



**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ -СОФИЯ**

**Миелофиброза – резултати от лечението с
ruxolitinib, подход и бъдеще при лечението,
социална тежест на заболяването**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”

д-р Вера Иванова Стоева

София, 2024

Дисертационният труд съдържа 126 страници, 21 фигури, 35 таблици и 4 приложения. Цитирани са 171 литературни източника. Включените в дисертацията изследвания са извършени в СБАЛХЗ, гр. София.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за публична защита от разширен

научен колегиум на първичното звено на Клиника по хематология, към СБАЛХЗ-ЕАД.

Дисертационният труд е насрочен за защита пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Доц. Д-р Мимоза Цветанова Станева, дм – СБАЛХЗ, София
2. Доц. Д-р Лидия Иванова Гърчева, дм – СБАЛХЗ, София

Външни членове:

1. Доц. Д-р Ваня Славчева Попова, дм – УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ - Плевен
2. Проф. Мария Йорданова Димитрова, дф – ФФ – МУ-София
3. Доц. Зорница Емилова Миткова, дф – ФФ – МУ-София

Резервни членове:

1. Доц. Д-р Евгений Александров Хаджиев, дм – УМБАЛ Александровска
2. Доц. Д-р Иван Димитров Тонев, дм – СБАЛХЗ, София

Защита на дисертационния труд ще се състои на от ч.

Материалите по защитата са на разположение на интересувашите се в Секретариата на Директора на СБАЛХЗ.



**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
НА ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ -СОФИЯ**

**Миелофиброза – резултати от лечението с ruxolitinib,
подход и бъдеще при лечението, социална тежест на
заболяването**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на
образователната и научна степен “ДОКТОР”

Д-р ВЕРА ИВАНОВА СТОЕВА

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление 7.1. Медицина

Докторска програма “Хематология и преливане на кръв”

Научни ръководители:

Проф. д-р Георги Михайлов, дмн

Доц. Константин Тихомиров Ташков, дф

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	9
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	10
4. РЕЗУЛТАТИ.....	15
5. ОБСЪЖДАНЕ.....	48
6. ИЗВОДИ.....	50
7. ПРИНОСИ	51

СЪКРАЩЕНИЯ

автоСКТ Автоложна стволово-клетъчна трансплантация
алоСКТ Алогенна стволовоклетъчна трансплантация
БВП Брутен вътрешен продукт
БНП Брутен национален продукт
БТЕ Белодробен тромбемболизъм
ЕМХ Екстрамедуларна хемопоеза
ЕТ Есенциална тромбоцитемия
КХП Кратка характеристика на продукта
К19 Ковид-19
МДС Миелодиспластичен синдром
МПН Миелопролиферативна неоплазия
МФ Миелофиброза
НДНТ Най-добра налична терапия
НЗОК Национална здравноосигурителна каса
НСЦРЛП Националният съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
ОМЛ Остра миелоидна левкемия
ОП Обща преживяемост
ПВ Полицитемия вера
ПМФ Първична миелофиброза
РБ Редки болести
РКП Рандомизирано клинично проучване
СБАЛХЗ Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания
СЗО Световна здравна организация
ХЕЛ Хронична еозинофилна левкемия
ХЛЛ Хронична лимфоцитна левкемия
ХМЛ Хронична миелоидна левкемия
ХММЛ Хронична миеломоноцитна левкемия
ХНЛ Хронична неутрофилна левкемия
ХСК Хемопоетична стволова клетка
ХОББ Хронична обструктивна белодробна болест
ХУ Хидроксиурейя
ВАТ Best available therapy

CALR Calreticulin
CSF Colony-stimulating factor
DIPSS Dynamic International Prognostic Scoring System
DLTs *Dose-limiting toxicities*
ELN *European Leukemia Network*
ESMO European Society for Medical Oncology
FDA Food and Drug Administration
HCRU Health care resource utilization
IAP Inhibitor of apoptosis
IL Interleukin
IFN Interferon
IPSS International Prognostic Scoring System
JAK Janus kinase
JAKi Janus kinase inhibitor
LOT Line of therapy
MAPK *Mitogen-activated* protein kinase
MPN Myeloproliferative Neoplasm
MPN-SAF TSS Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score
ORR Overall response rate
OS Overall survival
PRO Patient reported outcomes
QALY Quality-adjusted life year
QoL Quality of Life
RUX Ruxolitinib
SLR Systematic Literature Review
SMAC *Second mitochondria-derived* activator of caspase
TGF Transforming growth factor

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Класическите миелопролиферативни неоплазии (МПН), наричани още BCR-ABL–(негативни) МПН, са най-честите сред миелопролиферативните заболявания. МПН се характеризират със свръхпроизводство на крайно диференцирани кръвни клетки, които са напълно функционални. Класическите МПН включват 3 заболявания: Първична миелофиброза (ПМФ), Полицитемия вера (ПВ) и Есенциална тромбоцитемия (ЕТ).

Миелофиброзата (МФ) е рядко, хематологично, злокачествено заболяване, което се характеризира с фиброза на костния мозък, екстремедуларна хемопоеза и свръхактивен JAK-STAT път. МФ може или да се появи *de novo*, наречена първична МФ (ПМФ), или от предшестващо заболяване като полицитемия вера или есенциална тромбоцитемия, наречена вторична миелофиброза (пост-ПВ или пост-ЕТ).

Клинично заболяването се характеризира със спленомегалия, цитопения и конституционални симптоми. Конституционалните симптоми могат да бъдат изтощителни, компрометиращи качеството на живот при пациенти с МФ. Оплакванията от бездействие, умора и депресия в най-голяма степен корелират с намаляването на качеството на живот¹. Пациентите с миелофиброза изпитват сериозно влошено качество на живот и семействата им са изправени пред промени в ежедневието и високи финансови разходи, свързани с болестта²⁰

Лечението на миелофиброза е главно насочено към контрол на оплакванията, цитопениите и спленомегалията. Единствената терапевтична стратегия, която има потенциал да удължи преживяемостта и дори да лекува заболяването е алогенната стволово-клетъчна трансплантация (алоСКТ). Терапевтичният подход се определя от рисковата група на пациента (оценена по IPSS, DIPSS, DIPSS Plus и др.).

През последните десет години в лекарствената терапия навлязоха редица нова продукти от групата на janus kinase (JAK) инхибиторите, някои от които са нови такива в период на изпитване. Все още не са налични всички данни за тяхното действие и странични ефекти, както и за социалната тежест на заболяването.

Непридържането към терапията е признато за един от най-важните и скъпи проблеми в световното здравеопазване през 21 век. Според доклад на Европейската комисия неспазването на терапията е причина за 194 500 смъртни случая и струва 125 милиарда евро годишно.

Резултатите от лечението на пациентите с миелофиброза в реалната клинична практика с новите лекарствени продукти не са добре проучени у нас, което насочи интереса ни към тази тема.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящата работа е да се изследват резултатите от лечението с ruxolitinib на пациентите с първична и вторична миелофиброза, както и промените в клиничните показатели, преживяемостта, социалната и икономическа тежест на заболяването.

Задачи на проучването са:

1. Да се проучат демографските характеристики на пациентите с миелофиброза, лекувани преди и след навлизането на ruxolitinib в СБАЛХЗ.
2. Да се оцени връзката между резултатите от лечението и характеристиките на пациентите и заболяването.
3. Да се оцени контролът на заболяването с лекарствения продукт.
4. Да се изследва преживяемостта на пациентите преди и след въвеждане на ruxolitinib в терапията.
5. Да се изследват качеството на живот и придържането към терапията.
6. Да се изчисли рентабилността на ruxolitinib за системата на здравеопазване в България.
7. Да се оцени влиянието на COVID-19 върху пациентите с миелофиброза, лекувани с ruxolitinib.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Проучване на пациентите с миелофиброза, лекувани с и без JAK инбитора ruxolitinib

Проучванията в дисертационният труд са обсервационни, кръстосани и обхващат пациентите с диагноза МФ в СБАЛХЗ. Пациентите, лекувани преди въвеждането на ruxolitinib в клиничната практика са контролна група от 45 пациенти, лекувани между 2000 и 2016 година. Контролната група е проследена ретроспективно по данни на пациентските досиета. От тях са извлечени данни за демографски характеристики на пациентите, пол, диагноза (ПМФ, пост-ПВ МФ, пост-ЕТ МФ), рискова група, изчислена по DIPSS score към времето на поставяне на диагнозата.

Пациентите, лекувани през периода април 2016 - февруари 2023 година са активна група. Това са 66 възрастни пациенти с диагноза миелофиброза (ПМФ, пост-ПВ МФ, пост-ЕТ МФ), които са лекувани с ruxolitinib в СБАЛХЗ.

Активната група от 66 пациенти е проследена ретроспективно по данни на пациентските досиета и проспективно. Оценени са демографски данни - възраст при диагноза, време на започване на лечението с ruxolitinib, пол, диагноза (ПМФ, пост-ПВ МФ, пост-ЕТ МФ), рискова група, изчислена по DIPSS score към времето на поставяне на диагнозата и към времето на оценка, JAK2 мутационен статус към поставяне на диагнозата (хомозиготно носителство на мутация V617F на JAK2 гена, хетерозиготно носителство, отрицателен), носителство на други мутации, ако са изследвани.

Оценени са клиничните данни – ниво на левкоцити, хемоглобин, тромбоцити, серумната лактат дехидрогеназа (LDH), размер на слезката; процентно намаление на размера на слезката, необходимостта от хемотрансфузии, доза на ruxolitinib и наличие на нежелани събития в хода на лечението, изход от заболяването. Промените в клиничните показатели са оценени при започване на лечението с ruxolitinib, на 6-ти и 12-ти месец.

От групата на лекуваните с ruxolitinib, 21 от пациентите, които са проследени проспективно за периода юли 2022 г. – февруари 2023 г. са включени в подгрупов, проспективен анализ. Пациентите са включени последователно от лекуващия лекар, проследявани са ежемесечно за период от 6 месеца. Анкетирани са в клиниката от лекуващия лекар и са систематизирани данните за демографските характеристики,

клиничните показатели, качество на живот, контрол на заболяването, придържане към терапията.

Качеството на живот е измерено с двата компонента на EQ5D, а именно визуалната аналогова скала (VAS) и пет димензионния въпросник за оценка на качеството на живот. Визуалната аналогова скала измерва субективната самооценка на хората в скала от 1-100 точки, където 100 е перфектно здраве. EQ5D измерва качеството на живот в скала 0-1 точки, като 0 е смърт, а 1 перфектно здраве.

За оценка на специфичните резултати и качеството на живот е използван и EORTC QLQ-C30 (version 3) – Приложение 4. Въпросникът на EORTC е интегрирана система за оценка на QoL на онкологични пациенти. Въпросникът на EORTC дава оценка в три скали от 1 до 100 точки – физиологично функциониране, тежест на симптомите, качество на живот.

Тежестта на симптомите е измерена с въпросникът Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS). MPN-SAF TSS се изчислява като средна на 10 точки от две предварително валидирани системи за оценка. Въпросите се фокусират върху умората, концентрацията, ранното насищане, бездействието, нощното изпотяване, сърбежа, болките в костите, коремния дискомфорт, загубата на тегло и треската. Намалението на стойността на MPN SAF е показател за намаление на тежестта на заболяването.

Придържането към терапията е измерено с въпросник Morisky 4 scale, който оценява придържането в скала от 0-10 точки, като 10 точки е пълно придържане към терапията.

Проучването на пациентите с миелофиброза и K19 е обсервационно, проспективно, проведено в реални клинични условия, от тип случай-контрола. Като активна група са проследени пациентите с МФ, които са инфектирани със SARS-CoV-2, а като контролна група пациентите с МФ, които не са инфектирани. Обект на проучването са пациенти с МФ, лекувани с ruxolitinib през периода 03.2020г. до 03.2022г. в Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания (СБАЛХЗ). През посоченият период са лекувани 35 пациенти с МФ в лечебното заведение, като всички са на терапия с ruxolitinib в началото на проследяването.

Източници на данни за изследваните показатели са пациентите, здравните им досиета или техни близки.

Данните за наличие или преболедуване на K19 са взети от самите пациенти при посещение в болницата или по телефона. Данните за тежестта на протичане на K19 са оценени също по информацията на пациентите в тристепенна скала (асимптомно или леко;

средно-тежко и тежко), както и данните за наличието или не на ваксина и типа на ваксината.

Промяната в терапията е по информация от лекуващия лекар от здравните досиета на пациентите. Информацията за наличието на тромботични инциденти е извлечена от здравните досиета, а информация за смъртните случаи от близките на починалите.

3.2. Проучване на преживяемостта

Сравнена е преживяемостта на пациентите в двете групи – контролна преди навлизане на ruxolitinib и активна след навлизане на ruxolitinib в лечението на болните с МФ.

Преживяемостта е анализирана чрез метода на Kaplan- Meyer, като е построена крива на преживяемостта. Първоначално в Excel са създадени таблици с идентификационен номер на всеки пациент, данни за групата (контролна и активна), времето на наблюдение и времето на настъпване на събитие (в този случай настъпване на смърт). След това са построени кривите на преживяемост.

Подгрупово е оценена преживяемостта при жените и мъжете, както и при пациентите с различен JAK статус в двете групи – контролна и на ruxolitinib.

3.3. Анализ на риска

При сравнението на риска от смърт между контролната група и групата, лекувана с ruxolitinib са изчислени относителния риск, разликата в риска и отношението на вероятностите за настъпване на смъртен случай. Изчисленията са направени въз основа на данните за смъртните случаи, настъпили по време на проследяването на двете извадки като част от общия брой на наблюдаваните случаи по формулите по-долу.

За да се оцени риска от смърт при заболяване от Ковид 19 при пациенти с МФ и летален изход са изчислени същите рискове по формулите, посочени по-долу.

При сравнение на групата с МФ и COVID са изчислени две групи рискове. Първата група рискове са при среща с инфекцията за развитие на заболяване и втората група при заболяване за смъртен случай.

Изчислени са r_2 и r_1 като процентни съотношения на броя болни от общата група и на броя починали от съответните групи. Въз основа на тях са изчислени разликите в риска, относителния риск, намалението на относителния риск и отношението на вероятностите.

Изчисленията са извършени при спазване на препоръките на групата за медицина основана на доказателстваⁱⁱ.

3.4. Анализ на рентабилността на ruxolitinib

Приложен е метод разход-ефективност. Алтернативите за сравнение са стандартната терапия и терапията с ruxolitinib. Времевият хоризонт е една година. Гледната точка е тази на платеща – НЗОК.

3.4.1. Изчисление на разходите

Изчислени са само директните медицински разходи за лекарствена терапия като средно годишни разходи на пациент.

Средно годишните разходи за лечение с ruxolitinib също са изчислени за всеки пациент. Данните за изчислените разходи са съобразени с варирането на дозите на ruxolitinib за едногодишния период на проследяване.

Аналогично са изчислени средногодишните разходи за лечение на пациентите на стандартна терапия.

Цените на лекарствата са взети от позитивния лекарствен списък към април 2023 година.

3.4.2. Измерване на резултатите

Като измерител на резултата е избран броя спасени човешки животи при терапия с ruxolitinib, получен от анализът на преживяемостта по Kaplan Mayer.

Броят спасени човешки животи е изчислен като разлика между вероятността за брой смъртни случаи в контролната група и групата на ruxolitinib за времето на проследяване – една година.

3.4.3. Инкрементален анализ

Рентабилността е оценена чрез провеждане на инкрементален анализ. Изчислено е инкременталното съотношение между разходите и резултатите за оценка на допълнителните разходи за спасен човешки живот по формулата:

$$ICER = ((\text{Разходите за лечение с ruxolitinib} - \text{Разходите за лечение със стандартна терапия}) / (\text{Броят спасени човешки животи с ruxolitinib} - \text{Броят спасени човешки животи при лечение със стандартна терапия}))$$

3.4.4. Анализ на чувствителността

Приложен е детерминистичен двупосочен анализ на чувствителността с вариране на разходите и резултатите в интервал +/-30% и е построена Торнадо диаграма.

3.5. Статистически методи

Статистическите методи включват методи за оценка на хипотези, статистическа значимост и корелационни анализи. Приложени са тест на Fisher, Spearman correlation

coefficient, Student test, Kaplan Myer анализ на преживяемостта и други методи, посочени при съответните анализи.

Всички анализи са проведени със статистическа програма MedCalc ver.13.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Резултати от лечението на пациентите с миелофиброза преди въвеждането на ruxolitinib в терапевтичната практика

В този раздел са представени наличните данни за по-важните характеристики на контролната група.

Таблица 1. Демографски характеристики на всички пациенти с миелофиброза, преди въвеждането на ruxolitinib

Характеристика	Брой	Средна стойност (SD)
Общ брой	45	
Жени	17	38%
Мъже	28	62%
Възраст при диагностициране	от 30 до 76	60.9 (8.4)
Продължителност на заболяването	от 1 месец до 15 г.	2.6 (2.04)
Вид на миелопролиферативното заболяване		
Първична миелофиброза	40	89%
Вторична миелофиброза	0	0%
Няма данни	5	11%
JAK2 статус (носителство на мутация V617F на JAK2 гена)		
Хомозиготно носителство	25	56%
Хетерозиготно носителство	4	9%
Негативен	12	26%
Няма данни	4	9%
Починали по време на проследяването	10	22%
Спленектомия	6	13%
Преминал на лечение с JAK2 инх.	1	2%
Трансфузионно зависими	23	51%

На Таблица 1 са представени данните за характеристиките на пациентите, преди въвеждане на ruxolitinib в терапевтичната практика. Средната възраст при

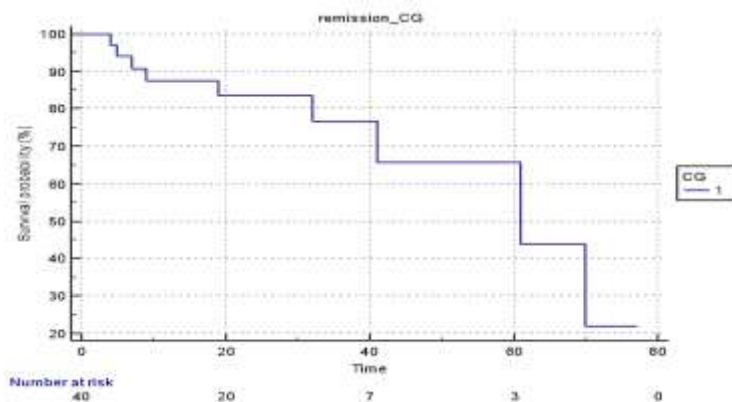
диагностициране е 61 години, но има пациенти на възраст 30 години, като преобладават мъжете (68%) и случаите с първична миелофиброза (89%), а 56% са хомозиготни носители на JAK мутация. На 13% е приложена спленектомия и 10 са починали по време на проследяването (22%).

Терапията на пациентите е изключително ограничена. Прилага се спленектомия, както бе посочена, кортикостероиди, интерферон и еритропоетин при ограничен брой пациенти и единствената лекарствена терапия за основно лечение е Hydroхуига. През проследения период са налични и други продукти, най-вече талидомид и негови производни, но те не са прилагани при наблюдаваните пациенти.

За времето на проследяването 10 пациенти са починали.

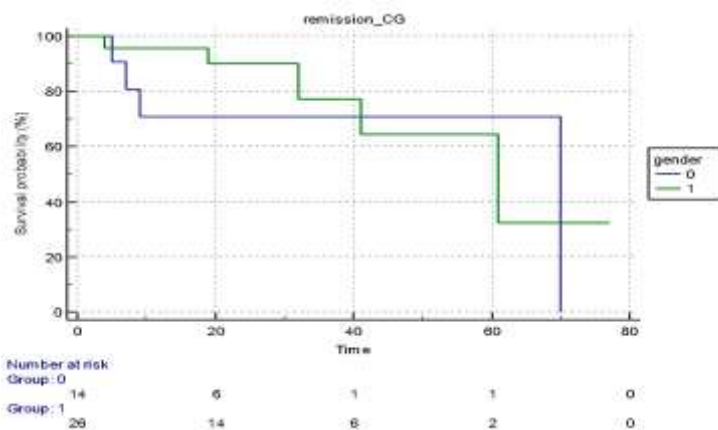
4.2. Преживяемост на пациентите от контролната група

При анализът на Kaplan Meyer бяха редуцирани 3 пациенти от контролната група. На Фигура 1 е представена кривата на преживяемост в контролната група. Тя показва, че продължителността на живота е под 80 месеца за всички 42 пациенти, включени в анализа, която е еквивалентна на 6.5 години.



Фигура 1. Kaplan Meyer крива на преживяемостта на контролната група

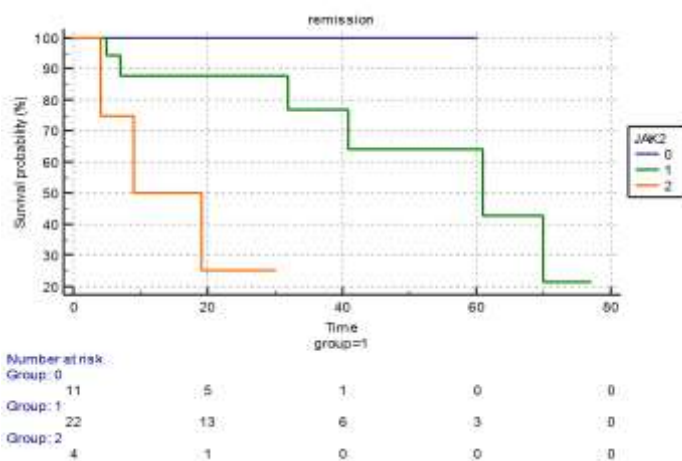
Не съществува статистическа значима разлика в преживяемостта между мъжете и жените в контролната група ($p=0,4372$) (Фигура 2). Хазартното отношение на преживяемост при мъжете е 56,9% от това при жените. Средната преживяемост при мъжете е 70 месеца и при жените е 61 месеца.



Фигура 2. Преживяемост при жените и мъжете в контролната група

На Фигура 3 е представена преживяемостта според разпределението на пациентите по JAK статус в контролната група (0 – хомозиготен носител на JAK2 мутация, 1 хетерозиготен носител на JAK2 мутация и 2 негативен за носителство на JAK2 мутация). Разликата в преживяемостта на трите групи е статистически значима ($p=0,0013$), като продължителността на живот е по-висока при пациентите с положителен JAK статус. При JAK2 позитивните пациенти с по-дълга преживяемост са тези с хетерозиготно носителство на JAK2 мутация.

Хазартната пропорция на популационно ниво за риска от смърт е 2.5 пъти по-висока при пациентите с негативен JAK2 статус. Средната преживяемост на JAK2 негативните пациенти е 9 месеца, докато при JAK2 позитивните хетерозиготни пациенти е средно 19 месеца.



Фигура 3. Разлика в преживяемостта според JAK2 мутационния статуса на пациентите в контролната група

4.3. Резултати от лечението на пациентите с ruxolitinib, които са проследени ретроспективно

В този раздел сме представили данните от групата, лекувана с ruxolitinib. Въпросите, които искаме да обсъдим в този раздел са:

На Таблица 2 са представени демографските данни за всички 66 пациенти, лекувани с ruxolitinib. И в тази група, както в контролната, преобладават мъжете (53%) на средна възраст над 60 години, но средната възраст на диагностиране е преди 60 години (57 години). Продължителността на заболяването е средно 3.3 години, но има един пациент с 10 годишна давност на заболяването и това е вероятно този пациент, който е прехвърлен от групата, наблюдавана преди навлизането на ruxolitinib.

Повечето пациенти са диагностицирани в междинен-1 риск (44%) и междинен-2 риск (41%). Няма пациенти с нисък риск, което е очаквано тъй като тези пациенти не са показани за започване на лечение и не са попаднали в изследваната група.

При всички пациенти е изследвано носителството на мутация V617F на JAK2 гена. 83.3% от пациентите са положителни за мутацията. 16.7% от пациентите са отрицателни за мутация V617F на JAK2. Те са изследвания за CALR и 5 пациента (45.5%) са положителни, което дава на пациентите по-добра прогноза. 1 от JAK-негативните пациенти е „тройно негативен“.

Таблица 2. Демографски характеристики на всички пациенти с миелофиброза, лекувани с ruxolitinib

Характеристика	Брой	Средна стойност (SD)
Общ брой	66	
Жени	31	47%
Мъже	35	53%
Възраст	от 43 до 75	60.4 (9.4)
Възраст при диагностициране	от 42 до 72	57.1 (9.2)
Продължителност на заболяването	от 0.5 до 10 год.	3.3 (1.96)
Вид на миелопролиферативното заболяване		
Първична миелофиброза	38	57.6%
Пост – ПВ	23	34.8%

Пост – ЕТ	5	7.6%
Рискова група		
Нисък риск	0	0%
Междинен-1 риск	29	44%
Междинен-2 риск	27	41%
Висок риск	10	15%
ЈАК статус (носителство на мутация V617F на ЈАК2 гена)		
Хомозиготно носителство	27	40.9%
Хетерозиготно носителство	28	42.4%
Негативен	11	16.7%
CALR позитивни	5	45.5%
Починали по време на проследяването	4	6%
Липса на отговор към терапията	1	1.5%
Прогресия	6	9%
Усложнения от други заболявания	1	1.5%
Трансфузионно зависими	10	15%

По време на проследяването са починали 4 пациенти, което е доста по-малко сравнено с контролната група, като смъртта се дължи на усложнения от други заболявания (n=1), прогресия (n=6), липса на отговор към терапията (n=1) (Таблица 3).

Хемотрансфузионно зависими при започване на лечението са 15% от пациентите, което е значително по-малко в сравнение с контролната група (53%). На 6-ти месец 3 пациента (30%) са с намалели трансфузионни нужди, а един 1 починал в този период. На 12-ти месец 2 пациента (20%) са трансфузионно независими, 2 (20%) са с намалели нужди, а 3 са извадени от проследяване на този етап (2 са починали, на 1 е спряно лечението поради липса на отговор на 6-ти месец).

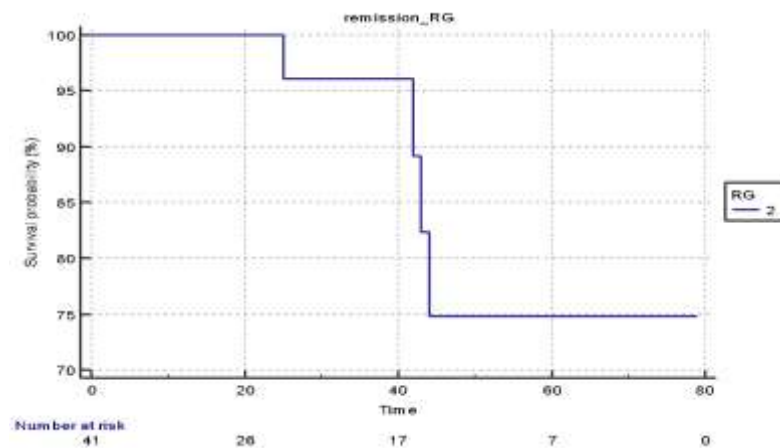
Промени в дозирането на ruxolitinib са наблюдавани при почти половината пациенти през първите 6 месеца. При следващото проследяване е намалена дозата при повечето пациенти. Това се дължи на развитие на непоносимост или нежелани реакции. Най-честата причина за корекция на дозата е тромбоцитопения (n=4). Пациентите, за

които липсват данни, са извадени от наблюдение или не са достигнали този етап на проследяване към края на изследвания период.

Наблюдава се намаление на кръвните показатели (левкоцити, хемоглобин, тромбоцити), както и на размера на слезката. Кръвните резултати обаче остават в рамките на референтните интервали. През първите шест месеца размерът на слезката намалява с 0.06%, а през вторите шест месеца не се наблюдава намаление. Наблюдава се също така намаление на стойностите на MPN-SAF за оценка на тежестта на заболяването.

4.4. Преживяемост на пациентите в групата, лекувана с ruxolitinib

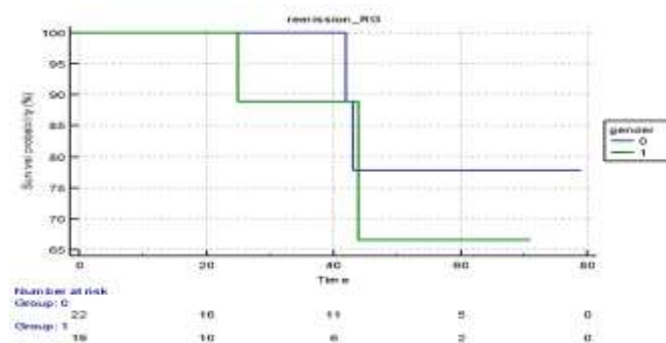
Преживяемостта в групата на ruxolitinib е по-висока. Около 75% от пациентите ще преживеят повече от 80 месеца. (Фигура 4).



Фигура 4. Преживяемост в групата на ruxolitinib

В тази група също не установихме статистически значими различия в преживяемостта между жените и мъжете ($p=0.5789$) – Фигура 5.

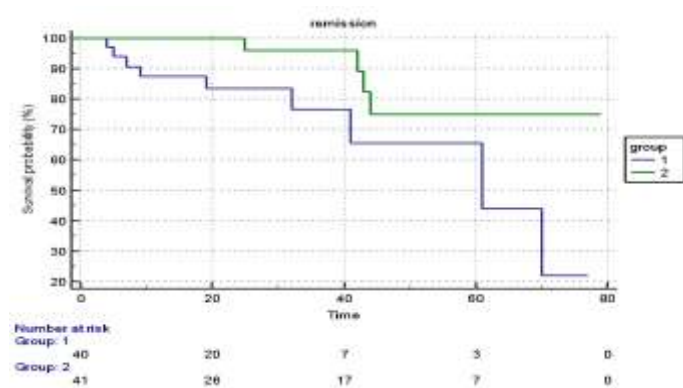
Фигура 5. Преживяемост при жените и мъжете, лекувани с ruxolitinib



По отношение на JAK2 статуса установихме, че преживяемостта на JAK2 негативните пациенти е по-кратка и тази разлика е статистически значима ($P=0,0065$). Хазартното отношение за смърт при JAK2 негативните пациенти е 4216 пъти по-високо от това при позитивните.

4.5. Сравнителен анализ на преживяемостта между контролната и активна група

На Фигура 6 са представени Kaplan-Meier кривите на преживяемост в контролната и лекувана с ruxolitinib група. На 80-ти месец, когато всички пациенти от контролната група ще са починали, приблизително 72% от пациентите на ruxolitinib ще бъдат все още живи. Тази разлика е статистически значима ($p=0.0161$).



Фигура 6. Преживяемост в двете групи (1 – контролна група и 2 – на ruxolitinib)

Вероятността от фатален изход в групата на ruxolitinib е 24,77% от вероятността в контролната група. Това е **75,33% намаление на вероятността от смърт в извадката**. На база една година преживяемостта в групата, лекувана с ruxolitinib ще бъде 96%, а смъртността 3.3%. В контролната група едногодишната преживяемост е 5%, съответно вероятността за смърт е 95%.

4.6. Оценка на риска за смърт между контролната група и пациентите, лекувани с ruxolitinib

Наличните данни за броя на смъртните случаи в двете групи позволяват да си изчислят относителният риск, разликата в риска и отношението на вероятностите за настъпване на смъртен случай в двете групи – контролната и лекуваните с ruxolitinib (Таблица 3).

Таблица 3. Оценка на риска за смърт между контролната група и лекуваните с ruxolitinib

Показател	Стойност
Общ брой болни в контролната група (n1)	45
Брой смъртни случаи в контролната група (r1)	10
Брой болни, лекувани с ruxolitinib (n2)	66
Брой смъртни случаи в групата, лекувана с ruxolitinib (r2)	4
Процент смъртни случаи в контролната група (p1)	22.2
Процент смъртни случаи в групата на ruxolitinib (p2)	6.1
Разлика в риска RD = (p2-p1)%	-16.2 %
95% интервал на доверителност за RD	-29.604 – -2.72
Относителен риск – RR (p1/p2)	3.667
95% интервал на доверителност за RR	1.226 - 10.97
Относително намаление на риска – RRR (1-RR)	-266.7
Отношение на вероятностите (OR) = r1(n2-r2)/r2(n1-r1)	4.429
95% интервал на доверителност за OR	1.293 – 15.172
Брой необходим за лечение (NNT)= 100/RD	-6.188

Процентът на смъртните случаи в контролната група е 22%, а в групата, лекувана с ruxolitinib е 6%, поради което намалението на риска от смърт е 16% по-ниско при групата на ruxolitinib. Относителното намаление на риска от смърт е 267 пъти, а относителния риск за смърт в контролната група е три пъти по-висок.

4.7. Статистически анализ на данните за резултатите от терапията на цялата група, лекувана с ruxolitinib

От статистическа гледна точка е интересно да се проследят промените на кои от клиничните показатели, както и на тежестта на заболяването, са статистически значими, както и дали съществуват корелационни връзки между характеристиките на пациентите, клиничните показатели и тежестта на заболяването и да се определи прогностичното им значение.

4.7.1. Статистически анализ на промените в клиничните показатели

Направена е оценка на статистическата значимост на промените на клиничните показатели и средните им стойности по време на трите измервания. Използван е методът на Friedman, защото извадките за стойностите на показателя са зависими (стойностите на показателя са измерени в началото, в 6-тия и в 12-тия месец) и не са нормално разпределени. Също така са сравнени медианните стойности (минимум и максимум) на показателите за всяко измерване, а не средно аритметичните, тъй като медианата е характерна за средната стойност на наблюдаваното разпределение.

Всички промени в клиничните показатели са статистически значими, освен промените в LDH. Това показва, че лечението с ruxolitinib трайно и статистически значимо подобрява клиничните показатели. Аналогично намалява и зависимостта от трансфузии, както и намалява тежестта на симптомите, като тези промени също са статистически значими.

Нежеланите събития, свързани с лечението, са отчетени на 6-ти месец при 60 пациента. Най-честите хематологични нежелани събития са анемия и тромбоцитопения. Честотата им е 13.3% за анемията (отчетена е при 8 човека в групата), и намаляване на тромбоцитите при 30% (отчетена е при 18 души). Анемията е лекостепенна и 4 от пациентите са имали анемия преди започване на лечението, която се е задълбочила. При нито един пациент не се е наложило кръвопреливане поради новопоявила се анемия. При 5 пациента е била коригирана дозата, като при един дозата е коригирана от 20 mg/BID на 5 mg/BID, а при един пациент е повишена дозата. Намаляването на тромбоцитите е хетерогенно. При 9 пациента се наблюдава тромбоцитопения като при 3 от тях е 3-та степен на тежест. При останалите 9 пациента се наблюдава намаляване на тромбоцитите като те са били с тромбоцитоза при започване на лечението и стойностите са намалели, но са останали в референтни стойности. Наложил се е корекция на дозата при всички пациенти с тромбоцитопения, а при един временно спиране на лечението поради тромбоцити под 50 G/l и бързо възстановяване на стойностите.

4.7.2. Статистически анализ на зависимостта между клиничните показатели и характеристиките на пациентите

За да се оцени връзката между резултатите от лечението и характеристиките на пациентите бяха проведени няколко корелационни анализа.

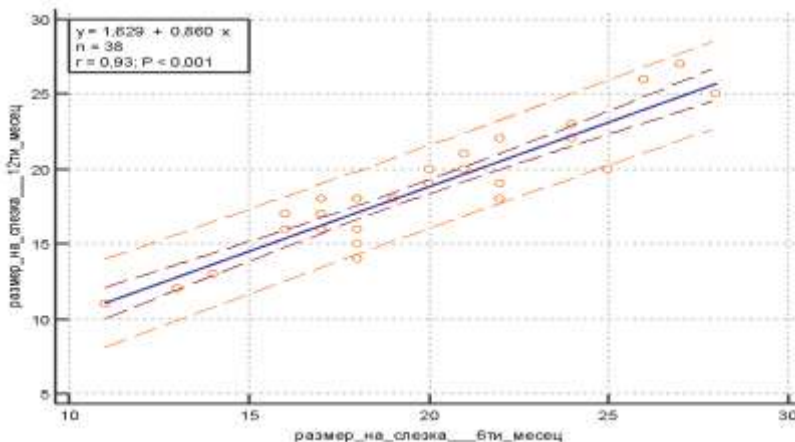
Проведени е корелационен анализ между характеристиките на пациентите и клиничните показатели като установените статистически значими корелационни зависимости ($p < 0.05$).

Проведени са и корелационните зависимости между тежестта на симптомите, измерени чрез MPN SAF и характеристиките на пациентите. За съжаление не са открити зависимости между тежестта на симптомите и останалите характеристики на пациентите, както и между трансфузионните нужди и характеристиките на пациентите.

4.7.3. Прогностично значение на изменението на клиничните показатели.

От клинична гледна точка е важно да се отговори на въпроса дали промените в клиничните показатели, които, както вече бе изследвано, са статистически значими и имат прогностично значение за ориентирание на лекаря за вероятно бъдещо развитие на заболяването. Този въпрос бе изследван чрез провеждане на линеен регресионен анализ на промените в по-важните клинични показатели.

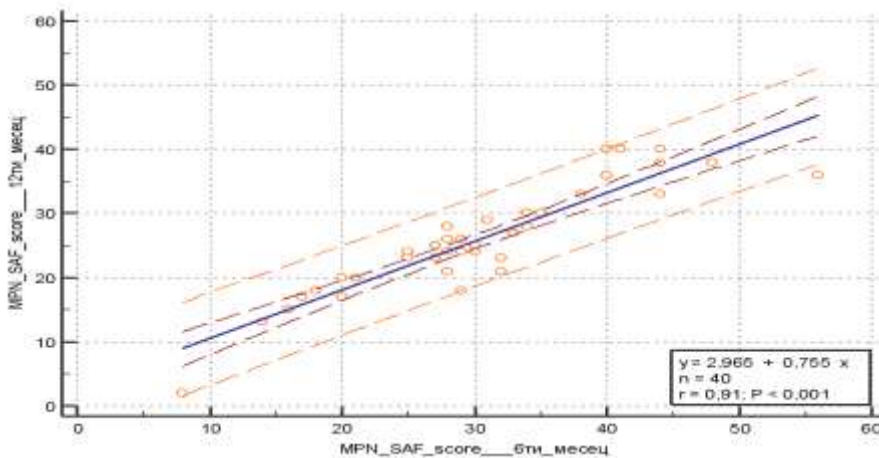
Резултатите от проведеният линеен регресионен анализ на данните за размера на далака в началото и в края на 6-тия и 12-тия месец показват, че аналитичният модел, който описва промените, се изразява с формулата: $y = 1,6287 + 0,8598 x$. Моделът описва адекватно изследваната зависимост ($p < 0,001$) и независимата променлива (x) обяснява 87% от вариацията на зависимата променлива (y) на модела. Т.е. от данните за промените в размера на далака през 6-ти и 12-ти месец могат да бъдат прогнозирани размерите през следващите 12 месеца като се замести стойността. Тази зависимост е от линеен характер и не се променя с времето.



Фигура 7. Линеен регресионен модел на зависимостта на промените в размера на далака на 6-ти и 12-ти месец

Резултати от проведеният линеен регресионен анализ на данните за промените в тежестта на заболяването в началото и в края на 6-тия и 12-тия месец показват, че аналитичният модел, който описва промените, се изразява с формулата: $y = 2,9650 +$

0,7551 x. Моделът описва адекватно изследваната зависимост ($p < 0,001$) и независимата променлива (x) обяснява 83% от вариацията на зависимата променлива (y) на модела.



Фигура 8. Линеен регресионен модел на зависимостта на промените в тежестта на симптомите на 6-ти и 12-ти месец

И двата линейни регресионни модела могат да се използват за прогнозиране на средната стойност на показателите размер на далака и MPN-SAF score при известна стойност на същите в началото или в края на 6-тия месец. При наличие на регресионното уравнение и известни стойности на размера на далака и MPN-SAF score лекарите могат да предвидят бъдещите промени в стойностите на двете променливи.

4.8. Подгрупов анализ на лечението на пациентите с ruxolitinib, които са проследени проспективно

В тази част на работата сме представили резултатите от проспективното проследяване на подгрупата от пациенти, лекувани с ruxolitinib, за които освен клиничните резултати са проследени и резултатите, докладвани от пациентите. Това са резултати, свързани с качеството на живот, контролът на заболяването и придържането към терапията, оценени с въпросниците, описани в методичната част.

Основните въпроси, които са изследвани в този раздел са дали освен клиничните резултати се променят и резултатите, докладвани от пациентите, и в каква посока.

На Таблица 4 са представени общите демографски данни за проучените пациенти, след назначаване на терапията с ruxolitinib. Те са пропорционално разпределени по пол, като средната им възраст към момента на диагностициране е 58.5 години, което е характерно за заболяването като проявяващо се в зряла възраст, съпоставимо е с цялата

група на ruxolitinib, но е малко по-рано от контролната група. Би могло да се предположи, че или заболяването започва да се диагностицира по-рано, или да се развива в по-ранна възраст. Продължителността на заболяването е средно 3 години, но има пациент с 8 годишна преживяемост. Всички пациенти през проследявания период остават живи.

Повече от половината от пациентите в тази подгрупа са в междинен-1 риск (52%). В голямата група на лечение с ruxolitinib пациентите с междинен-1 и междинен-2 риск са по равен брой. Преобладаването на пациенти в междинен-1 риск в проспективно проследената подгрупа вероятно се обяснява с това, че в тази група има повече пациенти, които са новодиагностицирани и се наблюдава тенденция за възможно най-ранно стартиране на лечението на МФ.

В проспективната група, която е част от групата на пациентите, лекувани с ruxolitinib, възрастта е малко по-ниска от тази на контролната група. Както е очаквано, най-голям е броят на пациентите с ПМФ. При пациентите с вторична МФ повечето са с предшестваща ПВ. И в тази група най-голям е броят на пациентите в междинен-1 риск. Според литературните данни 66% от пациентите с носители на мутация V617F на JAK2 гена. В нашата група те са 76%, което съответства на описаните резултати. По-високата честота вероятно е свързана с групата от пост-ПВ МФ пациенти и високата честота на мутацията при ПВ.

Таблица 4. Демографски характеристики на пациентите с миелофиброза, лекувани с ruxolitinib

Характеристика	Брой	Средна стойност (SD)
Общо пациенти	21	
Жени	10	48%
Мъже	11	52%
Възраст	от 39 до 76	61.2 (8.4)
Възраст при диагностициране	от 34 до 70 години	58.49 (9.13)
Продължителност на заболяването	от 0.7 до 8 години	3.16 (1.88)
<i>Вид на миелопролиферативното заболяване</i>		
ПМФ	11	52%
Пост – ПВ	8	38%
Пост ET	2	10%

<i>Рискова група</i>		
Междинен-1 риск	11	52%
Междинен-2 риск	5	24%
Висок риск	2	10%
Неизвестен	3	14%
<i>ЈАК статус (носителство на мутация V617F на ЈАК2 гена)</i>		
Хомозиготно носителство	7	33%
Хетерозиготно носителство	9	43%
Негативен	5	24%
<i>Ruxolitinib доза</i>		
5 mg 2 x дневно	3	
10 mg 2 x дневно	4	
15 mg 2 x дневно	8	
20 mg 2 x дневно	3	
Няма данни	2	

Клинични изследвания са проведени в началото, на шести и на дванадесети месец.

Както и в голямата група се наблюдава намаление нивото на левкоцитите и на размера на слезката. Няма динамика в нивото на хемоглобина и тромбоцитите. Най-често промените в тромбоцитите и хемоглобина са хематологична токсичност, обратими са и се коригират с корекция на дозата.

Таблица 5. Резултати от оценката на качеството на живот с VAS, EQ5D и EORTC

Измерител на качеството на живот	1-ви месец	2-ри месец	3-ти месец	4-ти месец	5-ти месец	6-ти месец
	–	–	–	месец –	–	–
	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)
VAS	68.75	66.94	69.06	68.7	69	72

	(10.5)	(14.9)	(14.4)	(16.7)	(15.5)	(13)
EQ5D	0.6919	0.6313	0.65	0.64	0.67	0.73
	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.17)	(0.19)	(0.16)

Визуалната аналогова скала, която измерва самооценката на пациентите в интервал от 0-100 точки показва, че самооценката за качеството на живот се повишава много бавно и едва на последното измерване разликата е статистически значима ($p < 0.05$). Това е една сравнително висока стойност на качеството на живот, но не е максималната възможна.

Аналогични са резултатите и при преглед на промените в стойността на EQ5D. Подобриенето на качеството на живот се извършва след първоначалното му понижаване и при последното проследяване то е статистически значимо по-високо от първоначалната стойност ($p < 0.05$).

VAS и петстепенната скала на качеството на живот (EQ5D) спадат към т.нар. общи измерители на качеството на живот и не са специфични за онкологичните заболявания.

Таблица 6. Промени с скалите на EORTC

Скали на EORTC	1-ви месец	2-ри месец	3-ти месец	4-ти месец	5-ти месец	6-ти месец
	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)	Средна стойност (SD)
Физическо функциониране	78 (13.54)	77 (14.27)	77 (13.37)	79 (11.72)	81 (13.69)	87 (15.55)
Симптоми	18 (10.98)	16 (9.06)	16 (8.67)	18 (9.97)	19 (13.54)	17 (7.8)
Качество на живот	70 (15.09)	69 (16.15)	69 (13.58)	70 (15.56)	72 (18.88)	76 (15.75)

Третият измерител е специфичен за онкологичните заболявания (EORTC) и той проследява изменението на три показателя – физическо функциониране, симптоми и качество на живот (Таблица 6).

Максималната оценка на физическото функциониране е 100 точки. По отношение на физическото функциониране се наблюдава плавно, но значимо подобрене, което е статистически значимо в края на периода на проследяване. Оценката на тежестта на симптомите като правило намалява и това показва, че състоянието на болните се подобрява, но към края на периода те се доближават до първоначалната стойност. Качеството на живот по двете скали EQ5D и EORTC е напълно съпоставимо. При EORTC качеството на живот се повишава от 70 до 76 точки при максимално възможни 100 точки, докато при VAS варира между 69-72 точки (Таблицы 5 и 6).

Таблица 7. Резултати от оценката на контрола на заболяването с MPN-SAF TSS и придържането към терапията с Morisky

Измерител на качеството на живот	1-ви месец Средна стойност (SD)	2-ри месец Средна стойност (SD)	3-ти месец Средна стойност (SD)	4-ти месец Средна стойност (SD)	5-ти месец Средна стойност (SD)	6-ти месец Средна стойност (SD)
MPN-SAF	26.7 (11.06)	28.8 (12.2)	26.09 (13.9)	20.4 (12.8)	18.3 (12.9)	14.4 (8.36)
Morisky	9.1 (0.7)	8.8 (1.3)	9.5 (0.9)	9.1 (0.8)	9.3 (0.8)	9.3 (0.7)

Контролът на заболяването се подобрява и стойностите на MPN-SAF намаляват чувствително за проследявания период, което показва, че с напредване на времето заболяването се контролира по-добре, като намалява тежестта на симптомите (Таблица 7).

Придържането към терапията не се променя и през цялото време остава високо, близо до максималната стойност от 10 точки. При стойности на отговорите на теста на Morisky над 8 се счита, че придържането към терапията е добро, което отговаря и на поведението на пациентите с миелофиброза.

На индивидуално ниво се наблюдава вариране на данните при отделните пациенти, главно поради по-краткото проследяване на някои от тях към момента, както и различните самооценки. Индивидуалните оценки според VAS при преобладаващата част от пациентите варират между 40 и 90, като при последното проследяване за повече пациенти, за които има данни се наблюдава подобрене на самооценката.

Двама от пациентите докладват постоянно максимално качество на живот по EQ5D, един докладва повишение до 1 от 0.761, един докладва намаление от 1 до 0.799. При почти всички обаче се наблюдава повишение на качеството на живот според стойностите на EQ5D. Като цяло също така тези стойности са високи (между 0.6-0.7), с изключение на един пациент, при който първоначалните стойности са 0.408 и достигат до 0.573 (Фигура 10).

Въпросникът на Европейската асоциация за изследване и лечение на рака (EORTC) е специфичен за болни с онкологични заболявания. Индивидуалните промени в скалата на физическо функциониране по EORTC само един пациент има много ниски стойности между 13-15%, при максимални 100%. Трима пациенти намаляват стойностите на индикатора, а всички останали подобряват състоянието си и към края на анкетирането 4 от тях достигат максималните 100%.

Тежестта на симптомите по EORTC се оценява в скала на намаление. Когато самооценка на тежестта намалява това означава, че и тежестта на симптоматиката намалява. Общо 23 симптома се оценяват в тази част на въпросника, които са свързани с наличието на задух, болка, слабост, липса на апетит, повръщане, разстройства на храносмилателния тракт, умора, концентрация, тревожност, памет, контакти с близките и други. Като цяло и по този показател се наблюдава намаление на тежестта на симптомите при повечето пациенти, като при един - двама самооценката не се променя.

Самооценката на качеството на живот в третата подскала на EORTC е сходна с данните от EQ5D, поради което не я обсъждаме на индивидуално ниво.

Контролът на заболяването, измерен с MPN-SAF-TTS, при пациентите за които има данни си подобрява. От всички 19 пациенти, за които има данни, 12 докладват по-ниски стойностите на индикатора, а останалите варират като общата тенденция е за добър контрол.

Последният изследван индикатор е придържането към терапията, измерено с тест на Morisky. По този показател стойности над 8 точки до 10 са добро придържане, а стойности под 8 точки са непридържане. Само при един от пациентите, при едно от измерванията е регистрирано по-ниско придържане.

Проведените проучвания в този раздел показват, че освен клиничните резултати се променят и резултатите, докладвани от пациентите. Те също така представят наличието на логическа връзка между двата вида резултати, които са важни за оценка на лечението на пациентите.

4.9. Статистически анализ на данните за клиничните резултати, контролът на заболяването, качеството на живот и придържането към терапията на подгрупата пациенти, които са проследени проспективно

Предходните анализи представиха промените във времето на изследваните клинични и неклинични резултати, докладвани от пациентите. До каква степен обаче те са статистически значими и свързани помежду си е обект на изследване в този по-подробен статистически анализ на данните за подгрупата пациенти, лекувани с gixolitinib и проследени проспективно.

4.9.1. Статистически анализ на различията по пол, възраст, вид на диагнозата и JAK статус

За тестване на различни хипотези в проучването бяха използвани дескриптивни статистически методи и Chi- squared test. Не са установени статистически значими разлики в броя на болните според пола ($p=0.82$). Заболяването е пропорционално разпределено между мъжете и жените в нашата извадка.

Липсва статистически значимо различие в средните възрасти в групата на жените и мъжете (Mann-Whitney test). Най-вероятно заради малкият брой на включените в сравнението жени/9/ и мъже/10/. Разликата между средните възрасти е $67-62=5$ г. Проучване на Karantanos et al. върху 815 пациенти с МПН открива по-голяма възраст на мъжете при поставяне на диагнозата (49.6 год. за жени и 53.5 год. за мъже. Разликата в резултатите вероятно се дължи на броя на пациентите, както и на хетерогенната група пациенти в проучването, която включва пациенти с ПМФ, ПВ и ЕТ.

Налице е статистически значимо различие в средната продължителност на диагнозата в групата на жените и мъжете. Разликата между средните продължителности е $4,3-1,6=2,7$ г. Това показва, че в нашата извадка жените преживяват по-дълго от мъжете.

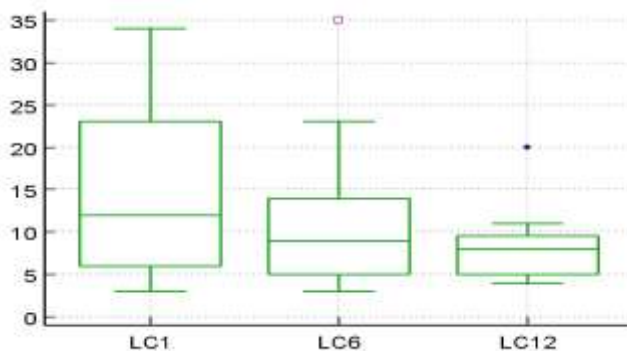
Липсва статистически значимо различие в разпределението на пациентите според вида на МФ в групата на жените и мъжете ($P = 0,9558$). От представеното в Таблица 16 се вижда, че въпросното разпределение е еднакво за групата на жените и за групата на мъжете.

Липсва статистически значимо различие в разпределението на според JAK2 мутационния статус в групата на жените и мъжете ($p = 0,5174$.)

4.9.2. Статистически анализ на клиничните резултати

При този анализ е оценено разпределението на клиничните резултати, промените в средните стойности при трикратните измервания – в началото, на 6-ти и 12-ти месец, както и са изследвани връзките между резултатите с времето.

Промените в средните стойности на левкоцитите не са нормално разпределени и за сравнение на средните стойности е използван Friedman test (Фигура 9). Няма статистически значимо различие в средните на изследваните променливи $/p>0,05/$ – най-вероятно поради малкият обем на данните, които са налични и за трите променливи –, но е налице значителна редукция в средните им – от 12 за първият месец, на 9 за 6-ят месец и на 8 за 12-ят месец. Промените в левкоцитите не са клинично значими и не са повлияли лечението.



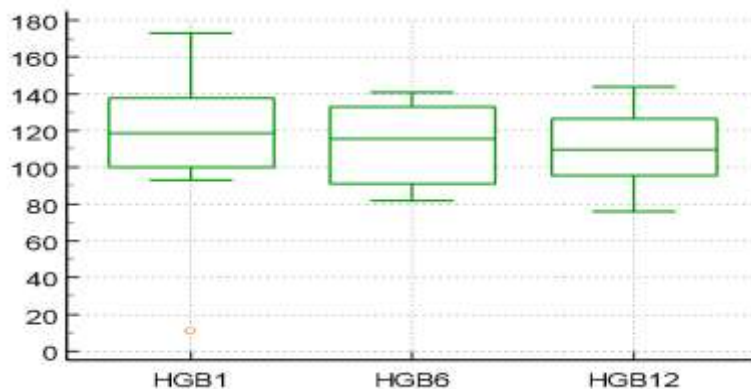
Фигура 9. Промени в средните стойности на левкоцитите

Корелационният анализ е проведен чрез използване на Spearman rank correlation coefficient и показва, че зависимостта между стойностите на LC1 и LC6 е статистически значима – $p<0,05$. Другите зависимости не са статистически значими, макар и близки до такива. Корелационни коефициенти със стойности между 0 – 0,2 означават слаба корелация, между 0,2 – 0,4 – умерена корелация, между 0,4 – 0,6 – значителна корелация, между 0,6 – 0,8 – висока корелация и между 0,8 – 1 – много висока корелация.

Наличието на корелация означава, че намалението на стойностите на левкоцитите е статически значимо свързано с времето на проследяване. Промените в левкоцитите не са повлияли изборът на лечение и не са наложили корекция на дозата. Промените могат да бъдат резултат от лечението и намаление на клетъчния обмен, но могат да бъдат и лека хематологична токсичност.

Аналогични статистически проверки са извършени и за останалите клинични резултати. Не са установени статистически значими различия в средните стойности на

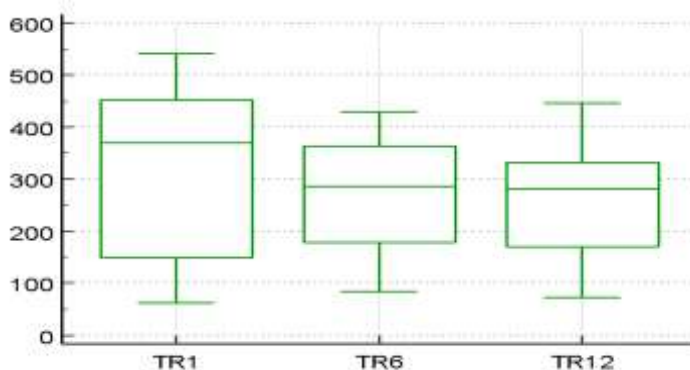
хемоглобина $/p>0,05/$, но е налице ясно изразена редуция при отделните измервания. Анемията е известна хематологична токсичност и намалението на хемоглобина може да се обясни с лечението, както и със самото заболяване.



Фигура 10. Промени в средните стойности на хемоглобина

От получените резултати от корелационният анализ между стойностите на хемоглобина е видно, че са налице висока и много висока положителни корелационни зависимости. Зависимостта между стойностите на всеки две от трите променливи е статистически значима – $p<0,05$ и може да се използва за прогнозиране на средните стойности. От клинична гледна точка това означава, че въз основа на намалението на стойностите на хемоглобин след 6 месеца, ако лекарят прецени, че е налице риск за пациента може да препоръча лекарства с цел покачване на хемоглобина, за да предотврати евентуални неблагоприятни ефекти.

Няма статистически значимо различие в средните на тромбоцитите $/p>0,05/$, но е налице ясно изразена редуция на стойността им (Фигура 11). Тромбоцитопенията е честа хематологична токсичност, която се коригира с редуция на дозата и има бързо възстановяване. Тромбоцитопенията може да бъде свързана с МПН или с провежданото лечение и не може да ни бъде ориентир за терапевтичния ход.



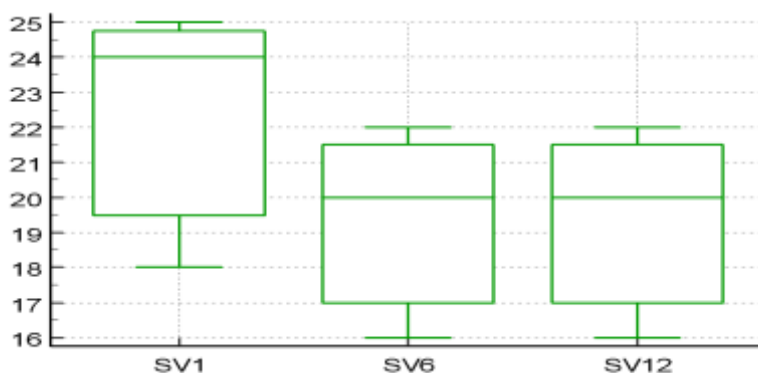
Фигура 11. Промени в средните стойности на тромбоцитите

При корелационният анализ се установява много висока положителна и статистически значима корелационна зависимост ($r=0.881$) между промените на тромбоцитите при второто и трето измерване, което също може да има прогностично значение за клиничните лекари. Това може да подсказва, че намалението на тромбоцитите на 6-ти месец със сигурност ще доведе до значимо намаление на тромбоцитите на 12-ти месец.

По отношение на LDH няма статистически значимо различие в средните на изследваните променливи/ $p>0,05$ /, но е ясно изразена редукция на средната.

Между стойностите на две от изследваните променливи е налице много висока положителна и статистически значима корелационна зависимост ($r=0.905$). За другите две корелационни зависимости е налице значителна положителна корелационна зависимост, която не е статистически значима.

Последният проследен клиничен показател са промените в размера на слезката. Налице е статистически значимо различие между средното намаление на слезката. Налице изразена редукция в средните стойности (Фигура 12). Намаление в размера на далака е първична цел при лечението с ruxolitinib. Липсата на редукция в размера може да бъде основание за спиране на лечението. Промените в размера са желани и очаквани.



Фигура 12. Средно намаление на размера на слезката

Проведения корелационен анализ показва, че е налице положителна корелационна зависимост ($r=1$) между намалението на размера на слезката между второто и трето измерване. Между стойностите на две от изследваните променливи е налице висока положителна и статистически значима корелация.

Анализите на факторите, които могат да повлияят клиничните резултати показват следните зависимости. Статистически значимо различие в средните на клиничните резултати за двата пола съществува единствено за показателя размер на слезката при

първото изследване. Сравненията в средните за другите резултати са статистически незначими по показателя пол на пациента. Фактът обаче, че при последващото лечение не се наблюдава статистическа разлика в размера на слезката между двата пола може да се тълкува в посока на еднаквото повлияване и на двата пола от лечението с ruxolitinib.

Изследването на връзката на JAK статуса и промените в клиничните резултати показва, че не съществува статистически значима връзка между статуса и промените при трите измервания на средните стойности на хемоглобина, левкоцитите, тромбоцитите, размера на слезката и LDH.

Сравнението между тежестта на миелофиброзата и средните стойности на промените в клиничните резултати също така не е статистически значимо при трите изследвания, което вероятно се дължи на малкия обем на извадката при това напречно сравнение на подгрупите.

Продължителността на лечението, обаче повлиява статистически значимо промените в клиничните резултати при трите последователни измервания – начало, шести и дванадесети месец (Таблица 8).

Високата корелационна зависимост между третото измерване на хемоглобина и продължителността на лечението е положителна, т.е. с нарастване на продължителността на лечението стойностите на HGB нарастват, а значителните – отрицателни зависимости между продължителността лечение и LDH и размера на слезката показват, че с нарастване на продължителността на лечение стойностите на LDH12 и SV12 намаляват. Тези данни показват, че лечението с ruxolitinib повлиява в необходимата клинична посока състоянието на пациентите и довежда до намаление на размера на слезката и подобряване на клиничните резултати.

Таблица 8. Корелационна зависимост между продължителността на заболяването и клиничните резултати

		LC1	LDH1	HGB1	SV1	TR1
L	Correlation coefficient	0,008	0,044	0,119	-0,110	-0,272
D	Significance Level P	0,9786	0,8866	0,6995	0,6971	0,3680
	n	13	13	13	15	13
		HGB6	LC6	LDH6	SV6	TR6
L	Correlation coefficient	0,436	-0,021	-0,136	0,029	-0,300
D	Significance Level P	0,1797	0,9483	0,6893	0,9572	0,3701
	n	11	12	11	6	11

		HGB12	LC12	LDH12	SV12	TR12
L	Correlation coefficient	0,667	0,025	-0,500	-0,500	0,119
D	Significance Level P	0,0710	0,9487	0,2070	0,6667	0,7789
	n	8	9	8	3	8

LD – продължителност на заболяването, LC - левкоцити, LDH, HGB-хемоглобин, SV – размер на слезката, TR - тромбоцити

Възрастта на пациентите също е показател, който повлиява клиничните резултати (Таблица 9).

Таблица 9. Корелационна зависимост между възрастта и клиничните резултати

		HGB1	LC1	LDH1	SV1	TR1
AGE	Correlation coefficient	-0,278	-0,050	0,320	0,089	-0,736
	Significance Level P	0,3570	0,8717	0,2865	0,7515	0,0041
	n	13	13	13	15	13
		HGB6	LC6	LDH6	SV6	TR6
AGE	Correlation coefficient	-0,247	0,232	-0,009	0,174	-0,018
	Significance Level P	0,4648	0,4673	0,9787	0,7417	0,9575
	n	11	12	11	6	11
		HGB12	LC12	LDH12	SV12	TR12
AGE	Correlation coefficient	-0,476	0,072	0,024	0,000	-0,333
	Significance Level P	0,2329	0,8545	0,9554	1,0000	0,4198
	n	8	9	8	3	8

AGE – възраст, LC - левкоцити, LDH, HGB-хемоглобин, SV – размер на слезката, TR - тромбоцити

Налице е една значителна, една умерена корелация между възрастта и стойността на тромбоцитите, като тази корелация е с отрицателен знак, т.е. тромбоцитите намаляват с нарастването на възрастта. Слаби, статистически незначими корелационни зависимости съществуват между възрастта и хемоглобина, LDH, левкоцитите.

Самите клинични резултати също така корелират помежду си (Таблица 10). Съществува умерена корелация между размера на слезката, тромбоцитите и LDH.

Таблица 10. Корелационна зависимост между клиничните резултати

	HGB6	LC6	LDH6	SV6	TR6
--	------	-----	------	-----	-----

HGB6	Correlation coefficient	1	0,191	-0,636	0,500	0,500
	Significance Level P		0,5730	0,0353	0,3910	0,1173
	n		11	11	5	11
LC6	Correlation coefficient	0,191	1	0,128	-0,696	0,478
	Significance Level P	0,5730		0,7086	0,1248	0,1367
	n	11		11	6	11
LDH6	Correlation coefficient	-0,636	0,128	1	-0,500	-0,227
	Significance Level P	0,0353	0,7086		0,3910	0,5015
	n	11	11		5	11
SV6	Correlation coefficient	0,500	-0,696	-0,500	1	-0,400
	Significance Level P	0,3910	0,1248	0,3910		0,5046
	n	5	6	5		5
TR6	Correlation coefficient	0,500	0,478	-0,227	-0,400	1
	Significance Level P	0,1173	0,1367	0,5015	0,5046	
	n	11	11	11	5	

Spearman rank correlation coefficient

4.9.3. Статистически анализ на резултатите от оценката на качеството на живот, придържането към терапията, контролът на заболяването за подгрупата пациенти, проследена проспективно

Аналогично на предходния раздел са изследвани статистическите връзки и зависимости между демографските и клинични характеристики на пациентите и измерителите на качеството на живот, придържането към терапията и контролът на заболяването.

Не са установени статистически значими различия в средните стойности на визуалната аналогова скала / $p > 0,05$ / при шестте измервания. През първите четири месеца е налице редуция в средните им, а през последните два – покачване. Това означава, че самооценката на пациентите по отношение на тяхното общо здравно състояние се повишава и те се чувстват по-добре, но тези промени, вероятно поради малкия брой на извадката не са статистически значими (Таблица 11).

Таблица 11. Корелационен анализ на промените във VAS

		VAS1	VAS2	VAS3	VAS4	VAS5	VAS6
VAS1	Correlation coefficient		0,932	0,916	0,926	0,882	0,946
	Significance Level P		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	n		18	18	17	15	10

VAS2	Correlation coefficient	0,932		0,925	0,942	0,850	0,903
	Significance Level P	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0004
	n	18		18	17	15	10
VAS3	Correlation coefficient	0,916	0,925		0,931	0,890	0,863
	Significance Level P	<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,0013
	n	18	18		17	15	10
VAS4	Correlation coefficient	0,926	0,942	0,931		0,924	0,909
	Significance Level P	<0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,0003
	n	17	17	17		15	10
VAS5	Correlation coefficient	0,882	0,850	0,890	0,924		0,943
	Significance Level P	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001		<0,0001
	n	15	15	15	15		10
VAS6	Correlation coefficient	0,946	0,903	0,863	0,909	0,943	
	Significance Level P	<0,0001	0,0004	0,0013	0,0003	<0,0001	
	n	10	10	10	10	10	

Spearman rank correlation coefficient.

Корелационният анализ показва, че между стойностите на изследваните променливи (VAS) са налице много силни положителни корелационни и статистически значими зависимости (Таблица 11). Това позволява по стойностите на едната променлива да се прогнозира средните стойности на другите променливи. От клинична гледна точка промените във VAS в положителна насока са индикатор за положително бъдещо развитие на самооценката на пациентите при лечението.

Сходни са резултатите от промените в EQ5D. Налице е статистически значимо различие в средните на изследваните променливи $/p>0,05/$. Средните на EQ5D_1 - EQ5D_4 са статистически значимо по-малки от средната на EQ5D_6. През първите четири месеца е налице редукция в средните им, а през последните два – покачване. Тъй като EQ5D е общо приет и валидиран еднодимензионен измерител на качеството на живот, който дава комплексна оценка на пет характеристики на здравето можем да считаме, че пациентите, лекувани с gixolitinib променят в положителна насока качеството си на живот.

При корелационният анализ се потвърждава, че между стойностите на изследваните променливи са налице силни и много силни положителни корелационни и статистически значими зависимости (Таблица 12)

Измерването на контролът на заболяването с MPN_SAF_TSS_1 - MPN_SAF_TSS показва, че е налице статистически значимо различие в намалението на средните стойности при отделните измервания $/p>0,05/$. Средните на MPN_SAF_TSS_1 -

MPN_SAF_TSS_5 са статистически значимо по-големи от средната на MPN_SAF_TSS_6. През всичките 6 месеца е налице редукция в средните стойности. Тази редукция е клинично значима, тъй като в MPN_SAF_TSS_6 намалението на стойностите означава подобрене на клиничното състояние.

Таблица 12. Корелационен анализ между промените в стойностите на EQ5D

1.		EQ5D_1	EQ5D_2	EQ5D_3	EQ5D_4	EQ5D_5	EQ5D_6
EQ5D_1	Correlation coefficient		0,841	0,617	0,690	0,651	0,780
	Significance Level P		<0,0001	0,0038	0,0015	0,0063	0,0046
	n		20	20	18	16	11
EQ5D_2	Correlation coefficient	0,841		0,829	0,877	0,812	0,804
	Significance Level P	<0,0001		<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0029
	n	20		20	18	16	11
EQ5D_3	Correlation coefficient	0,617	0,829		0,810	0,792	0,632
	Significance Level P	0,0038	<0,0001		<0,0001	0,0003	0,0368
	n	20	20		18	16	11
EQ5D_4	Correlation coefficient	0,690	0,877	0,810		0,852	0,770
	Significance Level P	0,0015	<0,0001	<0,0001		<0,0001	0,0055
	n	18	18	18		16	11
EQ5D_5	Correlation coefficient	0,651	0,812	0,792	0,852		0,822
	Significance Level P	0,0063	0,0001	0,0003	<0,0001		0,0019
	n	16	16	16	16		11
EQ5D_6	Correlation coefficient	0,780	0,804	0,632	0,770	0,822	
	Significance Level P	0,0046	0,0029	0,0368	0,0055	0,0019	
	n	11	11	11	11	11	

Spearman rank correlation coefficient

Корелационният анализ на данните от теста с MPN-SAF-TTS показва, че между стойностите на изследваните променливи са налице от значителни до много силни положителни корелационни и статистически значими зависимости, което позволява по стойностите на едната променлива да се прогнозираат средните стойности на другите променливи.

Липсва статистически значимо различие в средните на изследваните променливи / $p > 0,05$ / за придържането към терапията. Средните на изследваните променливи са равни. Налице е нарастване на средните месечни стойности през първите 5 месеца, но след това намаляват. Намалението на средните стойности е показателни за спад на придържането и това е негативен резултат. Подобно на други проучвания при продължителна терапия придържането спада.

Таблица 13. Корелационен анализ на отговорите за придържане към терапията

1.		MOR1	MOR2	MOR3	MOR4	MOR5	MOR6
MOR1	Correlation coefficient		0,628	0,452	0,342	0,258	0,413
	Significance Level P		0,0030	0,0455	0,1654	0,3343	0,2073
	n		20	20	18	16	11
MOR2	Correlation coefficient	0,628		0,840	0,664	0,716	0,710
	Significance Level P	0,0030		<0,0001	0,0026	0,0018	0,0143
	n	20		20	18	16	11
MOR3	Correlation coefficient	0,452	0,840		0,583	0,733	0,520
	Significance Level P	0,0455	<0,0001		0,0111	0,0012	0,1009
	n	20	20		18	16	11
MOR4	Correlation coefficient	0,342	0,664	0,583		0,716	0,464
	Significance Level P	0,1654	0,0026	0,0111		0,0018	0,1501
	n	18	18	18		16	11
MOR5	Correlation coefficient	0,258	0,716	0,733	0,716		0,697
	Significance Level P	0,3343	0,0018	0,0012	0,0018		0,0170
	n	16	16	16	16		11
MOR6	Correlation coefficient	0,413	0,710	0,520	0,464	0,697	
	Significance Level P	0,2073	0,0143	0,1009	0,1501	0,0170	
	n	11	11	11	11	11	

Pearson correlation coefficient

От анализът на Таблица 13 е видно, че между стойностите на изследваните променливи са налице от значителни до много силни положителни корелационни зависимости, повечето от които са статистически значими. Това позволява по стойностите на едната променлива да се прогнозираат средните стойности на другите променливи, следователно можем да повлияем придържането към терапията при систематично проследяване.

Факторите, които са изследвани и които могат да повлияят качеството на живот, придържането и контролът на заболяването са полът, JAK статуса, продължителността на заболяването, възрастта.

Не е установено статистически значимо различие между отговорите на трите показателя по пол ($p > 0.05$). Следователно полът не повлиява качеството на живот, придържането към терапията и контролът на заболяването.

JAK статуса също така не повлиява качеството на живот, придържането и контролът на заболяването.

Продължителността на заболяването корелира с контролът на заболяването през третия месец ($r = 0.555$), придържането към терапията и контролът на заболяването през четвъртия месец ($r = -0.397$ и $r = 0.527$, съответно). Негативната корелация между продължителността на заболяването и придържането показва, че с напредване на

лечението придържането намалява, статистически значимо свързано. По отношение на качеството на живот и продължителността на заболяването е видно, че на шестия месец се появява положителна и статистически значима корелация ($r=0.542$).

Възрастта на пациентите в началото на проследяването не повлиява изследваните измерители, но през петия месец вече се появява негативна корелация между възрастта и качеството на живот ($r=-0.232$), а през шестия месец се появява негативна и статистически значима корелация между възрастта и придържането към терапията ($r=0.605$, $p<0.05$). Можем да твърдим, че по-възрастните пациенти са с по-лошо придържане към терапията и с намалено качество на живот.

4.9.4. Корелационен анализ на връзката между промените в клиничните резултати и резултатите за самооценка на качеството на живот, придържането и контролът на заболяването за подгрупата, проследена проспективно

Последният въпрос, който тествахме, е наличието на статистически значима връзка между промените в клиничните резултати и резултатите, докладвани от пациентите (VAS, EQ5D, EORTC, MPN-SAF-TTS, Morisky).

През първият месец на включване на пациентите в проследяването се установява негативна корелация между нивото на хемоглобина, левкоцитите, и придържането към терапията ($r=-0.462$, $r=-0.353$). Негативна корелация има между LDH и стойностите на EORTC, MPN-SAF-TTS ($r=-0.339$, $r=-0.529$, съответно) (Таблица 14).

Таблица 14. Корелационен анализ между клиничните резултати и резултатите, докладвани от пациентите

		EORTC _1	EQ5D_ 1	MOR1	MPN_SAF_TSS _1	VAS1
HGB 1	Correlation coefficient	0,232	0,000	-0,462	0,618	-0,099
	Significance Level P	0,4449		0,1120	0,0243	0,7600
	n	13	4	13	13	12
LC1	Correlation coefficient	-0,058	0,000	-0,353	0,037	-0,121
	Significance Level P	0,8507		0,2374	0,9037	0,7091
	n	13	4	13	13	12

LDH 1	Correlation coefficient	-0,339	0,000	-0,117	-0,529	-0,288
	Significance Level P	0,2574		0,7030	0,0631	0,3649
	n	13	4	13	13	12
SV1	Correlation coefficient	-0,220	0,000	0,004	-0,078	0,045
	Significance Level P	0,4299		0,9890	0,7813	0,8773
	n	15	5	15	15	14
TR1	Correlation coefficient	0,057	0,000	-0,167	-0,194	-0,197
	Significance Level P	0,8544		0,5850	0,5243	0,5397
	n	13	4	13	13	12

Spearman rank correlation coefficient

През шестия месец на проследяването вече се наблюдават значително повече корелации между клиничните резултати и резултатите, докладвани от пациентите (Таблица 15). Оцветените в жълто коефициенти на корелация говорят за корелация от значителна до много висока/силна/.

През шестия месец се потвърждава негативната корелация между придържането към терапията и нивото на хемоглобина, левкоцитите и тромбоцитите; нивото на тромбоцитите негативно корелира с качеството на живот (VAS), и позитивно с контролът на заболяването. Размерът на слезката влияе негативно върху контролът на заболяването и позитивно върху придържането към терапията и качеството на живот.

Таблица 15. Корелационен анализ между клиничните резултати и резултатите, докладвани от пациентите

		EQ5D_6	MOR6	MPN_SAF_TSS_6	VAS6
HGB 6	Correlation coefficient		-0,447	-0,469	-0,500
	Significance Level P		0,5528	0,2407	0,6667
	n	1	4	8	3
LC6	Correlation coefficient		-0,889	0,288	-0,632
	Significance Level P		0,0439	0,4516	0,3675
	n	1	5	9	4

LDH 6	Correlation coefficient	1	0,000	0,368	-1,000
	Significance Level P		1,0000	0,3700	
	n		4	8	3
SV6	Correlation coefficient	1	0,894	-0,812	0,400
	Significance Level P		0,1056	0,0499	0,6000
	n		4	6	4
TR6	Correlation coefficient	1	-0,894	0,736	-1,000
	Significance Level P		0,1056	0,0375	
	n		4	8	3

Spearman rank correlation coefficient

4.10. Резултати от анализът на рентабилността

На Таблица 16 са представени цените на лекарствените продукти, които са включени в анализа на рентабилността и дозовия режим.

Таблица 16. Цени на лекарствените продукти и дозов режим

Лекарствен продукт	Цена в ПЛС	Стандартна дневна схема на лечение	Средногодишни разходи по стандартна схема – двукратно дневно приложение
Ruxolitinib Tablet, 5, mg, Pack: 56 in blister	3275.81	5mg 10 mg 15mg 20mg	42705.00 85410 128115 170820
Hydroxycarbamide Capsules, 500 mg, Pack: 100	40.08	2*500mg	292
Interferon alfa Solution for injection, 180 mcg (360 mcg/ml -0,5 ml), -, Pack: 1	279.02	26mcg	15666

Methylprednisolone Tablet 4, mg, Pack: 100	10.01	7.5 mg	36.50
Erythropoietin sol inj 4000 IU/0,4 ml, -, Pack: 6 pre-filled syringes	225.18	1000 IU 1 амп. седмично	1951.56

Като се отчете, че дозовите режими се прилагат два пъти дневно, както и намалението на дозата на ruxolitinib при отделните пациенти по време на едногодишното проследяване, и отпадането от терапията на пациентите с недостатъчен отговор или смъртен случай средно годишните претеглени, лекарствени разходи на пациент на ruxolitinib са 126 990.82лв.

Средно годишните разходи на пациент на стандартна терапия, като също така се отчете броя на пациентите, които са приемали еритропоедин, кортикостероиди и интерферон е 18128.56 лв.

Съгласно данните от анализът на преживяемостта при пациентите, които са на лечение с ruxolitinib се наблюдава 75,33% редукция на риска за смърт за 80 месечен период. На база една година преживяемостта в групата, лекувана с ruxolitinib ще бъде 96%, а смъртността 3.3%. В контролната група едногодишната преживяемост е 5%, съответно вероятността за смърт е 95%.

Инкременталното съотношение за един предотвратен смъртен случай е представено на Таблица 17.

Таблица 17. Инкрементално съотношение

Алтернатива	Разходи за 100 пациенти	Разлика в разходите	Резултати (едногодишна преживяемост)	Разлика в резултатите	ICER
Стандартна терапия	1812856		96		
ruxolitinib	12699082	10886226	5	- 91	- 119 629

Стойността на инкременталното съотношение показва, че допълнителните разходи за всеки един спасен човешки живот за една година са допълнително 119 629 лв.

Отрицателният знак е поради факта, че броят на смъртните случаи в групата на ruxolitinib е по-малък от тези в групата на стандартна терапия.

Направен е анализ на чувствителността. При вариране на разходите и резултатите в +/-30% интервал инкременталното съотношение варира между 80 и 170 хил. лв. Факторите, които повлияват инкременталното съотношение са разходите за лечение с ruxolitinib и резултатите от лечението със стандартната терапия.

4.11. Резултати от проучването на преживяемостта и риска при пациенти с миелофиброза, заболели от КОВИД-19

Първият пациент на болницата с МФ и К19 е диагностициран през 10.2019г. През проследявания период преболедувалите са 16 (45.7%).

Заболяването е протекло асимптомно или леко при 9 (56.2%), средно-тежко - при 6 (37.5%), тежко - при 4 (25%) пациента. Хоспитализация поради К19 се е наложила при 5 души (31.3%). Повторно са преболедували 3 от диагностицираните пациенти.

От проследяваните пациенти с МФ починали в този период са общо 5 (14.3%). От тях 3 пациенти са починали в резултат от прогресия на хематологичното заболяване или усложнение на друго съпътстващо такова. От К19 инфекция или усложненията му са починали 2 (12.5%). Те са били с тежко протичане на инфекцията. Единият от пациентите е с придружаващо заболяване тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) с чести обостряния; вторият пациент е без придружаващи заболявания в стабилно състояние на хематологичното заболяване. Починал е от тромбоза (белодробен тромбемболизъм, БТЕ).

Тромботичен инцидент е докладван при 1 пациент.

За този период са ваксинирани 9 (25.7%) от проследяваните пациенти. На всички е поставена мРНК ваксина. От тях след поставена ваксина 1 пациент е бил с доказана с К19 инфекция в този период. Заболяването е било с леко протичане.

Пациентите, които не са били диагностицирани с К19 (n=19), са били на следната дневна доза на ruxolitinib – 5 на 10мг/дн; 5 на 20мг/дн; 5 на 30мг/дн; 4 на 40мг/дн. Пациентите, които са били диагностицирани с К19 инфекция, са разпределени по следния начин според тежестта на протичане и дневната доза на лекарството: с леко протичане - 1 на 10мг/дн; 3 на 30мг/дн; 4 на 40мг/дн; със средно-тежко протичане – 1 на 10мг/дн; 2 на 30мг/дн; 3 на 40мг/дн; с тежко протичане – 2 на 30мг/дн; 2 на 40мг/дн. Лечението е било спряно поради К19 при 4 от заболелите пациенти. При останалите е продължено без промяна в дозата.

4.11.1. Резултати от анализа на риска

На таблица 18 са представени изчислените рискове за заболяване от Ковид-19 при пациенти с МФ, а на Таблица 19 риска за смърт при пациентите с МФ и Ковид-19.

Таблица 18. Рискове за заболяване от Ковид 19 при пациенти с МФ

Показател	Стойност
Общ брой болни с МФ (n1 и n2)	35
Брой болни с МФ без Ковид (r2)	19
Брой болни с МФ с Ковид (r1)	16
Процент на болните с МФ и Ковид (p1)	45.7
Процент на болните с МФ без Ковид (p2)	54.3
Разлика в риска RD (p2-p1)	8.60 %
95% интервал на доверителност за RD	-14.769 – 31.912
Относителен риск – RR (p1/p2)	0.842
95% интервал на доверителност за RR	0.525 - 1.35
Относително намаление на риска – RRR (1-RR)	15.8
Отношение на вероятностите (OR) = $r1(n2-r2)/r2(n1-r1)$	0.709
95% интервал на доверителност за OR	0.277 – 1.816

Таблица 19. Рискове за смърт при болните от Ковид 19 с МФ

Показател	Стойност
Брой болни с МФ и Ковид (n1)	16
Брой болни с МФ без Ковид (n2)	19
Смъртни случаи в група n1	2
Смъртни случаи в група n2	3
Процент на смъртните случаи в група n1 (p1)	12.5
Процент на смъртните случаи в група n2 (p2)	15.8

Разлика в риска RD (p_2-p_1)	3.30 %
95% интервал на доверителност за RD	-19.764 – 26.343
Относителен риск – RR (p_1/p_2)	0.792
95% интервал на доверителност за RR	0.15 - 4.168
Относително намаление на риска – RRR ($1-RR$)	20.8
Отношение на вероятностите (OR) = $r_1(n_2-r_2)/r_2(n_1-r_1)$	0.762
95% интервал на доверителност за OR	0.111 – 5.237

Смъртните случаи при пациентите без K19 са повече, отколкото при пациентите с K19. Оценка на шансовете и риска показва, че при тази кохорта от пациенти, K19 не променя съществено вероятността за летален изход. Прогресията на заболяването е по-важен фактор, тъй като шансът за летален изход след прогресия е 33% по-вероятен, отколкото след K19.

Поради ниският брой на пациентите в 2те групи, доверителният интервал варира между 0,1 и 5, което показва несигурността на оценката. Сред пациентите с МФ, вероятността да се заразят е 45%, но резултатите показват, че ще го преболедуват успешно (30% по-висока вероятност).

Наблюдаваната смъртност в изследваната популация с МФ е 12, 5%, което е по-високо от средното за страната, но сравнимо. Ваксинирани са 25,7% от пациентите, което съответства на ваксинационната плътност в страната по данни на Електронния портал на Съюза.

В наблюдаваната от нас група пациентите с МФ и K19 са 45,7% от общата група, но е установено само едно тромботично събитие (6,2% от всички инфектирани).

5. ОБСЪЖДАНЕ

Тази разработка изследва лечението на болните с рядко хематологично заболяване миелофиброза в СБАЛХЗ в България. Това е едно дългосрочно проучване на резултатите от лечението на заболяването преди и след въвеждане на първия JAK инхибитор в практиката у нас. До колкото ни е известно това е първото проучване, което е насочено към резултатите от лечението на болните с миелофиброза у нас и което изследва широка гама от промени в клиничните показатели на пациентите, резултатите от терапията, преживяемостта, придържането към препоръчаното лечение и оценките на пациентите за тяхното качество на живот и тежест на симптомите. Друга особеност на нашите проучвания е, че те са проведени в неконтролирана среда в реална клинична практика, което ги прави особено ценни за сравнителни анализи с други системи на здравеопазване.

В първата част от работата ние се фокусирахме върху анализ на демографските характеристики на пациентите и преживяемостта между контролната група преди въвеждане на ruxolitinib в терапията и групата, лекувана с новия JAK инхибитор. Не установихме съществени различия между демографските характеристики, но установихме, че пациентите на ruxolitinib живеят по-дълго и имат по-ниска зависимост от хемотрансфузии, които различия са статистически значими. Сходни резултати докладват не само клиничните проучвания на продукта, но и близки на нашето проучване в Швеция и Норвегия, които са проведени по данни от пациентски регистри от реални клинични условия.

Резултатите от лечението бяха проверени не само за статистическа значимост, но и бяха разработени прогностични модели, които да помогнат на лекаря да прогнозира бъдещото поведение на пациента при терапия, както и на сходни пациенти. Установено бе, че промените в размера на далака и тежестта на симптомите по MPN SAF имат важно прогностично значение за резултатите от терапията.

Една трета от лекуваните пациенти бяха проследени и проспективно за 6 месеца като за тази група бе изследвано освен лечението и промените в качеството на живот, измерено с EQ5D, EORTC, както и придържането към терапията. Това проучване също е единствено за България по наши данни. Установихме, че и двата измерителя на качеството на живот (EQ5D и EORTC) имат сходни резултати, като през първите две измервания качеството на живот се понижава, но след това се повишава, което съответства и на клиничните данни. Придържането към терапията, измерено с

въпросника на Morisky е високо, но при един пациент с продължително лечение то е незадоволително. Тези данни също потвърждават изследванията на други учени.

В предпоследния раздел проучихме рентабилността на ruxolitinib за системата на здравеопазване в България. Установихме, че прага на рентабилност е много по-висок от препоръчителния праг от 3 пъти БНП на глава от населението. Този резултат не е изненадващ, тъй като МФ е рядко заболяване, терапиите са ограничени и малката засегната популация повишава цената на лекарствените продукти. Необходимо е да се обмисли отделен фонд за финансиране на лечението на пациентите с редки заболявания, за да не се натоварва здравно осигурителната система и останалите пациенти.

В последната част на работата проведохме проучване на влиянието на К19 върху преживяемостта на пациентите с МФ, лекувани с ruxolitinib. Установихме, че прогресията на МФ е по-висок рисков фактор за смърт при пациентите, отколкото заболяването от К19. Това може да се дължи на установената от някои изследователи протективна възможност на JAK инхибиторите и особено на ruxolitinib. Независимо, че СЗО обяви край на пандемията изследователите са поставени пред редица важни въпроси за възникването на епидемията и риска при повторна поява на подобен феномен. От тази гледна точка обществото трябва да е подготвено за евентуални възможности не само за успешна превенция, но и за успешно лечение на болните.

6. ИЗВОДИ

- I. Проучването на демографските характеристики на пациентите с миелофиброза, лекувани преди и след навлизането на ruxolitinib в СБАЛХЗ не установи сериозни различия между тях, като потвърди че заболяването е характерно за пациентите над 60 години с превес на мъжете, с превес на първичната миелофиброза, на пациентите с положителен JAK статус и по-ниска хемотрансфузионна зависимост на лекуваните с ruxolitinib.
- II. Лечението с ruxolitinib подобрява клиничните показатели на пациентите статистически значимо и намалява размера на далака.
- III. Контролът на заболяването с лекарствения продукт, измерен чрез MPN SAF се подобрява статистически значимо за времето на проследяване. Размерът на далака и намалението на MPN SAF имат прогностично значение за успеха на терапията
- IV. Преживяемостта на пациентите след въвеждане на ruxolitinib в терапията се удължава статистически значимо, като 75% от тях са с продължителност по-висока от тази на лекуваните със стандартна терапия.
- V. Качеството на живот на лекуваните с ruxolitinib се подобрява значително, което е свързан с по-доброто придържане към терапията, но при дългосрочно лечение и влошаване на клиничните резултати се намалява придържането.
- VI. Ruxolitinib не е рентабилен за системата на здравеопазване в България, но при настоящата система за отстъпки към НЗОК и по време на търговете може да е рентабилен за лечебното заведение.
- VII. Пациентите с МФ имат COVID-19 по-често от общата популация. Смъртността в групата за наблюдение е по-висока в сравнение с общата популация, но сравнима с публикуваните данни за пациенти с МФ.

7. ПРИНОСИ

- I. За първи път у нас е проведено дългосрочно проследяване на резултатите от лечението на пациентите с миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib.
- II. За първи път у нас е оценена преживяемостта на пациентите с миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib.
- III. За първи път у нас е оценено качеството на живот и придържането към терапията на миелофиброза с JAK инхибитора ruxolitinib.
- IV. За първи път у нас е изследвана преживяемостта на пациентите с COVID19 и миелофиброза, лекувани с JAK инхибитора ruxolitinib.
- V. Изследвана е рентабилността на терапията на пациентите с миелофиброза, лекувани с JAK инхибитора ruxolitinib като са потвърдени данните за високите разходи при лечение на пациентите с редки заболявания.
- VI. Потвърдени са международните данни за ефективността на ruxolitinib и статистически значимото подобрене на клиничните резултати, тежестта на заболяването, намалението на далака и по-високата преживяемост при терапия с ruxolitinib.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Вера Стоева, Константин Ташков. Съвременни терапевтични възможности за лечение на миелофиброза и нови технологии в процес на разработка. Хематология, Том LXI – БРОЙ 3-4 – 2023
2. Вера Стоева, Константин Ташков. Проучвания на качеството на живот и придържането към терапията на болните с миелофиброза. Български медицински журнал 2023; 3 Том XVII - 2023 -2
3. Вера Стоева, Константин Ташков. Социална и икономическа тежест на миелофиброзата – литературен преглед. Медицински преглед 2023; 4 Том LIX -2023-4
4. Stoeva V, Mihaylov G, Mitov K, Petrova G, Tachkov K. Therapeutic Results and Survival of Patients with Myelofibrosis Treated with Ruxolitinib—A Real-Life Longitudinal Study. *Cancers*. 2023; 15(20):5085.

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И НАУЧНИ ПРОЯВИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. The 27th Congress of The European Hematology Association June 9-17, 2022
2. XII Национален конгрес по хематология, 05 – 08 октомври 2023
3. The 1st Congress on Myeloproliferative Neoplasms Controversies and Debates November 11-12, 2022
4. Translational Research E-Conference Myeloproliferative Neoplasms ESHMPN2022 May 12-15, 2022

БЛАГОДАРНОСТИ

Бих искала да изразя своята благодарност към хора, благодарение на които настоящият труд се превърна в реалност:

- на пациентите с Миелопролиферативни неоплазии , без чието участие настоящото изследване не би се превърнало в реалност;
- на научните ми ръководители проф. д-р Г. Михайлов, д.м. и доц. К. Ташков, д.ф. за подкрепата и насоките, които ми оказваха в процеса на работа при изготвянето на дисертационния труд;
- на колегите в „Клиника по хематология“ на СБАЛХЗ и „Катедра организация и икономика на фармацията“ - Факултет по фармация, Медицински университет – София

- на семейството и приятелите ми за съпричастието им през времето, когато създавахме настоящия труд.
-