

แจ็กกาวิ

Jakavi®

ยายับยั้งเอนไซม์ protein kinase

ลักษณะและส่วนประกอบ

รูปแบบเภสัชภัณฑ์

ยาเม็ดขนาด 5 มก. เม็ดยาสีขาวถึงขาวนวล รูปกลม ด้านหนึ่งมีอักษร 'NVR' อีกด้านหนึ่งมีอักษร 'L5'

ยาเม็ดขนาด 15 มก. เม็ดยาสีขาวถึงขาวนวล รูปรี ด้านหนึ่งมีอักษร 'NVR' อีกด้านหนึ่งมีอักษร 'L15'

ยาเม็ดขนาด 20 มก. เม็ดยาสีขาวถึงขาวนวล รูปยาวรี ด้านหนึ่งมีอักษร 'NVR' อีกด้านหนึ่งมีอักษร 'L20'

ตัวยาคำคัญ

Ruxolitinib phosphate

Ruxolitinib ขนาด 5 มก. ต่อเม็ด

Ruxolitinib ขนาด 15 มก. ต่อเม็ด

Ruxolitinib ขนาด 20 มก. ต่อเม็ด

สารที่ออกฤทธิ์

Ruxolitinib

บางความแรงอาจไม่มีจำหน่ายในทุกประเทศ

ส่วนประกอบอื่นๆ

Cellulose, microcrystalline

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Silica, colloidal anhydrous

Sodium starch glycolate (Type A)

Hydroxypropylcellulose

Povidone

ยาเม็ดขนาด 5 มก. แต่ละเม็ดประกอบด้วย lactose monohydrate 71.45 มก.

ยาเม็ดขนาด 15 มก. แต่ละเม็ดประกอบด้วย lactose monohydrate 214.35 มก.

ยาเม็ดขนาด 20 มก. แต่ละเม็ดประกอบด้วย lactose monohydrate 285.80 มก.

ข้อบ่งชี้

ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (myelofibrosis, MF)

ยา Jakavi มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาอาการหรือภาวะม้ามโตที่เกี่ยวข้องกับโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (myelofibrosis) ที่ระยะโรคอยู่ในความเสี่ยงระดับสูงหรือปานกลาง ซึ่งรวมถึงภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดชนิดปฐมภูมิ (primary myelofibrosis) ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดหลังภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (post-polycythemia vera myelofibrosis) หรือภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดหลังภาวะเกล็ดเลือดเกิน (post-essential thrombocythemia myelofibrosis)

ภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (polycythemia vera, PV)

ยา Jakavi มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (polycythemia vera) ที่คือหรือไม่ทนต่อยา hydroxyurea

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ (graft-versus-host disease, GvHD)

ยา Jakavi มีข้อบ่งชี้สำหรับรักษาผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับแบบเฉียบพลัน หรือแบบเรื้อรัง ซึ่งมีการตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยารักษาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย

ขนาดและวิธีการให้ยา

คำแนะนำในการติดตาม

การตรวจนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือด: ต้องมีการตรวจนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือดก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Jakavi ควรมีการติดตามการตรวจนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือดสมบูรณ์ทุก 2 ถึง 4 สัปดาห์จนกว่าขนาดยาจะคงที่ และตามที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก (ดูหัวข้อ ค่าเตือนและข้อควรระวัง)

ขนาดยาเริ่มต้น

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของยา Jakavi สำหรับภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (MF) ขึ้นอยู่กับจำนวนเกล็ดเลือด (ดูตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด

จำนวนเกล็ดเลือด	ขนาดยาเริ่มต้น
>200,000/ลบ.มม.	20 มก. วันละ 2 ครั้ง
100,000 ถึง 200,000/ลบ.มม.	15 มก. วันละ 2 ครั้ง
75,000 ถึง <100,000/ลบ.มม.	10 มก. วันละ 2 ครั้ง
50,000 ถึง <75,000/ลบ.มม.	5 มก. วันละ 2 ครั้ง

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของยา Jakavi สำหรับภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (PV) และภาวะระบบภูมิคุ้มกันในเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ (GvHD) คือ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง

การปรับขนาดยา

การปรับขนาดยาขึ้นกับประสิทธิผลและความปลอดภัย

ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (myelofibrosis) และภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (polycythemia vera)

หากพิจารณาว่าประสิทธิผลยังไม่เพียงพอ โดยที่จำนวนเม็ดเลือดอยู่ในระดับที่เหมาะสม อาจปรับเพิ่มขนาดยาไม่เกิน 5 มก. วันละ 2 ครั้ง จนถึงขนาดยาสูงสุดคือ 25 มก. วันละ 2 ครั้ง

ไม่ควรปรับเพิ่มขนาดยาเริ่มต้นภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา และหลังจากนั้นไม่ควรบอ่ยกว่าทุกช่วง 2 สัปดาห์

ควรหยุดการรักษาหากจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000/ลบ.มม. หรือจำนวนนิวโทรฟิลสมบูรณ์น้อยกว่า 500/ลบ.มม.

ควรหยุดการรักษาภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (PV) หากฮีโมโกลบินน้อยกว่า 8 กรัม/เดซิลิตร

หลังจากจำนวนเม็ดเลือดกลับสูงขึ้นกว่าระดับนี้ อาจกลับมาเริ่มให้ยาอีกครั้งในขนาด 5 มก. วันละ 2 ครั้ง และค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยาโดยขึ้นกับการติดตามจำนวนเซลล์เม็ดเลือดอย่างระมัดระวัง

ควรพิจารณาปรับลดขนาดยาสำหรับภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดหากจำนวนเกล็ดเลือดลดลง ในระหว่างการรักษาตามทีระบุไว้ในตารางที่ 2 เพื่อหลีกเลี่ยงการหยุดยาจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ตารางที่ 2 ขนาดยาที่แนะนำสำหรับภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดในภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด

	ขนาดยาเมื่อเกล็ดเลือดลดลง				
	25 มก. วันละ 2 ครั้ง	20 มก. วันละ 2 ครั้ง	15 มก. วันละ 2 ครั้ง	10 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง
จำนวนเกล็ดเลือด	ขนาดยาใหม่				
100,000 ถึง <125,000/ลบ.มม.	20 มก. วันละ 2 ครั้ง	15 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
75,000 ถึง <100,000/ลบ.มม.	10 มก. วันละ 2 ครั้ง	10 มก. วันละ 2 ครั้ง	10 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
50,000 ถึง <75,000/ลบ.มม.	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	5 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
<50,000/ลบ.มม.	หยุดยา	หยุดยา	หยุดยา	หยุดยา	หยุดยา

ในภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (PV) ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา หากฮีโมโกลบินลดลงต่ำกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร และแนะนำให้ลดขนาดยาลงเมื่อพบว่าฮีโมโกลบินต่ำกว่า 10 กรัม/เดซิลิตร

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ (graft-versus-host disease)

อาจต้องลดขนาดยาหรือหยุดยาชั่วคราวในผู้ป่วย GvHD ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ หรือบิลิรูบินทั้งหมดเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษาแบบประคับประคองมาตรฐาน รวมถึงการรักษาด้วย growth-factors ยาต้านการติดเชื้อ (anti-infective) และการถ่ายเลือด (transfusions) แนะนำให้ลดขนาดยาลง 1 ระดับ (จาก 10 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็น 5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ จาก 5 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็น 5 มก. วันละ 1 ครั้ง) ควรหยุดยาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา Jakavi ขนาด 5 มก. วันละ 1 ครั้งได้ รายละเอียดขนาดยาที่แนะนำแสดงไว้ที่ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ขนาดยาที่แนะนำสำหรับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ นิวโทรฟิลต่ำ หรือบิลิรูบินทั้งหมดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย GvHD

ตัวแปรทางห้องปฏิบัติการ	ขนาดยาที่แนะนำ
จำนวนเกล็ดเลือด <20,000/ลบ.มม.	ลดขนาดยา Jakavi ลง 1 ระดับ หากจำนวนเกล็ดเลือด $\geq 20,000$ /ลบ.มม. ภายใน 7 วัน อาจปรับขนาดยากลับไปเป็นขนาดยาเริ่มต้น หากไม่เป็นไปตามที่ระบุไว้ข้างต้น ให้ใช้ขนาดยาที่ลดแล้วต่อไป
จำนวนเกล็ดเลือด <15,000/ลบ.มม.	หยุดยา Jakavi จนกว่าจำนวนเกล็ดเลือด $\geq 20,000$ /ลบ.มม. หลังจากนั้นให้กลับมาใช้ยาด้วยขนาดยาลดลง 1 ระดับ
จำนวนนิวโทรฟิลสมบูรณ์ (ANC) ≥ 500 /ลบ.มม. ถึง <750/ลบ.มม.	ลดขนาดยา Jakavi ลง 1 ระดับ กลับมาใช้ขนาดยาเริ่มต้นเมื่อ ANC >1,000/ลบ.มม.
จำนวนนิวโทรฟิลสมบูรณ์ <500/ลบ.มม.	หยุดยา Jakavi จนกว่า ANC >500/ลบ.มม. หลังจากนั้นเริ่มยาด้วยขนาดยาลดลง 1 ระดับ หาก ANC >1,000/ลบ.มม. สามารถกลับมาใช้ขนาดยาเริ่มต้นได้
บิลิรูบินทั้งหมดเพิ่มขึ้น ไม่มีภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านตับ (no liver GvHD)	3.0 ถึง 5.0 x ULN: ใช้ยา Jakavi ในขนาดที่ลดลง 1 ระดับ จนกว่า ≤ 3.0 x ULN.
	>5.0 ถึง 10.0 x ULN: หยุดยา Jakavi 14 วัน จนกว่าบิลิรูบินทั้งหมด ≤ 3.0 x ULN หากบิลิรูบินทั้งหมด ≤ 3.0 x ULN สามารถกลับมาใช้ยาที่ขนาดยาเดิม หากระดับบิลิรูบินทั้งหมดยังไม่ ≤ 3.0 x ULN ภายหลังจาก 14 วัน ให้ใช้ยาในขนาดที่ลดลง 1 ระดับ
	>10.0 x ULN: หยุดยา Jakavi จนกว่าบิลิรูบินทั้งหมด ≤ 3.0 x ULN หลังจากนั้นให้กลับมาใช้ยาในขนาดที่ลดลง 1 ระดับ

ตัวแปรทางห้องปฏิบัติการ	ขนาดยาที่แนะนำ
บิลิรูบินทั้งหมดเพิ่มขึ้น มีภาวะระบบภูมิคุ้มกันในเรื่องเชื้อที่ปลูกถ่ายต่อต้านตับ (liver GvHD)	>3.0 x ULN: ใช้นยา Jakavi ในขนาดที่ลดลง 1 ระดับ จนกว่าบิลิรูบินทั้งหมด \leq 3.0 x ULN.

วิธีการใช้ยา

หากลิ้มรับประทานยา ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาเพิ่ม แต่ควรรับประทานยาครั้งต่อไปในขนาดปกติตามแพทย์สั่ง

ควรทำการรักษาภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (MF) และภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (PV) อย่างต่อเนื่องนานเท่าที่ประโยชน์ที่ได้รับมีมากกว่าความเสี่ยง

ในภาวะระบบภูมิคุ้มกันในเรื่องเชื้อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ (GvHD) ควรพิจารณาค่อยๆ ลดขนาดยา Jakavi ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองและภายหลังการหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยแนะนำให้ลดขนาดยา Jakavi ลง 50% ทุก 2 เดือน หากอาการของ GvHD กลับมาในระหว่างหรือหลังจากการค่อยๆ ลดขนาดยา Jakavi ให้พิจารณาเพิ่มขนาดยา

การปรับขนาดยาในการใช้ยาร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง หรือ fluconazole:

เมื่อให้ยา Jakavi ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง หรือยาที่ยับยั้งทั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง (เช่น fluconazole) ขนาดยาทั้งหมดต่อวันของยา Jakavi ควรปรับลดลงประมาณ 50% โดยการลดขนาดยาที่ให้ 2 ครั้งต่อวัน หรือโดยการลดความถี่ของการให้ยาเป็นวันละ 1 ครั้งหากไม่สามารถให้ยาวันละ 2 ครั้ง หลีกเลี่ยงการใช้ยา Jakavi ร่วมกับ fluconazole ในขนาดที่มากกว่า 200 มก.ต่อวัน (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาระหว่างยา)

แนะนำให้มีการติดตามผลตรวจทางโลหิตวิทยา และอาการแสดงทางคลินิก และอาการไม่พึงประสงค์จากยา Jakavi ให้บ่อยครั้งขึ้นเมื่อเริ่มให้ยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง หรือยาที่ยับยั้งทั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง

กลุ่มประชากรพิเศษ

ไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นรุนแรง (ค่า creatinine clearance (Clcr) น้อยกว่า 30 มล./นาที) ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำตามจำนวนเกล็ดเลือดสำหรับผู้ป่วย MF ควรถูกปรับลดลงประมาณ 50% ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วย PV และ GvHD ที่ไตบกพร่องขั้นรุนแรงคือ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าไตบกพร่องขั้นรุนแรง ในขณะที่ได้รับยา Jakavi ควรได้รับการติดตามอย่างระมัดระวังและอาจต้องลดขนาดยาเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์

มีข้อมูลจำกัดที่จะกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease, ESRD) ที่ทำไดอะไลซิส

จากข้อมูลเท่าที่มีในผู้ป่วย MF นี้เสนอแนะว่า ผู้ป่วยที่ทำไดอะไลซิสควรเริ่มใช้ขนาดยาเริ่มต้นวันละครั้งที่ขนาดยา 15 มก. หรือ 20 มก. ขึ้นกับจำนวนเกล็ดเลือดและให้ยาตามมาอีกหนึ่งครั้งหลังจากทำไดอะไลซิสแต่ละครั้ง และมีการติดตามความปลอดภัยและประสิทธิผลอย่างระมัดระวัง

ขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วย PV ที่เป็นโรคไตระยะสุดท้ายและทำไดอะไลซิส คือ 10 มก. ครั้งเดียว หรือ 5 มก. จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง หลังการทำไดอะไลซิส โดยให้เฉพาะในวันที่ทำไดอะไลซิสนั้น และให้มีการติดตามความปลอดภัยและประสิทธิผลอย่างระมัดระวัง (ดูหัวข้อ เกสัชวิทยาคลินิก)

ไม่มีข้อมูลสำหรับผู้ป่วย GvHD ที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย

ตับบกพร่อง

ในผู้ป่วย MF ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำตามจำนวนเกล็ดเลือดควรถูกปรับลดลงประมาณ 50% ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วย PV คือ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าตับบกพร่องในขณะที่ได้รับยา Jakavi ควรได้รับการติดตามอย่างระมัดระวังและอาจต้องลดขนาดยาเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง หรือรุนแรง ที่ไม่สัมพันธ์กับ GvHD ขนาดยา ruxolitinib เริ่มต้นควรลดลง 50%

ในผู้ป่วยที่มีภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านตับ และมีบิลิรูบินทั้งหมดเพิ่มขึ้น $>3 \times \text{ULN}$ ควรเฝ้าระวังโดยตรวจจำนวนเม็ดเลือดบ่อยขึ้นเพื่อสังเกตพิษที่เกิดจากยา และอาจพิจารณาลดขนาดยาลง 1 ระดับ

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษาด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Jakavi ในผู้ป่วยเด็ก MF และ PV

ในผู้ป่วยเด็ก (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป) ที่มีภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ (GvHD) ข้อมูลสนับสนุนเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา Jakavi มาจากการศึกษา REACH2 และ REACH3 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่ม ขนาดยา Jakavi ที่ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป เท่ากับขนาดยาที่ใช้ในผู้ใหญ่ ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา Jakavi ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 12 ปี

ผู้สูงอายุ

ไม่มีคำแนะนำเรื่องการปรับขนาดยาเป็นพิเศษในผู้ป่วยสูงอายุ

วิธีการใช้ยา

ให้ยา Jakavi โดยการรับประทานและสามารถให้พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่เกิดภาวะภูมิไวเกินต่อด้วยยาสำคัญหรือส่วนประกอบใดๆ ของยา

คำเตือนและข้อควรระวัง

จำนวนเซลล์เม็ดเลือดลดลง

การรักษาด้วยยา Jakavi สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางโลหิตวิทยา รวมถึงภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โลหิตจาง และภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ต้องมีการนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือดสมบูรณ์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา Jakavi (สำหรับความถี่ของการติดตาม คู่มือข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา)

พบว่าผู้ป่วย MF ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (<200,000/ลบ.มม.) ตอนเริ่มต้นของการรักษามีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในระหว่างการรักษา

โดยทั่วไปภาวะเกล็ดเลือดต่ำสามารถกลับเป็นปกติได้ และสามารถแก้ไขโดยการลดขนาดยาหรือหยุดยา Jakavi ชั่วคราว อย่างไรก็ตาม อาจต้องมีการให้เกล็ดเลือดตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก (คู่มือข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์)

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะโลหิตจางอาจต้องการการถ่ายเลือด อาจต้องพิจารณาปรับขนาดยาหรือหยุดยาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดโลหิตจาง

โดยทั่วไปภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (Absolute Neutrophil Count (ANC) <500/ลบ.มม.) สามารถกลับเป็นปกติได้ และแก้ไขโดยหยุดยา Jakavi ชั่วคราว (คู่มือข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์)

ควรมีการติดตามจำนวนเซลล์เม็ดเลือดสมบูรณ์ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกและปรับขนาดยาเมื่อจำเป็น (คู่มือข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา และอาการไม่พึงประสงค์)

การติดเชื้อ

มีรายงานการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่รุนแรง เชื้อมัยโคแบคทีเรีย เชื้อรา เชื้อไวรัส และเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินความเสี่ยงของการเกิดการติดเชื้อที่รุนแรง แพทย์ควรสังเกตอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi ด้วยความระมัดระวังและให้การรักษาที่เหมาะสมในทันที ไม่ควรเริ่มการรักษาด้วยยา Jakavi จนกว่าการติดเชื้อที่รุนแรงจะหายไป

มีรายงานการเกิดวัณโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi ก่อนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินสถานะของวัณโรคหรือวัณโรคแฝง ตามคำแนะนำของท้องถิ่นนั้นๆ

พบรายงานการเพิ่มขึ้นของจำนวนไวรัสตับอักเสบบี (HBV-DNA titre) ที่มีหรือไม่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) และ aspartate aminotransferase (AST) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังที่ได้รับยา Jakavi ยังไม่ทราบผลของยา Jakavi ต่อการเพิ่มจำนวนไวรัสใน

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังควรได้รับการรักษา และติดตามตามแนวทางทางคลินิก

งูสวัด

แพทย์ควรให้ความรู้กับผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการและอาการแสดงเบื้องต้นของโรคงูสวัด และแนะนำว่าควรได้รับการรักษาให้เร็วที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

Progressive multifocal leukoencephalopathy

มีรายงานการเกิด Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) จากการใช้ยา Jakavi แพทย์ควรเตรียมพร้อมหากเกิดอาการทางจิตประสาทที่มีสาเหตุจาก PML หากสงสัยว่าเกิด PML ต้องเลื่อนการให้ยาออกไปจนกว่า PML จะหายไป

โรคมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่เมลาโนมา (Non-melanoma skin cancer)

มีรายงานการพบโรคมะเร็งผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่เมลาโนมา (Non-melanoma skin cancer; NMSCs) รวมถึงมะเร็งผิวหนังชนิดเบซาลเซลล์ (basal cell carcinoma) มะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ (squamous cell carcinoma) และมะเร็งผิวหนังชนิดเมอร์เคลเซลล์ (merkel cell carcinoma) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Jakavi ผู้ป่วย MF และ PV ส่วนใหญ่มีประวัติการรักษาด้วย hydroxyurea มาเป็นเวลายาวนานและเป็น NMSC มาก่อน หรือมีรอยโรคทางผิวหนังในระยะก่อนเป็นมะเร็ง ทั้งนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุที่สัมพันธ์กับการใช้ยา Jakavi จึงแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังได้รับการตรวจทางผิวหนังเป็นระยะ

ความผิดปกติ/เพิ่มขึ้นของระดับไขมัน

การรักษาด้วยยา Jakavi สัมพันธ์กับระดับไขมันที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ ระดับโคเลสเตอรอลรวม HDL โคเลสเตอรอล LDL โคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ แนะนำให้ติดตามระดับไขมันและทำการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติตามแนวทางการรักษา

กลุ่มประชากรพิเศษ

ไตบกพร่อง

ขนาดยาเริ่มต้นของยา Jakavi ควรปรับลดลงในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นรุนแรง สำหรับผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายที่ทำไดอะไลซิส ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วย MF ควรขึ้นกับจำนวนเกล็ดเลือด ในขณะที่ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วย PV คือ 10 มก. ยามื้อต่อไป (ขนาด 20 มก. ครั้งเดียว หรือ 10 มก. จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วย MF และขนาด 10 มก. ครั้งเดียว หรือ 5 มก. จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วย PV) ควรให้เฉพาะในวันที่ทำไดอะไลซิสเท่านั้น โดยให้หลังจากทำไดอะไลซิสในแต่ละครั้ง การปรับขนาดยาต่อมาควรขึ้นกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา (ดูหัวข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา และ เกณฑ์วิทยาคลินิก, กลุ่มประชากรพิเศษ)

ดับบภพร่อง

ควรปรับลดขนาดยาเริ่มต้นของยา Jakavi ในผู้ป่วย MF และ PV ที่ดับบภพร่อง การปรับขนาดยาต่อมาควรขึ้นกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา ในผู้ป่วย GvHD ที่มีการทำงานของดับบภพร่องที่ไม่สัมพันธ์กับ GvHD ขนาดยา Jakavi เริ่มต้นควรลดลง 50% (ดูหัวข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา และเภสัชวิทยาคลินิก, กลุ่มประชากรพิเศษ)

ปฏิกริยาระหว่างยา

หากต้องให้ยา Jakavi ร่วมกับยายับยั้งเอ็นไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง หรือยาที่ยับยั้งเอ็นไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง (เช่น fluconazole) ควรปรับลดขนาดยาประมาณ 50% (สำหรับความถี่ของการติดตาม ดูหัวข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา และปฏิกริยาระหว่างยา)

ผลของการถอนยา

หลังจากหยุดการรักษาด้วยยา Jakavi อาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดอาจจะกลับมาได้อีก พบว่าผู้ป่วยที่หยุดยา Jakavi เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรง (AEs) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง acute intercurrent illness โดยยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการหยุดยา Jakavi มีส่วนทำให้เกิดขึ้นหรือไม่ หากไม่มีความจำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วยยา Jakavi อย่างทันที แนะนำให้ค่อยๆ ลดขนาดยาลง

อาการไม่พึงประสงค์

สรุปข้อมูลด้านความปลอดภัย

ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (myelofibrosis)

ความปลอดภัยของยา Jakavi ในผู้ป่วย MF ประเมินจากข้อมูลที่ได้จากการติดตามระยะยาวของการศึกษาระยะที่ 3 จำนวน 2 การศึกษาคือ COMFORT-I และ COMFORT-II จากผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้รับยา Jakavi ตั้งแต่เริ่มต้น (n=301) และผู้ป่วยที่รับยา Jakavi ในภายหลังจากการสลับข้ามมาจากกลุ่มควบคุม (n=156) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาซึ่งนำมาใช้ในการจำแนกประเภทความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์สำหรับผู้ป่วย MF คือ 30.5 เดือน (ระหว่าง 0.3 เดือน ถึง 68.1 เดือน)

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานมากที่สุดคือ โลหิตจาง (83.8%) และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (80.5%)

อาการไม่พึงประสงค์ทางโลหิตวิทยา (CTCAE ที่ระดับใดๆ) ได้แก่ โลหิตจาง (83.8%) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (80.5%) และภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (20.8%)

โลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะนิวโทรฟิลต่ำสัมพันธ์กับขนาดยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่มีรายงานมากที่สุด คือ รอยฟกช้ำ (33.3%) วิงเวียนศีรษะ (21.9%) และการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ (21.4%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ ที่มีความถี่มากที่สุด คือ เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น (40.7%) เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น (31.5%) และภาวะไตรกลีเซอไรด์สูง (25.2%) อย่างไรก็ตามไม่พบภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงที่ CTCAE ระดับ 3 หรือ 4 และเอนไซม์ aspartate aminotransferase หรือ เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้นที่ CTCAE ระดับ 4 การหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาพบได้ใน 30% ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา Jakavi

ภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (Polycythemia vera)

ความปลอดภัยของยา Jakavi ในผู้ป่วย PV ประเมินจากข้อมูลที่ได้จากการติดตามระยะยาวของการศึกษาระยะที่ 3 จำนวน 2 การศึกษาคือ RESPONSE และ RESPONSE-2 จากผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้รับยา Jakavi ตั้งแต่เริ่มต้น (n=184) และผู้ป่วยที่รับยา Jakavi ในภายหลังจากการสลับข้ามมาจากกลุ่มควบคุม (n=156) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาซึ่งนำมาใช้ในการจำแนกประเภทความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์ สำหรับผู้ป่วย PV อยู่ที่ 41.7 เดือน (ระหว่าง 0.03 เดือน ถึง 59.7 เดือน)

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานมากที่สุดคือโลหิตจาง (61.8%) และภาวะเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น (45.3%)

อาการไม่พึงประสงค์ทางโลหิตวิทยา (CTCAE ที่ระดับใดๆ) รวมถึงโลหิตจาง (61.8%) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (20.5%) และภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (5.3%) ทั้งนี้มีรายงานว่าพบโลหิตจางหรือภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วย 2.9% หรือ 2.6% ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ มีน้ำหนักเพิ่มมากขึ้น (20.3%) อาการวิงเวียนศีรษะ (19.4%) ปวดศีรษะ (17.9%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด (CTCAE ที่ระดับใดๆ) ที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น (45.3%) เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น (42.6%) และภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (34.7%) อาการส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1-2 ยกเว้นเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น ซึ่งอยู่ CTCAE ระดับ 4

การหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบได้ใน 19.4 % ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา Jakavi

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับแบบเฉียบพลัน (Acute GvHD)

ความปลอดภัยของยา Jakavi ในผู้ป่วย acute GvHD ประเมินจากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 3 คือ REACH2 จากผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้รับยา Jakavi ตั้งแต่เริ่มต้น (n=152) และผู้ป่วยที่รับยา Jakavi ภายหลังจากการสลับข้ามมาจากกลุ่มควบคุม (n=49) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาซึ่งนำมาใช้ในการจำแนกประเภทความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์อยู่ที่ 8.9 สัปดาห์ (ระหว่าง 0.3 ถึง 66.1 สัปดาห์)

อาการไม่พึงประสงค์โดยรวมที่มีรายงานมากที่สุดคือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (85.2%) โลหิตจาง (75.0%) และนูโทรฟิลต่ำ (65.1%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ คือภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (85.2%) โลหิตจาง (75.0%) และภาวะนูโทรฟิลต่ำ (65.1%) พบโลหิตจางระดับ 3 ในผู้ป่วย 47.7% (ไม่สามารถระบุระดับ 4 ได้ จาก CTCAE v4.03) พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วย 31.3% และ 47.7% ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ การติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส (32.3%) การติดเชื้อในกระแสเลือด (25.4%) และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (17.9%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด ที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ เอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น (54.9%) เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น (52.3%) และภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (49.2%) อาการส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1 และ 2

การหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบได้ใน 29.4 % ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา Jakavi

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับแบบเรื้อรัง (Chronic GvHD)

ความปลอดภัยของยา Jakavi ในผู้ป่วย chronic GvHD ประเมินจากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 3 คือ REACH3 จากผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้รับยา Jakavi ตั้งแต่เริ่มต้น (n=165) และผู้ป่วยที่รับยา Jakavi ภายหลังจากการสลับข้ามมาจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) (n=61) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาซึ่งนำมาใช้ในการจำแนกประเภทความถี่ของอาการไม่พึงประสงค์อยู่ที่ 41.4 สัปดาห์ (ระหว่าง 0.7 ถึง 127.3 สัปดาห์)

อาการไม่พึงประสงค์โดยรวมที่มีรายงานมากที่สุดคือโลหิตจาง (68.6%) ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (52.3%) และเอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น (52.2%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการทางโลหิตวิทยาที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ คือ โลหิตจาง (68.6%) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (34.4%) และภาวะนูโทรฟิลต่ำ (36.2%) พบโลหิตจางระดับ 3 ในผู้ป่วย 14.8% (ไม่สามารถระบุระดับ 4 ได้ จาก CTCAE v4.03) พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วย 9.5% หรือ 6.7% ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (15.0%) ปวดศีรษะ (10.2%) และการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (9.3%)

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อยที่สุด ที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (52.3%) เอนไซม์ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น (52.2%) และเอนไซม์ alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น (43.1%) อาการส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1 และ 2

การหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์พบได้ใน 18.1 % ของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา Jakavi

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก

อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย MF และ PV แสดงในตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย acute GvHD และ chronic GvHD แสดงในตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งหมดแสดงตามระบบอวัยวะของ MedDRA ภายในแต่ละระบบอวัยวะ อาการไม่พึงประสงค์จัดลำดับตามความถี่ที่พบ โดยเริ่มจากความถี่ที่สูงก่อน และจัดกลุ่มของความถี่ในแต่ละอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้ (CIOMS III) : พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$); พบน้อยมาก ($< 1/10,000$)

มีการประเมินความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิก โดยอ้างอิงจาก CTCAE ซึ่งระบุระดับ 1=อ่อน, ระดับ 2=ปานกลาง, ระดับ 3=รุนแรง, ระดับ 4=เป็นอันตรายถึงชีวิตหรือพิการ, ระดับ 5=เสียชีวิต

ตารางที่ 4 รายงานของอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาระยะที่ 3 ในภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดและภาวะเม็ดเลือดแดงมาก

อาการไม่พึงประสงค์จากยา และระดับ CTCAE ³	ประเภทความถี่ในผู้ป่วย MF	ประเภทความถี่ในผู้ป่วย PV
	ข้อมูลจากการติดตามระยะยาว 256 สัปดาห์: COMFORT-I 256 สัปดาห์: COMFORT-II	ข้อมูลจากการติดตามระยะยาว 256 สัปดาห์: RESPONSE 156 สัปดาห์: RESPONSE-2
การติดเชื้อ และการติดเชื้อปรสิตร		
การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
งูสวัด	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ปอดบวม	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
วัณโรค*	พบไม่บ่อย	-
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง		
โลหิตจาง ¹		
CTCAE ¹ ระดับ 4 (< 6.5 g/dL)	พบบ่อยมาก	พบไม่บ่อย
CTCAE ระดับ 3 ($< 8.0 - 6.5$ g/dL)	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
CTCAE ที่ระดับใดๆ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ¹		
CTCAE ระดับ 4 ($< 25,000/mm^3$)	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
CTCAE ระดับ 3 ($50,000 - 25,000/mm^3$)	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
CTCAE ที่ระดับใดๆ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ¹		

อาการไม่พึงประสงค์จากยา และระดับ CTCAE ³	ประเภทความถี่ในผู้ป่วย MF	ประเภทความถี่ในผู้ป่วย PV
	ข้อมูลจากการติดตามระยะยาว 256 สัปดาห์: COMFORT-I 256 สัปดาห์: COMFORT-II	ข้อมูลจากการติดตามระยะยาว 256 สัปดาห์: RESPONSE 156 สัปดาห์: RESPONSE-2
CTCAE ระดับ 4 (<500/mm ³)	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
CTCAE ระดับ 3 (<1,000 – 500/mm ³)	พบบ่อย	พบไม่บ่อย
CTCAE ที่ระดับใดๆ	พบบ่อยมาก	พบบ่อย
ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด ²	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม และโภชนาการ		
ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง ¹		
CTCAE ที่ระดับใดๆ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ¹		
CTCAE ระดับ 1	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
น้ำหนักเพิ่ม	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติทางระบบประสาท		
วิงเวียนศีรษะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ปวดศีรษะ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร		
ท้องผูก	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ท้องอืด	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติทางผิวหนังและขนใต้ผิวหนัง		
รอยฟกช้ำ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของตับและน้ำดี		
alanine aminotransferase สูงขึ้น ¹		
CTCAE ระดับ 3 (>5x – 20 x ULN)	พบบ่อย	พบบ่อย
CTCAE ที่ระดับใดๆ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
aspartate aminotransferase สูงขึ้น ¹		
CTCAE ที่ระดับใดๆ	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติทางหลอดเลือด		
ความดันโลหิตสูง	พบบ่อยมาก	พบบ่อยมาก
¹ ความถี่ตามผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เกิดขึ้นใหม่ หรือแย่ลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น		

อาการไม่พึงประสงค์จากยา และระดับ CTCAE ³	ประเภทความถี่ในผู้ป่วย MF	ประเภทความถี่ในผู้ป่วย PV
	ข้อมูลจากการติดตามระยะยาว 256 สัปดาห์: COMFORT-I 256 สัปดาห์: COMFORT-II	ข้อมูลจากการติดตามระยะยาว 256 สัปดาห์: RESPONSE 156 สัปดาห์: RESPONSE-2
² ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด คือภาวะที่พบระดับฮีโมโกลบิน <100 กรัม/ลิตร เกล็ดเลือด <100 x 10 ⁹ /ลิตร และนิวโทรฟิล <1.5 x 10 ⁹ /ลิตร (หรือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับ 2 หากไม่มีผลการทดสอบระดับนิวโทรฟิล) โดยเป็นการตรวจพร้อมกัน ในห้องปฏิบัติการเดียวกัน		
³ CTCAE Version 3.0		

หลังจากหยุดยา ผู้ป่วย MF อาจมีอาการแสดงของภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดกลับมา เช่น อ่อนแรง ปวดกระดูก มีไข้ คัน เหงื่อออกตอนกลางคืน ม้ามโตที่แสดงอาการและน้ำหนักลด ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย MF คะแนนรวมของการแสดงสำหรับภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดกลับสู่ค่าตอนเริ่มการรักษาที่เล็กน้อยภายใน 7 วันหลังหยุดการรักษา

ตารางที่ 5 รายงานของอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาระยะที่ 3 ในภาวะระบบภูมิคุ้มกันขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ

อาการไม่พึงประสงค์	Acute GvHD (REACH2) (N=201)			Chronic GvHD (REACH3) (N=226)		
	ประเภทความถี่	ทุกระดับ (%)	CTCAE ³ ระดับ 3 / 4 (%)	ประเภทความถี่	ทุกระดับ (%)	CTCAE ³ ระดับ 3 / 4 (%)
การติดเชื้อ และการติดเชื้อปรสิต						
การติดเชื้อไซโตเมกกาโลไวรัส	พบบ่อยมาก	32.3	10.9 / 0.5	-	-	- / -
การติดเชื้อในกระแสเลือด	พบบ่อยมาก	25.4	4.0 / 17.9 ⁴	-	-	- / -
การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	พบบ่อยมาก	17.9	6.0 / 0.5	พบบ่อย	9.3	1.3 / 0
การติดเชื้อ BK ไวรัส	-	-	- / -	พบบ่อย	4.9	0.4 / 0
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง						
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ¹	พบบ่อยมาก	85.2	31.3 / 47.7	พบบ่อยมาก	34.4	5.9 / 10.7
โลหิตจาง ¹	พบบ่อยมาก	75.0	47.7 / NA	พบบ่อยมาก	68.6	14.8 / NA
ภาวะโทรฟิลต่ำ ¹	พบบ่อยมาก	65.1	17.9 / 20.6	พบบ่อยมาก	36.2	9.5 / 6.7
ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด ^{1,2}	พบบ่อยมาก	32.8	NA	-	-	- / -

	Acute GvHD (REACH2) (N=201)			Chronic GvHD (REACH3) (N=226)		
	ประเภท ความถี่	ทุกระดับ (%)	CTCAE ³ ระดับ 3 / 4 (%)	ประเภท ความถี่	ทุกระดับ (%)	CTCAE ³ ระดับ 3 / 4 (%)
อาการไม่พึงประสงค์						
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม และโภชนาการ						
ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือด สูง ¹	พบบ่อยมาก	49.2	3.3 / 5.9	พบบ่อยมาก	52.3	5.5 / 0.5
น้ำหนักเพิ่ม	-	-	-	พบบ่อย	3.5	0 / 0
ความผิดปกติทางระบบประสาท						
ปวดศีรษะ	พบบ่อย	8.5	0.5 / 0	พบบ่อยมาก	10.2	1.3 / 0
ความผิดปกติทางหลอดเลือด						
ความดันโลหิตสูง	พบบ่อยมาก	13.4	5.5 / 0	พบบ่อยมาก	15.0	5.3 / 0
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร						
เอนไซม์ไลเปสสูงขึ้น ¹	-	-	-	พบบ่อยมาก	35.9	9.5 / 0.4
เอนไซม์อะไมเลสสูงขึ้น ¹	-	-	-	พบบ่อยมาก	32.4	4.2 / 2.7
คลื่นไส้	พบบ่อยมาก	16.4	0.5 / 0	-	-	- / -
ท้องผูก	-	-	-	พบบ่อย	6.6	0 / 0
ความผิดปกติของตับและน้ำดี						
alanine aminotransferase สูงขึ้น ¹	พบบ่อยมาก	54.9	17.6 / 1.5	พบบ่อยมาก	43.1	4.7 / 0.9
aspartate aminotransferase สูงขึ้น ¹	พบบ่อยมาก	52.3	7.8 / 0	พบบ่อยมาก	52.2	3.1 / 0.9
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อ ไคโรกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน						
ระดับ CPK ในเลือดสูงขึ้น ¹	-	-	-	พบบ่อยมาก	31.1	1.0 / 1.4
ความผิดปกติของไตและทางเดินปัสสาวะ						
ครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น ¹	-	-	-	พบบ่อยมาก	38.4	1.3 / 0

¹ ความถี่ตามผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่เกิดขึ้นใหม่ หรือแย่ลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น

² ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด คือภาวะที่พบระดับฮีโมโกลบิน <100 กรัม/ลิตร เกล็ดเลือด <100 x 10⁹/ลิตร และนิวโทรฟิล <1.5 x 10⁹/ลิตร (หรือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับ 2 หากไม่มีผลการทดสอบระดับนิวโทรฟิล) โดยเป็นการตรวจพร้อมกัน ในห้องปฏิบัติการเดียวกัน ไม่มีการจำแนกระดับของ CTCAE

³ CTCAE Version 4.03

⁴ การติดเชื้อในกระแสเลือดระดับ 4 ประกอบด้วย ระดับ 4, 16 เหตุการณ์ (8%) และระดับ 5, 20 เหตุการณ์ (10%)

อาการไม่พึงประสงค์จากการรายงานแบบ spontaneous และจากข้อมูลตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ (ไม่ทราบความถี่)

วัน โรคเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยา Jakavi ที่พบภายหลังยาออกสู่ตลาดในผู้ป่วย PV โดยได้จากการรายงานแบบ spontaneous และจากข้อมูลตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการ เนื่องจากอาการที่ได้รับรายงานนี้มาจากความสมัครใจจากกลุ่มประชากรที่ไม่ทราบขนาดที่แน่นอน ทำให้ไม่สามารถประมาณความถี่ได้อย่างน่าเชื่อถือ ดังนั้นจึงระบุความถี่เป็น “ไม่ทราบ”

ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์บางรายการ

โลหิตจาง

จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในผู้ป่วย MF ระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มเกิดภาวะโลหิตจางในระดับ 2 หรือสูงกว่าตาม CTCAE คือ 1.5 เดือน มีผู้ป่วยหนึ่งราย (0.3%) หยุดการรักษาเนื่องจากโลหิตจาง

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi การลดลงของฮีโมโกลบินต่ำสุดมีค่าเฉลี่ยที่ประมาณ 15 ถึง 20 กรัม/ลิตร ต่ำกว่าค่าตอนเริ่มการรักษา โดยเกิดหลังจาก 8 ถึง 12 สัปดาห์ของการรักษาและเริ่มกลับมาสู่สภาวะคงที่ใหม่ทีละน้อยที่ระดับประมาณ 10 กรัม/ลิตร ต่ำกว่าตอนเริ่มการรักษา รูปแบบนี้พบในผู้ป่วยโดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยได้รับการถ่ายเลือดในระหว่างการรักษาหรือไม่

ในการศึกษา (COMFORT-I) แบบสุ่ม โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Jakavi 59.4% และผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 37.1% ได้รับการถ่ายเม็ดเลือดแดงในระหว่างการรักษาแบบสุ่ม ในการศึกษา COMFORT-II อัตราของการถ่ายเม็ดเลือดแดงคือ 51.4% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ 38.4% ในกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่

ในช่วงระยะสุ่มของการศึกษา RESPONSE และ RESPONSE-2 พบโรคโลหิตจางในผู้ป่วย PV ในความถี่ที่น้อย (40.8%) เมื่อเทียบกับความถี่ที่พบในผู้ป่วย MF (82.4%) และมีรายงานการเกิดที่ CTCAE ระดับ 3 และ 4 ในประชากรกลุ่ม PV เท่ากับ 2.7% ในขณะที่ผู้ป่วย MF เท่ากับ 42.5%

ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย acute และ chronic GvHD มีรายงานโลหิตจางตาม CTCAE ระดับ 3 ในผู้ป่วย 47.7% และ 14.8% ตามลำดับ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ผู้ป่วย MF ที่เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 3 หรือ 4 มีระยะเวลาเฉลี่ยที่เริ่มเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำประมาณ 8 สัปดาห์ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำโดยทั่วไปสามารถกลับเป็นปกติได้ด้วยการลดขนาดยาหรือหยุดยา ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่จำนวนเกล็ดเลือดกลับมา >50,000/ลบ.มม. คือ 14 วัน มีการถ่ายเกล็ดเลือดใน 4.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi และ 5.8% ของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุมในระหว่างช่วงระยะสุ่ม การหยุดการรักษาเนื่องจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำเกิดขึ้นใน 0.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi และ 0.9% ของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดระหว่าง 100,000 ถึง 200,000/ลบ.มม. ก่อนได้รับยา

Jakavi พบว่ามีความถี่ของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ที่ระดับ 3 หรือ 4 ได้สูงกว่าผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือด >200,000/ลบ.มม. (64.2% ต่อ 35.4%)

ในช่วงระยะสุดของการศึกษา RESPONSE และ RESPONSE-2 ผู้ป่วย PV มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (16.8%) ในอัตราที่ต่ำกว่าผู้ป่วย MF (69.8%) ความถี่ของการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง (เช่น CTCAE ระดับ 3 และ 4) ในกลุ่มผู้ป่วย PV (2.7%) เกิดน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วย MF (11.6%)

ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย acute GvHD พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วย 31.3% และ 47.7% ตามลำดับ ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย chronic GvHD พบว่าผู้ป่วยมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 3 และ 4 (5.9% และ 10.7%) น้อยกว่าในผู้ป่วย acute GvHD

ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วย MF ผู้ป่วยที่เกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 หรือ 4 มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่เริ่มเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำคือ 12 สัปดาห์ ในระหว่างระยะสุดของการศึกษา มีรายงานการคงขนาดยาหรือลดขนาดยาเนื่องจากภาวะนิวโทรฟิลต่ำใน 1% ของผู้ป่วยและ 0.3% ของผู้ป่วยหยุดการรักษาเพราะภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

ในช่วงระยะสุดของการศึกษา RESPONSE และ RESPONSE-2 พบผู้ป่วยในกลุ่ม PV มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 3 ราย (1.6%) และมีหนึ่งรายพัฒนาเป็นภาวะนิวโทรฟิลต่ำที่มีความรุนแรงระดับ 4

ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย acute GvHD พบภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วย 17.9% และ 20.6% ตามลำดับ ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย chronic GvHD พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำระดับ 3 และ 4 (9.5% และ 6.7%) น้อยกว่าในผู้ป่วย acute GvHD

การติดเชื้อ

จากช่วงการศึกษาแบบสุดของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ทั้ง 2 การศึกษา ในผู้ป่วย MF มีรายงานการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะระดับ 3 หรือ 4 ใน 1.0% ของผู้ป่วย มีรายงานการเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดอันเนื่องจากการติดเชื้อรุนแรงในทางเดินปัสสาวะ (Urosepsis) ใน 1.0% ของผู้ป่วยและการติดเชื้อที่ไต 1 ราย อัตราการเกิดงูสวัดเท่ากับ 4.0% ระหว่างการติดตามระยะยาวของการศึกษา พบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและงูสวัดทุกระดับความรุนแรง 21.4% และ 19.7% ตามลำดับ

ในช่วงการสุดของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ทั้ง 2 การศึกษา ในผู้ป่วย PV พบผู้ป่วย PV 1 ราย (0.5%) มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะระดับ 3 / 4 อัตราการเกิดงูสวัดเท่ากับ 4.3% มีรายงานการปวดปลายประสาทหลังเกิดงูสวัด (post herpetic neuralgia) ระดับ 3 และ 4 จำนวน 1 รายงาน ระหว่างการติดตามระยะยาวของการศึกษา พบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและงูสวัดทุกระดับความรุนแรง 11.8% และ 14.7% ตามลำดับ

ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย acute GvHD มีรายงานการติดเชื้อที่เกิดจากไซโตเมกาโลไวรัสระดับ 3 และ 4 ในผู้ป่วย 10.9% และ 0.5% ตามลำดับ การติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่อวัยวะนั้นพบได้น้อยมาก มีรายงานการเกิดลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส ลำไส้เล็กอักเสบจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส และการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัสที่กระเพาะอาหารระดับความรุนแรงใดๆก็ตาม ในผู้ป่วย 4, 2 และ 1 รายตามลำดับ

มีรายงานการติดเชื้อในกระแสเลือด รวมถึงภาวะช็อคจากการติดเชื้อ (septic shock) ระดับความรุนแรงใดๆก็ตามในผู้ป่วย 25.4%

ในการศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วย chronic GvHD มีรายงานการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะระดับ 3 และการติดเชื้อ BK ไวรัสระดับ 3 ในผู้ป่วย 1.3% และ 0.4% ตามลำดับ

ปฏิกริยาระหว่างยา

สารที่อาจทำให้ความเข้มข้นของ ruxolitinib ในพลาสมาเปลี่ยนแปลง

ยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง: ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา ketoconazole ซึ่งเป็นยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงที่ขนาดยา 200 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4 วัน พบว่าค่า AUC ของ ruxolitinib เพิ่มขึ้นประมาณ 91% และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นจาก 3.7 เป็น 6.0 ชม.

เมื่อให้ยา Jakavi ร่วมกับยายับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง ขนาดยาทั้งหมดต่อวันของยา Jakavi ควรปรับลดลงประมาณ 50% ยกเว้นในผู้ป่วย GvHD ผลของยายับยั้ง CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงในผู้ป่วย GvHD ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อตัวแปรในกลุ่มประชากรในแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK model)

ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามภาวะเม็ดเลือดต่ำอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาตามความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา (ดูหัวข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา)

ยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์อ่อนหรือปานกลาง: ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา erythromycin ซึ่งเป็นยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลางที่ขนาดยา 500 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 วัน พบว่าค่า AUC ของ ruxolitinib เพิ่มขึ้น 27%

ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาเมื่อให้ยา Jakavi ร่วมกับยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์อ่อนถึงปานกลาง (เช่น erythromycin) ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามภาวะเม็ดเลือดต่ำอย่างใกล้ชิด เมื่อเริ่มการรักษาด้วยยายับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง

ยาที่ยับยั้งทั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์ปานกลาง (เช่น fluconazole): ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ fluconazole ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งทั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ที่ขนาดยา 400 มก. ครั้งเดียวตามด้วยขนาด 200 มก. วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน พบว่าค่า AUC ของ ruxolitinib เพิ่มขึ้น 232% ควรพิจารณาลดขนาดยา 50% เมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้งทั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 หลีกเลี่ยงการใช้ยา Jakavi ร่วมกับ fluconazole ในขนาดที่มากกว่า 200 มก.ต่อวัน

ยาเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4: ยังไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา Jakavi เมื่อเริ่มให้ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อาจพิจารณาบ่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยา Jakavi หากประสิทธิภาพของการรักษาลดลงในระหว่างการรักษาร่วมกับยาเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4

ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา rifampin ที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ที่ขนาดยา 600 มก. วันละครั้งเป็นเวลา 10 วัน พบว่าค่า AUC ของ ruxolitinib หลังจากให้ยาเพียงครั้งเดียวลดลง 71% และค่าครึ่งชีวิตลดลงจาก 3.3 เป็น 1.7 ชม. ปริมาณเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับปริมาณยาตั้งต้นที่ได้รับ

P-glycoprotein และ transporter ตัวอื่นๆ: ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาเมื่อใช้ยา Jakavi ร่วมกับสารที่มีปฏิกริยากับ P-gp และ transporter ตัวอื่นๆ

การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาอื่น ๆ

CYP3A4 ชับสเตรท

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีการศึกษาหนึ่งชี้ให้เห็นว่ายา Jakavi ไม่มีปฏิสัมพันธ์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกกับ midazolam (CYP3A4 ชับสเตรท)

ยาเม็ดคุมกำเนิด

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีการศึกษาหนึ่งชี้ให้เห็นว่ายา Jakavi ไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดคุมกำเนิดที่มี ethinylestradiol และ levonorgestrel ดังนั้นจึงไม่อาจคาดได้ว่าประสิทธิภาพของยาคุมกำเนิดที่มีส่วนประกอบเป็นตัวยาทั้งสองนี้จะลดลงจากการใช้ร่วมกับ ruxolitinib

สตรีมีครรภ์ สตรีที่เลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

สตรีมีครรภ์

สรุปความเสี่ยง

ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมที่ดีและเพียงพอ ในสตรีมีครรภ์

การศึกษาด้านการสืบพันธุ์ในหนูแรทและกระต่ายแสดงให้เห็นว่า ruxolitinib ทำให้เกิดพิษต่อตัวอ่อนและลูกอ่อนในท้อง การได้รับยาในช่วงก่อนการตกูกพบว่าการสูญเสียตัวอ่อนหลังการฝังตัวเพิ่มขึ้นในกระต่าย และน้ำหนักตัวของลูกอ่อนลดลงในหนูแรทและกระต่าย ผลเหล่านี้เกิดในหนูแรทและกระต่ายเมื่อได้รับยาประมาณ 2 เท่า และ 0.07 เท่าตามลำดับ สัมพันธ์กับการได้รับยาทางคลินิกที่ 25 มก. วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ตามค่า AUC

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Jakavi ในระหว่างการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์หากได้รับยา Jakavi ระหว่างตั้งครรภ์ หรือตั้งครรภ์ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้

ข้อมูล

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

การให้ ruxolitinib ทางปากในหนูแรทหรือกระต่ายที่ตั้งท้องในช่วงที่มีการสร้างอวัยวะของตัวอ่อนที่ขนาดยา 15, 30 หรือ 60 มก./กก./วัน ในหนูแรท และ 10, 30 หรือ 60 มก./กก./วัน ในกระต่าย ไม่พบการเกิดลูกวิรูปอย่างใดก็ตามน้ำหนักลูกอ่อนของหนูแรทลดลงประมาณ 9% ที่ขนาดยา 60 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดและเป็นพิษต่อตัวแม่ ขนาดยานี้มีค่า AUC ประมาณ 2 เท่าของการได้รับยาทางคลินิกที่ 25 มก. วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ น้ำหนักลูกอ่อนของกระต่ายลดลงประมาณ 8% การเกิด late resorption เพิ่มขึ้นที่ขนาดยา 60 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดและเป็นพิษต่อตัวแม่ ขนาดยานี้มีค่าประมาณ 0.07 เท่าของการได้รับยาทางคลินิกที่ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ

ในการศึกษาการพัฒนาของตัวอ่อนทั้งก่อนและหลังการตกไข่ในหนูแรท สัตว์ตั้งท้องได้รับยาขนาดสูงจนถึง 30 มก./กก./วัน ตั้งแต่ระยะฝังตัวของตัวอ่อนจนถึงระยะให้น้ำนม ไม่พบผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับยาในลูกสัตว์ต่อดัชนีบ่งชี้ถึงความสามารถในการมีลูก หรือการรอดชีวิตของตัวแม่หรือตัวอ่อน-ลูกอ่อน และปัจจัยในการเจริญเติบโตและการพัฒนาของตัวอ่อนและลูกอ่อน ที่ขนาดยาสูงสุดที่ทำการประเมิน (0.3 เท่าของขนาดยาทางคลินิกที่ 25 มก. วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ)

สตรีที่เลี้ยงลูกด้วยนมตนเอง

สรุปความเสี่ยง

ยังไม่ทราบว่า ruxolitinib ถูกส่งผ่านทางน้ำนมมนุษย์ได้หรือไม่ ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ ruxolitinib ต่อเด็กที่ได้รับน้ำนมมารดาที่รับยาหรือผลของ ruxolitinib ต่อการสร้างน้ำนม ruxolitinib และ/หรือเมตาบอไลต์ถูกส่งผ่านทางน้ำนมในหนูแรทได้ เนื่องจากมีความเป็นไปได้ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากยา Jakavi ต่อทารกที่ได้รับน้ำนม จึงควรพิจารณาหยุดการให้น้ำนมลูกหรือหยุดการใช้ยา โดยคำนึงถึงความสำคัญของยาต่อมารดา แนะนำให้หยุดเลี้ยงลูกด้วยนมตนเองระหว่างการให้ยา Jakavi

ข้อมูล

ข้อมูลในสัตว์ทดลอง

ในแม่หนูแรทที่ให้น้ำนมลูกที่ได้รับ ruxolitinib 30 มก./กก. ครั้งเดียว ระดับยาในน้ำนมสูงกว่าในเลือด 13 เท่า

สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์

การคุมกำเนิด

สตรีที่สามารถตั้งครรภ์ได้ควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งแสดงให้เห็นว่า ruxolitinib เป็นอันตรายต่อการพัฒนาของทารกในครรภ์ จึงควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ (วิธีที่มีอัตราการตั้งครรภ์ <1%) ระหว่างให้ยา Jakavi

ภาวะมีบุตรยาก

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์และการสืบพันธุ์ของหนูแรทเพศผู้และเพศเมีย จากการศึกษาก่อนและหลังตกไข่ในหนูแรท พบว่าไม่มีผลต่อการตกไข่ในลูกรุ่นแรก

การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มียาแก้พิษในกรณีที่ได้รับยา Jakavi เกินขนาด การให้ยาเพียงครั้งเดียวขนาด 200 มก. มีการทนต่อยาแบบเฉียบพลันที่สามารถยอมรับได้ การได้รับยาในขนาดที่สูงกว่าที่แนะนำและซ้ำๆ สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการกดไขกระดูกรวมถึงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โลหิตจางและภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ควรให้การรักษาตามอาการที่เหมาะสม

การทำฮีโมโกลินไม่เพิ่มการกำจัด ruxolitinib

เภสัชวิทยาคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์

Ruxolitinib เป็นยายับยั้งที่เฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ Janus Associated Kinases (JAKs) JAK1 และ JAK2 (ค่า IC_{50} คือ 3.3 nM และ 2.8 nM สำหรับเอนไซม์ JAK1 และ JAK2 ตามลำดับ) เอนไซม์เหล่านี้ควบคุมสัญญาณของ cytokine หลายชนิดและ growth factors ที่จำเป็นสำหรับการสร้างเลือดและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน การส่งสัญญาณผ่าน JAK เกี่ยวข้องกับการนำ STATs (ตัวแปลงสัญญาณและตัวกระตุ้นการถ่ายทอดสัญญาณ) ไปยังตัวรับ cytokine การกระตุ้นและตามมาด้วยการนำ STATs ไปยังนิวเคลียส ซึ่งนำไปสู่การควบคุมการแสดงออกของยีน การเล็กลงของ JAK-STAT pathway สัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งหลายชนิดและการเพิ่มจำนวนและการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็ง

ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด (MF) และภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (PV) เป็นเนื้องอกที่มีการเพิ่มจำนวนของไขกระดูก มีความสัมพันธ์กับ JAK1 และ JAK2 signaling ที่เสียการควบคุม พื้นฐานของการเล็กลงของไขกระดูกเชื่อว่าจะเกี่ยวข้องกับการมี cytokine ในระบบไหลเวียนในระดับที่สูงที่ไปกระตุ้น JAK-STAT pathway การกลายพันธุ์แบบทำหน้าที่ได้มากขึ้น เช่น JAK2V617F และการไม่ทำงานของกลไกการควบคุมแบบลบ (negative regulatory mechanism) ในผู้ป่วย MF การควบคุม JAK signaling จะเสียไปโดยไม่คำนึงถึงสถานะการกลายพันธุ์ของ JAK2V617F พบการกระตุ้นสถานะการกลายพันธุ์ของ JAK2 (V617F หรือ exon 12) มากกว่า 95% ในกลุ่มผู้ป่วย PV

Ruxolitinib ยับยั้งการส่งสัญญาณ JAK-STAT และการเพิ่มจำนวนเซลล์ของ cytokine-dependent cellular models ของมะเร็งระบบเลือดเช่นเดียวกับเซลล์ Ba/F3 ที่ไม่พึ่งพา cytokine เนื่องจากมีการแสดงออกของโปรตีนที่มีการกลายพันธุ์ของ JAK2V617F โดยมีค่า IC_{50} อยู่ในช่วง 80-320 nM ในโมเดลหนูเมาส์ที่มี JAK2V617F-positive MPN การให้ ruxolitinib ทางปากช่วยป้องกันม้ามโต ลดเซลล์ที่เกิดการกลายพันธุ์ของ

JAK2V617F ในม้าม ลดการไหลเวียนของ cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบ (เช่น TNF-alpha และ IL-6) ส่งผลให้หนูเมาส์มีชีวิตอยู่ได้นานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ที่ขนาดยาซึ่งไม่ทำให้เกิดผลการกดไขกระดูก

JAK-STAT signaling pathway เป็นกระบวนการที่ควบคุมการพัฒนา การเพิ่มจำนวน และการกระตุ้นเซลล์ของภูมิคุ้มกันหลายชนิดที่มีความสำคัญต่อพยาธิสภาพของภาวะระบบภูมิคุ้มกัน ในเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ ในการศึกษา acute GvHD โดยใช้แบบจำลองของหนู (mouse model) การให้ ruxolitinib ทางปากมีความเกี่ยวข้องกับการลดการแสดงออกของ cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบใน colon homogenates และทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันเข้าไปในลำไส้ใหญ่ลดลง

เภสัชพลศาสตร์

Ruxolitinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง STAT3 phosphorylation ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย cytokine ในเลือดครบส่วน (whole blood) จากอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย MF และผู้ป่วย PV ฤทธิ์ยับยั้ง STAT3 phosphorylation เกิดสูงสุดที่ 2 ชม. หลังจากให้ยา ซึ่งจะกลับมาใกล้เคียงกับตอนเริ่มแรกในเวลาประมาณ 8 ชม. ทั้งในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วย MF บ่งชี้ว่าไม่มีการสะสมของยาดั้งเดิมหรือเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์

ระดับที่เพิ่มขึ้นของตัวบ่งชี้ต่างๆ ของการอักเสบสัมพันธ์กับอาการแสดงต่างๆ เมื่อเริ่มการรักษา เช่น TNF-alpha, IL-6, และ CRP ในผู้ป่วย MF พบว่าลดลงหลังการรักษาด้วยยา Jakavi ผู้ป่วย MF ไม่เกิดการดื้อต่อผลทางเภสัชพลศาสตร์ของการรักษาด้วยยา Jakavi เมื่อเวลาผ่านไป ผู้ป่วย PV มีค่าของตัวบ่งชี้ของการอักเสบสูงกว่าระดับปกติ ณ ตอนเริ่มการรักษา ตัวบ่งชี้เหล่านี้จะลดลงหลังจากรักษาด้วยยา Jakavi เช่นเดียวกัน

ในการศึกษา QT ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่มีข้อบ่งชี้ของผลที่ทำให้ QT/QTc ที่ยาวขึ้นจาก ruxolitinib จากการให้ยาครั้งเดียวในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่ใช้รักษาคือ 200 มก. บ่งชี้ว่า ruxolitinib ไม่มีผลต่อการเกิด repolarization ของหัวใจ

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

Ruxolitinib จัดอยู่ใน Class 1 molecule ตามระบบ Biopharmaceutical Classification System โดยมีความสามารถในการแพร่ผ่านเยื่อเมมเบรนสูง ความสามารถในการละลายสูง และมีการละลายเร็ว จากการศึกษาทางคลินิก ruxolitinib ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังให้โดยการรับประทาน โดยมีความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) ที่เวลาประมาณ 1 ชม. หลังให้ยา จากการศึกษาโดยอาศัยสมดุลมวล (mass balance) ในมนุษย์พบการดูดซึมของ ruxolitinib เมื่อให้โดยการรับประทานคือ 95% หรือมากกว่า ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) เฉลี่ย และค่า AUC เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาเมื่อให้ยาครั้งเดียวในช่วง 5 ถึง 200 มก. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวข้องกับทางคลินิกในเภสัชจลนศาสตร์ของยา ruxolitinib จากการให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง ค่าเฉลี่ย C_{max} ลดลงปานกลาง (24%) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของ AUC เกือบจะไม่เปลี่ยนแปลง (เพิ่มขึ้น 4%) เมื่อให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง

การกระจาย

ปริมาณการกระจายเฉลี่ยที่สภาวะคงที่คือ 72 ลิตร ในผู้ป่วย MF โดยมีค่าความแปรปรวนระหว่างบุคคลที่ 29.4% และ 75 ลิตร ในผู้ป่วย PV โดยมีค่าความแปรปรวนระหว่างบุคคลที่ 22.6% ที่ความเข้มข้นของ ruxolitinib ที่สัมพันธ์กับทางคลินิก การจับกับโปรตีนในพลาสมาใน *in vitro* คือประมาณ 97% ส่วนใหญ่จับกับอัลบูมิน การศึกษาภาพถ่ายแสดงการมีสารกัมมันตภาพรังสีสะสมในหนูแรทแสดงว่า ruxolitinib ไม่ได้ผ่าน blood-brain barrier

การเปลี่ยนแปลงยา/เมตาบอลิซึม

การศึกษาใน *in vitro* บ่งชี้ว่าเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 เป็นเอนไซม์หลักที่มีหน้าที่ต่อการเมตาบอลิซึมของ ruxolitinib ในคนพบ ruxolitinib ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงได้มากที่สุดซึ่งมีประมาณ 60% ของสารทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับยาในในระบบไหลเวียน พบเมตาบอไลต์หลักและมีฤทธิ์ 2 ตัวในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดี ได้ประมาณ 25% และ 11% ของค่า AUC ของ ruxolitinib ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง เมตาบอไลต์เหล่านี้มีฤทธิ์ครึ่งหนึ่งถึงหนึ่งในห้าของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เกี่ยวข้องกับ JAK ของ ruxolitinib ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ผลรวมทั้งหมดของเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์คิดเป็น 18% ของเภสัชพลศาสตร์ทั้งหมดของ ruxolitinib จากการศึกษาใน *in vitro* โดยใช้ขนาดยาที่ทำให้เกิดผลทางคลินิก พบว่า ruxolitinib ไม่ได้ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 หรือ CYP3A4 และไม่ได้เป็นยาเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6 หรือ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรง

การกำจัดยา

หลังจากให้ [¹⁴C] ruxolitinib โดยการรับประทานเพียงครั้งเดียวในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดี การกำจัดยาส่วนใหญ่ผ่านทาง การเมตาบอลิซึม โดย 74% ของสารที่ติดรังสีถูกขับออกทางปัสสาวะและ 22% ถูกขับออกทางอุจจาระ ยาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมีน้อยกว่า 1% ของสารรังสีทั้งหมดที่ถูกขับออกมา ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาโดยเฉลี่ยของ ruxolitinib คือประมาณ 3 ชม.

ความสัมพันธ์เชิงเส้น/ไม่เชิงเส้น

ความสัมพันธ์ที่เป็นสัดส่วนกับขนาดยาแสดงในการศึกษาที่ให้ยาครั้งเดียวและหลายครั้ง

กลุ่มประชากรเฉพาะ

ผลของอายุ เพศหรือเชื้อชาติ

จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบความแตกต่างที่สัมพันธ์กับเภสัชจลนศาสตร์ของ ruxolitinib ที่เกี่ยวกับเพศและเชื้อชาติ ในการประเมินทางเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในผู้ป่วย MF ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการขจัดยาทางปาก และอายุหรือเชื้อชาติของผู้ป่วย ค่าการขจัดคือ 17.7 ลิตร/ชม. ในผู้หญิง และ 22.1 ลิตร/ชม. ในผู้ชาย โดยมีความแปรปรวนระหว่างผู้ป่วย 39% ในผู้ป่วย MF ค่าการ

ขจัดในผู้ป่วย PV เท่ากับ 12.7 ลิตร/ชม. โดยมีความแปรปรวนระหว่างผู้ป่วย 42% และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัด กับเพศ อายุ หรือเชื้อชาติ ของผู้ป่วย

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษา ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา Jakavi ในผู้ป่วยเด็ก

ไตบกพร่อง

หลังจากให้ยา Jakavi ครั้งเดียวในขนาด 25 มก. พบว่าเภสัชจลนศาสตร์เหมือนกันในผู้ป่วยที่มีระดับไตบกพร่องที่แตกต่างกันและในผู้ที่ไตทำงานปกติ อย่างไรก็ตาม ค่า AUC ในพลาสมาของเมตาบอไลต์ของ ruxolitinib มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงที่เพิ่มขึ้นของไตที่บกพร่อง และเห็นชัดเจนขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้ายที่ต้องได้รับการทำไดอะไลซิส ด้วยยา ruxolitinib ไม่ถูกกำจัดออกโดยการทำไดอะไลซิส แนะนำให้ปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขึ้นรุนแรง (ค่า creatinine clearance (Clcr) น้อยกว่า 30 มล./นาที่) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้ายแนะนำให้ปรับตารางการให้ยา (ดูหัวข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา)

ตับบกพร่อง

มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ ruxolitinib หลังจากให้ยา Jakavi ครั้งเดียวในขนาด 25 มก. ในผู้ป่วยที่มีระดับความบกพร่องของตับที่แตกต่างกัน ค่า AUC เฉลี่ยสำหรับ ruxolitinib เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องขึ้นอ่อน ปานกลางและรุนแรง ประมาณ 87%, 28% และ 65% ตามลำดับ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตับทำงานปกติ และบ่งชี้ความสัมพันธ์ที่ไม่ชัดเจนกับระดับความบกพร่องของตับตาม Child-Pugh scores ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดระยะสุดท้ายยาวนานขึ้นในผู้ป่วยที่ตับบกพร่องเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมสุขภาพดี (4.1-5.0 ชม. กับ 2.8 ชม.) แนะนำให้ปรับลดขนาดยาสำหรับผู้ป่วย MF และ PV ที่ตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ ขนาดและวิธีการใช้ยา)

ความบกพร่องของตับระดับน้อย ปานกลาง หรือรุนแรงในผู้ป่วย GvHD ไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อตัวแปรในกลุ่มประชากรในแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (PK model)

การศึกษาทางคลินิก

ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด

การศึกษาในระยะที่ 3 แบบสุ่ม 2 การศึกษา (COMFORT-I และ COMFORT-II) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไขกระดูกเกิดพังผืด, MF (ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดชนิดปฐมภูมิ (PMF) ภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดหลังภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (PPV-MF) หรือภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดหลังภาวะเกล็ดเลือดเกิน (PET-MF)) ในทั้งสองการศึกษา ผู้ป่วยมีมวลโตจนสามารถคลำได้อย่างน้อย 5 ซม. ต่ำกว่าขอบของซี่โครงและจัดเป็นกลุ่มความเสี่ยงปานกลางระดับ 2 (มีปัจจัยพยากรณ์โรค 2 ปัจจัย) หรือความเสี่ยงสูง (มีปัจจัยพยากรณ์โรค 3 ปัจจัยหรือมากกว่า) ตาม International Working Group Consensus Criteria (IWG) ปัจจัยพยากรณ์โรคที่เป็น

องค์ประกอบของ IWG criteria ประกอบด้วยอายุ >65 ปี การปรากฏกลุ่มอาการที่เกิดร่วมหลายระบบ (น้ำหนักลด มีไข้ เหงื่อออกกลางคืน) โลหิตจาง (เม็ดเลือดแดง <10 ก./เดซิลิตร) เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (มีประวัติน้ำเม็ดเลือดขาว >25 X 10⁹/ลิตร) และพบเซลล์อ่อนของเลือดในระบบไหลเวียน $\geq 1\%$ ขนาดยาเริ่มต้นของยา Jakavi ขึ้นกับจำนวนเกล็ดเลือด ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดระหว่าง 100,000 ถึง 200,000/ลบ.มม. เริ่มยา Jakavi ขนาด 15 มก. วันละ 2 ครั้ง และผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือด >200,000/ลบ.มม. เริ่มยา Jakavi ขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วย 301 ราย มีผู้ป่วย 111 ราย (36.9%) ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดตอนเริ่มการรักษา ระหว่าง 100,000 ถึง 200,000/ลบ.มม. และมีผู้ป่วย 190 ราย (63.1%) ที่มีจำนวนเกล็ดเลือดตอนเริ่มการรักษา >200,000/ลบ.มม. (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ /ลบ.มม. ไม่เหมาะสมสำหรับการศึกษา COMFORT ในการศึกษา EXPAND ซึ่งเป็นการศึกษาระยะ Ib แบบเปิดฉลาก เพื่อหาขนาดยาในผู้ป่วย PMF, PPV-MF หรือ PET-MF ขนาดยาเริ่มต้นสูงสุดที่ปลอดภัย (maximum safe starting dose, MSSD) สำหรับผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดตอนเริ่มต้น $\geq 50,000$ ถึง <100,000/ลบ.มม. คือ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการศึกษา COMFORT ขนาดยาที่ให้ในผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับการทนต่อยาและประสิทธิภาพ โดยผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดระหว่าง 100,000 ถึง $\leq 125,000$ /ลบ.มม. ขนาดยาสูงสุดคือ 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดระหว่าง 75,000 ถึง $\leq 100,000$ /ลบ.มม. ขนาดยาสูงสุดคือ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง และผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดระหว่าง 50,000 ถึง $\leq 75,000$ /ลบ.มม. ขนาดยาสูงสุดคือ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง

COMFORT-I เป็นการศึกษาแบบสุ่ม โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก ปกปิดสองทาง ในผู้ป่วย 309 รายที่คัดต่อการรักษาหรือไม่สามารถใช้การรักษาที่มีอยู่ได้ ผู้ป่วยได้รับยา Jakavi หรือยาหลอก จุดยุติประสิทธิผลปฐมภูมิเป็นสัดส่วนของผู้ที่มีปริมาณของม้ามลด $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24 วัดโดย MRI หรือ CT

จุดยุติทุติยภูมิได้แก่ ระยะเวลาของการคงการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษา, สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงของคะแนนของอาการแสดงโดยรวม $\geq 50\%$ จากตอนเริ่มการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24 วัด โดย modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) v2.0 diary, การเปลี่ยนแปลงคะแนนของอาการแสดงโดยรวมจากตอนเริ่มการรักษาถึงสัปดาห์ที่ 24 วัดโดย modified MFSAF v2.0 diary และการรอดชีวิตโดยรวม

COMFORT-II เป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปิดฉลาก ในผู้ป่วย 219 ราย ผู้ป่วยได้รับการสุ่มในอัตราส่วน 2:1 ระหว่างยา Jakavi กับการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) โดย BAT ได้รับการเลือกโดยผู้วิจัยบนพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละราย ในกลุ่ม BAT 47% ของผู้ป่วยได้รับยา hydroxyurea และ 16% ของผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม glucocorticoids จุดยุติประสิทธิผลปฐมภูมิเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 48 วัดโดย MRI หรือ CT

จุดยุติทุติยภูมิในการศึกษา COMFORT-II ได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษาถึงสัปดาห์ที่ 24 วัดโดย MRI หรือ CT และระยะเวลาของการคงการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่ตอบสนอง

ในการศึกษา COMFORT-I ผู้ป่วยมีข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และลักษณะโรคเหมือนกันในระหว่างกลุ่มเมื่อเริ่มแรกเข้ารับการรักษา ค่ามัธยฐานของอายุคือ 68 ปี โดยมี 61% ของผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี และ 54% เป็นเพศชาย โดย 50% ของผู้ป่วยมีภาวะ PMF, 31% มีภาวะ PPV-MF และ 18% มีภาวะ PET-MF ผู้ป่วย 21 ราย ได้รับการถ่ายเม็ดเลือดแดงภายใน 8 สัปดาห์ก่อนการเข้าร่วมการศึกษา ค่ามัธยฐานของจำนวนเกล็ดเลือดคือ 251,000/ลบ.มม. พบ 76% ของผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของกรดอะมิโนแบบ V617F ในโปรตีน JAK ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานความยาวของม้ามที่สามารถคลำได้เท่ากับ 16 ซม. ทั้งนี้ ณ ตอนเริ่มการรักษา 37.4% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีโลหิตจางระดับ 1, 31.6% อยู่ในระดับ 2 และ 4.5% อยู่ในระดับ 3 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอก 35.8% อยู่ในระดับ 1, 35.1% อยู่ในระดับ 2, 4.6% อยู่ในระดับ 3 และ 0.7% อยู่ในระดับ 4 ภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 1 พบในผู้ป่วย 12.9% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ 13.2% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษา COMFORT-II ผู้ป่วยมีข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และลักษณะโรคเหมือนกันในระหว่างกลุ่มเมื่อเริ่มแรกเข้ารับการรักษา ค่ามัธยฐานของอายุคือ 66 ปี โดยมี 52% ของผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี และ 57% เป็นเพศชาย โดย 53% ของผู้ป่วยมีภาวะ PMF, 31% มีภาวะ PPV-MF และ 16% มีภาวะ PET-MF 19% ของผู้ป่วยเป็นกลุ่มพึงพิงการถ่ายเลือดตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานความยาวของม้ามที่สามารถคลำได้เท่ากับ 15 ซม.

ณ ตอนเริ่มการรักษา 34.2% ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีโลหิตจางระดับ 1, 28.8% อยู่ในระดับ 2 และ 7.5% อยู่ในระดับ 3 ขณะที่กลุ่ม BAT ผู้ป่วย 37% มีโลหิตจางอยู่ในระดับ 1, 27.4% อยู่ในระดับ 2, 13.7% อยู่ในระดับ 3 และ 1.4% อยู่ในระดับ 4 ส่วนภาวะเกล็ดเลือดต่ำระดับ 1 พบ 8.2% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ 9.6% พบในกลุ่ม BAT การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของจุดยุติปฐมภูมิในการศึกษา COMFORT-I และ COMFORT-II แสดงในตารางที่ 6 ด้านล่าง การลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษา พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองการศึกษา โดยการศึกษา COMFORT-I เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และการศึกษา COMFORT-II เปรียบเทียบกับกลุ่ม BAT

ตารางที่ 6 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24 ในการศึกษา COMFORT-I และ ณ สัปดาห์ที่ 48 ในการศึกษา COMFORT-II (ITT)

	การศึกษา COMFORT-I		การศึกษา COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	ยาหลอก (N=153)	Jakavi (N=144)	BAT (N=72)
ณ เวลา	สัปดาห์ที่ 24		สัปดาห์ที่ 48	
จำนวน (%) ของผู้ที่ปริมาตรของม้ามลดลง $\geq 35\%$	65 (41.9)	1 (0.7)	41 (28.5)	0
ระดับความเชื่อมั่น 95%	34.1, 50.1	0, 3.6	21.3, 36.6	0.0, 5.0

	การศึกษา COMFORT-I		การศึกษา COMFORT-II	
	Jakavi (N=155)	ยาหลอก (N=153)	Jakavi (N=144)	BAT (N=72)
ค่า P-value	<0.0001		<0.0001	

จากการศึกษา COMFORT-I ณ สัปดาห์ที่ 24, 41.9% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษาเปรียบเทียบกับ 0.7% ของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบสัดส่วนที่คล้ายคลึงกันในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ที่มีการลดลงของความยาวของม้ามที่สามารถคลำได้ $\geq 50\%$

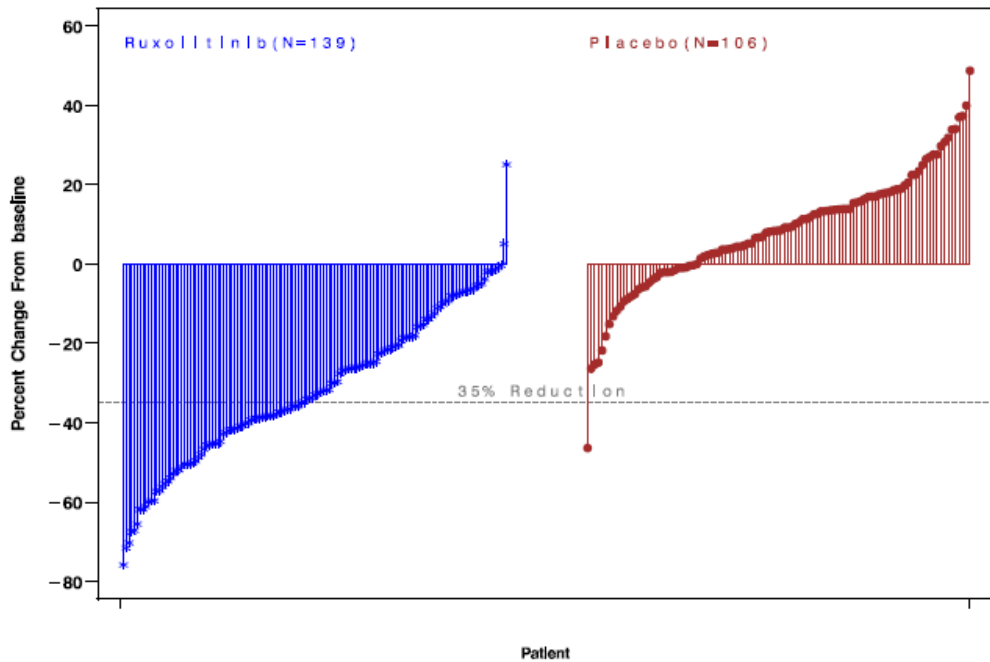
จากการศึกษา COMFORT-II ณ สัปดาห์ที่ 48, 28.5% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษา เปรียบเทียบกับ 0% ในกลุ่ม BAT จุดยุติทฤษฎีมี ได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ ณ สัปดาห์ที่ 24 ซึ่งพบในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ในสัดส่วนที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วย 46 ราย (31.9%) มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษาเปรียบเทียบกับไม่มีผู้ป่วยรายใด (0%) ในกลุ่ม BAT (p-value <0.0001)

สัดส่วนที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีการลดลงในปริมาณของม้าม $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษาโดยไม่คำนึงว่าจะมีหรือไม่มีอาการกลายพันธุ์ของ JAK2V617F หรือกลุ่มย่อยของโรค (PMF, PPV-MF หรือ PET-MF)

รูปที่ 1 แสดง waterfall plot ของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาของปริมาณของม้าม ณ สัปดาห์ที่ 24 ในการศึกษา COMFORT-I จากผู้ป่วย 139 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ซึ่งมีการประเมินปริมาณของม้ามทั้งตอนเริ่มการรักษาและ ณ สัปดาห์ที่ 24 พบว่าผู้ป่วยทุกรายยกเว้น 2 รายมีระดับการลดลงของปริมาณของม้าม ณ สัปดาห์ที่ 24 ด้วยค่ามัธยฐานของการลดลง 33% ในขณะที่ผู้ป่วย 106 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีการประเมินปริมาณของม้ามทั้งตอนเริ่มการรักษาและ ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่ามัธยฐานการเพิ่มขึ้น 8.5%

รูปที่ 1

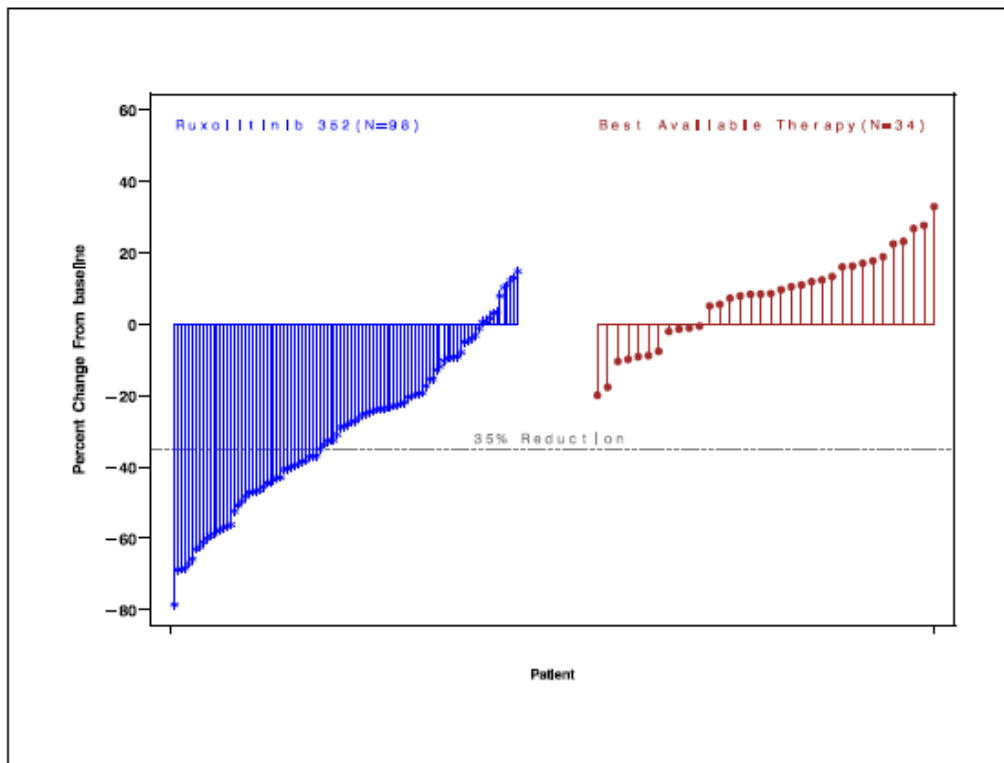
Waterfall Plot ของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาของปริมาณของม้าม ณ สัปดาห์ที่ 24 (จำนวนที่มีอยู่จริง) ในการศึกษา COMFORT-I



รูปที่ 2 แสดง waterfall plot ของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาของปริมาณของม้าม ณ สัปดาห์ที่ 48 ในการศึกษา COMFORT-II จากผู้ป่วย 98 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ซึ่งมีการประเมิน ปริมาณของม้ามทั้งตอนเริ่มการรักษาและ ณ สัปดาห์ที่ 48 พบค่ามัธยฐานของการลดลงในปริมาณของม้าม ณ สัปดาห์ที่ 48 คือ 28% ในขณะที่ผู้ป่วย 34 รายในกลุ่ม BAT ซึ่งมีการประเมินปริมาณของม้ามทั้งตอนเริ่ม การรักษาและ ณ สัปดาห์ที่ 48 มีค่ามัธยฐานเพิ่มขึ้น 8.5%

รูปที่ 2

Waterfall Plot ของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาของปริมาณของม้าม ณ สัปดาห์ที่ 48 ในการศึกษา COMFORT-II



ความเป็นไปได้ของระยะเวลาจากครั้งแรกที่ปริมาณม้ามลดลง $\geq 35\%$ ถึงเพิ่มขึ้น 25% จากค่าต่ำสุด และการสูญเสียการตอบสนองในการศึกษา COMFORT-I และ COMFORT-II แสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 Kaplan-Meier Analysis ของระยะเวลาจากครั้งแรกที่ปริมาณม้ามลดลง $\geq 35\%$ ถึงเพิ่มขึ้น 25% จากค่าต่ำสุด และการสูญเสียการตอบสนองในผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi (การศึกษา COMFORT-I และ COMFORT-II)

สถิติ	ยา Jakavi (COMFORT-I)	ยา Jakavi (COMFORT-II)
ความเป็นไปได้ >12 สัปดาห์ของระยะเวลา (95% CI)	0.98 (0.89, 1.00)	0.92 (0.82, 0.97)
ความเป็นไปได้ >24 สัปดาห์ของระยะเวลา (95% CI)	0.89 (0.75, 0.95)	0.87 (0.76, 0.93)
ความเป็นไปได้ >36 สัปดาห์ของระยะเวลา (95% CI)	0.71 (0.41, 0.88)	0.77 (0.63, 0.87)
ความเป็นไปได้ >48 สัปดาห์ของระยะเวลา (95% CI)	ไม่ได้ศึกษา	0.52 (0.18, 0.78)

ในผู้ป่วย 80 รายที่แสดงว่ามีการลดลง $\geq 35\%$ ณ เวลาใดๆ ในการศึกษา COMFORT-I และผู้ป่วย 69 ราย ในการศึกษา COMFORT-II ความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยจะคงการตอบสนองต่อยา Jakavi เป็นเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์คือ 89% และ 87% ในการศึกษา COMFORT-I และ COMFORT-II ตามลำดับ และความเป็นไปได้ของการคงการตอบสนองเป็นเวลาอย่างน้อย 48 สัปดาห์คือ 52% ในการศึกษา COMFORT-II

ยา Jakavi ทำให้มีอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วย PMF, PPV-MF หรือ PET-MF ดีขึ้น ในการศึกษา COMFORT-I อาการแสดงของภาวะไขกระดูกเกิดพังผืดทราบได้โดยการใช่ modified MFSAF diary v2.0 เป็นสมุดบันทึกประจำวันอิเล็กทรอนิกส์ซึ่งผู้ป่วยทำเสร็จสมบูรณ์ในแต่ละวัน จุดยุติทฤษฎีในการศึกษานี้คือคะแนนรวมการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาในสัปดาห์ที่ 24 สัปดาห์ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ซึ่งมีคะแนนอาการแสดงโดยรวมดีขึ้นจากตอนเริ่มการรักษาในสัปดาห์ที่ 24 $\geq 50\%$ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (45.9% และ 5.3% ตามลำดับ, $p < 0.0001$ โดยใช้ Chi-Squared test)

ด้านคุณภาพชีวิตโดยรวมที่ดีขึ้น ทั้งในการศึกษา COMFORT-I และ COMFORT-II ประเมินด้วย EORTC QLQ-C30 โดยในการศึกษา COMFORT-I เปรียบเทียบยา Jakavi กับยาหลอกที่เวลา 24 สัปดาห์ และการศึกษา COMFORT-II เปรียบเทียบยา Jakavi กับ BAT ที่เวลา 48 สัปดาห์ คะแนน EORTC QLQ-C30 ของช่วงวัดย่อยแต่ละกลุ่มตอนเริ่มการรักษา สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่มเปรียบเทียบคล้ายคลึงกัน ทั้งสองการศึกษา ณ สัปดาห์ที่ 24 ในการศึกษา COMFORT-I พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Jakavi แสดงการพัฒนาอย่างมีนัยสำคัญในสถานะทางสุขภาพโดยรวม (global health status)/คุณภาพชีวิตตามการวัดด้วย EORTC QLQ-C30 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลง +12.3 และ -3.4 สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และยาหลอก ตามลำดับ, $p < 0.0001$) ส่วนการศึกษา COMFORT-II ณ สัปดาห์ที่ 24 และ สัปดาห์ที่ 48 กลุ่มที่ได้รับยา Jakavi แสดงให้เห็นแนวโน้มของสถานะทางสุขภาพโดยรวม (global health status)/คุณภาพชีวิต ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับ BAT จุดยุติที่มีการสำรวจสอดคล้องกับที่พบในการศึกษา COMFORT-I

ในการศึกษา COMFORT-I หลังจากติดตามผลเฉลี่ย 34.3 เดือน อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา Jakavi คือ 27.1% (ผู้ป่วย 42 ราย จาก 155 ราย) เทียบกับ 35.1% (54 ราย จาก 154 ราย) จากกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอก ความเสี่ยงของการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ลดลง 31.3% เมื่อเทียบกับยาหลอก (HR 0.687; 95% CI 0.459-1.029; $p = 0.0668$) จากการวิเคราะห์ครั้งสุดท้าย ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอยู่ที่ 61.7 เดือน ความเสี่ยงของการเสียชีวิตลดลง 30.7% (HR 0.693; 95% CI 0.503, 0.956, $p = 0.025$)

ในการศึกษา COMFORT-II หลังจากติดตามผลเฉลี่ย 34.7 เดือน พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ถูกสุ่มให้ได้รับยา Jakavi คือ 19.9% (ผู้ป่วย 29 ราย จาก 146 ราย) เทียบกับ 30.1% (22 ราย จาก 73 ราย) จากกลุ่มผู้ป่วยที่ถูกสุ่มให้ได้รับ BAT ความเสี่ยงของการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ลดลง 52% เมื่อเทียบกับกลุ่ม BAT (HR 0.48; 95% CI 0.28-0.85; $p = 0.009$) จากการวิเคราะห์ครั้งสุดท้าย ค่ามัธยฐานของระยะเวลา

ในการติดตามอยู่ที่ 55.9 เดือน ความเสี่ยงของการเสียชีวิตลดลงสอดคล้องกับการศึกษา COMFORT-I (HR 0.67; 95% CI 0.44-1.02, p = 0.062)

ภาวะเม็ดเลือดแดงมาก

การศึกษา RESPONSE เป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม เปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุมด้วยยาที่มีฤทธิ์ ทำในผู้ป่วยภาวะเม็ดเลือดแดงมาก, PV จำนวน 222 รายที่คือหรือไม่ทนต่อยา hydroxyurea โดยผู้ป่วย 110 รายถูกสุ่มให้ได้รับยา Jakavi และ 112 รายได้รับการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) ขนาดเริ่มต้นของยา Jakavi คือ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้นขนาดยาจะถูกปรับให้ผู้ป่วยแต่ละรายโดยขึ้นอยู่กับความทนต่อยาและประสิทธิภาพของยา จนถึงขนาดยาสูงสุดคือ 25 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยในกลุ่ม BAT แต่ละรายถูกเลือกโดยผู้วิจัย ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับ hydroxyurea (59.5%), interferon/pegylated interferon (11.7%), anagrelide (7.2%), pipobroman (1.8%) และเฝ้าสังเกตการณ์ (15.3%)

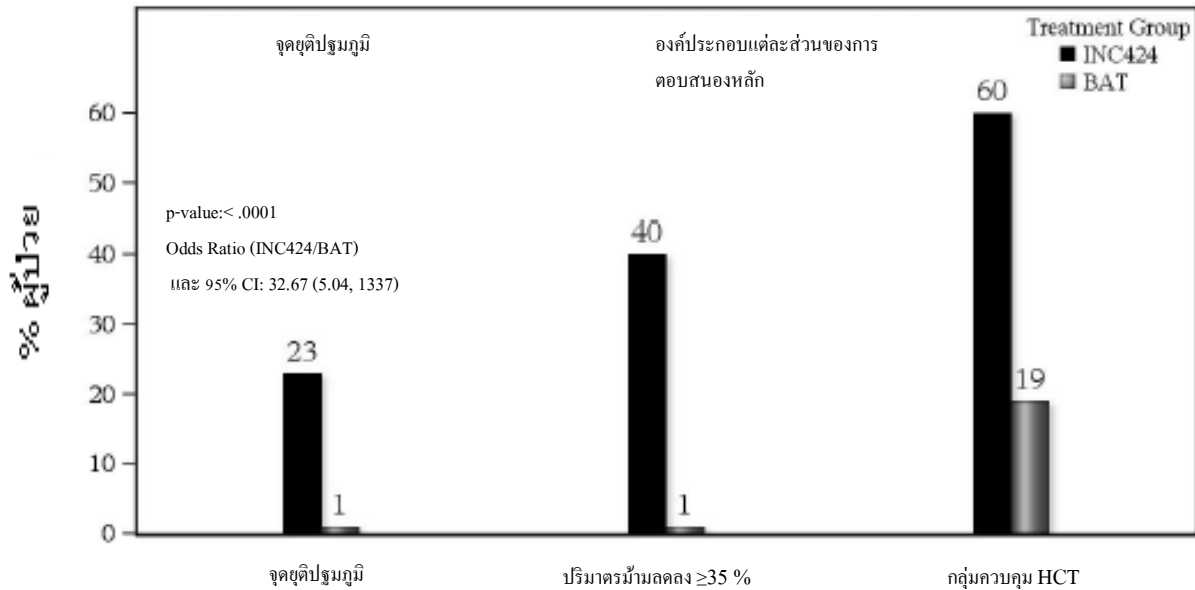
ผู้ป่วยมีข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และลักษณะโรคเหมือนกันในระหว่างกลุ่มเมื่อเริ่มแรกเข้ารับการรักษา ค่ามัธยฐานของอายุคือ 60 ปี (ช่วง 33-90 ปี) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PV มาแล้ว 8.2 ปี และมีค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับ hydroxyurea มาแล้วประมาณ 3 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (>80%) ได้รับการผ่าหลอดเลือดดำ (phlebotomy) อย่างน้อยสองครั้งใน 24 สัปดาห์ที่ผ่านมาก่อนที่จะมีการตรวจคัดกรอง

องค์ประกอบของจุดยุติปฐมภูมิคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ทั้งสอง ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการผ่าหลอดเลือดดำ (phlebotomy) (กลุ่มควบคุม HCT) และปริมาตรม้ามลดลง $\geq 35\%$ จากตอนเริ่มการรักษาในสัปดาห์ที่ 32 คุณสมบัตินี้ในการได้รับการผ่าหลอดเลือดดำ (phlebotomy) ถูกระบุโดยค่า HCT ที่ยืนยันแล้วว่า $>45\%$ ซึ่งมีอย่างน้อย 3% ที่สูงกว่าค่า HCT ตอนเริ่มการรักษา หรือค่า HCT ที่ยืนยันแล้วว่า $>48\%$ แล้วแต่ที่ว่าค่าใดจะต่ำกว่า จุดยุติทุติยภูมิที่สำคัญได้แก่ สัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จที่จุดยุติปฐมภูมิ และผู้ที่อาการของโรคไม่ลุกลามในสัปดาห์ที่ 48 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการทางโลหิตที่ลดลงอย่างสมบูรณ์ ในสัปดาห์ที่ 32

การศึกษามุ่งเน้นวัตถุประสงค์หลัก และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi มีสัดส่วนที่บรรลุผลของจุดยุติปฐมภูมิ และแต่ละองค์ประกอบที่สูงกว่า มีผู้ป่วยในกลุ่ม Jakavi (23%) มากกว่ากลุ่ม BAT (0.9%) อย่างมีนัยสำคัญ (p < 0.0001) ที่ประสบความสำเร็จต่อการตอบสนองหลัก การควบคุม hematocrit ประสบความสำเร็จใน 60% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi เทียบกับ 18.75% ของผู้ป่วยกลุ่ม BAT และ 40% ของผู้ป่วยกลุ่ม Jakavi มีปริมาตรม้ามลดลง $\geq 35\%$ เทียบกับ 0.9% ในกลุ่ม BAT (รูปที่ 3)

การศึกษามุ่งเน้นจุดยุติทุติยภูมิที่สำคัญทั้งสอง กล่าวคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการทางโลหิตที่ลดลงอย่างสมบูรณ์ เท่ากับ 23.6% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi เทียบกับ 8.0% ในกลุ่ม BAT (p = 0.0013) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองหลักอย่างคงทนที่สัปดาห์ที่ 48 คือ 20% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ 0.9% ในกลุ่ม BAT (p < 0.0001)

รูปที่ 3 ผู้ป่วยที่บรรลุดูดยุติปฐมภูมิ และองค์ประกอบของดูดยุติปฐมภูมิที่สัปดาห์ที่ 32



การประเมินอาการ ทำโดยใช้ MPN-SAF total symptom score (TSS) บันทึกข้อมูลผู้ป่วยทางอิเล็กทรอนิกส์ ซึ่งประกอบด้วย 14 คำถาม ในสัปดาห์ที่ 32 มีผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา Jakavi ที่มี TSS-14 และ TSS-5 ลดลง $\geq 50\%$ เท่ากับ 49% และ 64% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่ม BAT ที่มีเพียง 5% และ 11%

การรับรู้ถึงประโยชน์ของการรักษา วัดโดยใช้แบบสอบถาม Patient Global Impression of Change (PGIC) เมื่อเปรียบเทียบกันพบว่า 66% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Jakavi และ 19% ของผู้ป่วยกลุ่ม BAT รายงานว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการเริ่มต้นการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi ยังรายงานการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นนี้ สูงกว่ากลุ่ม BAT ที่สัปดาห์ที่ 32 (78% เทียบกับ 33%)

การวิเคราะห์เพิ่มเติมจากการศึกษา RESPONSE เพื่อประเมินการคงอยู่ของการตอบสนองที่สัปดาห์ที่ 80 และ สัปดาห์ที่ 256 หลังจากสุ่ม จากผู้ป่วย 25 รายที่มีการตอบสนองหลักที่สัปดาห์ที่ 32 ผู้ป่วย 3 รายมีอาการลุกลามก่อนสัปดาห์ที่ 80 และ 6 รายก่อนสัปดาห์ที่ 256 ความเป็นไปได้ที่จะรักษาการตอบสนองจากสัปดาห์ที่ 32 ถึงสัปดาห์ที่ 80 และ 256 เท่ากับ 92% และ 74% ตามลำดับ (ดูตารางที่ 8)

ตารางที่ 8 การคงอยู่ของการตอบสนองหลักในการศึกษา RESPONSE ถึงสัปดาห์ที่ 256

	สัปดาห์ที่ 32	สัปดาห์ที่ 80	สัปดาห์ที่ 256
มีการตอบสนองหลักที่สัปดาห์ที่ 32*, n/N (%)	25/110 (23%)	n/a	n/a
ผู้ป่วยที่สามารถรักษาการตอบสนองหลัก	n/a	22/25	19/25
ความเป็นไปได้ที่จะรักษาการตอบสนองหลัก	n/a	92%	74%

* ตามข้อกำหนดของดูดยุติของการตอบสนองหลัก: ไม่เหมาะสมที่จะได้รับการผ่าหลอดเลือดดำ (กลุ่มควบคุม HCT) และปริมาณของม้ามลดลง $\geq 35\%$ จากค่าเริ่มต้น

n/a: not applicable

การศึกษาที่ 2 ที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม เปิดฉลาก มีกลุ่มควบคุม ระยะที่ IIIb (RESPONSE-2) ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย PV 149 รายที่ไม่ตอบสนองหรือไม่ทนต่อ hydroxyurea แต่ไม่มีภาวะม้ามโตจนสามารถล่าได้ ผู้ป่วย 74 รายถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ 75 รายอยู่ในกลุ่ม BAT ขนาดยาเริ่มต้นและการปรับขนาดยา Jakavi และการเลือกการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ของผู้วิจัยคล้ายคลึงกับการศึกษา RESPONSE ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และลักษณะโรคเหมือนกันในระหว่าง 2 กลุ่มการรักษา และคล้ายคลึงกับการศึกษา RESPONSE จุดยุติปฐมภูมิคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถควบคุม hematocrit (ไม่ต้องได้รับการผ่าหลอดเลือดดำ (phlebotomy)) ที่สัปดาห์ที่ 28 จุดยุติทุติยภูมิหลักคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการทางโลหิตที่สงบลงอย่างสมบูรณ์ที่สัปดาห์ที่ 28

การศึกษา RESPONSE-2 บรรลุวัตถุประสงค์หลัก โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (62.2%) มีสัดส่วนที่บรรลุผลของจุดยุติปฐมภูมิสูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม BAT (18.7%) ($p < 0.0001$) และยังมีบรรลุจุดยุติทุติยภูมิหลัก โดยผู้ป่วยที่มีอาการทางโลหิตสงบลงอย่างสมบูรณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (23.0%) มีจำนวนมากกว่ากลุ่ม BAT (5.3%; $p = 0.0019$) อย่างมีนัยสำคัญ ที่สัปดาห์ที่ 28 สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการลดลง $\geq 50\%$ วัดโดย MPN-SAF total symptom score อยู่ที่ 45.3% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ 22.7% ในกลุ่ม BAT

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับ

มีการศึกษาแบบสุ่มระยะที่ 3 เปิดฉลาก หลายศูนย์ จำนวน 2 การศึกษา ศึกษาการใช้ยา Jakavi ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไปที่มีภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับแบบเฉียบพลัน, acute GvHD (REACH2) และแบบเรื้อรัง, chronic GvHD (REACH3) หลังจากได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากผู้บริจาค (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, alloSCT) และมีผลการตอบสนองไม่เพียงพอต่อยากอร์ติโคสเตียรอยด์และการรักษาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ขนาดยาเริ่มต้นของยา Jakavi คือ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับแบบเฉียบพลัน

ในการศึกษา REACH2 ผู้ป่วย acute GvHD ที่คือต่อยากอร์ติโคสเตียรอยด์แบบฉีดเข้าเส้นเลือดในระดับ 2 ถึง 4 จำนวน 309 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับยา Jakavi หรือได้รับการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) ในสัดส่วน 1:1 ผู้ป่วยถูกแบ่งตามระดับความรุนแรงของ acute GvHD ณ เวลาที่สุ่ม การคือต่อยากอร์ติโคสเตียรอยด์ตัดสินเมื่อผู้ป่วยมีอาการลุกลามหลังได้รับยาอย่างน้อย 3 วัน ไม่มีการตอบสนองหลังได้รับยา 7 วันหรือไม่สามารถค่อยๆ ลดขนาดยากอร์ติโคสเตียรอยด์ได้

การรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) ได้รับการเลือกโดยผู้วิจัยบนพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ anti-thymocyte globulin (ATG), extracorporeal photopheresis (ECP), mesenchymal stromal cells (MSC), methotrexate (MTX) ขนาดต่ำ, mycophenolate mofetil (MMF), ยายับยั้ง mTOR (everolimus หรือ sirolimus), etanercept หรือ infliximab

นอกจากยา Jakavi หรือ BAT ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค ได้แก่ ยาต้านการติดเชื้อ (anti-infective) การถ่ายเลือด (transfusion) รวมถึงการได้รับการป้องกันมาตรฐานสำหรับ acute GvHD และเริ่มได้รับการรักษาก่อนการสุม ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และยายับยั้ง calcineurin (CNIs) เช่น cyclosporine หรือ tacrolimus ผู้ป่วยสามารถใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบใช้ภายนอกหรือแบบสูดดมได้ ขึ้นอยู่กับแนวทางของแต่ละสถาบัน

ผู้ป่วยที่ได้รับการสุมให้อยู่ในกลุ่ม BAT สามารถกลับข้ามไปยังกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi หลังจากวันที่ 28 การลดขนาดยา Jakavi สามารถทำได้หลังวันที่ 56 หากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษา

ผู้ป่วยมีข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และลักษณะโรคเหมือนกันในระหว่างกลุ่มเมื่อเริ่มแรกเข้ารับการรักษา ค่ามัธยฐานของอายุคือ 54 ปี (ช่วง 12-73 ปี) การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยวัยรุ่น 2.9% ผู้ป่วยเพศชาย 59.2% และผู้ป่วยผิวขาว 68.9% ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาส่วนมากมีเนื้องอกชนิดร้ายแรง

ความรุนแรงของ acute GvHD ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่ม BAT ระดับ 2 คือ 34% และ 34% ระดับ 3 คือ 46% และ 47% และระดับ 4 คือ 20% และ 19% ตามลำดับ

สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่ม BAT คือ 1) ไม่มีการตอบสนองหลังได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ไปแล้ว 7 วัน (46.8% และ 40.6% ตามลำดับ) 2) ไม่สามารถค่อยๆ ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ (30.5% และ 31.6% ตามลำดับ) หรือ 3) โรคลุกลามภายหลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 3 วัน (22.7% และ 27.7% ตามลำดับ)

ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด อวัยวะที่มีความเกี่ยวข้องกับ GvHD มากที่สุดคือ ผิวหนัง (54.0%) และทางเดินอาหารส่วนปลาย (68.3%) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi เกิด acute GvHD ที่เกี่ยวข้องกับผิวหนัง (60.4%) และตับ (23.4%) มากกว่ากลุ่ม BAT (ผิวหนัง 47.7% และตับ 16.1%)

การรักษา acute GvHD ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายก่อนหน้าที่ใช้บ่อยที่สุดคือ คือ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ + CNIs (กลุ่มที่ได้รับยา Jakavi 49.4% และกลุ่ม BAT 49%)

จุดยุติปฐมภูมิคือ อัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate, ORR) ในวันที่ 28 ซึ่งได้จากสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (CR) หรือตอบสนองบางส่วน (PR) ที่ไม่ต้องการการรักษาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเพิ่มเติมเมื่อโรคลุกลามครั้งก่อนหน้า มีการตอบสนองแบบผสมหรือไม่ตอบสนองตามการประเมินของผู้วิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ Harris et al (2016)

จุดยุติทุติยภูมิหลักคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองโดยรวมในวันที่ 28 และมีการตอบสนองต่อเนื่องจนถึงวันที่ 56

จุดยุติทุติยภูมิถัดไปคือ การรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (failure free survival, FFS) ระยะเวลาจนถึงการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว นับจากวันที่ทำการสุมจนถึง 1) อาการของโรคกำเริบ (relapse หรือ recurrence) 2) การ

เสียชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (non-relapse mortality) หรือ 3) มีการเพิ่มหรือเริ่มการรักษาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายชนิดอื่น

การศึกษา REACH2 บรรลุจุดประสงค์หลัก อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) ในวันที่ 28 ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (62.3%) มีค่ามากกว่ากลุ่ม BAT (39.4%) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษา (stratified Cochrane-Mantel-Haenszel test $p < 0.0001$, one-sided, OR: 2.64; 95% CI: 1.65, 4.22)

สัดส่วนของผู้ที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (34.4%) มากกว่ากลุ่ม BAT (19.4%)

อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) ในวันที่ 28 ในผู้ป่วย GvHD ระดับ 2 มีจำนวน 76% ระดับ 3 จำนวน 56% และระดับ 4 จำนวน 53% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และ GvHD ระดับ 2 จำนวน 51% ระดับ 3 จำนวน 38% และระดับ 4 จำนวน 23% ในกลุ่มที่ได้รับ BAT

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในวันที่ 28 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi 2.6% และกลุ่ม BAT 8.4% มีอาการลุกลาม

ผลการศึกษารวมแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 อัตราการตอบสนองโดยรวมในวันที่ 28 ของการศึกษา REACH2

	Jakavi N = 154		BAT N = 155	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
การตอบสนองโดยรวม	96 (62.3)	54.2, 70.0	61 (39.4)	31.6, 47.5
OR (95% CI)	2.64 (1.65,4.22)			
p-value	p < 0.0001			
การตอบสนองอย่างสมบูรณ์	53 (34.4)		30 (19.4)	
การตอบสนองบางส่วน	43 (27.9)		31 (20.0)	

การศึกษาบรรลุจุดยุติทุติยภูมิหลัก อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) คงอยู่ถึงวันที่ 56 ในกลุ่มที่รับยา Jakavi 39.6% (95% CI: 31.8, 47.8) และในกลุ่ม BAT 21.9% (95% CI: 15.7, 29.3) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม (OR: 2.38; 95% CI: 1.43, 3.94; $p = 0.0005$) สัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (CR) ในกลุ่มที่ได้รับ Jakavi คือ 26.6% ในกลุ่ม BAT คือ 16.1% โดยรวม ผู้ป่วย 49 รายที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่ม BAT ตอนเริ่มต้นได้สลับข้ามไปยังกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi

สำหรับการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคซึ่งเป็นจุดยุติทุติยภูมิ มีเหตุการณ์เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ Jakavi (91; 59.1%) น้อยกว่าในกลุ่ม BAT (121; 78.1%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่ม อัตราการเกิดอุบัติการณ์ของการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่ 1 เดือนของกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (18.47%; 95% CI: 12.74, 25.04) น้อยกว่าในกลุ่ม BAT (49.13%; 95% CI 40.94, 56.80) ข้อมูลจากการติดตามเพิ่มเติมยังคงสนับสนุนกลุ่มที่ได้รับยา

Jakavi ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Jakavi มีค่ายาวนานกว่าในกลุ่ม BAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.86 เดือน vs 1.02 เดือน; HR: 0.49, 95% CI: 0.37, 0.63; p<0.0001)

ภาวะระบบภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายต่อต้านเซลล์ในร่างกายผู้รับแบบเรื้อรัง

ในการศึกษา REACH3 ผู้ป่วย chronic GvHD ที่คือต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในระดับปานกลางหรือรุนแรง จำนวน 329 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับยา Jakavi หรือได้รับการรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) ในสัดส่วน 1:1 ผู้ป่วยถูกแบ่งตามระดับความรุนแรงของ chronic GvHD ณ เวลาที่สุ่ม การคือต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ตัดสินเมื่อผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองหรือโรคลุกลามหลังจาก 7 วัน หรือโรคงังอยู่เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หรือไม่สามารถค่อยๆ ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ 2 ครั้ง

การรักษาที่ดีที่สุดที่มีอยู่ (BAT) ได้รับการเลือกโดยผู้วิจัยบนพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ extracorporeal photopheresis (ECP), methotrexate (MTX) ขนาดต่ำ, mycophenolate mofetil (MMF), ยายับยั้ง mTOR (everolimus หรือ sirolimus), infliximab, rituximab, pentostatin, imatinib หรือ ibrutinib

นอกจากยา Jakavi หรือ BAT ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาค ได้แก่ ยาต้านการติดเชื้อ (anti-infective) การถ่ายเลือด (transfusion) รวมถึงการได้รับการป้องกันมาตรฐานสำหรับ chronic GvHD และเริ่มได้รับการรักษาก่อนการสุ่ม ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และยายับยั้ง calcineurin (CNIs) (cyclosporine หรือ tacrolimus) ผู้ป่วยสามารถใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบใช้ภายนอกหรือแบบสูดดมได้ ขึ้นอยู่กับแนวทางของแต่ละสถาบัน

ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้อยู่ในกลุ่ม BAT สามารถสลับข้ามไปยังกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi หลังจากวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 7 (สัปดาห์ที่ 24) การลดขนาดยา Jakavi สามารถทำได้หลังวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 7

ผู้ป่วยมีข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และลักษณะโรคเหมือนกันในระหว่างกลุ่มเมื่อเริ่มแรกเข้ารับการรักษา ค่ามัธยฐานของอายุคือ 49 ปี (ช่วง 12-76 ปี) การศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยวัยรุ่น 3.6% ผู้ป่วยเพศชาย 61.1% และผู้ป่วยผิวขาว 75.4% ผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาส่วนมากมีเนื้องอกชนิดร้ายแรง

ความรุนแรงของการคือต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วย chronic GvHD ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่ม BAT เหมือนกันคือ ระดับปานกลาง 41% และ 45% และระดับรุนแรง 59% และ 55% ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่ม BAT จำแนกโดย 1) ไม่มีการตอบสนองหรือโรคลุกลามหลังการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างน้อย 7 วัน ที่ขนาดยาเทียบเท่ากับ prednisone 1 มก./กก./วัน (37.6% และ 44.5% ตามลำดับ) 2) โรคงังอยู่ภายหลังจากให้ยา 0.5 มก./กก./วัน นาน 4 สัปดาห์ (32.5% และ 25.6%) หรือ 3) ไม่สามารถหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ (corticosteroid dependency) (27.3% และ 29.9% ตามลำดับ)

ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi จำนวน 73% และ 45% มีความเกี่ยวข้องกับผิวหนังและปอด เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ BAT ที่มีผู้ป่วยจำนวน 69% และ 41% ตามลำดับ

การรักษา chronic GVHD ที่ออกฤทธิ์ที่ผิวหนังก่อนหน้าที่ใช้บ่อยที่สุดคือ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (กลุ่มที่ได้รับยา Jakavi 43% และกลุ่ม BAT 49%) และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ + CNIs (กลุ่มที่ได้รับยา Jakavi 41% และกลุ่ม BAT 42%)

จุดยุติปฐมภูมิคือ อัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate, ORR) ในวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 7 ซึ่งได้จากสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่มีการตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (CR) หรือตอบสนองบางส่วน (PR) ที่ไม่ต้องได้รับการรักษาที่ออกฤทธิ์ที่ผิวหนังเพิ่มเติมเมื่อโรคกลับมาครั้งก่อนหน้า มีการตอบสนองแบบผสมหรือไม่ตอบสนองตามการประเมินของผู้วิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ NIH

จุดยุติทุติยภูมิหลักคือ การรอดชีวิตโดยปราศจากโรค (failure free survival, FFS) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี modified Lee symptoms score (mLSS) ดีขึ้นในวันที่ 1 รอบการรักษาที่ 7 การรอดชีวิตโดยปราศจากโรค, ระยะเวลาจนถึงจุดยุติของเหตุการณ์ดังกล่าว, รวมการเกิดเหตุการณ์ต่อไปนี้ 1) อาการของโรคกำเริบ (relapse หรือ recurrence) หรือเสียชีวิตจากโรคที่เป็นอยู่ 2) การเสียชีวิตโดยปราศจากการกำเริบของโรค (non-relapse mortality) หรือ 3) มีการเพิ่มหรือเริ่มการรักษาที่ออกฤทธิ์ที่ผิวหนังชนิดอื่น

การศึกษา REACH3 บรรลุจุดประสงค์หลัก อัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) ในสัปดาห์ที่ 24 ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (49.7%) มีค่ามากกว่ากลุ่ม BAT (25.6%) มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มการรักษา (stratified Cochrane-Mantel-Haenszel test $p < 0.0001$, one-sided, OR: 2.99; 95% CI: 1.86, 4.80) ผลการศึกษาโดยรวมแสดงในตารางที่ 10

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 7 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi 2.4% และกลุ่ม BAT 12.8% มีอาการลุกลาม

ตารางที่ 10 อัตราการตอบสนองโดยรวมในวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 7 ของการศึกษา REACH3

	Jakavi N = 165		BAT N = 164	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
อัตราการตอบสนองโดยรวม	82 (49.7)	41.8, 57.6	42 (25.6)	19.1, 33.0
OR (95% CI)	2.99 (1.86, 4.80)			
p-value	$p < 0.0001$			
การตอบสนองอย่างสมบูรณ์	11 (6.7)		5 (3.0)	
การตอบสนองบางส่วน	71 (43.0)		37 (22.6)	

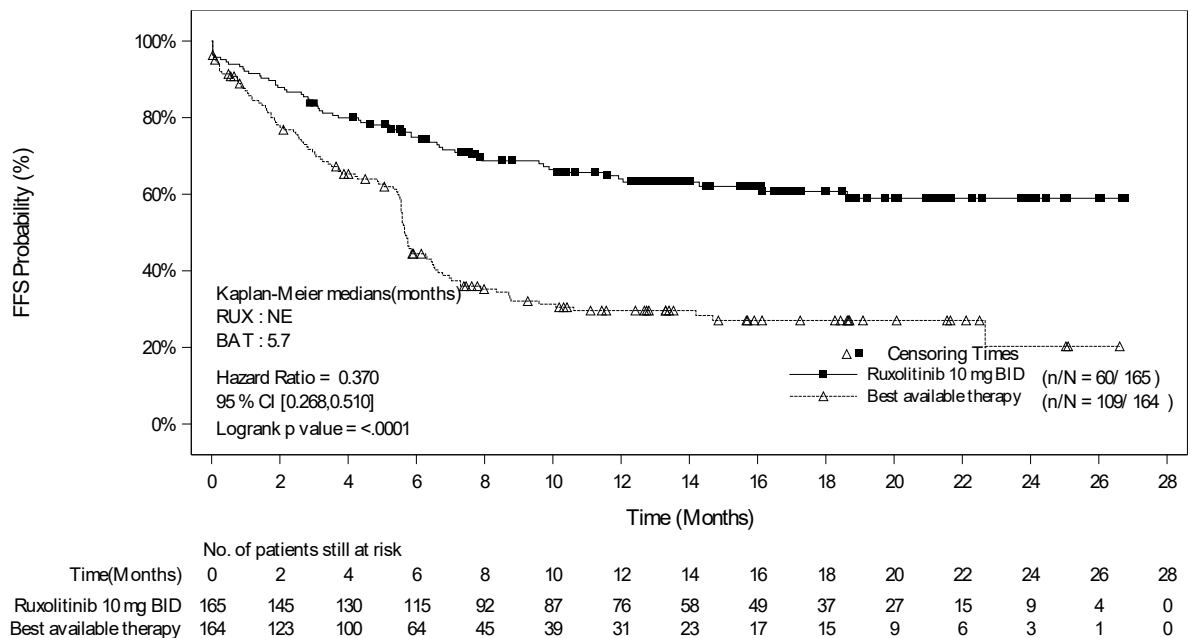
การศึกษายบรรลุจุดยุติทุติยภูมิหลักทั้งสองข้อ การรอดชีวิตโดยปราศจากโรคของกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi เหนือกว่ากลุ่ม BAT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR: 0.370; 95% CI: 0.268, 0.510) โดยความเสี่ยงลดลง 63% (ดูรูปที่ 4) ความเป็นไปได้ของการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคที่เวลา 6 เดือน (95% CI) เท่ากับ 74.9% (67.5%, 80.9%) และ 44.5% (36.5%, 52.1%) ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่ม BAT ตามลำดับ เหตุการณ์การรอด

ชีวิตโดยปราศจากโรคส่วนใหญ่คือการเพิ่มหรือเริ่มการรักษาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายชนิดอื่นสำหรับ chronic GvHD ความเป็นไปได้ของเหตุการณ์นี้ที่เวลา 6 เดือนคือ 13.5% และ 48.5% ในกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi และกลุ่ม BAT ตามลำดับ อัตราของผู้ตอบสนองที่มีการรักษาที่ดีขึ้น ≥ 7 คะแนนของคะแนนทั้งหมด (total symptom score, TSS) จากค่าเริ่มต้นของ mLSS มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ ($p=0.0011$) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (24.2%) และกลุ่ม BAT (9.8%)

จุดยุติทุติยภูมิอีกหนึ่งข้อคือ การตอบสนองโดยรวมที่ดีที่สุด (best overall response, BOR) ซึ่งได้จากสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุ ORR (CR+PR) ที่ ณ จุดเวลาใดๆ จนถึงวันที่ 1 ของรอบการรักษาที่ 7 ค่า BOR ถึงวันที่ 1 รอบการรักษาที่ 7 ของกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi (76.4%) มากกว่ากลุ่ม BAT (60.4%)

ความเป็นไปได้โดยประมาณของการรักษาค่า BOR ที่เวลา 12 เดือนของกลุ่มที่ได้รับยา Jakavi สูงกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม BAT (64.5% [95% CI: 58.9, 76.3]) vs (40.3% [95% CI: 30.3, 50.2])

รูปที่ 4 Kaplan-Meier estimate ของการรอดชีวิตโดยปราศจากโรค



ข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก

Ruxolitinib ได้รับการประเมินการศึกษาด้านความปลอดภัยทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษของการให้ยาซ้ำ ความเป็นพิษทางพันธุกรรม ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และการศึกษาการก่อมะเร็ง อวัยวะเป้าหมายที่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ ruxolitinib ในการศึกษาโดยการให้ยาซ้ำได้แก่ ไชกระดูก เลือดและเนื้อเยื่อน้ำเหลือง ในสุนัขพบการติดเชื้อโดยทั่วไปสัมพันธ์กับการกดภูมิคุ้มกัน จากการศึกษาในสุนัขที่ติดตั้งอุปกรณ์สำหรับติดตามผล (telemetry study) พบการลดลงของความดันเลือดในขณะที่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ และพบการลดลงของปริมาตรการหายใจต่อนาทีจากการศึกษาระบบการหายใจในหนูแรท

ขอบเขต (จากค่า unbound C_{max}) ณ ระดับที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาในสุนัขและหนูแรท คือ มากกว่า 15.7 เท่าและ 10.4 เท่าตามลำดับของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์คือ 25 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่พบผลกระทบจากการประเมินทางเภสัชวิทยาในระบบประสาทจาก ruxolitinib

เมื่อให้ยา ruxolitinib ในลูกหนูแรท อายุน้อย พบว่ามีผลต่อการเจริญเติบโต และขนาดของกระดูก โดยให้หนูกินยา ruxolitinib ทุกวัน ในขนาดตั้งแต่ 1.5 ถึง 75 มก./กก./วัน เริ่มให้ตั้งแต่ลูกหนูมีอายุ 7 วัน (เทียบเท่ากับทารกแรกเกิด) จนกระทั่งมีอายุ 63 วัน และให้ยาในขนาด 15 มก./กก./วัน ในลูกหนูตั้งแต่มีอายุ 14 วัน (เทียบเท่ากับเด็กอายุ 1 ปี) จนกระทั่งมีอายุ 63 วัน และให้ยาในขนาด 5, 15, 60 มก./กก./วัน ในลูกหนูตั้งแต่มีอายุ 21 วัน (เทียบเท่ากับเด็กอายุ 2 ถึง 3 ปี) จนกระทั่งมีอายุ 63 วัน พบว่าเมื่อให้ยาที่ขนาด ≥ 30 มก./กก./วัน (1,200 ng*h/mL คำนวณจาก unbound AUC) ทำให้กระดูกหัก และทำให้ต้องออกจากการศึกษาที่กำหนดในกลุ่มที่เริ่มให้ยาตั้งแต่อายุ 7 วัน ผลต่อการลดการเจริญเติบโตของกระดูกนั้นพบในการให้ยาที่ขนาด ≥ 5 มก./กก./วัน (150 ng*h/mL คำนวณจาก unbound AUC) ในกลุ่มที่เริ่มให้ยาตั้งแต่อายุ 7 วัน และพบในการให้ยาที่ขนาด ≥ 15 มก./กก./วัน (150 ng*h/mL คำนวณจาก unbound AUC) ในกลุ่มที่เริ่มให้ยาตั้งแต่อายุ 14 หรือ 21 วัน คำนวณจาก unbound AUC เมื่อระดับยามีปริมาณ 13 และ 1.5 เท่า ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ (25 มก. วันละ 2 ครั้ง) พบว่าทำให้กระดูกหักและการเจริญเติบโตของกระดูกลดลง ตามลำดับผลจากยาจะรุนแรงขึ้นหากเริ่มให้ยาเร็วขึ้นในช่วงแรกเกิด นอกจากผลที่มีต่อการเจริญเติบโตของกระดูกแล้ว พบว่าความเป็นพิษต่อลูกหนูแรท อายุน้อย ไม่แตกต่างกับที่พบในหนูแรทโตเต็มวัย

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ แสดงไว้ที่หัวข้อ สตรีมีครรภ์ สตรีที่เลี้ยงลูกด้วยนมตัวเอง สตรีและบุรุษที่มีศักยภาพในการเจริญพันธุ์ ruxolitinib ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือความผิดปกติของยีน Ruxolitinib ไม่ก่อให้เกิดมะเร็งใน Tg.rasH2 transgenic mouse model เช่นเดียวกันกับการศึกษาในหนูแรทเป็นเวลา 2 ปี

ความเข้ากันไม่ได้

ไม่มี

การเก็บรักษา

เก็บยาที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

ไม่ควรใช้ยาหลังวันหมดอายุ ที่แสดงบนภาชนะบรรจุ

เก็บยาให้พ้นมือและสายตาของเด็ก

ขนาดบรรจุ

แผงพลาสติก (PVC/PCTFE-ALU) แผงละ 14 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษกล่องละ 1 หรือ 4 แผง

คำเตือน : ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

ผู้ผลิต:

คู่มืออบรม

ข้อมูลตีพิมพ์ : มกราคม 2564 (January 2021)

บริษัท โนวาร์ดีส (ประเทศไทย) จำกัด เลขที่ 689 อาคารภิรัช ทาวน์เวอร์แอนด์เอ็มควอเทียร์ ชั้น 25 ถนน
สุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพฯ 10110 โทรศัพท์ 02-080-0999