



## Notkunarleiðbeiningar fyrir ruxolitinib / Jakavi®

### Inngangur

Ruxolitinib er sértækur Janus kínasa hemill (JAK2) en stökkbreytingar eins og JAK2V617F einkenna mergofvaxtar sjúkdóma og valda röskun á JAK-STAT boðleiðum. Afleiðingin er aukin framleiðsla á frumuboðefnum og ofvöxtur mergfruma. Ruxolitinib hamlar boðum frá JAK-STAT og frumuvexti mergfruma.

Ruxolitinib er fyrsti JAK2 hemillinn sem var skráður í meðferð frumkomins mergnetjuherslis (primary myelofibrosis) og hefur verið í notkun í Evrópu og Bandaríkjunum síðan 2013. Gerðar voru tvær slembaðar 3. stigs rannsóknir hjá sjúklingum með mergnetjuhersli (COMFORT-I og COMFORT -II) sem sýndu marktæka minnkun á miltistærð og almennum einkennum miðað við lyfleysu og bestu fánlegu meðferð. Flestir sjúklingarnir fundu breytingu á almennri líðan á nokkrum dögum og minnkun á miltisstærð kom fram innan 2-6 vikna. Líkurnar á að viðhalda svörum í miltisstærð ( $\geq 35\%$  minnkun) á ruxolitinib meðferð í að minnsta kosti 24 vikur voru 89% í COMFORT-I og 87% í COMFORT-II. Í lok árs 2013 voru kynntar niðurstöður 3ja ára eftirfylgni COMFORT-I og II sem leiddu í ljós bættu lifun á ruxolitinib miðað við lyfleysu og bestu fánlegu meðferð. Lifun var 5 ár í ruxolitinib hópnum miðað við 3,5 ár í kontrol hópnum.

### Ábendingar

Ruxolitinib er ætlað til meðferðar við sjúkdómstengdri miltisstækkun eða almennum einkennum hjá fullorðnum einstaklingum með frumkomið mergnetjuhersli (primary myelofibrosis), mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythemia vera myelofibrosis) eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflögufæðar (post essential thrombocythemia myelofibrosis).

### Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir lyfinu eða öðrum innihaldsefnum þess. Meðganga og brjóstagjöf.

### Aukaverkanir

Blóðleysi, blóðflögufæð og hvítkornafæð eru algengustu aukaverkanirnar. Aukin sýkingarhætta og einkum verið lýst herpes zoster og þvagfærasýkingum. Einnig hefur verið lýst þyngdaraukningu, höfuðverk, sundli, kólesterólhækkun og hækkun á lifrarprófum (ALAT, ASAT).

## Skammtar og lyfjagjöf

Skammtastærð er háð blóðgildum; ráðlagður upphafsskammtur við mergnetjuhersli er 15 mg tvisvar á sólarhring fyrir sjúklinga með blóðflögur 100.000 – 200.000/mm<sup>3</sup> og 20 mg tvisvar á sólarhring ef blóðflögur > 200.000/mm<sup>3</sup>. Fyrir sjúklinga með blóðflögugildi milli 50.000 – 100.000 mm<sup>3</sup> er mælt með 5 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Mikilvægt er að fylgjast með blóðhag á tveggja til fjögurra vikna fresti þar til blóðgildi hafa stöðlað. Einnig er þörf á að aðlaga skammta við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum.

## Meðferðarlengd

Ráðlagt er að halda meðferð áfram svo lengi sem skýr ávinningur er af meðferðinni. Hins vegar skal hætta meðferð eftir 6 mánuði ef engin klínísk svörun hefur komið fram.

## Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt. (til þriggja mánaða í senn að því tilskyldu að árangursmat meðferðarinnar liggja fyrir. Lyfið er að jafnaði gefið uns vart verður við að sjúkdómur ágerist eða aukaverkanir hindra frekari meðferð.) Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

## Höfundur og ábyrgðarmaður

Sigrún Edda Reykdal, sérfræðingur í blóðlækningum.

Leiðbeiningarnar voru samdar í júní 2015 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrir ef ástæða þykir til.

## Heimildir

1. *Samantekt á eiginleikum Jakavi*, mars 2014. [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is)
2. Verstovsek, S. (2012); *A Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis*. N Engl J Med 366:9, 799-807
3. Harrison, C. (2012); *JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis*. N Engl J Med 366:9, 787-797
4. Verstovsek, S. (2013); *Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I*. Haematologica 98(12), 1865-1871
5. Cervantes, F. (2013); *Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis*. Blood 122;25, 4047-4053.

6. Mesa, R. (2014); *Comparison of placebo and best available therapy for the treatment of myelofibrosis in the phase 3 COMFORT studies*. Haematologica 99(2), 292-298.
7. Passamonti, F. (2014); *Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-II cohorts*. Blood 123;12, 1833-1835.
8. Nordic MPN study Group (Jan 2013); Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms. <http://www.nmpn.org/guidelines.shtml>
9. NICE (2013); *Ruxolitinib for disease related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis*. NICE technology appraisal guidance 289. <http://guidance.nice.org.uk/ta289>