

แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Ruxolitinib ในโรค Myelofibrosis

1. สถานพยาบาล

เป็นโรงพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางด้านอายุรแพทย์โรคเลือด และมีการเชื่อมต่อกับโรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย Bone marrow transplantation

2. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค Myelofibrosis

2.1 เป็น Myelofibrosis ที่เกิดจาก primary myelofibrosis หรือ post-polycythemia vera myelofibrosis หรือ post-essential thrombocythemia myelofibrosis

2.2 สำหรับ Primary myelofibrosis มีเกณฑ์การวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์ของ WHO 2016 ประกอบด้วย 3 ข้อแรก และ 1 ข้อจากข้อ 4

2.2.1 ไขกระดูก พบ megakaryocyte proliferation and atypia ที่มี reticulin fibrosis

2.2.2 ไม่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยสำหรับโรค CML, PV, ET, MDS หรือ myeloid neoplasm อื่นๆ

2.2.3 ตรวจพบ JAK2, CALR หรือ MPL mutation หรือถ้าไม่พบ mutation ทั้งสาม แต่พบ clonal marker อื่น เช่น ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 หรือไม่พบ reactive BM reticulin fibrosis

2.2.4 ตรวจพบเกณฑ์รองอย่างใดอย่างหนึ่งอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 3 เดือนติดต่อกัน ดังต่อไปนี้

- ซีดที่ไม่อธิบายด้วยโรคร่วมอื่น
- WBC $\geq 11,000/\mu\text{L}$
- Palpable splenomegaly
- ระดับ serum lactate dehydrogenase เพิ่มขึ้น

2.3 มีเกณฑ์การวินิจฉัยโรค post-polycythemia vera myelofibrosis

2.3.1 เคยวินิจฉัยโรค polycythemia vera ตามเกณฑ์ WHO 2016 และตรวจพบ Bone marrow fibrosis grade 2 - 3 (on scale of 0 - 3) or grade 3 - 4 (on scale of 0 - 4)

2.3.2 และร่วมกับการตรวจพบดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อดังต่อไปนี้

- Anemia or sustained loss of requirement for either phlebotomy (in absence of cytoreductive therapy) or cytoreductive treatment for erythrocytosis
- Leukoerythroblastosis
- Increasing splenomegaly, defined as either an increase in palpable splenomegaly of >5 cm (below left costal margin) or the appearance of newly palpable splenomegaly
- Development of >1 of 3 constitutional symptoms: $>10\%$ weight loss in 6 months, night sweats, and unexplained fever (>37.5 C)

2.4 มีเกณฑ์การวินิจฉัยโรค post-essential thrombocythemia myelofibrosis

2.4.1 เคยวินิจฉัยโรค essential thrombocythemia ตามเกณฑ์ WHO 2016 และตรวจพบ Bone marrow fibrosis grade 2 - 3 (on scale of 0 - 3) or grade 3 - 4 (on scale of 0 - 4)



2.4.2 และร่วมกับการตรวจพบอย่างน้อย 2 ใน 5 ข้อดังต่อไปนี้

- Anemia or sustained loss of requirement for either phlebotomy (in absence of cytoreductive therapy) or cytoreductive treatment for erythrocytosis
- Increased LDH
- Leukoerythroblastosis
- Increasing splenomegaly, defined as either an increase in palpable splenomegaly of >5 cm (below left costal margin) or the appearance of newly palpable splenomegaly
- Development of >1 of 3 constitutional symptoms: >10% weight loss in 6 months, night sweats, and unexplained fever (>37.5 C)

3. เกณฑ์การเบิกจ่ายยา Ruxolitinib

3.1 ใช้ในผู้ป่วย primary myelofibrosis ที่มี high risk ตาม IPSS score และมีม้ามโตมากจนวัดขอบม้ามได้ต่ำกว่าระดับสะดือ หรือขอบม้ามข้าม mid line และไม่ตอบสนองต่อ hydroxyurea และ/หรือ มีอาการตามระบบจนมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต

(ไม่ตอบสนองต่อ hydroxyurea หมายความว่า ได้รับ hydroxyurea ขนาด 1 กรัม อย่างน้อย 3 เดือน แต่ขนาดม้ามไม่เล็กลง โดยปรับยาตามการตอบสนองและการทนยาของผู้ป่วย หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงต่อการใช้ hydroxyurea ได้)

3.2 ใช้ในผู้ป่วย post-polycythemia vera myelofibrosis และ post-essential thrombocythemia myelofibrosis และมีม้ามโตจนคลำได้ ร่วมกับมีอาการจากการโตของม้าม

3.3 อนุมัติการเบิกยา ครั้งละไม่เกิน 3 เดือน

4. ข้อมูลที่ต้องมีเพื่อประกอบการวินิจฉัยโรค และติดตามการรักษา

4.1 ประวัติการรักษาที่ผ่านมาในเวชระเบียน การตรวจร่างกาย มีการระบุปัญหาของผู้ป่วย ระบุปัจจัยเสี่ยง high risk ตาม IPSS score และระบุแผนการรักษาที่ชัดเจน

IPSS score สำหรับ myelofibrosis ประกอบด้วย 5 ข้อดังต่อไปนี้

- 1) อายุ >65 ปี
- 2) มี constitutional symptom ได้แก่ น้ำหนักลด >10% ไข้ หรือเหงื่อออกกลางคืน
- 3) Hb <10 g/dL
- 4) WBC >25,000/ μ L
- 5) Blast ในเลือด $\geq$ 1%

4.2 การตรวจพื้นฐาน ได้แก่ CBC, serum LDH, bone marrow aspiration และ biopsy ที่ย้อม reticulin staining, BUN/Cr, electrolytes, LFT

4.3 การตรวจพิเศษ ได้แก่

- Blood JAK2V617F mutation
- Blood BCR-ABL mutation
- Blood CALR mutation ในกรณีตรวจไม่พบ JAK2V617F mutation
- Blood MPL mutation ในกรณีตรวจไม่พบ JAK2V617F mutation และ CALR mutation



5. คำแนะนำในการปรับขนาดยา

- ถ้า platelet count $>200 \times 10^9 /L$ เริ่มขนาดยา 20 mg PO bid
- ถ้า platelet count 100 - $200 \times 10^9 /L$ เริ่มขนาดยา 15 mg PO bid
- ถ้า platelet count 50 ถึง $<100 \times 10^9 /L$ เริ่มขนาดยา 5 mg PO bid

6. แนวทางการประเมินผลการรักษา

- 6.1. การประเมินทางคลินิก (ประวัติและตรวจร่างกาย) และตรวจ CBC ทุก 1 เดือน ใน 6 เดือนแรก
- 6.2. มีการตรวจขนาดม้ามด้วย ultrasound ปีละ 1 ครั้ง ตามความเห็นของแพทย์ผู้รักษาหรือผู้ตรวจสอบ

7. เกณฑ์การหยุดยา

- 7.1 ขนาดม้ามไม่ลดลงหรือใหญ่ขึ้นกว่า base line จากการตรวจร่างกาย หรือ imaging study
- 7.2 อาการตามระบบไม่ดีขึ้นหลังได้ยาขนาดสูงสุดที่ทนได้เป็นเวลา 6 เดือน
- 7.3 Platelet $<50,000/\mu L$ อย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน หรือต่ำจนมีภาวะเลือดออกผิดปกติ แม้จะปรับลดขนาดยาด้วยขนาดสูงสุดที่ยังตอบสนองต่อการรักษา
- 7.4 มีผลข้างเคียงที่ทนไม่ได้ เช่น การติดเชื้อรุนแรง เป็นต้น
- 7.5 ในกรณีจะหยุดยา ให้อย่างน้อย ๆ ลดขนาดยาลง ไม่ควรหยุดทันทีเพื่อป้องกัน cytokine storm ที่เกิดจากการหยุดยากระทันหัน

ภาคผนวก

International Prognostic Scoring System (IPSS) for myelofibrosis

Factors	Score
Age >65 years	1
Hemoglobin <10 g/dL	1
Leukocyte count $>25 \times 10^9 /L$	1
Circulating blasts $\geq 1\%$	1
Presence of constitutional symptoms	1

รวมคะแนนข้างบนเพื่อระบุ Risk category

Score	Risk category
0	Low
1	Intermediate-1
2	Intermediate-2
≥ 3	High



แนวทางการปฏิบัติเกี่ยวกับวิธีบันทึกข้อมูลการเบิกยา Ruxolitinib

ให้สถานพยาบาลจัดทำข้อมูลเบิกยาใน Dispensing, DispensedItems ตามวิธีปกติ

- ระบบตรวจสอบจะเก็บข้อมูล/ปริมาณการเบิกไว้เป็นข้อมูลอ้างอิง
- ระบบ Audit จะตรวจสอบข้อมูลการเบิกจากสถานพยาบาลโดยใช้หลักเกณฑ์นี้