

**แนวทางกำกับการใช้ยาในกลุ่ม tyrosine kinase inhibitors
(TKIs: imatinib, nilotinib และ dasatinib)
ข้อบ่งใช้ chronic myeloid leukemia (CML)**

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยาในกลุ่ม TKIs จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (Pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 90 วัน) และครั้งต่อไป ทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคดังนี้
 - 2.1.1 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา Philadelphia chromosome (t(9;22)(q34;q11)) (Ph chromosome) โดยวิธี quantitative chromosome study ได้
 - 2.1.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา BCR-ABL fusion gene ด้วยวิธี Polymerase chain reaction (PCR) หรือ Fluorescence in situ hybridization (FISH) ที่มีมาตรฐานได้
 - 2.1.3 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหาจำนวนของ BCR-ABL mRNA โดยวิธี real-time quantitative PCR (RQ-PCR) และรายงานผลอัตราส่วนของ BCR-ABL ต่อ ABL เป็น International Scale
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทย์สภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด หรือ กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยาในกลุ่ม TKIs ใน chronic myeloid leukemia (CML) ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควรคือมี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 2 (หรือมี ECOG 0-2) ในกรณีที่ ECOG performance status 3-4 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค CML เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น CML โดยต้องตรวจพบข้อหนึ่งข้อใด ดังต่อไปนี้
 - 4.3.1 มี Philadelphia chromosome positive (Ph+) โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ
 - 4.3.2 มี BCR-ABL gene positive โดยการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ fluorescence in situ hybridization (FISH)

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น ดังนั้น ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4 อนุมัติให้ใช้ยาในกลุ่ม TKIs ตามลำดับ ดังนี้

4.4.1 กรณี chronic phase ให้ใช้ imatinib เป็นลำดับแรก nilotinib เป็นลำดับที่ 2 และ dasatinib เป็นลำดับที่ 3

4.4.2 กรณี accelerated phase ให้ใช้ imatinib เป็นลำดับแรก nilotinib เป็นลำดับที่ 2 และ dasatinib เป็นลำดับที่ 3

4.4.3 กรณี blastic phase ให้ใช้ imatinib เป็นลำดับแรก และ dasatinib เป็นลำดับที่ 2

หมายเหตุ: ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันตามเกณฑ์ ก่อนเปลี่ยนไปใช้ยาเป็นลำดับถัดไป ต้องส่งตรวจ BCR-ABL mutation ก่อน

4.5 อนุมัติให้ใช้ยาลำดับถัดไป เมื่อผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

4.5.1 ผู้ป่วยต้องยาลำดับแรก (maximum dose) ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) ตรวจพบยีน mutation ที่ต้องยา
- 2) ใช้ยาดต่อกัน 3 เดือน แล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95%
- 3) ใช้ยาดต่อกัน 6 เดือน แล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >35%
- 4) ใช้ยาดต่อกัน 12 เดือน แล้ว ไม่เกิด complete cytogenetic response (Ph+ >0% หรือ BCR-ABL gene >1%)
- 5) เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 6) หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL gene > 1% สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7) เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 8) โรครำเร็วจากระยะ chronic ไปสู่ระยะ accelerated หรือ blast crisis

4.5.2 ผู้ป่วยที่ต่อยาลำดับที่ 2 ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) ตรวจพบยีน mutation ที่ต้องยา
- 2) ใช้ยาดต่อกัน 3 เดือน แล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95%
- 3) ใช้ยาดต่อกัน 6 เดือน แล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >65%
- 4) ใช้ยาดต่อกัน 12 เดือน แล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >35%
- 5) เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 6) หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL gene > 1% สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7) เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive

หมายเหตุ : กรณีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกจากการตรวจพบเฉพาะ BCR-ABL gene โดยที่ตรวจไม่พบ Philadelphia chromosome ให้ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธี RQ-PCR for BCR-ABL gene เท่านั้น

4.5.3 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาที่กำลังใช้อยู่ ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 1) แม้ว่าปรับขนาดยาตามแนวทางการใช้ยาแล้ว ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกันนาน อย่างน้อย 7 วัน หรือ
- 2) แม้ว่าปรับขนาดยาตามแนวทางการใช้ยาแล้ว ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ต่อระบบเลือดโดยมีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป นาน 1 เดือน หรือ เกิดอาการไม่พึงประสงค์เดียวกันที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง

4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยาในกลุ่ม TKIs ในผู้ป่วย CML ระยะต่างๆ มีรายละเอียดการให้ยา ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ขนาดยาในกลุ่ม TKIs ที่แนะนำในผู้ป่วย CML ระยะต่างๆ

No.	CML phase	ขนาดยาต่อวัน (mg)		
		Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
1	Chronic	400 (up to 800)	800	70-100
2	Accelerated	600 (up to 800)	800	140 (up to 180)
3	Blast crisis	600 (up to 800)	-	140 (up to 180)

หมายเหตุ:

- ห้ามหัก เคี้ยว หรือบดเม็ดยา
- รับประทานยาในช่วงเวลาเดียวกันของทุกๆ วัน
- กรณี imatinib 400 - 600 mg และ dasatinib 70-140 mg ให้ยารวันละครั้ง
- กรณีผู้ป่วยใช้ยา imatinib วันละ 400 mg แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ สามารถปรับลดขนาดยาลงเหลือวันละ 300 mg แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาดต่ำกว่าวันละ 300 mg
- กรณี nilotinib ขนาด 800 mg แบ่งให้ครั้งละ 400 mg ทุก 12 ชั่วโมง
- กรณีผู้ป่วยใช้ยา nilotinib วันละ 800 mg แล้วเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ สามารถปรับลดขนาดยาลงเหลือวันละ 600 mg โดยทางปฏิบัติสามารถบริหารยาแบบเช้า 400 mg และเย็น 200 mg ได้
- ขนาดยาในเด็กอาจเปลี่ยนแปลงได้ตามความเหมาะสม

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

6.1.1 ตรวจ CBC ทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก จนกว่าจะได้ complete hematologic response หลังจากนั้นทุก 3-6 เดือน

6.1.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR

- 1) ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ทุก 6 เดือน จนกว่าจะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 1 ปี และตรวจเมื่อสงสัยว่าสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
- 2) ตรวจ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR ทุก 6 เดือน

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามรายการดังต่อไปนี้ทุกครั้งที่มีการเริ่มใช้ยาชนิดใหม่

- 1) ตรวจ BUN/Cr , electrolyte , LFT, calcium, phosphate , magnesium ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 3 เดือน
- 2) ตรวจ FBS ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง
- 3) ตรวจ Lipid panel ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 1 ปี หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง
- 4) ตรวจ EKG และ serum TSH ปีละ ครั้ง
- 5) ผู้ป่วยที่ได้รับยา nilotinib ให้ตรวจ serum amylase ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 3-6 เดือน

6.2.2 กรณีมีภาวะ neutropenia หรือ thrombocytopenia หรือ ผลการตรวจตามข้อ 6.2.1 ผิดปกติ ให้ทำการปรับขนาดยาที่ใช้ หรือหยุดยาชั่วคราวตามแนวทางการปรับขนาดยาตามเอกสารกำกับยา

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยาลำดับสุดท้ายในกลุ่ม TKIs เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
- 7.2 ตรวจพบยีน mutation ที่คือต่อยาที่ใช้ (กรณีตรวจพบ T315I mutation ให้หยุดการใช้ยาทั้ง imatinib, nilotinib และ dasatinib ไม่ว่าในขณะนั้นใช้ยาชนิดใดอยู่)
- 7.3 ใช้ยาดูติดต่อกัน 3 เดือน แล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95%
- 7.4 ใช้ยาดูติดต่อกัน 6 เดือน แล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >65%
- 7.5 ใช้ยาดูติดต่อกัน 12 เดือน แล้ว BCR-ABL gene >10% หรือ Ph+ >35%
- 7.6 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 7.7 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL gene > 1% สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7.8 เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 7.9 โรคกำเริบจากระยะ chronic ไปสู่ระยะ accelerated หรือ blast crisis
- 7.10 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้ โดยยึดตามเกณฑ์เดียวกับข้อ 4.5.3

แนวทางกำกับการใช้ยา Imatinib mesilate

ข้อบ่งใช้ gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ระยะลุกลามหรือมีการกระจายของโรค

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา imatinib mesilate จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) ทุกครั้ง โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยสามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ด้วยรังสีวินิจฉัยที่แม่นยำ เช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI) รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา หรืออนุสาขาศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา อนุมัติการใช้ยา imatinib mesilate ในโรค GISTs โดยมีเกณฑ์ดังนี้

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) +
- 4.2 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น GISTs (gastrointestinal stromal tumors) ที่มี Kit (CD117) ให้ผลบวก
- 4.3 เป็นโรคระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือมีการกระจายของโรค
- 4.4 ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา imatinib mesilate ต่อไป และให้พิจารณาการรักษาในแนวทางอื่น เมื่อมี progressive disease อย่างชัดเจน
- 4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มที่กำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่ใช้ยากับผู้ป่วย⁺⁺

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

- 5.1 400 มิลลิกรัมต่อวัน
- 5.2 ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา imatinib mesilate เกินกว่าขนาดที่แนะนำ (400 มิลลิกรัมต่อวัน) แม้ว่าการให้ยา ไม่ได้ผลหรือโรคลุกลามขึ้นขณะให้ยาที่ 400 มิลลิกรัมต่อวัน

6. การประเมินผลการรักษา

- 6.1 ประเมินผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์ ด้วยรังสีวินิจฉัยที่สามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ เช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI)
- 6.2 ควรระบุผลการตอบสนองด้วย SWOG (south west oncology group) หรือ RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) criteria ว่าเป็น
 - 6.2.1 โรคหายไปหมด (complete) หรือ
 - 6.2.2 รักษาหายไปบางส่วน (partially response) หรือ
 - 6.2.3 คงที่ (stable) ตาม SWOG (Southwest Oncology Group) หรือ RECIST criteria

⁺ ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับการดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

6.3 ในกรณีที่ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่ามียรอยโรคขนาดใหญ่ขึ้นเพียงตำแหน่งเดียว (ไม่เกิน 25%) ในขณะที่ตำแหน่งอื่นเล็กน้อย หรือคงที่ แพทย์ผู้รักษาสสามารถพิจารณาหยุดยา หรือให้ยาต่ออีก 2 เดือน และทำการตรวจซ้ำเพื่อความชัดเจนว่าเป็น stable disease หรือ progressive disease