

F. Barraco, R. Greil, R. Herbrecht та ін.

Неінтервенційне тривале постреєстраційне дослідження з оцінювання безпеки застосування руксолітинібу при мієлофіброзі в умовах клінічної практики

Мієлофіброз (МФ), істинна поліцитемія (ІП) та есенціальна тромбоцитемія – три основні підкатегорії класичних мієлопроліферативних захворювань без філадельфійської хромосоми [1-4]. МФ є прогресуючою патологією клональних стовбурових клітин, яка переважно характеризується фіброзом кісткового мозку, а також цитопенією у периферичній крові й екстремедулярним гемопоезом [5-7]. До яскравих клінічних симптомів МФ належать сплено- та гепатомегалія, анемія, тромбоцитопенія та тяжкі системні симптоми (втомлюваність, свербіж, зниження маси тіла, лихоманка, нічна пітливість і біль у кістках) [5-7]. Смертність пацієнтів з МФ в основному пов'язана з трансформацією захворювання у гострий мієлолейкоз (ГМЛ), інфекціями та тромбеморагічними подіями [5, 8].

Патогенез МФ переважно асоційований із дисрегуляцією у системі передачі сигналів за участю янус-кіназ (JAK) та сигнального шляху активатора транскрипції (STAT). У більшості пацієнтів зміна передачі сигналів шляхом JAK-STAT виражається однією з таких трьох поширених драйверних мутацій: JAK2 V617F (наявна приблизно у 60% пацієнтів), CALR (приблизно у 30% хворих) і MPL (приблизно у 8% пацієнтів).

Пероральний інгібітор JAK руксолітиніб був схвалений для лікування пацієнтів з МФ із груп проміжного та високого ризику на підставі результатів опорних реєстраційних досліджень – COMFORT I (n=309; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT00952289) та COMFORT II (n=219; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT00934544) [9-11].

Остаточний аналіз результатів цих досліджень підтвердив, що досягнуті на тлі лікування руксолітинібом клінічні та симптоматичні переваги були стійкими, що підтримує його застосування як ефективного варіанта тривалого лікування без неочікуваних побічних явищ [12, 13]. У переглянуті рекомендації з лікування, видані Європейською асоціацією боротьби з лейкозами (ELN), руксолітиніб включений у першу лінійну терапію при асоційованій з МФ спленомегалії у пацієнтів із захворюванням проміжного-2 або високого ризику [14].

Рекомендації Міжнародної конференції з гармонізації щодо планування фармаконагляду (прийняті у Європейському Союзі (ЄС) у листопаді 2005 р.) вимагають подання плану керування ризиками як складової частини заявки на реєстрацію у ЄС інноваційного лікарського засобу, а також оцінювання проблем з безпеки під час застосування препарату в умовах клінічної практики [15].

На момент подання заявки на реєстрацію руксолітинібу у ЄС значна кількість пацієнтів (589, що еквівалентно 622 пацієнто-рокам впливу) вже отримували руксолітиніб у клінічних дослідженнях. Однак даних щодо постреєстраційного впливу препарату не вистачало, що зумовило укладання угоди з Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) про проведення постреєстраційного дослідження з оцінювання безпеки PASS [16, 17]. У цій публікації представлені результати вказаного дослідження руксолітинібу у пацієнтів з МФ.

Пацієнти та методи

Неінтервенційне обсерваційне дослідження PASS проводилося в умовах клінічної практики відповідно до Правил контролю за лікарськими засобами ЄС (том 9а) з метою оцінювання даних про безпеку тривалого прийому руксолітинібу пацієнтами з МФ.

Популяція пацієнтів

У це дослідження могли бути включені дорослі пацієнти з первинним або вторинним МФ. Діагноз первинного МФ встановлювали на підставі критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [1, 2, 4], а вторинного МФ (що розвинувся після ІП або есенціальної тромбоцитемії) – за критеріями Міжнародної робочої групи з вивчення та лікування мієлофіброзу [18]. З дослідження виключали пацієнтів, що не надали інформованої згоди на участь у ньому або одночасно брали участь в експериментальному дослідженні з вивчення руксолітинібу чи іншого інгібітора JAK. Допускалася участь у дослідженні осіб, які раніше отримували лікування руксолітинібом у рамках програми індивідуального забезпечення або були включені у дослідження розширеного доступу (JUMP; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT01493414) та переведені на прийом комерційно доступного препарату.

Дизайн дослідження

Дослідження становило проспективний багатоцентровий міжнародний реєстр даних про пацієнтів з МФ, які

застосовували або не застосовували руксолітиніб. Дослідницькі центри (країни ЄС: Австрія, Франція, Німеччина, Італія та Нідерланди, а також Швейцарія та Велика Британія) були визначені у співробітництві з ELN (на підставі інформації з Європейського реєстру). Перед включенням пацієнтів у дослідження воно було схвалене експертними радами відповідних установ і проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Це дослідження відповідало критеріям Європейської мережі центрів фармакоепідеміології та фармаконагляду (ENCePP No. 3296) та Кодексу правил ENCePP (EMA, 2010) [32].

Оцінки

Первинна мета цього дослідження полягала в оцінюванні безпеки тривалого лікування руксолітинібом пацієнтів з МФ, котрі отримували препарат відповідно до інструкції для його медичного застосування. Первинними кінцевими точками були частота небажаних реакцій на препарат (НРП) і частота серйозних небажаних явищ (СНЯ). Вторинна мета дослідження полягала у тому, щоб оцінити частоту та наслідки явищ, котрі становлять особливий інтерес (ЯСОІ): зокрема, кровотеч, тяжких та опортуністичних інфекцій, розвитку другого первинного злоякісного новоутворення (ДПЗН) та смерті від будь-яких причин.

Аналіз даних

Статистичний аналіз виконували після того, як останній пацієнт завершив 3-річну участь у дослідженні або припинив її раніше (остаточна дата припинення поповнення бази даних 5 липня 2018 р.). На підставі статусу впливу руксолітинібу на момент включення у дослідження пацієнти були згруповані у такі когорти для аналізу:

- переважні користувачі (короткочасний прийом препарату (<6 міс) та тривале застосування (≥6 міс));
- нові користувачі, які раніше не отримували руксолітиніб (терапія руксолітинібом була розпочата після включення у дослідження);
- пацієнти, що не зазнали впливу руксолітинібу (не отримували лікування руксолітинібом при включенні у дослідження);
- пацієнти, переведені на прийом руксолітинібу (підгрупа пацієнтів, що не зазнали впливу руксолітинібу, але почали приймати його під час дослідження за рішенням дослідника).

Частота небажаних явищ (НЯ) була узагальнена згідно з системно-органими класами та термінами переважно застосування з використанням Медичного словника регуляторної діяльності (MedDRA) у версії 21.0 (<https://www.meddra.org/>). Дані про НЯ, що виникали при застосуванні руксолітинібу до включення у дослідження, не збиралися та не аналізувалися.

Результати

Характеристики пацієнтів

Загалом у це дослідження було включено 462 пацієнти: переважні користувачі – 260, нові користувачі – 32, пацієнти, що не зазнали впливу руксолітинібу, – 170 (включаючи пацієнтів, згодом переведених на прийом руксолітинібу, n=57). Частка пацієнтів з первинним і вторинним МФ у когорті переважних користувачів була зівставною (51,2 порівняно з 48,1%). Однак у когорті, котра не отримувала руксолітинібу, частка пацієнтів з первинним МФ була більшою, ніж із вторинним МФ (70,6 порівняно з 28,2%). Аналогічна тенденція спостерігалася щодо тяжкості МФ (пацієнти з МФ низького/проміжного-1 ризику порівняно з МФ проміжного-2/високого ризику:

когорта переважних користувачів – 47,7 порівняно з 51,5%; когорта пацієнтів, які не зазнали впливу руксолітинібу, – 61,2 порівняно з 38,3%).

Основною причиною припинення участі у дослідженні в усіх когортах пацієнтів було настання смерті; другою за частотою причиною вибуття були адміністративні проблеми.

Дозування та вплив препарату

В усіх когортах медіана тривалості участі в дослідженні була зівставною (близько 30-36 міс), і лише незначна кількість пацієнтів (близько 2-9%) брали участь у дослідженні протягом <6 міс. Медіана тривалості прийому препарату становила 26,1 міс у когорті нових користувачів та 20,3 міс – у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу згодом (при тривалому застосуванні – 33,8 міс, при короткочасному прийомі – 27,8 міс). Медіана кумулятивної дози виявилася найвищою у когорті переважних користувачів (20 477,5 мг; при тривалому застосуванні – 22 200 мг, при короткочасному прийомі – 15 160 мг); за ними слідували когорти нових користувачів (15 755 мг) та пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (12 110 мг).

Про зниження дози препарату повідомлялося приблизно у половини пацієнтів, тоді як про переривання прийому препарату повідомляла порівняно менша кількість пацієнтів в усіх когортах (близько 22-39%). Основною причиною зниження дози та переривання прийому препарату було рішення лікаря, другою за частотою причиною – виникнення НРП.

Безпека

НРП, про які найчастіше повідомлялося в усіх когортах, включали тромбоцитопенію, анемію, носову кровотечу, інфекцію сечових шляхів та оперізуючий герпес. Скоригована за впливом препарату частота НРП (на 100 пацієнто-років) була зівставна у когортах нових користувачів і переважних користувачів (19,3 та 19,6 відповідно); однак вища їх частота відзначалася у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (33,4). Частота тромбоцитопенії й анемії виявилася найвищою у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (10,8 та 10,8 відповідно), за нею слідувала когорта нових користувачів (5,9 та 8,9 відповідно) та когорта переважних користувачів (5,3 та 3,8 відповідно). Більшість інших НРП характеризувалася частотою ≤1 випадку на 100 пацієнто-років в усіх когортах.

СНЯ, про які повідомлялося найчастіше, були анемія, пневмонія, загальне порушення фізичного стану, сепсис і смерть. Скоригована за впливом частота СНЯ (на 100 пацієнто-років) була зівставна у когорті нових користувачів та когорті переважних користувачів (25,2 та 25,0), тоді як у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу, вона була дещо вищою (29,1).

У дослідженні також були проаналізовані ЯСОІ, що виникали під час лікування: кровотечі, тяжкі та опортуністичні інфекції, ДПЗН і смерть внаслідок будь-яких причин.

Скоригована за впливом препарату частота кровотеч (на 100 пацієнто-років) була трохи вищою в когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (21,6), за нею слідували когорти переважних користувачів (16,3; при тривалому застосуванні – 16,0; при короткочасному прийомі – 17,4), нових користувачів (14,8) і пацієнтів, котрі не зазнали впливу препарату (12,2). Найпоширенішими явищами, пов'язаними з кровотечами, були поява синців та інші геморагічні прояви.

Скоригована за впливом препарату частота (на 100 пацієнто-років) тяжких та опортуністичних інфекцій була вищою у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (34,5); за нею слідували когорти нових користувачів (31,1), переважних користувачів (25,3; при тривалому застосуванні – 26,3; при короткочасному прийомі – 22,6) і пацієнтів, котрі не зазнали впливу препарату (15,6). Найчастішими інфекціями у цій категорії виявилися пневмонія, інфекції сечових шляхів, сепсис та оперізуючий герпес.

Продовження на стор. 16.

F. Barraco, R. Greil, R. Herbrecht та ін.

Неінтервенційне тривале постреєстраційне дослідження з оцінювання безпеки застосування руксолітинібу при мієлофіброзі в умовах клінічної практики

Продовження. Початок на стор. 15.

Будь-яке злоякісне новоутворення, про діагностування якого вперше повідомлялося під час дослідження, розглядалося як ДПЗН. У подальшому ДПЗН додатково класифікували на солідні пухлини (немеланомний рак шкіри – НМРШ – та інші солідні пухлини) і гематологічні злоякісні новоутворення (ГМЛ й інші гемобластози). Скоригована за впливом препарату частота (на 100 пацієнто-років) виникнення ДПЗН була вищою у когорті переважних користувачів (10,1; при тривалому застосуванні – 10,6; при короткочасному прийомі – 8,7), за нею слідували когорти пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу (8,6), когорти нових користувачів (7,4) і пацієнтів, котрі не отримували препарат (3,7).

Для оцінювання різниці тривалості лікування руксолітинібом і дисбалансу початкових характеристик пацієнтів або інших факторів ризику (попереднє злоякісне новоутворення), які можуть впливати на розвиток ДПЗН, був виконаний пошуковий багатофакторний аналіз моделі регресії Кокса з визначення часу до виникнення першого ДПЗН. Цей аналіз виявив, що окрім віку та статі, тип МФ (підвищений ризик для МФ, що розвивається після ІП) та злоякісне новоутворення в анамнезі (особливо попередній НМРШ) були важливими факторами ризику розвитку НМРШ як другого злоякісного новоутворення (відношення ризиків – ВР – 1,19; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,87-1,61; $P=0,273$). Руксолітиніб не чинив впливу на ризик розвитку інших солідних пухлин або інших гематологічних злоякісних новоутворень. Для цих категорій захворювань попереднє або супутнє лікування гідроксисечовиною корелювало з підвищеним ризиком розвитку ДПЗН (будь-яких злоякісних новоутворень, за винятком НМРШ або ГМЛ: ВР 0,95; 95% ДІ 0,72-1,27; $P=0,741$).

Усього було повідомлено лише про 5 випадків розвитку лімфом (включених до підгрупи інших гематологічних злоякісних новоутворень); всі вони були виявлені у когорті переважних користувачів. Про виявлення дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми повідомлялося у двох пацієнтів з когорти короткочасного прийому та в одного пацієнта з когорти тривалого застосування, тоді як про діагностування В-клітинної дрібноклітинної лімфоцитарної лімфоми та грибоподібного мікозу – в одного пацієнта з когорти тривалого застосування руксолітинібу.

Про випадки смерті з будь-якої причини (ЯСОІ) повідомлялося у 67 (25,9%) пацієнтів когорти переважних користувачів (при тривалому застосуванні – 27,2%, при короткочасному прийомі – 22,8%), у 32 (19,2%) пацієнтів із когорти, яка не зазнала впливу препарату, у 12 (21,1%) пацієнтів когорти переведення на прийом руксолітинібу та у 7 (21,9%) пацієнтів когорти нових користувачів.

Частота виникнення НЯ, пов'язаних із лікуванням, та інших категорій НЯ (ЯСОІ, НРП, СНЯ та НЯ 3 або 4 ступеня) була зрівняною в усіх когортах, пацієнти яких приймали руксолітиніб.

Більшість випадків смерті, що сталася під час лікування, була пов'язана з прогресуванням наявного МФ, сепсисом, ГМЛ та пневмонією.

Обговорення

Сьогодні руксолітиніб є єдиним схваленим фармако-терапевтичним засобом для лікування пацієнтів з МФ. Його безпека й ефективність доведені у клінічних умовах [9-13, 19-21].

Результати досліджень COMFORT (I/II) та інших клінічних досліджень з оцінювання руксолітинібу дали змогу виявити, що основними гематологічними НЯ, асоційованими з терапією руксолітинібом, у пацієнтів з МФ були анемія та тромбоцитопенія (більш виражені у ранній фазі лікування, тобто в перші 2-3 міс). Негематологічні НЯ переважно включали запаморочення, головний біль, діарею, задишку, периферичні набряки, втомлюваність та інфекційні ускладнення. Негематологічні НЯ характеризувалися здебільшого легким ступенем вираженості, а гематологічні НЯ рідко призводили до припинення терапії.

Було зареєстровано декілька випадків розвитку ДПЗН (переважно НМРШ) у пацієнтів групи лікування руксолітинібом. З тривалою терапією руксолітинібом не було асоційовано жодних неочікуваних проблем щодо безпеки або переносимості [7, 9-13, 21, 22].

Оскільки JAK2 відіграє важливу роль у передачі сигналів від еритропоєтину та тромбопоєтину, очікуваним наслідком інгібування JAK є деякий ступінь зворотної мієлосупресії, що призводить до дозозалежної анемії та тромбоцитопенії [19]. Таким чином, визначення рекомендованої початкової дози руксолітинібу базується на оцінюванні кількості тромбоцитів. Лікування цитопенії рекомендується здійснювати шляхом зниження дози препарату, переривання його прийому або гемотрансфузії [21].

Докази, отримані у ході клінічних досліджень з оцінювання руксолітинібу, підтвердили, що цитопенія добре контролюється шляхом модифікації дози препарату, а руксолітиніб добре переноситься пацієнтами з МФ (включаючи осіб із тромбоцитопенією – EXPAND; ідентифікатор у ClinicalTrials.gov NCT01317875/ JUMP) [12, 13, 23-27].

Хоча частота виникнення певних інфекцій була вищою у пацієнтів, які отримували руксолітиніб, виконаний Hultcrantz та співавт. [28] аналіз продемонстрував, що власне застосування руксолітинібу може й не зумовлювати схильність пацієнта до розвитку інфекції [29], а найважливішим фактором ризику інфекційних ускладнень виступає ступінь тяжкості основного захворювання [30]. Більш ефективний контроль інфекційного ризику шляхом скринінгу та профілактичного лікування (наприклад, профілактика оперізуючого герпесу) необхідно здійснювати у пацієнтів з МФ, у яких розглядається можливість терапії руксолітинібом [12, 28-30].

Дослідження PASS мало на меті підтвердити в умовах клінічних сценаріїв ті результати щодо безпеки руксолітинібу, які були отримані в умовах клінічних досліджень. У цьому дослідженні з метою оцінювання довготривалої безпеки руксолітинібу здійснювалося подальше спостереження за 462 пацієнтами з МФ (260 переважних користувачів, 32 нових користувачів та 170 пацієнтів, які не зазнали впливу руксолітинібу), яких лікували в умовах клінічної практики. Характеристики пацієнтів відображали типову популяцію пацієнтів з МФ (переважно первинний МФ).

Нерандомізований обсерваційний та неосліплений дизайн цього дослідження може бути джерелом виникнення систематичної помилки при зборі даних, і це слід врахувати при оцінюванні його результатів. Для участі в цьому дослідженні могли бути залучені дорослі пацієнти з діагнозом первинного або вторинного МФ. Лише ті пацієнти, які не змогли надати інформовану згоду на участь або одночасно брали участь в експериментальному дослідженні з оцінювання руксолітинібу чи іншого інгібітора JAK, не могли бути включені до дослідження. Залучення переважних користувачів руксолітинібу було потенційною систематичною помилкою дослідження, оскільки частота НЯ могла варіювати від початку лікування. Пацієнтів із МФ включали до дослідження незалежно від часу, який минув від встановлення діагнозу, або тривалості лікування, що призвело до різної тривалості впливу руксолітинібу. Щоб уникнути цієї потенційної систематичної помилки, аналізи були стратифіковані відповідно до попереднього впливу руксолітинібу [31].

Результати оцінювання безпеки, отримані у цьому дослідженні, узгоджуються з результатами попередніх клінічних досліджень за участю пацієнтів з МФ, які приймали руксолітиніб (COMFORT/JUMP/EXPAND) [12, 13, 23-27]. Не було зафіксовано будь-яких неочікуваних проблем з безпекою або переносимістю препарату, однак зроблено декілька помітних спостережень щодо НРП, СНЯ та ЯСОІ.

Очевидні варіації частоти НЯ між різними когортами були зумовлені різницею впливу руксолітинібу та більш пізньою стадією захворювання у когорті пацієнтів, переведених на прийом препарату. У більшості пацієнтів з цієї когорти відзначалося прогресування захворювання до переведення на прийом руксолітинібу. Ці учасники мали більш запущену форму захворювання у період впливу руксолітинібу порівняно з іншими когортами. Частота тромбоцитопенії та анемії (НРП) була вищою у когорті пацієнтів, переведених на прийом руксолітинібу, ніж у когортах переважних і нових користувачів. Вища частота може бути зумовлена меншою тривалістю впливу руксолітинібу у пацієнтів когорти переведення на прийом цього препарату (20,3 міс) порівняно з когортами нових користувачів (26,1 міс) і переважних користувачів (33,4 міс).

Терапія руксолітинібом може призвести до транзиторної гематотоксичності, яка часто спостерігається у перші

декілька місяців терапії. Порівняно з іншими когортами, період подальшого спостереження за пацієнтами, які були переведені на прийом руксолітинібу під час дослідження, був коротшим; отже, токсичність під час перших кількох місяців терапії була більш помітною. При тривалому впливі препарату не відзначалося будь-якого збільшення тяжкості цього явища.

Як і очікувалося, в когорті осіб, що не зазнали впливу препарату, повідомлялося про ЯСОІ у меншій частині пацієнтів, ніж в інших когортах, оскільки вони не отримували руксолітинібу під час дослідження. Згідно з протоколом, у пацієнтів когорти, яка не отримувала руксолітиніб, треба було повідомляти лише про ЯСОІ. Більше того, ці пацієнти мали МФ нижчого ризику порівняно з іншими когортами.

Частота ДПЗН у когорті пацієнтів, що не отримувала руксолітиніб, була меншою, ніж в інших когортах. Пошуковий багатофакторний аналіз моделі регресії Кокса включав змінні для коригування різниці тривалості лікування руксолітинібом, дисбалансу у початкових характеристиках та інших факторах ризику, що здатні впливати на розвиток другого злоякісного новоутворення. Загальний вплив руксолітинібу перед дослідженням та під час нього було розглянуто у моделі.

ВР для НМРШ для загальної тривалості терапії руксолітинібом з моделі регресії Кокса продемонстрував, що пацієнти в цій досліджуваній когорті мали тенденцію до підвищення з часом частоти НМРШ на тлі лікування руксолітинібом. Примітно, що про аналогічні дані повідомлялося у попередніх дослідженнях з вивчення МФ. Отже, пацієнтам, які мають підвищений ризик розвитку раку шкіри, рекомендоване періодичне обстеження шкіри [20, 21].

Руксолітиніб не чинив впливу на розвиток інших злоякісних новоутворень; найбільш релевантними факторами ризику, що були асоційовані з імовірністю розвитку інших солідних пухлин (за винятком НМРШ), стали наявність злоякісних новоутворень в анамнезі та попередній вплив гідроксисечовини. Попередній/супутній вплив гідроксисечовини був важливим фактором ризику (хоча статистично не достовірним) розвитку інших гематологічних новоутворень (окрім прогресування фонового МФ у ГМЛ).

Ці спостереження слід інтерпретувати з обережністю, оскільки у цьому дослідженні може спостерігатися потенційний дисбаланс у наданні повідомлень про ДПЗН (у когорті пацієнтів, що не отримували руксолітинібу, порівняно з іншими когортами) на підставі рішення лікаря-дослідника, оскільки у цих пацієнтів слід було повідомляти лише про НЯ, що становили особливий інтерес. Крім того, кількість пацієнтів, у яких виникали такі явища, у цій когорті була незначною.

Пряме порівняння або перевірка гіпотези між пацієнтами, що отримували руксолітиніб та не отримували його, були неможливі через причини, що включали нерандомізований обсерваційний та неосліплений дизайн дослідження, а також через різні рівні впливу руксолітинібу перед початком дослідження у переважних користувачів. Іншими факторами, які могли спотворювати результати, була можливість того, що пацієнтів з меншою кількістю клінічних проявів МФ лікували інакше, ніж пацієнтів з більш серйозними проявами (такими як спленомегалія та виражені симптоми захворювання). Тим не менше, дані пацієнтів, які не отримували препарат, надають цінну контекстну інформацію, що підтримує інтерпретацію спостережень щодо безпеки руксолітинібу.

Переносимість руксолітинібу загалом була доброю, і отримана у цьому дослідженні оцінка безпеки узгоджувалася з попередніми даними. Ці результати є важливими, оскільки дослідження включало ширшу популяцію (у тому числі пацієнтів з низьким ризиком і хворих похилого віку), ніж дослідження COMFORT. На тлі тривалого лікування руксолітинібом не було виявлено нових або неочікуваних сигналів щодо безпеки препарату. Загалом результати дослідження PASS, виконаного в умовах клінічної практики, а також клінічні докази з досліджень COMFORT/JUMP/EXPAND свідчать на користь тривалого лікування руксолітинібом пацієнтів з МФ.

Br J Haematol. 2020 Jun 24.

Doi: 10.1111/bjh.16729. Online ahead of print.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 32 джерела, знаходиться у редакції.

Переклала з англ. Інга Боброва

Більше матеріалів тут:



