznych; 3. Niektóre choroby nowotworowe aktualne lub w wywiadzie; 4. Niekontrolowane choroby zakaźne w tym: infekcja HIV lub zapalenie wątroby; 5. Kwalifikacja do przeszczepu allo-HSCT; 6. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złęgo

MoReLife [35]

- wchłaniania glukozy-galaktozy;
 7. Niekontrolowane zdarzenia zakrzepowe lub krwawienia (obecnie lub w wywiadzie);
 8. Obwodowa liczba blastów $\geq 10\%$ lub PLT $<25 \times 10^9/l$;
 9. Niestabilna dławica piersiowa, objawowa zastoinowa niewydolność serca lub niekontrolowana arytmia;

Oceniane punkty końcowe

- Zmiana poziomu hemoglobiny i płytek krwi;
- Zależność od transfuzji;
- Zmiana rozmiaru śledziony;
- Obciążenie objawami;
- Bezpieczeństwo terapii wg NCI CTCAE v.5.0.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	MMB	
Liczba pacjentów	60	
Wiek [lata], mediana [zakres]	69 [52-84]	
Odsetek mężczyzn, n (%)	36 (60,0)	
Rasa biała, n (%)	bd	
BMI, średnia (SD)	bd	
Podtyp MF, n %	Pierwotna	39 (65,0)
	Post-PV	21 (35,0)
	Post-ET	
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	bd
Grupa ryzyka wg DIPSS, n (%)	Pośrednie-1	bd
	Pośrednie-2	bd
	Wysokie	bd
	Brak danych	bd
Wyniki badań laboratoryjnych, mediana [zakres]	Hemoglobina [g/dl]	8,7 [5,5-12,4]
	PLT [$\times 10^3/\mu l$]	115 [27-722]
	ANC [$\times 10^3/\mu l$]	bd
Zależność od transfuzji, n (%)	Tak	38 (63,3)
	Nie	22 (36,7)
TSS, średnia (SD)	bd	
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type	10 (16,7)
	Mutacja JAK2	42 (70,0)
	Brak danych	8 (13,3)
Objętość śledziony [ml], mediana [zakres]	bd	
Interwencja i komparator		
Układ badania	Jednoramienne	

MoReLife [35]	
Schemat leczenia	MMB: MMB stosowany w różnych dawkach, głównie 200mg p.o. QD (nie przedstawiono dokładnego opisu sposobu dawkowania u wszystkich pacjentów). W treści publikacji odnotowano stosowanie dawek 100mg, 150 mg oraz 200 mg.
Kointerwencje	bd
Okres interwencji/obserwacji	16 tyg. ^a
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID
Randomizacja	Brak
Ukrycie kodu alokacji	Brak
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)
Utrata z badania, n/N (%)	Opis prawidłowy. 19/60 (32) pacjentów przerwało terapię, w tym z powodu <ul style="list-style-type: none"> • AE: 5 (8) • kwalifikacja do przeszczepu allo-HSCT: 2 (3) • decyzji pacjenta: 3 (5) • zgonu: 1 (2) • wzrostu wartości Hgb, konieczność flebotomii: 1 (2) • progresji choroby: 6 (10) • zespołu nakładania się MDS/MPN: 1 (2)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	bd, badanie jednoramienne
Metoda analizy wyników	W badaniu wszystkie dane analizowano opisowo.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)
Sponsor badania	Brak

a) mediana czasu trwania terapii w analizie wynosiła 12 [zakres 0,2-45] tygodni

D.2. Charakterystyka badan oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

JAKARTA [15, 16]
Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy, mające na celu porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa FED w dawce 400 mg lub 500 mg vs PLC u pacjentów z mielofibrozą
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ≥ 18 lat; 2. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) lub Post-PV MF lub Post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 3. Wysokie lub pośrednie-2 ryzyko (wg zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT); 4. Przewidywana długość życia ≥ 6 miesięcy; 5. Stan sprawności wg ECOG 0-2; 6. Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziony ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; 7. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uzyskane w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 8. Zgoda na stosowanie określonych w protokole do badania metod antykoncepcji; 9. Zgoda na udział w badaniu.

JAKARTA [15, 16]

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsza splenektomia;
2. Wcześniejsza terapia inhibitorami JAK2;
3. Chemioterapia (np. hydroksymocznik), leki immunomodulujące (np. talidomid, interferon-alfa), anagrelid, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy (>10 mg/dzień prednizonu lub ekwiwalent), czynniki wzrostu (np. erytropoetyny), hormonu (np. androgeny, danazol) stosowane w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu;
4. Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni lub napromienianie w ciągu 6 mies. przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu;
5. Aktualnie stosowane leczenie farmakologiczne lub zioła uznawane jako umiarkowane do silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 (wyjątek za zgodą sponsora);
6. Stosowanie aspiryny w dawce > 150 mg;
7. Aktywna ostra infekcja wymagająca antybiotykoterapii;
8. Niekontrolowana niewydolność serca, dławica piersiowa, zawał serca, udar naczyniowy mózgu, bypass, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość płucna w ciągu 3 mies. przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu;
9. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu (wyjątek faza w której nie przyjmuje się już leku badanego);
10. Infekcja HIV, WZW typu B lub C;
11. Ciężka lub przewlekła choroba, schorzenie neurologiczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które w opinii badacza mogą wpłynąć na wyniki badania;
12. Niezdolność do połknięcia kapsulek lub obecność zaburzeń uniemożliwiających absorpcję leku;
13. Ciąża lub karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziona o $\geq 35\%$ w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, potwierdzoną 4 tyg. później, mierzoną za pomocą MRI lub TK.

II-rzędowe:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej mierzonej zmodyfikowanym kwestionariuszem MFSAF,
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziona o $\geq 25\%$ w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, mierzona za pomocą MRI lub TK,
- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- Odsetek pacjentów, u których wystąpiła redukcja objętości śledziona o $\geq 25\%$ od wartości wyjściowej do końca 6. cyklu i została potwierdzona 4 tyg. później,
- Czas trwania odpowiedzi śledziona,
- Bezpieczeństwo terapii wg NCI CTCAE v.4.03.

Eksploracyjne PK:

- Ocena odpowiedzi na leczenie mierzona kwestionariuszem IWG-MRT, w tym całkowita (CR), częściowa (PR), poprawa kliniczna, stabilna choroba, progresja i nawrót choroby,
- Jakość życia,
- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- Ocena objawów związanych z chorobą,
- Stężenie FED w osoczu,
- Ocena szpiku kostnego (m.in. cytogenetyka, włóknienie),
- Obciążenie allelem JAK2V617F.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FED 400 mg	FED 500 mg	PLC
Liczba pacjentów	96	97	96
Wiek [lata], mediana (zakres)	63 (39-86)	65 (39-80)	66 (27-85)
Odsetek mężczyzn, n (%)	54 (56,3)	61 (62,9)	55 (57,3)
Rasa biała, n (%)	bd	bd	bd
BMI, średnia (SD)	bd	bd	bd
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna	62 (64,6)	63 (64,9)
	Post-PV	24 (25,0)	25 (25,8)
		58 (60,4)	27 (28,1)

JAKARTA [15, 16]				
	Post-ET	10 (10,4)	9 (9,3)	11 (11,5)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	bd	bd	bd
	1	bd	bd	bd
	2	bd	bd	bd
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednia-1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Pośrednia-2	57 (59,4)	47 (48,5)	46 (47,9)
	Wysoka	39 (40,6)	50 (51,5)	50 (52,1)
Stężenie hemoglobiny [g/dl], mediana (zakres)		10,7 (4,8-16,8)	9,8 (5,0-17,4)	10,1 (4,5-17,1)
Liczba płytek krwi [$\times 10^9/\mu\text{l}$], mediana (zakres)		221 (31-1155)	241 (23-873)	187 (52-1075)
Bezwzględna liczba neutrofilii [$\times 10^3/\mu\text{l}$], średnia (SD)		bd	bd	bd
Zależność od transfuzji, n (%)	Tak	bd	bd	bd
	Nie	bd	bd	bd
TSS, średnia (SD)		bd	bd	bd
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type	30 (31,3)	20 (20,6)	32 (33,3)
	Mutacja V617F	62 (64,6)	72 (74,2)	59 (61,5)
	Brak danych	4 (4,2)	5 (5,2)	5 (5,2)
Objętość śledziony [mL], mediana (zakres)		2652 (316-6430)	2366 (388-8244)	2660 (662-7911)
Interwencja i komparator				
Układ badania		Równoległy 1:1:1		
FED 400 mg vs FED 500 mg vs PLC				
Schemat leczenia	<u>Grupa badana:</u> FED 400 mg: 400 mg FED (dawka może być modyfikowana w razie potrzeby), p.o., QD FED 500 mg: 500 mg FED (dawka może być modyfikowana w razie potrzeby), p.o., QD			
	<u>Grupa kontrolna:</u> PLC: PLC (odpowiadające FED), p.o., QD <u>Schemat leczenia:</u> Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. (6 cykli po 4 tyg.) lub do zaprzestania z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • nieakceptowalnej toksyczności, • progresji choroby lub nawrotu choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami IWG-MRT, • wycofania zgody przez pacjenta, • niestosowania się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>), • zabiegu splenektomii, • decyzji sponsora, • konieczności wdrożenia interwencji lub terapii zabronionych do stosowania w trakcie trwania badania. Dopuszczano <i>cross-over</i> pacjentów z ramienia PLC do FED w przypadku progresji choroby. Pacjenci byli ponownie randomizowani w stosunku 1:1 do grupy FED 400 mg lub FED 500 mg. Ostatecznie 10 pacjentów przeszło z ramienia PLC do FED.			
Kointerwencje	Kointerwencje zabronione podczas trwania badania: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory i induktory CYP3A4 • inne terapie MF - cytotoksyczne, immunosupresyjne (np. hydroksymocznik, systemowe kortykosteroidy – prednizonu w dawce >10 mg/dzień lub ekwiwalent powyżej 5 dni), 			

JAKARTA [15, 16]				
<ul style="list-style-type: none"> • inne leki w ramach badań klinicznych, • erytropoetyna i darbepoetyna, • czynniki wzrostu granulocytów. 				
Okres interwencji/obserwacji	24 tyg. ^a			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA			
Randomizacja	TAK, centralna bez stratyfikacji, w układzie 1:1:1.			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, IVRS			
Zasłepienie	TAK, podwójne (pacjent, badacz)			
Utrata z badania, n (%)	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>21/96 (21,9) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 13 (13,5) • progresji choroby: 1 (1,0) • słabego przestrzegania protokołu do badania: 1 (1,0) • innych: 6 (6,3) </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>31/97 (32,0) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 24 (24,7) • progresji choroby: 1 (1,0) • innych: 6 (6,2) </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Opis prawidłowy. 1/96 (1) pacjent nie otrzymał przypisanej terapii z powodu zgonu.</p> <p>24/96 (25,0) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 8 (8,3) • progresji choroby: 4 (4,2) • innych: 12 (12,5) </td> </tr> </table>	<p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>21/96 (21,9) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 13 (13,5) • progresji choroby: 1 (1,0) • słabego przestrzegania protokołu do badania: 1 (1,0) • innych: 6 (6,3) 	<p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>31/97 (32,0) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 24 (24,7) • progresji choroby: 1 (1,0) • innych: 6 (6,2) 	<p>Opis prawidłowy. 1/96 (1) pacjent nie otrzymał przypisanej terapii z powodu zgonu.</p> <p>24/96 (25,0) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 8 (8,3) • progresji choroby: 4 (4,2) • innych: 12 (12,5)
<p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>21/96 (21,9) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 13 (13,5) • progresji choroby: 1 (1,0) • słabego przestrzegania protokołu do badania: 1 (1,0) • innych: 6 (6,3) 	<p>Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię.</p> <p>31/97 (32,0) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 24 (24,7) • progresji choroby: 1 (1,0) • innych: 6 (6,2) 	<p>Opis prawidłowy. 1/96 (1) pacjent nie otrzymał przypisanej terapii z powodu zgonu.</p> <p>24/96 (25,0) pacjentów zaprzestało przypisanej terapii, w tym z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 8 (8,3) • progresji choroby: 4 (4,2) • innych: 12 (12,5) 		
Metodyka implementacji danych utraconych	Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyniku TSS i odpowiedzi śledziony w 24. tyg. lub u których wystąpiła progresja choroby przed 24. tyg., byli uznawani za nieodpowiadających na leczenie.			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (bd dotyczących wersji)			
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>			
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii: ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo terapii: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)			
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Izrael, Włochy, Korea Południowa, Litwa, Meksyk, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Singapur, Republika Południowej Afryki, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania)			
Sponsor badania	Sanofi			

a) Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED w ramach przedłużenia badania.

JAKARTA 2	
Wieloośrodkowe jednoramiennie nierandomizowane badanie otwarte II fazy, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii MMB u pacjentów z mielofibrozą leczonych wcześniej RUX^a	
Najważniejsze kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ≥ 18 lat; 2. Wyczuwalne palpacyjnie powiększenie śledziona ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego; 3. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO 2008) lub Post-PV MF lub Post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT); 4. Wcześniejsze leczenie RUX przez co najmniej 14 dni, zakończone co najmniej 14 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu; 5. Grupa ryzyka wg skali DIPSS: symptomatyczne pośrednie-1 z symptomami, pośrednie-2 lub wysokie; 6. Prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; 	

JAKARTA 2

7. Stan sprawności wg ECOG 0-2;
8. Przewidywana długość życia >6 mies.;
9. Zgoda na stosowanie określonych w protokole do badania metod antykoncepcji;
10. Zgoda na udział w badaniu.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsza splenektomia;
2. Przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;
3. Inne nowotwory w wywiadzie (wyjątek prawidłowo leczony podstawnokomórkowe lub płaskokomórkowy rak skóry, rak szyjki macicy in situ lub inny nowotwór, w przypadku którego czas wolny od choroby wynosi przynajmniej 5 lat);
4. Chemioterapia^b, leki immunomodulujące (np. talidomid, interferon-alfa), anagrelid, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy (>10 mg/dzień prednizonu lub ekwiwalent), czynniki wzrostu (np. erytropoetyny), hormony (np. androgeny, danazol) stosowane w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu lub darbepoetyna stosowana w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu;
5. Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni lub napromienianie w ciągu 6 mies. przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu;
6. Aktualnie stosowane leczenie farmakologiczne lub zioła uznawane jako umiarkowane do silnych inhibitorów lub induktorów CYP3A4;
7. Stosowanie aspiryny w dawce > 150 mg;
8. Aktywna ostra infekcja wymagająca antybiotykoterapii;
9. Niekontrolowana niewydolność serca, dławica piersiowa, zawał serca, udar naczyniowy mózgu, bypass, przemijający atak niedokrwienny, zatorowość płucna w ciągu 3 mies. przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu;
10. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu (wyjątek faza, w której nie przyjmuje się już leku badanego);
11. Infekcja HIV, WZW typu A, B lub C;
12. Ciężka ostra lub przewlekła choroba, schorzenie neurologiczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które w opinii badacza mogą wpłynąć na wyniki badania;
13. Niezdolność do połknięcia kapsulek lub obecność zaburzeń uniemożliwiających absorpcję leku;
14. Odstęp QT >450 ms;
15. Ciąża lub karmienie piersią.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. (6. cykli leczenia) względem wartości wyjściowej, mierzonej za pomocą MRI lub CT.

II-rzędowe:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. (6. cykli leczenia) względem wartości wyjściowej mierzonej kwestionariuszem MFSAF,
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję rozmiaru śledziony wyczuwaną palpacyjnie o $\geq 50\%$ w 24 tyg. (6. cykli leczenia) względem wartości wyjściowej,
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 12 tyg. (3. cykle leczenia) względem wartości wyjściowej, mierzonej za pomocą MRI lub CT,
- Zmiana objętości śledziony w 12. i 24 tygodniu względem wartości wyjściowej,
- Bezpieczeństwo terapii wg NCI CTCAE v4.03,

Eksploracyjne PK:

- Analiza farmakokinetyczna,
- Zmiana wyników PRO względem wartości wyjściowej,
- Jakość życia,
- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- Czas trwania redukcji objętości śledziony,
- Stężenie FED w osoczu,
- Obciążenie allelem JAK2V617F.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FED 400mg	
	Kohorta ITT	Kohorta z rygorystycznymi kryteriami ^e
Liczba pacjentów	97	79
Wiek [lata], mediana (zakres)	67 (38-83)	66 (38-83)

JAKARTA 2			
Odsetek mężczyzn, n (%)	53 (54,6)	Bd	
Rasa biała, n (%)	Bd	Bd	
BMI, średnia (SD)	Bd	Bd	
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna	53 (54,6)	47 (59,5)
	Post-PV	25 (25,8)	18 (22,8)
	Post-ET	19 (19,6)	14 (17,7)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	Bd	Bd
	1	Bd	Bd
	2	Bd	Bd
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1	16 (16,5)	11 (13,9)
	Pośrednie-2	47 (48,5)	41 (51,9)
	Wysokie	34 (35,1)	27 (34,2)
Hemoglobina [g/dl], mediana (zakres)	Bd	Bd	
Płytki krwi [x10 ⁹ /L], mediana (zakres)	<50x10 ⁹ /L	1 (1,0)	0 (0,0)
	50x10 ⁹ /L do < 100x10 ⁹ /L	32 (33,0)	28 (35,4)
	≥100x10 ⁹ /L	64 (66,0)	51 (64,6)
Bezwzględna liczba neutrofilii [x10 ³ /μl], średnia (SD)	Bd	Bd	
Zależność od transfuzji, n (%)	Tak	14 (14,4)	13 (16,5)
	Nie	Bd	Bd
TSS, średnia (SD)	20,7 (12,1) ^d	Bd	
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type	29 (29,9)	25 (31,6)
	Mutacja V617F	61 (62,9)	48 (60,8)
	Brak danych	7 (7,2)	6 (7,6)
Objętość śledziony [mL], mediana (zakres)	2894 (737-7815)	2946 (737-7815)	
Interwencja i komparator			
Układ badania	Jednoramienne		
Schemat leczenia	FED 400 mg p.o. QD w cyklach 28-dniowych		
Kointerwencje	Kointerwencje zabronione podczas trwania badania: <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory i induktory CYP3A4, • antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza zawierająca estrogen lub progesteron, • inne terapie MF - cytotoksyczne, immunosupresyjne (np. hydroksymocznik, systemowe kortykosteroidy – prednizonu w dawce >10 mg/dzień lub ekwiwalent powyżej 5 dni), • inne leki w ramach badań klinicznych, • erytropoetyna i darbepoetyna, • czynniki wzrostu granulocytów. 		
Okres interwencji/obserwacji	24 tyg.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID		

JAKARTA 2	
Randomizacja	Brak
Ukrycie kodu alokacji	Brak
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania, n/N (%)	Opis prawidłowy. Wszyscy pacjenci otrzymali przypisaną terapię. Wszyscy pacjenci 97/97 (100) zaprzestali przypisanej terapii, w tym z powodu: <ul style="list-style-type: none"> • zakończenia badania przez sponsora: 63 (64,9) • AE: 18 (18,6) • decyzji pacjenta: 6 (6,2) • progresji choroby: 3 (3,1) • zgonu: 7 (7,2)
Metodyka implementacji danych utraconych	Ze względu na przedwczesne zakończenie badania przez sponsora 35 z 83 pacjentów zakończyło leczenie po 3. cyklu. W celu imputacji utraconych danych jako wyniki po 6. cyklu przyjęto ostatni dostępny wynik, z wyjątkiem pacjentów, którzy zaprzestali terapii z powodu progresji choroby.
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (20.1)
Testowana hipoteza wyjściowa	bd, badanie jednoramienne
Metoda analizy wyników	Skuteczność: PP (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, dla których dostępne były wyniki wyjściowe i przynajmniej jeden wynik po leczeniu) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe* (USA, Austria, Belgia, Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Sanofi

a) Badanie zostało zakończone przedwcześnie z powodu podejrzenia encefalopatii Wernickiego u 7 spośród 877 pacjentów otrzymujących FED w 8 badaniach klinicznych (wszystkie badania zostały przedwcześnie zakończone). Niedobór tiaminy jest związany z wystąpieniem encefalopatii Wernickiego, w związku z czym wszyscy pacjenci, którzy otrzymywali FED rozpoczęli suplementację tiaminy i zostali objęci dodatkowym 90 dniowym okresem obserwacji.

b) Jediną dopuszczalną chemioterapią był hydroksymocznik stosowany w ciągu 1 dnia przed pierwszą dawką leku w niniejszym badaniu.

c) kohorta obejmująca pacjentów z kryteriami włączenia dotyczącymi wcześniejszej terapii RUX zbliżonymi do stosowanych w innych badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie tj. wcześniej leczeni RUX przez ≥ 3 miesiące z opomością na leczenie (SVR<10% lub <30% redukcja wielkości śledziona względem wartości wyjściowej) lub nawrotem (SVR<10% lub <30% redukcja wielkości śledziona po pierwotnej odpowiedzi) lub pacjenci leczeni RUX przez ≥ 28 dni przy obecności powikłań w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/miesiąc przez 2 miesiące) lub trombocytopenii, anemii, krwika lub krwotoku w stopniu ≥ 3 .

d) analiza TSS obejmowała 90 pacjentów;

e) 31 ośrodków (wg publikacji Harrison 2017), 40 ośrodków (wg publikacji Harrison 2020)

FREEDOM [29]
Wieloośrodkowe, prospektywne, jednoramienne badanie fazy IIIb prowadzone metodą otwartej próby (<i>open-label</i>), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania FED w dawce 400 mg u pacjentów z mielofibrozą z grupy ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie, którzy otrzymywali wcześniej RUX
Najważniejsze kryteria włączenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ≥ 18 r.ż.; 2. Wyczuwalna palpacyjnie śledziona mierząca ≥ 5 cm poniżej lewego łuku zebrowego lub objętość śledziona ≥ 450 cm³ stwierdzona na podstawie badań obrazowych (TK lub MRI); 3. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT 2007) zgodnie z najnowszym lokalnym raportem patologicznym; 4. Grupa ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie; 5. Wcześniejsza terapia RUX przez ≥ 3 miesiące lub ≥ 28 dni, gdy występują powikłania w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/miesiąc przez 2 miesiące) lub objawy w postaci trombocytopenii, anemii, krwika lub krwotoku w stopniu ≥ 3 (podczas stosowania leczenia RUX i/lub jego odstawiania); 6. Stan sprawności wg ECOG 0-2; 7. Poziom tiaminy 70 nmol/l DGN i 180 nmol/l GGN; 8. Zgoda na udział w badaniu.
Najważniejsze kryteria wykluczenia

FREEDOM [29]

1. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w tym: PLT <50 x 10⁹/l, ANC <1,0 x 10⁹/l lub blasty we krwi obwodowej >5% i inne wyselekcjonowane, wyszczególnione protokoły;
2. Encefalopatia w wywiadzie, w tym zespół Wernickego;
3. Oznaki lub objawy encefalopatii;
4. Niedobór tiaminy, zdefiniowany jako poziom tiaminy we krwi pełnej poniżej prawidłowego zakresu zgodnie ze standardem instytucjonalnym i nieskorygowanym przed włączeniem do badania;

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24 tyg. (SRR24, koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK.

II-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 25\%$ w 24 tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej mierzone za pomocą MRI lub TK.
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wielkości śledziony o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone w badaniu palpacyjnym.
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą formularza MFSAF,
- Trwałość odpowiedzi dotyczącej objętości/rozmiaru śledziony oraz odpowiedzi objawowej (TSS $\geq 50\%$).
- Bezpieczeństwo terapii wg NCI CTCAE v.5.0 lub v.4

Eksploacyjne PK:

- Przeżycie całkowite (OS),
- Markery prognostyczne.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		FED 400 mg
Liczba pacjentów		38 ^a
Wiek [lata], mediana (IQR)		68,5 (63-74)
Odsetek mężczyzn, n (%)		22 (57,9)
Odsetek pacjentów rasy białej, n (%)		30 (78,9)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		bd
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna	23 (60,5)
	Post-PV	9 (23,7)
	Post-ET	6 (15,8)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	11 (28,9)
	1	25 (65,8)
	2	2 (5,3)
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1	13 (34,2)
	Pośrednie-2	18 (47,4)
	Wysokie	7 (18,4)
Wyniki badań laboratoryjnych, mediana (IQR)	Hemoglobina [g/dl]	10,9 (9,0-11,5)
	PLT [x10 ⁹ /l]	162 (92-289)
	ANC [x10 ³ /μl]	bd
Zależność od transfuzji, n (%)	Nie	bd
	Tak	bd
TSS, mediana (IQR)		26,5 (16,0-33,0)
Profil mutacji	<i>Wild type</i>	14 (36,8)

FREEDOM [29]		
JAK2, n (%)	Pozytywna	21 (55,3)
	Brak danych	3 (7,9)
Objętość śledziona [ml], mediana (IQR)		1831,6 (1461,7-2813,9)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Jednoramienne	
Schemat leczenia	FED 400 mg p.o. QD w cyklach 28 dniowych	
Kointerwencje	bd	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	24 tyg. ^a	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IID	
Randomizacja	Brak	
Ukrycie kodu alokacji	Brak	
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)	
Utrata z badania, n (%)	<p>Opis prawidłowy. 25/38 (65,8) pacjentów przerwało terapię (do czasu odcięcia bazy danych po mediana 38 tygodniach terapii – odcięcie 29 listopada 2021 roku) z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 6 (15,8) • braku skuteczności: 6 (15,8) • przeszczep komórek macierzystych: 4 (10,5) • wycofanie się z badania: 4 (10,5) • progresji choroby: 2 (5,3) • zgon: 1 (2,6) • decyzji badacza: 1 (2,6) • niestosowania się do zaleceń badacza (<i>noncompliance</i>): 1 (2,6) 	
Metodyka implementacji danych utraconych	<p>W celu imputacji brakujących danych dotyczących objętości śledziona ocenianej w MRI wykorzystano dane z ostatniej dokonanej obserwacji (LOCF, <i>last observation carried forward</i>).</p> <p>W przypadku oceny trwałości odpowiedzi dotyczącej objętości śledziona/rozmiaru śledziona w badaniu palpacyjnym oraz odpowiedzi objawowej pacjenci, u których nie zarejestrowano wyniku, byli uznawani za nieodpowiadających na leczenie.</p>	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (24.1)	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd, badanie jednoramienne	
Metoda analizy wyników	<p>Skuteczność terapii: PP (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i dla których dostępna była ocena śledziona za pomocą MRI/TK zarówno wyjściowa jak i mierzona ≥ 1 raz po rozpoczęciu leczenia)^b</p> <p>Bezpieczeństwo terapii: mITT (wszyscy leczeni pacjenci)</p>	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, USA)	
Sponsor badania	Bristol Myers Squibb	

a) badanie zostało zamknięte przedwcześnie z powodu zmian w rekrutacji związanych z COVID-19, a także dostępnością leków. Należy zaznaczyć, że 27 z 38 (71%) pacjentów otrzymało ≥ 6 cykli terapii, a 16 (42%) pacjentów otrzymało ≥ 12 cykli terapii. W momencie odcięcia bazy danych (29 listopada 2021 r.) mediana czasu trwania leczenia wynosiła 38 tygodni a leczenie było kontynuowane u 13 pacjentów (34,2%);
b) skuteczność analizowano w trzech nakładających się populacjach, poza wymienioną w tabeli populacją dodatkowo uwzględniono populację podlegającą ocenie palpacyjnie śledziona, obejmującą wszystkich pacjentów, u których na początku badania stwierdzono powiększoną śledzionę (≥ 5 cm poniżej lewego brzożę) oraz populację MFSAF obejmującą pacjentów z wyjściowym TSS >0 i ≥ 1 ważną oceną TSS po badaniu wyjściowym

FREEDOM-2 [27]

Wielośrodkowe, randomizowane, badanie kliniczne III fazy prowadzone metodą otwartej próby (*open-label*), mające na celu porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa FED w dawce 400 mg stosowanego jako II linia leczenia vs najlepsza dostępna terapia (BAT) u pacjentów z mielofibrozą z grupy ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2, leczonych wcześniej RUX i u których wystąpił nawrót choroby, oporność lub nietolerancja na RUX

Najważniejsze kryteria włączenia

1. Pacjenci ≥ 18 r.ż.;
2. Wyczuwalna palpacyjnie śledziona mierząca ≥ 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego lub objętość śledziona ≥ 450 cm³ stwierdzona na podstawie badań obrazowych (TK lub MRI);
3. Potwierdzona PMF (wg kryteriów WHO 2016) lub post-PV MF lub post-ET MF (wg kryteriów IWG-MRT 2007) zgodnie z najnowszym lokalnym raportem patologicznym;
4. Grupa ryzyka wg skali DIPSS: wysokie lub pośrednie-2;
5. Wynik TSS ≥ 1 oceniane za pomocą MFSAF
6. Wcześniejsza terapia RUX przy spełnieniu co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - a. trwająca przez ≥ 3 miesiące z niewystarczającą odpowiedzią (oporność) zdefiniowaną jako redukcja $< 10\%$ objętości śledziona oceniane w MRI lub $< 30\%$ względem wartości wyjściowej w badaniu palpacyjnym lub ponowny wzrost parametrów po pierwotnej odpowiedzi (nawrót) lub
 - b. trwająca ≥ 28 dni, gdy występują powikłania w postaci konieczności transfuzji RBC (≥ 2 jednostki/miesiąc przez 2 miesiące) lub objawy w postaci trombocytopenii, anemii, krwiaka lub krwotoku w stopniu ≥ 3 (podczas stosowania terapii RUX);
7. Przewidywana długość życia > 24 tyg.
8. Stan sprawności wg ECOG 0-2;
9. Minimalna wartość PLT $\geq 50 \times 10^9/l$ oraz $< 5\%$ mieloblastów we krwi obwodowej;
10. Przed randomizacją, toksyczność związana z wcześniejszą terapią musi ustąpić do stopnia 1 lub do poziomu wyjściowego, sprzed ostatniej terapii;
11. Zgoda na przestrzeganie harmonogramu wizyt w ramach badania i innych wymogów określonych w protokole;
12. Zgoda na stosowanie określonych w protokole do badania metod antykoncepcji;
13. Zgoda na udział w badaniu.

Najważniejsze kryteria wykluczenia

1. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w tym:
 - a. PLT $< 50 \times 10^9/l$;
 - b. ANC $< 1,0 \times 10^9/l$;
 - c. WBC $> 100 \times 10^9/l$;
 - d. Mieloblasty $> 5\%$ we krwi obwodowej;
 - e. eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (zgodnie ze wzorem MDRD);
 - f. Amylaza lub lipaza w surowicy $> 1,5 \times$ GGN
 - g. AST lub ALT $> 3 \times$ GGN;
 - h. Bilirubina całkowita $> 1,5 \times$ GGN lub $1,5-3,0 \times$ GGN gdy frakcja bilirubiny bezpośredniej wynosi $< 25\%$ całkowitej bilirubiny.
2. Ciąża i kamienie piersią.
3. Wcześniejsza splenektomia;
4. Wcześniejsze stosowanie inhibitora JAK inny niż RUX;
5. Wcześniejszy lub planowany przeszczep komórek macierzystych;
6. Encefalopatia w wywiadzie lub obecne objawy, w tym zespół Wernickego (ciężka ataksja, porażenie oczu, objawy mózdzkowe);
7. Niedobór tiaminy, zdefiniowany jako poziom tiaminy we krwi pełnej poniżej prawidłowego zakresu zgodnie z laboratorium centralnym i nieskorygowany przed włączeniem do badania;
8. Stosowanie leków, środków ziołowych lub żywności uznawanych za umiarkowane do silnych induktorów CYP3A4 lub podwójnych inhibitorów CYP2C19 i CYP3A4;
9. Stosowanie chemioterapii, leków immunomodulujących (np. talidomid interferon alfa), anagrelidu, terapii immunosupresyjnej, kortykosteroidów ogólnoustrojowych > 10 mg/dobę prednizonu lub równoważnika. Pacjenci z wcześniejszym narażeniem na hydroksymocznik (np. Hydrea), mogą zostać włączeni do badania, o ile nie był on podawany w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia;
10. Terapia RUX w ciągu 14 dni przed randomizacją;
11. Stosowanie aspiryny w dawce > 150 mg/dzień;
12. Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni;
13. Przewlekłe choroby wątroby w wywiadzie;
14. Inne choroby nowotworowe w wywiadzie, chyba że pacjent nie wymagał terapii przez ≥ 3 lata przed randomizacją (wyjątek prawidłowo leczony nieinwazyjny rak skóry, rak szyjki macicy in situ, rak piersi in situ, przypadkowo wykryty rak prostaty - T1 lub T1b lub pacjenci wolni od choroby i otrzymujący wyłącznie terapię hormonalną);
15. Niekontrolowana zastoinowa niewydolność serca (klasyfikacja NYHA 3 lub 4)
16. Infekcja HIV, WZW typu A, B lub C;
17. Aktywna ostra infekcja;
18. Niezdolność do połknięcia kapsułek lub obecność zaburzeń uniemożliwiających absorpcję leku;
19. Jakikolwiek stan chorobowy, schorzenie psychiatryczne lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które uniemożliwiłyby pacjentowi udział w badaniu lub utrudniały interpretację danych z badania;

FREEDOM-2 [27]

20. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed randomizacją

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK:

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ w 24 tyg. (SRR24, koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK i poddane niezależnej centralnej ocenie na podstawie kryteriów IWG-MRT.

II-rzędowe PK (kluczowe):

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w 24. tyg. względem wartości wyjściowej, mierzonego za pomocą formularza MFSAF,
- Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 25\%$ w 24 tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej mierzone za pomocą MRI lub TK i poddane niezależnej centralnej ocenie.

II-rzędowe PK (pozostałe):

- Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź śledziona w badaniu palpacyjnym,
- Trwałość odpowiedzi dotyczącej objętości (MRI/TK)/ rozmiaru śledziona (badanie palpacyjne) oraz odpowiedzi objawowej (TSS $\geq 50\%$),
- Przeżycie całkowite (OS);
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i od wzrostu objętości śledziona o $\geq 25\%$ (zmodyfikowane kryteria IWG-MRT),
- Bezpieczeństwo terapii wg NCI CTCAE v.5.0,
- Jakość życia.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	FED 400 mg	BAT
Liczba pacjentów	134	67
Wiek [lata], mediana (IQR)	70 (64-74)	68 (64-73)
Odsetek mężczyzn, n (%)	75 (56)	30 (45)
Odsetek pacjentów rasy białej, n (%)	106 (79)	58 (87)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	bd	bd
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna	75 (56)
	Post-PV	33 (25)
	Post-ET	26 (19)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0	35 (26)
	1	76 (57)
	2	22 (16)
	3	1 (1)
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1	0
	Pośrednie-2	102 (76)
	Wysokie	30 (22)
	Brak danych	2 (1)
Wyniki badań laboratoryjnych, mediana (IQR)	Hemoglobina [g/dl]	bd
	Płytki krwi [x10 ⁹ /l]	124 (85-215)
	Bezwzględna liczba neutrofilii [x10 ⁹ /μl]	bd
Zależność od transfuzji, n (%)	Nie	bd
	Tak	29 (22)
TSS, mediana (IQR)	27 (17-40)	31 (16-43)

FREEDOM-2 [27]			
Profil mutacji JAK2, n (%)	<i>Wild type</i>	28 (21)	16 (24)
	Pozytywna	94 (70)	48 (72)
	Brak danych	12 (9)	3 (4)
Objętość śledziona [ml], mediana (IQR)		2622 (1892-3838)	2693 (1564-3760)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległe 2:1	
FED 400 mg vs BAT			
Schemat leczenia	<p><u>Grupa badana:</u> FED 400 mg: 400 mg FED p.o. QD (dawka może być modyfikowana)^a, podawane ambulatoryjnie w postaci 4 kapsulek po 100 mg.</p>		
	<p><u>Grupa kontrolna:</u> BAT: terapia nie ograniczała się do inhibitora JAK i mogła obejmować dowolne leczenie wybrane przez badacza, stosowane lub zmodyfikowane zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Terapia BAT obejmowała, ale nie ograniczała się do: chemioterapii RUX, transfuzji krwinek czerwonych, hydroksymocznika, danazolu, merkaptouryny, kortykosteroidów, interferonu, talidomidu lub braku terapii).</p>		
Schemat leczenia	<p><u>Schemat leczenia:</u> Leczenie kontynuowano przez 24 tyg. lub do zaprzestania z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku efektu terapeutycznego, • nieakceptowalnej toksyczności, • progresji choroby, • wycofania zgody przez pacjenta. 		
	<p>Randomizację poprzedzono 14. dniowym okresem wymywania (<i>washout</i>). Dopuszczano <i>cross-over</i> pacjentów z ramienia BAT do ramienia FED 400 mg po ocenie odpowiedzi w 24 tyg. lub w dowolnym momencie w przypadku potwierdzenia progresji choroby. Ostatecznie 46 (69%) pacjentów z ramienia BAT przeszło do ramienia FED 400 mg.</p>		
Kointerwencje	<p>Kointerwencje dozwolone podczas trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednizon w dawce ≤10 mg/dzień (w okresie wymywania); • Tiamina i.v. w dawkach terapeutycznych (gdy stężenie tiaminy <30 nM/l bez objawów encefalopatii Wernickiego); • Tiamina 100 mg/dzień dla wszystkich pacjentów (wymóg po zmianie protokołu 23 kwietnia 2021 r.); • Leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe o działaniu objawowym (profilaktyka zdarzeń żołądkowo-jelitowych). 		
	<p>Kointerwencje zabronione podczas trwania badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki badane w ramach badań klinicznych; • przeszczep komórek macierzystych; • FED w ramieniu otrzymującym BAT. 		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]		24 tyg. ^b	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		IIA	
Randomizacja	TAK, w układzie 2:1 ze stratyfikacją ze względu na rozmiar śledziona poniżej lewego łuku żebrowego oznaczany w badaniu palpacyjnym (<15 cm vs. ≥15 cm), liczbę płytek krwi (50-<100 x 10 ⁹ /l vs. ≥100 x 10 ⁹ /l) oraz brak odpowiedzi na RUX (oporność/ nawrót vs. nietolerancja)		
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IRT (przypisanie sekwencji bloków - wielkość bloków 6), lista randomizacji została wygenerowana przez Chiltern (Maidenhead, Wielka Brytania)		
Zaślepienie	Brak (otwartej próby)		
Utrata z badania, n (%)	Opis prawidłowy.	Opis	niepełny – nie podano

FREEDOM-2 [27]	
<p>91/134 (67,9) pacjentów przerwało terapię (z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE: 22 (16,4) • wycofanie się z badania: 17 (12,7) • zgon: 13 (9,7) • braku skuteczności: 12 (9,0) • inne: 12 (9,0) • decyzji badacza: 9 (6,7) • progresja choroby: 6 (4,5) 	<p>szczegółowych informacji o utracie z badania przed okresem cross-over (dozwolony po 24 tyg.). Opis utraty z badania obejmuje wysoki odsetek pacjentów ze zmianą terapii na FED tj. 68,7% pacjentów.</p> <p>39/67 (58,2) pacjentów przerwało terapię (w tym 21/46 (45,7) pacjentów ze zmianą na FED) z powodu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wycofanie się z badania: 12 (17,9) • AE: 8 (11,9) • zgon: 6 (9,0) • progresji choroby: 4 (6,0) • inne: 4 (6,0) • decyzji badacza: 3 (4,4) • braku skuteczności: 2 (3,0)
<p>Utratę z badania raportowano do czasu odcięcia bazy danych po mediana 64,5 tygodniach terapii – odcięcie 27 grudnia 2022 roku.</p>	
<p>Metodyka implementacji danych utraconych</p>	<p>Pacjenci, u których zmieniono lub przerwano leczenie bez względu na powód lub zmarli przed oceną 6. cyklu, zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie. Ponadto pacjenci, u których nie zarejestrowano wyników dotyczących odpowiedzi śledziona i wyniku TSS, byli uznawani za nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>W analizie wrażliwości brakujące wyniki^c w 24 tyg. (w zakresie odpowiedzi śledziona i wyniku TSS) zostały zaimputowane przy użyciu wielokrotnych metod imputacji (utworzono 30 imputowanych zestawów danych). Wskaźnik odpowiedzi obliczono dla każdej grupy i każdego zbioru danych i połączonego przy użyciu reguła Rubin. Liczbę respondentów obliczono wstecznie na podstawie połączonego skorygowanego wskaźnika odpowiedzi.</p>
<p>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</p>	<p>MedDRA (25.1)</p>
<p>Testowana hipoteza wyjściowa</p>	<p><i>Superiority</i></p>
<p>Metoda analizy wyników</p>	<p>Skuteczność terapii: ITT (wszyscy pacjenci)^d Bezpieczeństwo terapii: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)</p>
<p>Lokalizacja badania</p>	<p>Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Chiny, Czechy, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Korea Południowa, Niemcy, Polska, Rosja, Wielka Brytania, Włochy, Węgry)</p>
<p>Sponsor badania</p>	<p>Bristol Myers Squibb</p>

a) dopuszczono możliwość redukcji dawki FED do 300 mg lub 200 mg QD w przypadku wystąpienia trombocytopenii z poważnym krwawieniem (stopień 3-4), neutropenii (stopień 4), nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby tj. AST, ALT lub bilirubina (stopień ≥ 3), zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (stopień ≥ 3 lub ≥ 2 gdy nawracające), inne działania toksyczne (stopień ≥ 3) lub neuropatia obwodowa (stopień ≥ 2);

b) Po zakończeniu udziału w randomizowanej fazie badania, wszyscy pacjenci mogli otrzymywać FED 400mg w ramach przedłużenia badania;

c) dotyczy wyników utraconych z przyczyn innych niż zmiana leczenia lub przerwanie leczenia z powodu zgonu lub postępu choroby;

d) Z wyjątkiem wartości TSS, którą analizowano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, u których zarejestrowano wartość wyjściową TSS > 0 .

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania RCT

E.1.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji

Tabela 92
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SIMPLIFY-1 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SIMPLIFY-1
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MMB + PLC
Komparator:	RUX + PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziony $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77]) i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	26,5% vs 29%, wykazano równoważność obydwu interwencji z różnicą proporcji 0,09 (95% CI, 0,02 do 0,16)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input checked="" type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją względem zależności od transfuzji (tak lub nie, definiowane jako otrzymywanie co najmniej 4 jednostek RBC lub poziom hemoglobiny poniżej 8 g/dL w ciągu 8 tyg. przed randomizacją) oraz liczby płytek krwi ($< 100 \times 10^9/L$, $\geq 100 \times 10^9/L$ i $> 200 \times 10^9/L$ lub $> 200 \times 10^9/L$). Randomizacja 1:1 do jednego z dwóch ramion badania.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie poczwórnje zaślepione (pacjent, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki).	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza ITT (wszyscy pacjenci).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyników wyjściowych i/lub w 24. tyg. badania byli uznawani za nie odpowiadających na leczenie.	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o wyniki badań obrazowych MRI i TK.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 93

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SIMPLIFY-2 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	SIMPLIFY 2	
Projekt badania		
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	MMB	Komparator: BAT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziona o $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	7% vs 6%, różnica proporcji = 0,01 (95% CI, -0,09 do 0,10); p=0,90	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona za pomocą systemu IWRS,	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	ze stratyfikacją ze względu na zależność od transfuzji (tak lub nie, definiowane jako otrzymywanie co najmniej 4 jednostek RBC lub poziom hemoglobiny < 8 g/dL w ciągu 8 tyg. przed randomizacją) oraz wyjściowy TSS (<18 lub ≥ 18).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	W przypadku pacjentów w grupie MMB obserwowano wyższy odsetek pacjentów ze stężeniem hemoglobiny <8 g/dl (26% vs 12%)	PN
Ocena ryzyka błędu	Pewne zastrzeżenia	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Interwencja podawana w takim samym schemacie leczenia dla wszystkich pacjentów.	N
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza ITT (wszyscy pacjenci) Bezpieczeństwo: analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji o implementacji danych.	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Utrata z badania została prawidłowo udokumentowana i nie jest związana z wynikiem.	N
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o wyniki badań obrazowych MRI i TK.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie.	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Punkt końcowy badano w oparciu o obiektywne badania: MRI i TK.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane przed rozpoczęciem badania.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji ; ND – nie dotyczy.

Tabela 94
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania MOMENTUM na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	MOMENTUM
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	MMB + PLC
Komparator:	DAN +PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję średniej wartości całkowitego wskaźnika objawów (TSS) o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową przez 28 kolejnych dni bezpośrednio przed zakończeniem 24 tyg. mierzonej kwestionariuszem MFSAF
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	25% vs 9%, różnica proporcji = 16% (95% CI, 6-26), p = 0,0095
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
 - niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
 - nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
- Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**
- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
 - Protokół badania
 - Plan analizy statystycznej (SAP)
 - Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
 - Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
 - "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
 - Abstrakty konferencyjne dot. badania
 - Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
 - Wniosek do komisji etyki badań
 - Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
 - Osobista komunikacja z badaczem
 - Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	TAK, randomizacja przeprowadzona ze względu na wynik MFSAF TSS	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	(<22 vs ≥22), rozmiaru śledziona poniżej lewego łuku żeberowego (<12 cm vs ≥12cm), wyjściowej wartości jednostek transfuzji RBC lub pełnej krwi w ciągu 8 tyg. przed randomizacją (0 vs 1-4 vs ≥5 jednostek) oraz miejsca badania.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie poczwornie zaślepienie (pacjent, personel medyczny, badacz, osoba oceniająca wyniki).	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza ITT (wszyscy pacjenci). Bezpieczeństwo: analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak informacji o implementacji danych.	N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Utrata z badania została prawidłowo udokumentowana i nie jest związana z wynikiem.	N
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano za pomocą formularza MFSAF v4.0	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

E.1.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

Tabela 95

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania JAKARTA na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	JAKARTA
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	FED 400 mg, FED 500 mg Komparator: PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 24. tyg. (koniec 6. cyklu) względem wartości wyjściowej, potwierdzoną 4 mies. później, mierzoną za pomocą MRI lub TK.
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	36% (400 mg) vs 40% (500 mg) vs 1%, p < 0,001 vs PLC
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem systemu IVRS, bez stratyfikacji.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1:1 do jednego z trzech ramion badania.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (pacjent, badacz).	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza ITT (wszyscy pacjenci). Bezpieczeństwo: analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyniku TSS i odpowiedzi śledzonym w 24. tyg. lub u których wystąpiła progresja choroby przed 24. tyg., byli uznawani za nieodpowiadających na leczenie.	PT
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o wyniki badań obrazowych MRI i TK.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono / zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badacz był zaślepiony.	N
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	PN
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Tabela 96

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FREEDOM-2 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	FREEDOM-2
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:

Interwencja Komparator:

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu

Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie objętości śledziona $\geq 35\%$ (SRR24) w 24 tyg. względem wartości wyjściowej, mierzone za pomocą MRI lub TK

Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

36% vs 6%, różnica proporcji = 30% (95% CI 20 do 39), $p < 0,0001$

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IRT	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	(przypisanie sekwencji bloków - wielkość bloków 6), ze stratyfikacją ze względu na zależność od rozmiaru śledziona w badaniu palpacyjnym (<15 cm vs. ≥ 15 cm poniżej lewego łuku żebrowego), liczby płytek krwi ($50 < 100 \times 10^9/l$ vs. $\geq 100 \times 10^9/l$) oraz braku odpowiedzi na RUX (oporność/ nawrót vs. nietolerancja). Randomizacja 2:1 do jednego z dwóch ramion badania.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Pacjentom z ramienia BAT dopuszczono możliwość zmiany terapii na FED po ocenie odpowiedzi w 24 tyg. lub w dowolnym momencie w przypadku wystąpienia progresji choroby. Odsetek osób ze zmianą terapii wynosił 68,7%.	PT
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Ocena punktu końcowego dokonana w 24 tyg. tj. przed okresem <i>cross-over</i> dostępnym dla wszystkich pacjentów w BAT. Nie podano jednak odsetka pacjentów, u których zmieniono terapię przed 24 tyg. w wyniku progresji choroby. Przypuszcza się jednak, że odsetek ten ma marginalne znaczenie.	PN
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza ITT (wszyscy pacjenci).	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Brak szczegółowych informacji o utracie z badania do 24 tyg. Jednakże utrata z badania przed okresem obserwacji przeżycia była większa niż 5%.	PN
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Pacjenci, u których zmieniono lub przerwano leczenie bez względu na powód lub zmarli przed 24. tyg. lub u których nie zarejestrowano wyników dotyczących odpowiedzi śledziona, zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie.	PT
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano w oparciu o wyniki badań obrazowych MRI i TK.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzone/ zdefiniowano w ten sam sposób w obu grupach w oparciu o kryteria IWG-MRT	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie, przy czym ocena punktu końcowego została przeprowadzona przez zaślepiiony, centralny i niezależny panel recenzentów	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była I/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była I/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane przed rozpoczęciem badania.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji ; ND – nie dotyczy.

E.2. Badania nRCT

Tabela 97

Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	JAKARTA-2	FREEDOM	MoReLife
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	0
Czy badanie było prospektywne?	1	1	0

Pytanie	JAKARTA-2	FREEDOM	MoReLife
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
SUMA	7/8	7/8	5/8

E.3. Opracowania wtórne

Tabela 98.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Sureau 2021 [40]	T	N	T	C	T	N	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	Krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; BI – brak informacji.
Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*).

Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 99
Definicje punktów końcowych

Akronim	Definicja punktu końcowego
Zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$	
SIMPLIFY-1	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem objętości śledziony o $\geq 35\%$ w 6 cyklu leczenia (24 tygodni) w porównaniu do wartości początkowej, określonym na podstawie badania za pomocą TK i MRI.
SIMPLIFY-2	
MOMENTUM	
JAKARTA-2	
FREEDOM	
FREEDOM-2	
Zmniejszenie nasilenia objawów choroby (TSS)^b	
SIMPLIFY-1	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby TSS $\geq 50\%$ od wartości początkowej w 6 cyklu leczenia (24 tygodni). Ocena punktu końcowego za pomocą zmodyfikowanej skali MPN-SAF ver. 2.0.
SIMPLIFY-2	
MOMENTUM	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby TSS $\geq 50\%$ od wartości początkowej w 6 cyklu leczenia (24 tygodni). Ocena punktu końcowego za pomocą zmodyfikowanej skali MFSAF.
JAKARTA-2	
FREEDOM	Odsetek pacjentów ze zmniejszeniem nasilenia objawów choroby TSS $\geq 50\%$ od wartości początkowej w 6 cyklu leczenia (24 tygodni). Ocena punktu końcowego za pomocą skali MFSAF.
FREEDOM-2	
Zależność od transfuzji	
SIMPLIFY-1	Odsetek pacjentów wymagających transfuzji ≥ 4 jednostek krwinek czerwonych lub z poziomem hemoglobiny < 8 g/dl w ciągu 8 tygodni poprzedzających 24. tydzień badania (z wyjątkiem przypadków związanych z klinicznie jawnym krwawieniem).
SIMPLIFY-2	Odsetek pacjentów wymagających transfuzji ≥ 4 jednostek krwinek czerwonych lub z poziomem hemoglobiny < 9 g/dl w ciągu 8 tygodni poprzedzających 24. tydzień badania (z wyjątkiem przypadków związanych z klinicznie jawnym krwawieniem).
MOMENTUM	Odsetek uczestników wymagających transfuzji ≥ 4 jednostek krwinek czerwonych lub krwi pełnej przeprowadzonych w odpowiedzi na oznaczenie hemoglobiny $\leq 9,5$ g/dl, i u których przeprowadzono ≥ 2 badania stężenia hemoglobiny w odstępie ≥ 28 dni pomiędzy pierwszym i ostatnim oznaczeniem.
JAKARTA	Odsetek pacjentów zależnych od transfuzji wśród pacjentów, którzy byli wyjściowo niezależni od transfuzji
Niezależność od transfuzji	
SIMPLIFY-1	Odsetek pacjentów niewymagających transfuzji krwinek czerwonych ^a przez ≥ 12 tygodni, przy całkowitym stężeniu hemoglobiny w okresie ≥ 12 tygodni wynoszącym ≥ 8 g/dl (z wyjątkiem przypadków związanych z klinicznie jawnym krwawieniem).
SIMPLIFY-2	
MOMENTUM	
JAKARTA	Odsetek pacjentów niezależnych od transfuzji wśród pacjentów, którzy byli wyjściowo zależni od transfuzji

Akronim	Definicja punktu końcowego
Obciążenie/ nasilenie transfuzją krwinek czerwonych	
SIMPLIFY-1	Liczba jednostek krwinek czerwonych przetoczonych w okresie obserwacji, przeliczona na 28-dniowy okres obserwacji.
SIMPLIFY-2	Poprawę w zakresie nasilenia transfuzji zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których liczba jednostek krwinek czerwonych uległa redukcji względem wartości wyjściowej, natomiast pogorszenie obejmowało odsetek pacjentów, u których odnotowano wzrost liczby przetaczanych jednostek krwinek czerwonych.
MOMENTUM	
Wskaźnik transfuzji krwinek czerwonych	
SIMPLIFY-1	Średnia liczba przetoczonych jednostek krwinek czerwonych niezwiązanych z klinicznie jawnym krwawieniem na pacjenta na miesiąc podczas randomizowanej fazy leczenia.
SIMPLIFY-2	

a) Lub krwi pełnej dla badania MOMENTUM

Aneks G. Badania kliniczne w toku

Tabela 100.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT03441113 / Extended Access of Momelotinib in Adults With Myelofibrosis	nRCT	Pacjenci z PMF lub post-PV MF lub post-ET MF, włączeni uprzednio do badań i obecnie otrzymujący leczenie MMB, u których nie wystąpiła progresja choroby.	237	MMB	3.05.2018 / 31.12.2026 (GlaxoSmithKline)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
Nie odnaleziono	-	-	-	-	-
Data pierwotnego przeszukania: 2.11.2023 Data przeszukania aktualizacyjnego:					

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	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)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 101.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / <u>T</u> / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T/PT</u> / PN / N / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T/PT</u> / PN / N
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN/N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / PN / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 102.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
21. Czy badanie było wielośrodkowe?	
22. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
23. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
24. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
25. Czy badanie było prospektywne?	
26. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
27. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
28. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 103.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>29. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	

Pytanie	Odpowiedź
<p>30. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>31. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>32. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>33. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>34. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>35. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>36. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>37. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego <p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>38. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>39. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> 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 w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>40. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>41. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>42. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>43. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>44. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli: <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)

H.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 104.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenie od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	TAK

Domena	Przykład 1
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badan

Najważniejsze kryteria włączenia	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe	
1.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn, n (%)	
Odsetek pacjentów rasy białej, n (%)	
BMI [kg/m²], średnia (SD)	
Podtyp MF, n (%)	Pierwotna
	Post-PV
	Post-ET
Stan wydajności ECOG, n (%)	0
	1
	2
Grupa ryzyka, n (%)	Pośrednie-1
	Pośrednie-2
	Wysokie
Wyniki badań laboratoryjnych, średnia (SD)	Hemoglobina [g/dl]
	Płytki krwi [x10³/μl]
	Bezwzględna liczba neutrofilii [x10³/μl]
Zależność od	Nie

transfuzji, n (%)		Tak	
TSS, średnia (SD)			
Profil mutacji JAK2, n (%)	Wild type		
	Mutacja V617F		
	Brak danych		
Objętość śledziona [mL], mediana [zakres]			
Interwencja i komparator			
Układ badania			
Schemat leczenia			
Kointerwencje	2.		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]			
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT			
Randomizacja			
Ukrycie kodu alokacji			
Zaslepienie			
Utrata z badania, n (%)	3.	4.	
Metodyka implementacji danych utraconych			
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa			
Testowana hipoteza wyjściowa			
Metoda analizy wyników			
Lokalizacja badania			
Sponsor badania			

1.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja	Komparator	Porównanie	
		n/N (%)	n/N (%)	PD [95% CI]	p

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Komparator		Porównanie	
		n/N (%)		n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]

I.3. Formularz do oceny danych ciągłych

Populacja/ Punkt końcowy	Interwencja			Komparator			Porównanie	
	N	Baseline	EOT	N	Baseline	EOT	WMD/LSM [95% CI]	p

Populacja/ Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		Porównanie		
	N	Zmiana	N	Zmiana	WMD/LSM/ Rate ratio [95% CI]		p

Aneks J. Zmiany wprowadzone w odpowiedzi na minimalne wymagania

J.1. Lista wprowadzonych zmian

Tabela 105.

Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA

Uwaga AOTMIT	Rozdział w AK	Rodzaj zmiany	Opis zmiany
Ad.2	2.2.1. Kryteria włączenia	Uzupełnienie	Uzupełnienie informacji o wyborze komparatorów
Ad.3	3. Wyniki wyszukiwania	Aktualizacja	Aktualizacja liczby włączonych publikacji w wyniku uwzględnienia publikacji dodatkowych (Rysunek 1, Tabela 2)
	6.2.5. Przeżycie wolne od białaczki	Dodanie informacji	Dodanie podrozdziału po uzyskaniu pełnego dostępu do publikacji Gerds 2023 – nie wpływa na wnioskowanie
	6.2.7. Wyniki fazy przedłużonej	Dodanie informacji	Dodanie podrozdziału po uzyskaniu pełnego dostępu do publikacji Gerds 2023 – nie wpływa na wnioskowanie
	9. Opracowania wtórne	Uzupełnienie	Uzupełnienie danych z publikacji dodatkowej (Masarova 2023) opublikowanej po dacie złożenia wniosku – nie wpływa na wnioskowanie
	10. Wnioski końcowe	Aktualizacja	Aktualizacja zestawienia tabelarycznego wyników, wynikająca z uwzględnienia publikacji dodatkowych – nie wpływa na wnioskowanie
	6.2.4. Przeżycie całkowite	Uzupełnienie	Uzupełnienie danych z publikacji dodatkowej Gupta 2024 – nie wpływa na wnioskowanie
	5.1.6. Profil bezpieczeństwa	Uzupełnienie	Uzupełnienie danych wynikające z uwzględnienia opublikowanej korekty do badania SIMPLIFY-1 – nie wpływa na wnioskowanie
	5.2.4. Profil bezpieczeństwa	Uzupełnienie	Uzupełnienie danych wynikające z uwzględnienia opublikowanej korekty do badania SIMPLIFY-1 – nie wpływa na wnioskowanie
Ad.4	Aneks C. Badania wykluczone	Aktualizacja i uzupełnienie	Aktualizacja tabel z uwzględnieniem pozycji z wcześniejszym brakiem dostępu do pełnych tekstów oraz publikacji wskazanych przez analityków Agencji niespełniających kryteriów włączenia do analizy.
Ad.4	Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych	Uzupełnienie	Uzupełnienie listy ocenianych punktów końcowych w badaniach SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM, JAKARTA, JAKARTA-2
Ad.5	5.1.4. Przeżycie całkowite	Uzupełnienie	Dodanie tabel w celu zaprezentowania wartości z Rysunku 3
	5.1.5. Przeżycie wolne od białaczki	Uzupełnienie	Dodanie tabel w celu zaprezentowania wartości z Rysunku 4
	6.1.4. Przeżycie całkowite	Uzupełnienie	Dodanie tabel w celu zaprezentowania wartości z Rysunku 6

Uwaga AOTMiT	Rozdział w AK	Rodzaj zmiany	Opis zmiany
	6.1.5. Przeżycie wolne od białaczki	Uzupełnienie	Dodanie tabel w celu zaprezentowania wartości z Rysunku 7
	6.2.4. Przeżycie całkowite	Uzupełnienie	Dodanie tabel w celu zaprezentowania wartości z Rysunku 8
Ad.9	13. Bibliografia	Aktualizacja	Aktualizacja po naprawie błędu technicznego w programie do automatycznego generowania bibliografii oraz uwzględnieniu wskazanych publikacji dodatkowych.
	Aneks C. Badania wykluczone	Uzupełnienie	Dodanie Tabeli 91 obejmującej publikacje dodatkowe opublikowane po dacie złożenia wniosku; aktualizacja głównej tabeli wykluczeń (Tabela 90)
Dodatkowe prośby	5.1.3. Transfuzja krwinek czerwonych	Dodanie informacji	Dodanie publikacji dodatkowej Harrison 2024 opublikowanej po dacie złożenia wniosku (Tabela 12 i 13) – nie wpływa na wnioskowanie
	6.1.3. Transfuzja krwinek czerwonych	Dodanie informacji	Dodanie publikacji dodatkowej Harrison 2024 opublikowanej po dacie złożenia wniosku (Tabela 35 i 36) – nie wpływa na wnioskowanie
	6.2.3. Transfuzja krwinek czerwonych	Dodanie informacji	Dodanie publikacji dodatkowej Harrison 2024 opublikowanej po dacie złożenia wniosku (Tabela 55 i 56) – nie wpływa na wnioskowanie
-	Streszczenie	Aktualizacja	Aktualizacja po wprowadzeniu zmian w dokumencie.
	Spis treści	Aktualizacja	Aktualizacja po wprowadzeniu zmian w dokumencie.
	10. Wnioski końcowe	Aktualizacja	Aktualizacja zestawienia tabelarycznego najważniejszych wyników, wynikająca z uwzględnienia publikacji dodatkowych – nie wpływa na wnioskowanie
	14. Spis tabel	Aktualizacja	Aktualizacja po wprowadzeniu zmian w dokumencie.
	Aneks F. Definicje punktów końcowych	Dodanie informacji	Uzupełnienie danych o dodatkową definicję

J.2. Lista badań zidentyfikowanych przez Agencję

Tabela 106.

Lista publikacji wskazanych w piśmie nr OT.423.1.80.2024.2.BLu dotyczącym minimalnych wymagań dla analiz HTA

Autor i rok	Referencja	Włączone (tak/ nie))	Opis
Gerds 2023	Lancet 2023; 10(9):e735-e746	tak	Publikacja dodatkowa do badania MOMENTUM. Uzyskanie dostępu do pełnego tekstu.
Gupta 2024	Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2024; 24(Suppl 1), S410	tak	Publikacja dodatkowa do badania MOMENTUM.
Masarova 2023	Journal of Clinical Oncology, 2023; 41(16 Suppl.): 7065	tak	Publikacja dodatkowa do włączonego pierwotnie przeglądu MAIC, opublikowana po dacie złożenia wniosku (Embase 14.11.2024); uzupełniono o dane liczbowe
Harrison 2024	Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2024 [In Press] https://doi.org/10.1016/j.cml.2024.10.001	tak	Publikacja dodatkowa do badania MOMENTUM, SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2, opublikowane po dacie złożenia wniosku (Embase 14.11.2024).

Autor i rok	Referencja	Włączone (tak/ nie))	Opis
Platzbecker 2023	Oncology Research and Treatment, 2023; 46(Suppl 5), 277EP – 278	tak	Badanie pierwotnie włączone do analizy (błąd w indeksowaniu) stanowiące publikacją dodatkową do przeglądu MAIC – wyłącznie jako referencja, brak dodatkowych danych.
Harrison 2024	Adv Ther 2024; 41(9):3722-3735	tak	Badanie uwzględnione w pierwotnej wersji AK Uzupełniono o dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa – nie wpływa na wnioskowanie
Gupta 2015	Journal of clinical oncology, 2015, 33(15): TPS7102	nie	brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Gupta 2024	Journal of clinical oncology. 2024;42 (16):6571	nie	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania MOMENTUM; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Pardanani 2013	Blood, 2013; 122(21):4049	nie	Badanie opublikowane wyłącznie w formie abstraktu; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Petrides 2024	Oncology Research and Treatment, 2024; 47(Suppl. 2), 30.	nie	Publikacja dodatkowa do badania MoreLife opublikowana w formie abstraktu po dacie złożenia wniosku – brak dodatkowych danych (dodano do bazy Embase 03.12.2024).
Oh 2024	EJHaem, 2024; 5:105-116	nie	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Harrison 2023	Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2023; 23 (Suppl. 1), S383–S384	nie	Dane dla populacji mieszanej JAKi-naive i JAKi-exp; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Harrison 2024	Oncol Res Treat, 2024; 47 (Suppl. 1): 118	nie	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-2; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Mesa 2024	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2024; 24:S411	nie	Brak dodatkowych punktów końcowych do badań SIMPLIFY-1 i MOMENTUM; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Mesa 2017	Journal of Clinical Oncology, 2017;35(15):7000	nie	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SIMPLIFY-1; uwzględniono w tabeli wykluczeń
Palmer 2024	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2024;24(Suppl. 1):S409-S410	nie	Analiza łączna dla wszystkich badań oceniających MMB; uwzględniono w tabeli wykluczeń