

แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab

ข้อบ่งใช้สำหรับ non-Hodgkin lymphoma ในผู้ใหญ่ ชนิด diffuse large B-cell (DLBCL)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยากลุ่ม rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีกรลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 การเบิกจ่ายค่ายาในรายการนี้ เป็นไปตามที่หน่วยงานสิทธิประโยชน์กำหนด
- 1.3 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และก่อนการประเมินการตอบสนองในทุกครั้ง

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษา non-Hodgkin lymphoma ชนิด diffuse large B-cell (DLBCL) ได้
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด หรือ กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา rituximab ใน non-Hodgkin lymphoma ชนิด DLBCL โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องมีอายุไม่เกิน 80 ปี
- 4.3 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 DLBCL เอง (ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)
- 4.4 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น DLBCL โดยผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและตรวจพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry
- 4.5 ผู้ป่วย DLBCL ต้องอยู่ในระยะของโรค (staging) ระดับ II-IV โดยยืนยันด้วยการตรวจร่างกายทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการภาพรังสีช่องอก (chest X-ray หรือ CT scan) ภาพรังสีช่องท้อง (ultrasound หรือ CT scan) และการตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration/ biopsy)
- 4.6 อนุมัติให้ใช้ยา rituximab ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้
 - 4.6.1 ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ first-line therapy มาก่อน
 - 4.6.2 ผู้ป่วยที่วางแผนจะให้ R-CHOP เป็น first-line therapy แต่ไม่สามารถรอการอนุมัติ rituximab ได้และมีความจำเป็นต้องให้ CHOP ไปก่อน

หมายเหตุ: First-line therapy หมายถึง การรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

- 4.7 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด^{††}

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

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา rituximab ที่แนะนำคือ 375 mg/m² ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 8 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3 สัปดาห์

หมายเหตุ:

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- ให้สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

- 6.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา
- 6.1.2 ตรวจติดตามด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ซ้ำ ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรค หลังได้รับยาไปแล้ว 3-4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- 6.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/ biopsy ซ้ำหลังได้รับยาไปแล้ว 3-4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้
 - ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
 - ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg, anti-HBcIgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรกหากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาด้านไวรัส
 - กรณี anti-HBcIgG positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาด้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปีหลังจากหยุดยา rituximab แล้วและติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
 - ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
 - ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก

หมายเหตุ: หากผู้ป่วยมีหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิด tumor lysis syndrome ให้รักษาหรือป้องกันก่อนการให้ยา rituximab

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินเป็น no response (stable disease หรือ progressive disease) หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ
- 7.2 ใช้ยา rituximab จนครบ 6-8 รอบ
- 7.3 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab

ข้อบ่งใช้สำหรับ non-Hodgkin lymphoma ในเด็ก ชนิด diffuse large B-cell (DLBCL)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยาในกลุ่ม rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 การเบิกจ่ายค่ายาในรายการนี้ เป็นไปตามที่หน่วยงานสิทธิประโยชน์กำหนด
- 1.3 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และก่อนการประเมินการตอบสนองในทุกครั้ง

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค non-Hodgkin lymphoma ชนิด diffuse large B-cell (DLBCL) ได้
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3. และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขากุมารเวชศาสตร์ โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็กหรือ สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา*

อนุมัติการใช้ยา rituximab ใน non-Hodgkin lymphoma ชนิด diffuse large B-cell (DLBCL) ในเด็ก โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องมีอายุไม่เกิน 18 ปี เมื่อเริ่มต้นให้การรักษา
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น DLBCL โดยผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและตรวจพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry
- 4.4 เป็นผู้ป่วย DLBCL ที่จัดเป็น standard หรือ high risk โดยยืนยันด้วยการตรวจร่างกายทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการภาพรังสีช่องอก (chest X-ray หรือ CT scan) ภาพรังสีช่องท้อง (ultrasound หรือ CT scan) และการตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration/biopsy) หรือการตรวจน้ำไขสันหลัง

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

Risk stratification

Low Risk	Complete resected Murphy stage I or completely resected abdominal Murphy stage II lesion.
Standard Risk	All cases not eligible for low or high risk. (Murphy stage III and non-CNS Murphy stage IV)
High Risk	Any CNS involvement and/or bone marrow involvement, including Burkitt leukemia CNS involvement is defined by one or more of the following: (1) Any L3 blasts in CSF (2) Cranial nerve palsy (if not explained by extracranial tumor) (3) Clinical spinal cord compression (4) Isolated intracerebral mass (5) Parameningeal extension: cranial and/or spinal

Murphy stage

Stage I	A single tumor (extranodal) or single anatomic area (nodal) with the exclusion of mediastinum or abdomen
Stage II	A single tumor (extranodal) with regional lymph node involvement. Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm. Two single (extranodal) tumors with or without regional LN involvement on the same side of the diaphragm. A primary GI tract tumor, usually in the ileocecal area, with or without involvement of associated mesenteric nodes only, grossly completely resected.
Stage III	Two single tumors (extranodal) on the opposite sides of (above and below) the diaphragm. All primary intrathoracic (mediastinal, pleural, thymic) tumors All extensive primary intra-abdominal disease, unresectable. All paraspinal or epidural tumors, regardless of other tumor site(s)
Stage IV	Any of the above with initial involvement of CNS or BM (<25% replacement of marrow elements without circulating blast cells)

4.5 อนุมัติให้ใช้ยา rituximab ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

4.5.1 ผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน

4.5.2 ผู้ป่วยที่วางแผนจะให้ ThaiPOG protocol[†] ที่มี rituximab ร่วมด้วยเป็น first-line therapy แต่ไม่สามารถรอกการอนุมัติ rituximab ได้และมีความจำเป็นต้องให้ ThaiPOG protocol ไปก่อน

4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด^{††}

[†]ThaiPOG protocol หมายถึง แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเด็ก พ.ศ. 2559 โดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย

^{††}โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการส่งยาบัญชี จ(2)

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา rituximab ที่แนะนำคือ 375 mg/m² ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 6 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3 สัปดาห์ โดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด ตาม Protocol ThaiPOG Mature B cell lymphoma

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

- 6.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา
- 6.1.2 ตรวจติดตามด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ซ้ำ ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรคหลังได้รับยาไปแล้ว 3-4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- 6.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/ biopsy ซ้ำหลังได้รับยาไปแล้ว 3-4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- 6.1.4 กรณีตรวจพบรอยโรคในน้ำไขสันหลัง ให้ตรวจน้ำไขสันหลังในทุกครั้งที่ให้ยา intrathecal chemotherapy

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- 6.2.1 ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- 6.2.2 ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg, anti-HBcIgG) หากตรวจพบ HBsAg หรือ anti-HBcIgG เป็นบวก ให้เริ่มยาด้านไวรัสก่อนให้ยา rituximab อย่างน้อย 7 วัน และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน โดยให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปี หลังจากหยุดยา rituximab แล้ว
- 6.2.3 ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
- 6.2.4 ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก

หมายเหตุ: หากผู้ป่วยมีหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิด tumor lysis syndrome ให้รักษาหรือป้องกันก่อนการให้ยา rituximab

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินเป็น no response (stable disease หรือ progressive disease) หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ
- 7.2 ใช้ยา rituximab จนครบ 6 รอบ
- 7.3 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา