

**แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Bevacizumab
ในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจาย**

เงื่อนไขของการเบิกค่ายา Bevacizumab

1. ใช้เป็นยานานที่ 2 (second line therapy) โดยใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดขนาดที่ 2 (second line chemotherapy) หรือใช้เป็นขนาดแรกในกรณีที่โรคกลับเป็นข้ามภัยใน 6 เดือน หลังหยุดการรักษาเสริมด้วยเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย โดยมีเงื่อนไขครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้
 - 1.1 ต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของมะเร็งลำไส้ใหญ่
 - 1.2 มีหลักฐานการประเมินระยะของโรคว่าเป็นระยะแพร่กระจาย จากประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางรังสีวินิจฉัย หรือการตรวจทางพยาธิวิทยา ณ ตำแหน่งที่มีการกระจายของโรค
 - 1.3 มีการกำรรับของโรค โดยประเมินจากพบรอยโรคเพิ่มขึ้น ขนาดก้อนโตขึ้น
 - 1.4 ต้องเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา Bevacizumab มา ก่อน
 - 1.5 มีสภาพร่างกายที่แข็งแรง ECOG 0 - 1 โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากการประเมินทางคลินิก การตรวจร่างกาย การประเมิน Activities of Daily Living (ADL) ด้วย Barthel ADL หากกว่า หรือเท่ากับ 12 ตามเอกสารแนบ และส่งแบบฟอร์ม Barthel ADLscore ที่ลงไว้มาพร้อมกับสำเนาเวชระเบียนด้วย
 - 1.6 มีรอยโรคที่สามารถประเมินผลการรักษาได้
2. ข้อห้ามของการเบิกค่ายา
 - 2.1 สภาพผู้ป่วย ECOG 2-4 และในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วย bed ridden, severe dementia ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรค หรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
 - 2.2 อายุมากกว่า 75 ปี
 - 2.3 ไม่อนุมัติการใช้ยา Bevacizumab เป็นยาเดี่ยว หรือให้ร่วมกับยาเดี่ยว Fluoropyrimidine derivative
 - 2.4 ไม่อนุมัติการใช้ยา Bevacizumab เป็นยานานที่ 2 ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาใดมาก่อนแล้ว
 - 2.5 ไม่แนะนำการใช้ยากลุ่ม Anti-VEGF นานอื่น ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยานานอื่นมาก่อน หรือในทางกลับกัน ไม่แนะนำการใช้ Bevacizumab ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา Anti-VEGF นานอื่นมาก่อน เนื่องจากไม่มีข้อมูลว่า จะเกิดประโยชน์
3. การติดตามระหว่างการรักษา
 - 3.1 ติดตามผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา และความปลอดภัยก่อนการให้ยาเคมีบำบัด ด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นก่อนการให้ยาเคมีบำบัดทุกครั้ง
 - 3.2 ประเมินผลการรักษา ทุก 8 - 12 สัปดาห์ ตามมาตรฐานการรักษา
4. ขนาดยาที่แนะนำ
 - 4.1 Bevacizumab 5 mg/kg หยดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัด FOLFOX หรือ FOLFIRI ทุก 2 สัปดาห์ (เป็นสูตรยาที่ต่างจากสูตรยาขนาดแรกที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน)
 - 4.2 Bevacizumab 7.5 mg/kg หยดทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับสูตรยาเคมีบำบัด CapeOx หรือ Capiri ทุก 3 สัปดาห์ (เป็นสูตรยาที่ต่างจากสูตรยาขนาดแรกที่ผู้ป่วยเคยได้รับมาก่อน)



5. เกณฑ์การหยุดยา

5.1. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาจากการตรวจพิรุณโรคที่มากขึ้น หรือก้อนขนาดโตขึ้น จากการตรวจร่างกาย และรังสีวินิจฉัย

5.2. มีผลข้างเคียงจากยา เช่น

- ภาวะการทำงานของไตเสื่อมลง (serum creatinine $>/= 1.5$ เท่าของค่าปกติ หรือ Creatinine clearance $</= 50$ mL/min (by Cockcroft and Gault formula) หรือมี proteinuria >1000 mg/dL

- Thromboembolism หรือ abnormal bleeding

5.3. การรักษาที่ครบ ตามกำหนด 6 เดือน

เอกสารประกอบการตรวจสอบ

- สำเนาเวชระเบียนตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรคจนถึงลำไส้ใหญ่ ประกอบด้วย บันทึกผู้ป่วยนอกที่ระบุปัญหาผู้ป่วย สิ่งตรวจพบ การรักษาที่ผ่านมา รวมถึงบันทึกแผนการรักษาที่จะให้กับผู้ป่วย
- เอกสารการผ่าตัด และหัตถการที่เกี่ยวข้อง
- รายงานผลทางพยาธิทั้งหมด
- รายงานผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยโดยรังสีแพทย์
- เอกสารการปรึกษาทางรังสีรักษา หรือ เอกสารสรุปผลการให้รังสีรักษาที่ผ่านมา (ถ้ามี)



แบบประเมินคัดกรอง Barthel ADL ชื่อ-สกุล..... อายุ.....ปี

ความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน ดัชนีบาร์เทลเอดีแอล (Barthel ADL index)

1. Feeding (รับประทานอาหารเมื่อเตรียมสำหรับไว้ให้เรียบร้อยต่อหน้า)

- 0. ไม่สามารถตักอาหารเข้าปากได้ ต้องมีคนป้อนให้
- 1. ตักอาหารเองได้แต่ต้องมีคนช่วย เช่น ช่วยใช้ช้อนตักเตรียมไว้ให้หรือตัดเป็นเล็กๆ ไว้ล่วงหน้า
- 2. ตักอาหารและช่วยตัวเองได้เป็นปกติ

2. Grooming (ล้างหน้า หวีผม แปรงฟัน โภนหนวด ในระยะเวลา 24 - 48 ชั่วโมงที่ผ่านมา)

- 0. ต้องการความช่วยเหลือ
- 1. ทำเองได้ (รวมทั้งที่ทำได้เองถ้าเตรียมอุปกรณ์ไว้ให้)

3. Transfer (ลุกนั่งจากที่นอน หรือจากเตียงไปยังเก้าอี้)

- 0. ไม่สามารถนั่งได้ (นั่งแล้วจะล้มเสมอ) หรือต้องใช้คนสองคนช่วยกันยกขึ้น
- 1. ต้องการความช่วยเหลืออย่างมาก เช่น ต้องใช้คนที่แข็งแรงหรือมีทักษะ 1 คน หรือใช้คนทั่วไป 2 คน พยุงหรือดันขึ้นมาจึงจะนั่งอยู่ได้
- 2. ต้องการความช่วยเหลือบ้าง เช่นบอกให้ทำตาม หรือช่วยพยุงเล็กน้อย หรือต้องมีคนดูแลเพื่อความปลอดภัย
- 3. ทำได้เอง

4. Toilet use (ใช้ห้องน้ำ)

- 0. ช่วยตัวเองไม่ได้
- 1. ทำเองได้บ้าง (อย่างน้อยทำความสะอาดตัวเองได้หลังจากเสร็จธุระ) แต่ต้องการความช่วยเหลือในบางสิ่ง
- 2. ช่วยตัวเองได้ดี (ขึ้นนั่งและลงจากโถส้วมเองได้ ทำความสะอาดได้เรียบร้อยหลังจากเสร็จธุระหมดใส่เสื้อผ้าได้เรียบร้อย)

5. Mobility (การเคลื่อนที่ภายในห้องหรือบ้าน)

- 0. เคลื่อนที่ไปไหนไม่ได้
- 1. ต้องใช้รถเข็นช่วยตัวเองให้เคลื่อนที่ได้เอง (ไม่ต้องมีคนเข็นให้) และจะต้องเข้าออกบันได
- 2. เดินหรือเคลื่อนที่โดยมีคนช่วย เช่น พยุง หรือบอกให้ทำตาม หรือต้องให้ความสนใจดูแลเพื่อความปลอดภัย
- 3. เดินหรือเคลื่อนที่ได้เอง



6. Dressing (การสวมใส่เสื้อผ้า)

- 0. ต้องมีคนช่วยให้ ช่วยตัวเองแทบไม่ได้หรือได้น้อย
- 1. ช่วยตัวเองได้ประมาณร้อยละ 50 ที่เหลือต้องมีคนช่วย
- 2. ช่วยตัวเองได้ดี (รวมทั้งการติดกระดุม รูดซิบ หรือใช้เสื้อผ้าที่ดัดแปลงให้เหมาะสมก็ได้)

7. Stairs (การขึ้นลงบันได 1 ชั้น)

- 0. ไม่สามารถทำได้
- 1. ต้องการคนช่วย
- 2. ขึ้นลงได้เอง (ถ้าต้องใช้เครื่องช่วยเดิน เช่น walker จะต้องเอาขึ้นลงได้ด้วย)

8. Bathing (การอาบน้ำ)

- 0. ต้องมีคนช่วยหรือทำให้
- 1. อาบน้ำเองได้

9. Bowels (การกลืนการถ่ายอุจจาระในระยะ 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา)

- 0. กลืนไม่ได้ หรือต้องการการสวนอุจจาระอยู่เสมอ
- 1. กลืนไม่ได้บางครั้ง (เป็นน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์)
- 2. กลืนได้เป็นปกติ

10. Bladder (การกลืนปัสสาวะในระยะ 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา)

- 0. กลืนไม่ได้ หรือใส่สายสวนปัสสาวะแต่ไม่สามารถดูแลเองได้
- 1. กลืนไม่ได้บางครั้ง (เป็นน้อยกว่าวันละ 1 ครั้ง)
- 2. กลืนได้เป็นปกติ

สรุปผลรวมคะแนน คะแนน.....

กลุ่มติดสังคม มีผลรวมคะแนน BADL ตั้งแต่ 12 คะแนนขึ้นไป
กลุ่มติดบ้าน มีผลรวมคะแนน ADL อยู่ในช่วง 5 - 11 คะแนน
กลุ่มติดเตียง มีผลรวมคะแนน ADL อยู่ในช่วง 0 - 4 คะแนน



แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายยา Bortezomib ในโรค Multiple myeloma

1. สถานพยาบาล

- 1.1 เป็นโรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย Bone marrow transplantation หรือเป็นโรงพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางด้านโลหิตวิทยา และมีการเชื่อมต่อกับโรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย Bone marrow transplantation
- 1.2 โรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย Bone marrow transplantation ได้แก่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โรงพยาบาลสหลานครินทร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่โรงพยาบาลสราษฎร์พิประสวงศ์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่ สำหรับโรงพยาบาลที่มีหัตถการนี้ แต่เมื่อยังไม่รายชื่อนี้ ให้ขอเพิ่มมา

2 เกณฑ์การวินิจฉัย

- 2.1 จะต้องเป็น Active (symptomatic) myeloma เท่านั้น และมี clonal bone marrow plasma cell $\geq 10\%$ ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - ระดับ calcium $> 1 \text{ mg/dL}$ ที่สูงกว่าค่า upper normal limit
 - Renal insufficiency Cr $> 2 \text{ mg/dL}$ หรือ Cr clearance $< 40 \text{ mL/min}$
 - Anemia Hb $< 10 \text{ g/dL}$ หรือ $> 2 \text{ g/dL}$ below the lower normal limit
 - One or more osteolytic bone lesions on skeletal radiography
 - Clonal bone marrow plasma cell $\geq 60\%$
 - Abnormal serum free light chain ratio ≥ 100 (involved kappa), or ≤ 0.01 (involved lambda)

3 ข้อมูลที่ต้องมีเพื่อประกอบการวินิจฉัยโรค และติดตามการรักษา

- 3.1 การซักประวัติ ตรวจร่างกาย มีการระบุปัญหาของผู้ป่วย กำหนดระยะของโรค และระบุแผนการรักษา ที่ชัดเจน
- 3.2 การตรวจพื้นฐาน ได้แก่ CBC, BUN/Cr, electrolytes, albumin, calcium, serum LDH and beta-2 microglobulin
- 3.3 การตรวจพิเศษ ได้แก่ serum quantitative immunoglobulin, serum electrophoresis, immunofixation, serum free light chain
- 3.4 Skeletal survey
- 3.5 Bone marrow aspiration + biopsy, bone marrow immunohistochemistry, and/or flow cytometry

4 เกณฑ์การเบิกค่ายา

- 4.1 ใช้เป็นยานานแรกในผู้ป่วย Active (symptomatic) myeloma ที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี และมีแผนการรักษาด้วย Autologous stem cell transplantation (ASCT) ที่ชัดเจน หรือมีแผนการส่งต่อ ยังสถานพยาบาลที่สามารถรักษาด้วย ASCT พร้อมบันทึกแผนการรักษาดังกล่าวลงในเวชระเบียน โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้



- ไม่มีโรคร่วมหรือ comorbidities ที่มีผลต่อสุขภาพ และทำให้เกิดความเสี่ยงมากขึ้นจากการรักษา MM เช่น ภาวะไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง สมองเสื่อม หัวใจล้มเหลว (LVEF <50%) ถุงลมโป่งพอง เป็นต้น
 - มี Hematopoietic cell transplantation (HCT) – specific comorbidity index น้อยกว่า 4 ณ วันที่มีแผนการเริ่มให้ยา Bortezomib
- 4.2 ใช้เป็นการรักษาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่เป็น Non transplant candidate โดยสามารถให้สูตรยาที่มี Bortezomib จนกว่าค่า Cr ต่ำกว่า 2.0 mg/dL และ eGFR มากกว่า 30 mL/min. โดยให้ได้ไม่เกิน 4 cycles ได้แก่
- อายุมากกว่า 65 ปี หรือมี comorbidity index มากกว่าหรือเท่ากับ 4 และ
 - มีไตวายที่เกิดจาก Multiple myeloma โดยมี ค่า Cr มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 mg/dL และ eGFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 mL/min.
- 4.3 ไม่อนุมัติการให้เป็น consolidation หรือ maintenance treatment หลังทำ ASCT
- 4.4 ใช้เป็นยาขนาดที่ 2 หรือ salvage treatment ร่วมกับยาเคมีบำบัดเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยได้รับ ASCT และมี remission อยู่นานานเกินกว่า 1 ปี (ในผู้ป่วยที่ทั้งเคยได้ หรือไม่เคยได้ Bortezomib มา ก่อน) และต้องอยู่ในเงื่อนไขของ transplant candidate ตามที่ระบุในข้อ 4.1

5 ขนาดยาและระยะเวลาของการรักษา

- 5.1 ใช้ยา Bortezomib $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ จำนวน 4 ครั้ง ใน 1 cycle ร่วมกับ dexamethasone + cyclophosphamide โดยให้ repeat cycle ทุก 3 - 4 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 - 6 cycles
- 5.2 การคำนวนราคายา Bortezomib ที่เบิกในแต่ละครั้ง ให้เบิกตามจำนวน มาก ที่ใช้จริง

6 แนวทางการประเมินผลการรักษา

- 6.1 ผู้ป่วยที่ได้ partial remission ขึ้นไป ให้ส่งตัวทำ autologous stem cell transplantation (ASCT)
- 6.2 ให้มีการประเมิน Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index ทุก 2 รอบของการให้ยา

7 เกณฑ์การหยุดยา

- 7.1 ผลการรักษา ได้น้อยกว่า partial remission หลัง cycle ที่ 4
- 7.2 อาการทั่วไปเลวลงหลังได้รับการรักษา โดยประเมิน Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index มากกว่า 3



8 Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index

Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the new HCT-CI	HCT-CI
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease, [§] congestive heart failure, myocardial infarction, or EF <50%	1
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, Bilirubin > ULN to 1.5 x ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 x ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine >2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV1 66% - 80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid tumor	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve dis	Except mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV1 </=65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin >1.5 x ULN, or AST/ALT > 2.5 x ULN	3

[§]One or more vessel-coronary artery stenosis requiring medical treatment, stent, or bypass graft.



แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายยา Dasatinib-CML

ข้อบ่งใช้ Chronic myelogenous leukemia (CML) ที่ไม่สามารถใช้ Imatinib/Nilotinib ได้

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Dasatinib จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Dasatinib ในบัญชียาหลัก แห่งชาติ ฉบับที่ 2(2)

1. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควรคือ มี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 1 (หรือมี ECOG 0 - 1) ในกรณีที่ ECOG performance status 2 - 3 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค CML เอง (ไม่ใช่จาก co-morbidity อื่น)
- 1.2 ใช้เป็นยานานที่ 2 เมื่อมีการกำราบท่องโรคขณะที่ได้รับ Imatinib จากระยะ chronic phase ไปสู่ระยะ accelerated phase หรือ blast crisis
- 1.3 ใช้เป็นยานานที่ 3 ใน chronic phase CML เมื่อไม่ตอบสนองต่อยา Imatinib และ Nilotinib ตามลำดับตามเกณฑ์การหยุดยา Nilotinib (ข้อ4) ในเอกสารแนวทางกำกับการใช้ยา Nilotinib-CML
- 1.4 ตรวจพบยืน mutation ที่ต้องต่อ Imatinib และ Nilotinib และไม่พบยืนที่ต้องต่อยา Dasatinib

2. ขนาดยาที่แนะนำ

- 2.1 Dasatinib ที่แนะนำ 100 - 140 mg ต่อวัน
- 2.2 ปริมาณการเบิกยา ครั้งละ 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และไม่เกินครั้งละ 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป

3. การติดตาม/การประเมินผลการรักษา

- 3.1 มีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC ทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก จนกว่าจะได้ complete hematologic response หลังจากนั้นทุก 3 - 6 เดือน
- 3.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR
 - 3.2.1 ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ทุก 6 เดือนจนกว่า จะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 1 ปี และตรวจเมื่อสงสัยว่า สูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
 - 3.2.2 ตรวจ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR ทุก 6 เดือน

4. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 4.1 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
- 4.2 ไม่ได้ complete hematologic response ใน 3 เดือน หรือ Ph+ >95% หรือ



- 4.3 ไม่ได้ major cytogenetic response ใน 6 เดือน ($\text{Ph}^+ > 65\%$) หรือ BCR-ABL gene $> 10\%$ หรือ
- 4.4 ไม่ได้ complete cytogenetic response ใน 12 เดือน ($\text{Ph}^+ > 35\%$) หรือ BCR-ABL gene $> 10\%$ ไม่ได้ complete hematologic response ใน 3 เดือน
- 4.5 ตรวจพบยืน mutation ที่ดีอต่อยา
- 4.6 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 4.7 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL gene $> 1\%$ 2 ครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 4.8 เกิดโครโนโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 4.9 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการร้ายแรงประจำจากการใช้ยาได้



แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายยา Gefitinib ในโรงพยาบาลราชภัฏ

ข้อบ่งใช้ของยา Gefitinib ดังต่อไปนี้

1. ต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของมะเร็งปอดชนิด Non-small cell lung cancer ร่วมกับมีการตรวจพบความผิดปกติของยีน EGFR ในเนื้อยื่อหรือเซลล์มะเร็งหรือ DNA ในพลาสม่าของผู้ป่วย ชนิดที่มีความไวต่อการตอบสนองต่อยากลุ่มนี้ เช่น EGFR exon 19 deletion, exon 21 [L858R] substitution mutations, L861Q หรือ G719X ไม่ควรใช้ในกรณีที่ความผิดปกติของยีน EGFR เป็นชนิดที่ไม่ตอบสนองต่อยา เช่น exon 20 insertion หรือ พบ T790M อย่างเดียว โดยมีข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้
 - 1.1 ใช้เป็นยาขนาดแรกในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด Non-small cell lung cancer ระยะแพร่กระจายหรือกลับเป็นซ้ำ (metastatic or recurrent disease) และมีรอยโรคที่สามารถประเมินได้
 - 1.2 ใช้เป็นยาขนาดที่ 2 และ 3 ในผู้ป่วยมีการกำเริบของโรค (progressive disease) หลังได้ยาเคมีบำบัด
2. ไม่อนุมัติการใช้ยากลุ่ม Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) ขนาดที่ 2 หรือ 3 ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา TKI ขนาดแรกแล้ว
3. ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพที่แข็งแรง ECOG 0 - 2 กรณีที่เป็น ECOG 3 ต้องเป็นภาวะที่เกิดจากโรคมะเร็งปอด
4. ไม่แนะนำให้ยาในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต แต่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยา เช่น ในผู้ป่วยที่ severe dementia with bed ridden หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

เกณฑ์การประเมินผู้ป่วยระหว่างการรักษา

1. ประเมินสภาพผู้ป่วยตามมาตรฐานวิชาชีพ ทุก 1 เดือน ในช่วง 3 เดือนแรก ได้แก่ บันทึกอาการ การตรวจร่างกาย ปัญหาของผู้ป่วย และผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา
2. ประเมินผลการรักษาทุก 2-3 เดือน ควรได้ผลการรักษาก่อน 3 เดือนเพื่อใช้ในการขออนุมัติการเบิกจ่ายยา ครั้งต่อไป

ขนาดยาที่แนะนำ

1. Gefitinib 250 มิลลิกรัมต่อวัน
2. ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา Gefitinib เกินกว่าขนาดที่แนะนำ แม้ว่าการให้ยามีได้ผลหรือโรคคลุก lame ขึ้นขณะให้ยาที่ 250 มิลลิกรัมต่อวัน
3. ปริมาณการเบิกยา ครั้งละ 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และไม่เกินครั้งละ 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป

เกณฑ์การหยุดยาให้หยุดยา Gefitinib เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เป็น progressive disease ยกเว้นกรณีที่เป็น localized brain metastasis และไม่มี extra cranial progression
2. เกิดผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงระดับ 3 - 4 ที่ไม่สามารถควบคุมได้



เอกสารประกอบการตรวจสอบ

1. สำเนาเวชระเบียนตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอด ประกอบด้วย บันทึกผู้ป่วยนอกที่ระบุเป้าหมายของ การรักษาและแผนการรักษา รวมถึงรายการที่วางแผนจะให้กับผู้ป่วย บันทึกการผ่าตัด (ถ้ามี)
2. รายงานผลทางพยาธิทั้งหมด รวมถึงผลการตรวจ EGFR
3. รายงานผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยโดยรังสีแพทย์



**แนวทางกำกับการเบิกจ่ายยา Imatinib-GIST
ข้อบ่งใช้ชนิด Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)**

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Imatinib จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Imatinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค GIST

- 1.1 ต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา พร้อมกับการย้อม Immunohistochemistry (IHC) ด้วย KIT (CD117) หรือ DOG-1 positive หรือ กรณีที่ IHC KIT และ DOG-1 เป็นลบ ต้องมี c-KIT หรือ PDGFR- α mutation

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Imatininib ใน Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) ได้แก่

- 2.1 ใช้เป็นยาขนาดแรก ในโรค Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) ระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือ มีการกระจายของโรค
- 2.2 ในกรณีที่เป็นระยะลุกลามและตอบสนองต่อยานผ่าตัดออกได้หมด สามารถพิจารณาให้ Imatinib ต่อได้ ไม่เกิน 3 ปี
- 2.3 ไม่อนุมัติในกรณีของการรักษาเสริม หรือเมื่อรอยโรคที่สามารถวัดหรือประเมินได้

3. เกณฑ์การหยุดยา

- 3.1 มี progressive disease อย่างชัดเจน

4. ขนาดยาที่แนะนำ

- 4.1 Imatinib mesilate 400 มิลลิกรัมต่อวัน และปรับยาได้เมื่อเกิดผลข้างเคียง
- 4.2 ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา imatinib mesilate เกินกว่าขนาดที่แนะนำ (400 มิลลิกรัมต่อวัน) แม้ว่าการให้ยา ไม่ได้ผลหรือโรคลุกลามเข้าขั้นขณะให้ยาที่ 400 มิลลิกรัมต่อวัน
- 4.3 ปริมาณการเบิกยา ครั้งละ 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และไม่เกินครั้งละ 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป

5. การประเมินผลการรักษา

- 5.1 มีการซักประวัติ ตรวจร่างกาย มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น ทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก หลังจากนั้นทุก 2 - 3 เดือน
- 5.2 ให้ประเมินผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์ ด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจอุจจาระรังสีวินิจฉัย ที่สามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ เช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI)
- 5.3 ควรระบุผลการตอบสนองด้วย SWOG (south west oncology group) หรือ RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) criteria
- 5.4 ในกรณีที่ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่ามีรอยโรคขนาดใหญ่ขึ้นเพียงตัวแห่งเดียว (ไม่เกิน 25%) ในขณะที่ตัวแห่งอื่นเล็กลง หรือคงที่ แพทย์ผู้รักษาสามารถพิจารณาหยุดยา หรือให้ยาต่ออีก 2 เดือน และทำการตรวจซ้ำเพื่อความชัดเจนว่าเป็น stable disease หรือ progressive disease



แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Imatinib/Dasatinib

ข้อบ่งใช้ Acute lymphoblastic leukemia ชนิด Philadelphia chromosome positive (Ph+ ALL)

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Imatinib/Dasatinib จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Imatinib/Dasatinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

- 1.1 มีการตรวจนับเม็ดเลือด (CBC) และการตรวจไขกระดูกพบร์ย์ lymphoblast $\geq 20\%$ จากการตรวจด้วยวิธี Morphologic assessment และ Immunohistochemistry หรือ Flow cytometry
- 1.2 มีการประเมินความเสี่ยงหรือปัจจัยพยากรณ์โรคด้วย Cytogenetics of bone marrow พbn Philadelphia chromosome หรือ RT- PCR for BCR/ABL ให้ผลบวก

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา

- 2.1 กรณีที่มีแผนจะทำ hematopoietic cell transplantation
 - 2.1.1 ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค Acute lymphoblastic leukemia ชนิด Philadelphia chromosome positive (Ph+ ALL)
 - 2.1.2 ให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด HyperCVAD จำนวน 8 cycles ร่วมกับแผนการรักษาด้วย hematopoietic cell transplantation บันทึกลงในเวชระเบียนให้ชัดเจน
 - 2.1.3 ให้เป็น Maintenance TKI เป็นเวลา 1 ปี หลังการทำ hematopoietic cell transplantation
- 2.2 กรณีที่ไม่สามารถทำ hematopoietic cell transplantation
 - 2.2.1 ให้แสดงเหตุผลที่ไม่สามารถทำ hematopoietic cell transplantation ได้ เช่น อายุมากกว่า 65 ปี หรือ ไม่มีผู้บริจาค เป็นต้น
 - 2.3 ไม่แนะนำในผู้ป่วยที่มี comorbidities อื่นๆ ที่การรักษาโรคจะเร็งชนิดนี้แล้วไม่ทำให้เกิดคุณภาพชีวิต เช่น ผู้ป่วย bed ridden, severe dementia เป็นต้น
- 2.4 สามารถเลือกใช้ Imatinib หรือ Dasatinib เป็นยาชันแรก

3. ควรมีการประเมินความปลอดภัยก่อนการพิจารณาแนวทางการรักษา

- 3.1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, BUN, Cr, LFTs, uric acid, albumin, electrolytes, Ca, phosphate, HBsAg, anti-Hbs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV, chest X-ray
- 3.2 Myocardial function: MUGA scan or echocardiogram



4. การประเมินผลการรักษา

4.1 หลังการให้ induction chemotherapy ให้ประเมิน hematologic response ภายใน 3 เดือน และ

4.2 ประเมิน Cytogenetics or molecular response ทุก 6 เดือน

5. สูตรยาที่แนะนำ

5.1 กรณีที่มีแผนจะทำ hematopoietic cell transplantation ประกอบด้วย

5.1.1 Induction with Imatinib

- ใน 1st cycle: HyperCVAD ร่วมกับ Imatinib 600 mg/d, day 1 - 14
- ใน 2nd - 8th cycle: HyperCVAD ร่วมกับ Imatinib 600 mg/d, day 1 - 14

5.1.2 Induction with Dasatinib*

- ใน 1st cycle: HyperCVAD ร่วมกับ Dasatinib 100 mg/d, day 1 - 14
- ใน 2nd - 8th cycle: HyperCVAD ร่วมกับ Dasatinib 100 mg/d, day 1 - 14

5.1.3 Maintenance

- Imatinib 600 mg/day หรือ Dasatinib 100 mg/day ในระยะยาวจนกว่า จะมี disease progression
- Vincristine 1.4 mg/m² (max 2 mg) IV monthly for 2 years
- Prednisolone 40 mg/m² PO x 5 days, every 4 weeks for 2 years

5.2 กรณีที่ไม่สามารถทำ hematopoietic cell transplantation

5.2.1 Induction: Imatinib* 800 mg/d หรือ Dasatinib* 100 mg/d ร่วมกับ Prednisolone 40 mg/m²/d day 1 - 30 (สามารถให้ต่อถึง 45 วัน เพื่อให้ได้ complete remission)

5.2.2 Maintenance: Imatinib* 800 mg/d หรือ Dasatinib* 100 mg/d ในระยะยาว จนกว่าจะมี disease progression

5.3 บริมานการเบิกยา ครั้งละ 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และไม่เกินครั้งละ 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป

6. เกณฑ์การหยุดยา

6.1 มี hematologic progression



แนวทางกำกับการเบิกจ่ายยา Imatinib-CML

ข้อบ่งใช้ Chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ chronic stable phase

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Imatinib จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Imatinib ในบัญชียาหลัก แห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น CML ในระยะ chronic stable phase โดยต้องตรวจพบ ข้อหนึ่งข้อใดดังต่อไปนี้

- 1.1 มี Philadelphia chromosome positive โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ
- 1.2 มี BCR-ABL gene positive โดยการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ fluorescence in situ hybridization (FISH)

2. เกณฑ์การอนุมัติการใช้ยา

- 2.1 ใช้เป็นยาขนาดแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ chronic stable phase
- 2.2 ใช้เป็นยาขนาดแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรค chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ accelerated phase หรือ blast crisis

3. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- 3.1 CML chronic phase ขนาดยา Imatinib mesylate 400 มิลลิกรัมต่อวัน
- 3.2 CML accelerated phase หรือ blast crisis ขนาดยา Imatinib mesylate 600 มิลลิกรัมต่อวัน
- 3.3 ปริมาณการเบิกยา ครั้งละ 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และไม่เกินครั้งละ 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป

4. การติดตาม/การประเมินผลการรักษา

- 4.1 ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC ทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก จนกว่าจะได้ complete hematologic response หลังจากนั้นทุก 3 - 6 เดือน
- 4.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR
 - ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ทุก 6 เดือน จนกว่าจะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 1 ปี และตรวจเมื่อสงสัยว่า สูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
 - ตรวจ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR ทุก 6 เดือน



5. เกณฑ์การหยุดยา

- 5.1 ไม่พบ complete hematologic response (CHR) ใน 3 เดือน หรือ Ph+ >95% หรือ
- 5.2 ไม่ได้ major cytogenetic response ใน 6 เดือน (Ph+ >65%) หรือ BCR-ABL gene >10% หรือ
- 5.3 ไม่ได้ major cytogenetic response ใน 12 เดือน (Ph+ >35%) หรือ BCR-ABL gene >10% หรือ
- 5.4 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 5.5 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL gene >1% 2 ครั้งต่อเนื่องกัน โดยทั้งประมาณ 2 เดือน
- 5.6 เกิดโครโนโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 5.7 โรคกำเริบจากระยะ chronic ไปสู่ระยะ accelerated หรือ blast crisis



แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Nilotinib-CML

ข้อปัจจัย Chronic myelogenous leukemia (CML) ที่ไม่สามารถใช้ Imatinib ได้

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Nilotinib จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Nilotinib ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา อนุมัติการใช้ยา Nilotinib ใน chronic myeloid leukemia (CML) โดยมีเกณฑ์ดังนี้
 - 1.1 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควร คือ มี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 1 (หรือมี ECOG 0 - 1) ในกรณีที่ ECOG performance status 2 - 3 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค CML เอง (ไม่ใช่จาก co-morbidity อื่น)
 - 1.2 ใช้เป็นยานานที่ 2 ในโรค chronic phase CML ที่ได้รับยา Imatinib แล้วไม่ได้ผล ตามเกณฑ์การหยุดยา Imatinib (ข้อ 5) ในเอกสารแนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Imatinib-CML
 - 1.3 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ accelerated phase หรือ blast crisis CML
 - 1.4 ไม่สามารถใช้ยา Imatinib อันเนื่องจากผลข้างเคียงของยา โดยพบข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
 - มีการลดขนาด Imatinib เหลือวันละ 300 mg แล้วยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกันนานอย่างน้อย 7 วัน
 - มีการลดขนาด Imatinib เหลือวันละ 300 mg แล้วยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปนาน 1 เดือน หรือมีอาการซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง
- 1.5 ตรวจพบยืน mutation ที่ดื้อต่อ Imatinib แต่ไม่ต่อ Nilotinib
- 1.6 ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคเบาหวานหรือไขมันในเลือดสูงที่รุนแรงต้องอยู่ในภาวะที่ควบคุมได้
2. ขนาดยา Nilotinib ที่แนะนำและวิธีการให้ยา
 - 2.1 Nilotinib ชนิดกิน คือ ครั้งละ 400 mg วันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 12 ชั่วโมง และแนะนำให้กินยาในเวลาท้องว่าง (ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมงหรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง)
 - 2.2 ปริมาณการเบิกยา ครั้งละ 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และไม่เกินครั้งละ 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป
3. การติดตาม/การประเมินผลการรักษา
 - 3.1 มีการ查ประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC ทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก จนกว่าจะได้ complete hematologic response หลังจากนั้นทุก 3 - 6 เดือน
 - 3.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR



- ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ทุก 6 เดือน จนกว่า จะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 1 ปี และตรวจเมื่อสงสัย ว่าสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
 - ตรวจ BCR-ABL gene โดย RQ-PCR ทุก 6 เดือน
4. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.1 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
 - 4.2 ไม่ได้ complete hematologic response ใน 3 เดือน หรือ Ph+ >95% หรือ
 - 4.3 ไม่ได้ major cytogenetic response ใน 6 เดือน (Ph+ >65%) หรือ BCR-ABL gene >10% หรือ
 - 4.4 ไม่ได้ complete cytogenetic response ใน 12 เดือน (Ph+ >35%) หรือ BCR-ABL gene >10% หรือ
 - 4.5 ตรวจพบยืน mutation ที่ต้อง Nilotinib
 - 4.6 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
 - 4.7 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL gene >1% 2 ครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
 - 4.8 เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
 - 4.9 โรคกำเริบจากระยะ chronic ไปสู่ระยะ accelerated หรือ blast crisis

หมายเหตุ: ในกรณีที่มีการตรวจ RQ-PCR ที่ได้มาตรฐาน สามารถใช้แทนการตรวจ cytogenetic ทุก 6 เดือนได้ แต่ให้มีการตรวจ cytogenetic ทุก 12 เดือนร่วมด้วย



แนวทางกำกับการเบิกจ่ายยา Rituximab ใน CLL/SLL

ข้อบ่งใช้ชนิด Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL)

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Rituximab จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบติของสถานพยาบาล และคุณสมบติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค (CLL/SLL)

- 1.1 โดย histologic morphology จากการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อเยื่อไขกระดูก (lymphnode or bone marrow biopsy)
 - 1.1.1 CLL ตรวจพบ Monoclonal B lymphocyte in peripheral blood $>/= 5 \times 10^9/L$ และยืนยัน clonality ของ B-cell ด้วย flow cytometry
 - 1.1.2 SLL ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองโต ม้ามโต โดยยืนยันทางพยาธิวิทยาด้วยการทำ lymphnode biopsy
 - 1.1.3 Adequate immunophenotyping โดยการตรวจ IHC panel: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23 และ cyclin D1
 - 1.1.4 ต้องพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry และ/หรือ cell surface marker analysis by flow cytometry

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Rituximab ใน CLL/SLL

- 2.1 ใช้เป็นยาขนาดแรกในผู้ป่วยที่ต้องอยู่ในเงื่อนไขอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - 2.1.1 B-symptom ได้แก่ ไข้ เหื่องอกกลางคืน หรือ น้ำหนักลด อ่อนเพลีย หรือ มี severe fatigue
 - 2.1.2 ขนาดของม้ามโตมากกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้าย มีอาการจากเม็ดเลือดถูกทำลายที่ม้าม (hypersplenism) หรือมีอาการปวดม้าม หรือต่อมน้ำเหลืองโตมากกว่า 10 ซม.
 - 2.1.3 การทำงานของอวัยวะต่างๆ เสื่อมถอยลงที่เกิดจากโรคมะเร็ง
 - 2.1.4 Lymphocyte doubling time น้อยกว่า 6 เดือน
 - 2.1.5 CLL with Rai high risk (III-IV)
- 2.2 ให้ใช้ Rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด สูตร R-FC x 6 cycles
- 2.3 ผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี สามารถใช้ R-chlorambucil ได้ (รวม Rituximab ไม่เกิน 6 ครั้ง)
- 2.4 ไม่แนะนำในการใช้ Rituximab เป็นยาเดี่ยว รวมถึงการให้เป็น maintenance therapy



2.5 ใช้เป็นยาขานที่ 2 ในผู้ป่วยที่มีการกลับคืนของโรค 1st relapse โดยมีเงื่อนไขทางคลินิกเข่นเดียวกับในข้อ 2.1

2.6 ไม่แนะนำให้ Rituximab ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกาย ECOG 3 และ 4 หรือมี significant comorbidities ที่การรักษาด้วยเคมีบำบัดแล้วไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วย bed ridden, moderate to severe dementia, Down's syndrome ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรค หรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้

2.7 ไม่อนุมัติให้ใช้ Rituximab ร่วมกับ Bendamustine

3. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

3.1 ขนาดยา Rituximab 375mg/m² หยดทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ ไม่เกิน 6 รอบ

4. การประเมินระหว่างการรักษา

4.1 การประเมินประสิทธิผลของการรักษา

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

4.2 การประเมินด้านความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC เพื่อประเมินความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดจากยา ทุก 1 สัปดาห์ ในการให้ยาครั้งแรก
- ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรก และทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (HBsAg, anti-HBc IgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load และเริ่มยาต้านไวรัส
 - กรณี anti-HBc IgG positive ให้ส่ง HBV viral load และเริ่มยาต้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปีหลังจากหยดยา Rituximab และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
 - ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
 - ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก



5. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 5.1 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น progressive disease
 - 5.2 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น stable disease หรือ progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ
 - 5.3 ใช้ยา Rituximab จนครบ 6 รอบ
 - 5.4 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา



แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Rituximab
ข้อบ่งใช้ Non-Hodgkin lymphoma ชนิด Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Rituximab ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับที่ 2

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค DLBCL

- 1.1 โดย histologic morphology และตรวจพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry ยกเว้นในรายที่ไม่พบต่อมน้ำเหลืองภายนอกโต แต่มีโรคในไขกระดูก อนุโลมให้ใช้ผลจากการตรวจ flow cytometry ได้ โดยต้องพบ CD-20 positive cell ไม่น้อยกว่าร้อยละ 20

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Rituximab ใน DLBCL

- 2.1 ใช้เป็นยานานแรก (first line therapy) โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้
2.1.1 ผู้ป่วยต้องมีอายุไม่เกิน 80 ปี
2.1.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควร คือ มี 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 (ไม่ใช่จาก co-morbidity อื่น)
2.1.3 ผู้ป่วย DLBCL ต้องอยู่ในระยะของโรค (staging) ระดับ II - IV โดยยืนยันด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพรังสีซ่องอก (chest X-ray หรือ CT scan) ภาพรังสีซ่องท้อง (ultrasound หรือ CT scan) และการตรวจไขกระดูก (bone marrow aspiration/biopsy)
2.1.4 กรณีที่เป็น secondary CNS Lymphoma ให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร “CHOP” หรือใช้ร่วมกับ High dose methotrexate/cytarabine ได้
2.1.5 ให้ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร DA-EPOCH หากตรวจพบยืนยันว่าเป็น double-hit lymphoma
2.1.6 ไม่แนะนำการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดระหว่างการรักษาด้วย Rituximab อันเนื่องจากโรคที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
2.1.7 กรณีที่ต้องการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดอื่นนอกเหนือจากนี้ ระหว่างให้ 1st line ยังไม่ครบให้แจ้งขออนุมัติการเปลี่ยนสูตรยาเคมีบำบัดก่อน
- 2.2 อนุมัติให้เบิกค่ายา Rituximab ในผู้ป่วยที่มีการกลับคืนของโรคครั้งแรก (1st relapse) หรือใช้เป็น second line therapy ร่วมกับยาเคมีบำบัดขนาดสูงเป็นยานานที่ 2 โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้
2.2.1 มีเงื่อนไขทางคลินิกเช่นเดียวกับข้อ 2.1.1, 2.1.2 และ 2.1.3



- 2.2.2 พิจารณาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดขนาดสูงที่ไม่มี cross resistant กับ CHOP
- 2.2.3 กรณีที่เคยได้รับ Rituximab ใน 1st line therapy ให้ใช้ยานี้ได้เมื่อโรคกลับเป็นข้าหลังหยุดยา R-CHOP ครั้งแรกได้นานเกิน 6 เดือน
- 2.3 ไม่อนุมัติการเบิกจ่ายค่ายา Rituximab ใน subsequent line therapy หรือ เกินกว่า 2nd line therapy

3. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- 3.1 ขนาดยา Rituximab ที่แนะนำ คือ 375 mg/m² ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 8 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3 สัปดาห์
- 3.2 การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มตัวยอตตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)

4. การประเมินระหว่างการรักษา

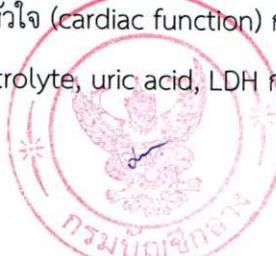
4.1 การประเมินประสิทธิผลของการรักษา

- 4.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยอาการและการตรวจร่างกายบันทึกลงในเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา
- 4.1.2 ตรวจติดตามด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ซ้ำ ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรคหลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- 4.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้นให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy ซ้ำหลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

4.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC เพื่อประเมินความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดจากยาทุก 1 สัปดาห์ ในการให้ยารอบแรก
- ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรก และทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (HBsAg, anti-HBc IgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาต้านไวรัส
 - กรณี anti-HBc IgG positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาต้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบอย่างน้อย 1 ปี หลังจากหยุดยา Rituximab แล้ว และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
- ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
- ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก



5. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 5.1 ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินเป็น stable disease หรือ progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ
- 5.2 ใช้ยา Rituximab จนครบ 6 - 8 รอบ
- 5.3 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา



**แนวทางกำกับการเบิกจ่ายยา Rituximab
ข้อบ่งใช้ Non-Hodgkin Lymphoma ชนิด Follicular Lymphoma (FCL)**

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Rituximab จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค FCL

- 1.1 โดย histologic morphology จากการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองและตรวจพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry และ/หรือ cell surface marker analysis by flow cytometry โดยต้องพบ CD-20 positive cell ไม่น้อยกว่าร้อยละ 20

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Rituximab ใน FCL

- 2.1 ใช้เป็นยาขนาดแรกในผู้ป่วยที่ต้องอยู่ในระยะ III - IV ของโรค และมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้
- 2.1.1 B-symptom ได้แก่ ไข้ เหื่องอออกกลางคืน หรือ น้ำหนักลด อ่อนเพลีย หรือมีอาการปวด หรือคลื่นไส้อาเจียน
- 2.1.2 ขนาดของก้อนไดก้อนหนึ่งมากกว่า 7.5 ซม. หรือมีตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 3 ตำแหน่ง และแต่ละตำแหน่งโตมากกว่า 3 ซม.
- 2.1.3 ขนาดของม้ามโตมากกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้าย มีอาการจากเม็ดเลือดถูกทำลายที่ม้าม (hypersplenism) หรือมีอาการปวดม้าม
- 2.1.4 การทำงานของอวัยวะต่างๆ ที่เสื่อมถอยลงที่เกิดจากการกดเบี้ยดหรือหักของก้อนต่อมน้ำเหลือง ต่ออวัยวะสำคัญ การพับสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเยื่อหุ้มหัวใจ หรือช่องท้อง (pleural or pericardial effusion, ascites)
- 2.1.5 การมีจำนวนเม็ดเลือดลดน้อยลง เนื่องจากการมีเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเข้าไปในไขกระดูก เช่น WBC <1,000/mm³ หรือ Platelet <100,000/mm³
- 2.1.6 การมีเซลล์มะเร็งในเลือด >5,000/mm³
- 2.1.7 สามารถใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร R-CVP x 6 cycles หรือ R-CHOP x 6 cycles
- 2.1.8 กรณีผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี ECOG >2 สามารถใช้ R-chlorambucil (รวม Rituximab ไม่เกิน 6 ครั้ง)
- 2.1.9 ไม่แนะนำในการใช้ Rituximab เป็นยาเดียว รวมถึงการให้เป็น maintenance therapy in first remission เนื่องจากไม่ได้ประโยชน์ต่อการอยู่รอด (overall survival)



- 2.1.10 ไม่แนะนำให้ Rituximab ในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาด้วย R-CVP x 6 หรือ R-CHOP x 6 cycles แล้วไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วย bed ridden, moderate to severe dementia, Down's syndrome ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรค หรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
- 2.1.11 ไม่แนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกาย ECOG 3 และ 4 ไม่ว่าจะเป็นจากโรค หรือจาก comorbidities อื่นๆ ก็ตาม แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 1 - 2 ครั้ง แล้วทำให้สภาพร่างกายดีขึ้น เป็น ECOG 0 - 2 ขอให้ส่งลงทะเบียนเพื่อขออนุมัติการใช้ยา
- 2.2 กรณี 1st relapsed follicular lymphoma (2nd line therapy) โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้
- 2.2.1 ต้องมีระยะเวลาของโรคสงบ (duration of remission) มากกว่า 12 เดือน นับจากการให้ Rituximab ครั้งสุดท้าย
 - 2.2.2 ต้องมีอาการดังที่กล่าวใน ข้อ 2.1.1 - 2.1.6
 - 2.2.3 สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำ
 - ถ้าเคยได้ R-CVP แนะนำให้ R-CHOP x 6 cycles หรือ R-FC x 6 cycles
 - ถ้าเคยได้ R-CHOP มา ก่อน แนะนำ R-FC หรือ R-CVP
 - 2.2.4 สามารถใช้ Rituximab เป็น maintenance therapy ในผู้ป่วย FCL ที่ตอบสนองดีชนิด complete response ต่อ 2nd line induction เท่านั้น โดยให้ 375 mg/m² ทุก 12 สัปดาห์ นาน 2 ปี (8 ครั้ง)
 - 2.2.5 ยังไม่อนุมัติให้ใช้ Rituximab ร่วมกับ Bendamustine
- 2.3 ไม่อนุมัติการใช้ Rituximab ในกรณีของ subsequent relapse

3. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- 3.1 ขนาดยา Rituximab ที่แนะนำคือ 375 mg/m² ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 6 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3 สัปดาห์
- 3.2 Maintenance Rituximab ในผู้ป่วย FCL ที่ตอบสนองดีชนิด complete response ต่อ 2nd line induction 375 mg/m² ทุก 12 สัปดาห์ นาน 2 ปี (8 ครั้ง)

4. การประเมินระหว่างการรักษา

4.1 การประเมินประสิทธิผลของการรักษา

- 4.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยอาการและการตรวจร่างกายบันทึกลงในเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา



4.1.2 ตรวจติดตามด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ช้า ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรค หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy ช้า หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

4.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC เพื่อประเมินความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดจากยาทุก 1 สัปดาห์ ในการให้ยารอบแรก
- ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (HBsAg, anti-HBc IgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาต้านไวรัส
 - กรณี anti-HBc IgG positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาต้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปีหลังจากหยุดยา Rituximab แล้ว และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
- ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
- ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก

5. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

5.1 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 2 รอบ หรือ

5.2 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น stable disease หรือ progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ

5.3 ใช้ยา Rituximab จนครบ 6 รอบ

5.4 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด



**แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Rituximab-MCL
ข้อบ่งใช้ชนิด Mantle cell lymphoma (MCL)**

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Rituximab จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค Mantle cell lymphoma

- 1.1 โดย histologic morphology จากการตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อเยื่อไขกระดูก (lymphnode or bone marrow biopsy) ร่วมกับการตรวจด้วย immunohistochemistry ของ CD5+, CD10-/, CD20+, CD23-/, CD43+ และ cyclin D1+

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Rituximab ใน MCL

- 2.1 ใช้เป็นยานานแรกในผู้ป่วยที่ต้องอยู่ในเงื่อนไข ดังต่อไปนี้

2.1.1 Stage II bulky (ขนาดก้อน >7.5 ซม.) stage III และ IV

2.1.2 กรณีอายุต่ำกว่า 65 ปี

- ต้องให้ร่วมกับสูตรยา R-CHOP สลับ R-EHAP/DHAP จำนวน 4 - 6 cycles และให้ระบุว่า มีแผนการรักษาด้วย Autologous stem cell transplantation (ASCT) หรือมีแผนการส่งต่อ ยังสถานพยาบาลที่สามารถให้ ASCT พร้อมบันทึกแผนการรักษาดังกล่าวลงในเวชระเบียน หรือ

- พิจารณาให้สูตร R-Hyper-CVAD/MA จำนวน 8 cycles

2.1.3 กรณีอายุมากกว่า 65 ปี ให้พิจารณาให้ R-CHOP จำนวน 6 - 8 cycles

- 2.2 ใช้เป็นยานานที่ 2 ในผู้ป่วยที่มีการลับคืนของโรค เช่นในรายที่เคยตอบสนองต่อ Rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัดมาก่อน ทั้งนี้ จะต้องมีระยะเวลาของโรคสงบเกินกว่า 12 เดือน หลังการรักษาครั้งที่ 1 ไปแล้ว

- 2.3 ไม่แนะนำให้ Rituximab ในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities สภาพร่างกายไม่เหมาะสม และ ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP ได้

- 2.4 ยังไม่อนุมัติให้ใช้ Rituximab ร่วมกับ Bendamustine

3. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- 3.1 ขนาดยา Rituximab ที่แนะนำคือ $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุกรอบ



4. การประเมินระหว่างการรักษา

4.1 การประเมินประสิทธิผลของการรักษา

4.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยอาการและการตรวจร่างกายบันทึกลงในเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา

4.1.2 ตรวจด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ซ้ำ ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรค หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy ซ้ำ หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

4.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC เพื่อประเมินความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดจากยาทุก 1 สัปดาห์ ในการให้ยาครั้งแรก และทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (HBsAg, anti-HBc IgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้)o กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load และเริ่มยาต้านไวรัส
- o กรณี anti-HBc IgG positive ให้ส่ง HBV viral load และเริ่มยาต้านไวรัส
- o ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปี หลังจากหยุดยา Rituximab และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
- ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
- ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก

5. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

5.1 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น progressive disease

5.2 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น stable disease หรือ progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ

5.3 ใช้ยา Rituximab ครบ

5.4 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด



**แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Rituximab
ข้อบ่งใช้ Non-Hodgkin Lymphoma ชนิด Marginal Zone Lymphoma (MZL)**

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Rituximab จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค (MZL)

1.1 โดย histologic morphology จากการตรวจชิ้นเนื้อจากต่อมน้ำเหลือง หรืออวัยวะที่เกี่ยวข้อง (excisional or incisional biopsy) และตรวจพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry และ/หรือ ตรวจ cell surface marker โดยวิธี flow cytometry พน CD-20 positive cell ไม่น้อยกว่าร้อยละ 20

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Rituximab ใน MZL

2.1 Marginal zone lymphoma โดยใช้เป็นยานานแรกในผู้ป่วยที่ต้องอยู่ในระยะ III-IV ของโรค โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้

2.1.1 B-symptom ได้แก่ ไข้ เหื่อออกกลางคืน หรือ นน.ลด อ่อนเพลีย หรือมีอาการปวด หรือคลื่นไส้อาเจียน

2.1.2 ขนาดของก้อนไดก้อนหนึ่งมากกว่า 7.5 ซม. หรือมีตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 3 ตำแหน่ง และแต่ละตำแหน่งโตมากกว่า 3 ซม.

2.1.3 การทำงานของอวัยวะต่างๆ ที่เสื่อมถอยลงที่เกิดจากการกดเบี้ยดหรือทับของก้อนต่อมน้ำเหลือง ต่ออวัยวะสำคัญ การพบราน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเยื่อหุ้มหัวใจ หรือช่องท้อง (pleural or pericardial effusion, ascites)

2.1.4 การมีจำนวนเม็ดเลือดลดน้อยลง เนื่องจากการมีเซลลมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเข้าไปในไขกระดูก เช่น WBC <1,000/mm³ หรือ Platelet <100,000/mm³

2.1.5 สูตรยาที่แนะนำ ให้ร่วมกับ R-CHOP หรือ R-CVP x 6 cycles

2.2 กรณี 1st relapsed marginal zone lymphoma (2nd line therapy) โดยมีเงื่อนไขทางคลินิก เช่นเดียวกับในข้อ 2.1 และมีช่วงระยะเวลาที่โรคสงบ นานเกินกว่า 12 เดือนหลังการได้รับยา Rituximab ครั้งสุดท้าย หรือในกรณีที่ไม่ได้รับ Rituximab มา ก่อน

2.3 ไม่อนุมัติการใช้ยาในกรณีเกินกว่า second line therapy

3. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

3.1 ขนาดยา Rituximab ที่แนะนำคือ 375 mg/m² ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 6 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3 สัปดาห์



4. การประเมินระหว่างการรักษา

4.1 การประเมินประสิทธิผลของการรักษา

4.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยอาการและการตรวจร่างกายบันทึกลงในเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา

4.1.2 ตรวจติดตามด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ซ้ำ ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรค หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy ซ้ำ หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา

4.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

4.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- ซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC เพื่อประเมินความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดจากยาทุก 1 สัปดาห์ ในการให้ยารอบแรก
- ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรก และทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (HBsAg, anti-HBc IgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load และเริ่มยาต้านไวรัส
 - กรณี anti-HBc IgG positive ให้ส่ง HBV viral load และเริ่มยาต้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปี หลังจากหยุดยา Rituximab และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
- ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
- ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก

5. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

5.1 ใช้ยา Rituximab จนครบ 6 รอบ

5.2 ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินทางคลินิก (ประวัติและตรวจร่างกาย) เป็น progressive disease ก่อนการให้ยาแต่ละครั้ง

5.3 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา



แนวทางกำกับการเบิกจ่ายยา Sunitinib ใน GIST

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค GIST

- 1.1 ต้องมีการตรวจผลทางพยาชีวิทยา พร้อมกับการย้อม Immunohistochemistry (IHC) ด้วย KIT (CD117) หรือ DOG-1 positive หรือ กรณีที่ IHC KIT และ DOG-1 เป็นลบ ต้องมี c-KIT หรือ PDGFR- α mutation

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกค่ายา Sunitinib ใน Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) ได้แก่

- 2.1 ใช้เป็นขานานที่ 2 ในการรักษามะเร็งทางเดินอาหารชนิด gastrointestinal stromal tumor (GIST) ระยะแพร่กระจายหรือลุกลามเฉพาะที่ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดได้ และ เป็นโรคที่มีการลุกลามในขณะที่ได้รับยา Imatinib
- 2.2 ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อขานานแรก Imatinib ได้ ทั้งนี้ ได้มีการปรับขนาดยา Imatinib อย่างเหมาะสมแล้ว
- 2.3 ไม่แนะนำการให้ยาในผู้ป่วยที่มี congestive heart failure, myocardial infarction หรือ coronary bypass graft ในเวลา 6 เดือน หรืออยู่ระหว่าง unstable angina หรือมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 2.4 ไม่แนะนำการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (SBP >160 หรือ DBP >100 เม็ดว่าจะได้รับยาควบคุม)

3. เกณฑ์การหยดยา

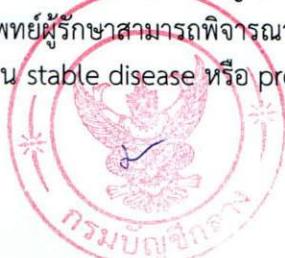
- 3.1 ไม่ตอบสนองต่อยา
- 3.2 มีผลข้างเคียงจากยาในระดับรุนแรง ระดับ 3 - 4 หลังการปรับลดยาแล้ว

4. ขนาดยาที่แนะนำ

- 4.1 Sunitinib 50 มิลลิกรัมต่อวัน ติดต่อ กัน 4 สัปดาห์ ทุก 6 สัปดาห์
- 4.2 สามารถเบิกยาได้ครั้งละไม่เกิน 1 รอบของการให้ยา

5. การประเมินผลการรักษา

- 5.1 ประเมินสุขภาพผู้ป่วย และผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากยา โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทุก 1 เดือน ใน 3 เดือนแรก และนัดตรวจทุก 1 - 2 เดือน ในเดือนต่อๆ ไป
- 5.2 ประเมินผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์ ด้วยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจด้วยรังสีวินิจฉัย ที่สามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ เช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI)
- 5.3 ควรระบุผลการตอบสนองด้วย SWOG (south west oncology group) หรือ RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) criteria
- 5.4 ในกรณีที่ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่ามีรอยโรคขนาดใหญ่ขึ้นเพียงตำแหน่งเดียว (ไม่เกิน 25%) ในขณะที่ตำแหน่งอื่นเล็กลง หรือคงที่ แพทย์ผู้รักษาสามารถพิจารณาหยุดยา หรือให้ยาต่ออีก 2 เดือน และทำการตรวจซ้ำเพื่อความชัดเจนว่าเป็น stable disease หรือ progressive disease



แนวทางการกำกับการเบิกจ่ายยา Trastuzumab ในโรงพยาบาล

แพทย์และสถานพยาบาลที่จะให้การรักษาโรคมะเร็งเต้านมที่ต้องการใช้ Trastuzumab จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Trastuzumab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

ข้อบ่งใช้ของยา Trastuzumab โรคมะเร็งเต้านมที่ต้องมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของมะเร็งเต้านมโดยการย้อม Immunohistochemistry ให้ผล HER-2 เป็น 2+ หรือ 3+ และยืนยันโดยวิธี in situ hybridization เช่น FISH หรือ DISH เป็นผลบวก โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้

1. ใช้ในการรักษาเสริม (adjuvant therapy) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการกลับคืนของโรค โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้
 - 1.1 ผู้ป่วยเป็นมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดด้วย curative breast surgery
 - 1.2 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่ามีการกระจายที่ต่อมน้ำเหลือง (pathological any T, N1-3, M0) หรือมี clinical internal mammary node ที่มีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 cm โดยไม่ต้อง biopsy
 - 1.3 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของก้อนเนื้องอก ขนาดมากกว่า 2 ซม. ร่วมกับผลการตรวจ hormone receptor เป็นลบ (pathological T2-4, N0, M0, ER-negative, PgR-negative) ตามมาตรฐานการผ่าตัดเพื่อสุ่มวินิจฉัย
 - 1.4 สามารถให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดแบบ neoadjuvant chemotherapy เฉพาะในรายที่มีก้อนขนาดใหญ่ T3, T4 โดยต้องมี pathological node positive มีการประเมิน complete staging และต้องมีแผนของ curative breast surgery บันทึกไว้อย่างชัดเจนในเวชระเบียน ก่อนการรีมให้ยาเคมีบำบัด
 - 1.5 มีหลักฐานการประเมินระยะของโรคว่าไม่มีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น (M0) อย่างน้อยด้วยเอ็กซเรย์ปอด อัลตร้าซาวด์ตับ และสแกนกระดูก
 - 1.6 มีผลการตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram อย่างน้อย 2-D ขึ้นไป หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%
 - 1.7 มีใบสั่งปรึกษาระหว่างแพทย์เจ้าของไข้และแพทย์รังสิรักษา เพื่อพิจารณาความจำเป็นของการให้รังสิรักษาหลังการผ่าตัด ประกอบการขออนุมัติการเบิกจ่ายค่ายา
 - 1.8 สูตรยาเคมีบำบัดในการรักษาเสริม ต้องมี Taxane ร่วมด้วย สูตรที่แนะนำ คือ AC x 4 cycles - Paclitaxel weekly x 12 cycles หรือ AC x 4 cycles – Paclitaxel every 3 weeks x 4 cycles เว้นแต่มีข้อห้ามใช้ Paclitaxel (เช่น แพ้ยาแบบรุนแรง grade 3 ขึ้นไป หรือมี peripheral neuropathy มากกว่าหรือเท่ากับ grade 2) สามารถใช้ยาสูตรอื่นได้
 - 1.9 แนะนำให้เริ่มทำการขออนุมัติการใช้ยา Trastuzumab ตั้งแต่เริ่มวางแผนการให้ adjuvant therapy เพื่อให้สามารถได้รับ Trastuzumab ร่วมกับ Taxane ได้ทัน
 - 1.10 ไม่อนุมัติการใช้ยา Trastuzumab เป็นยาเดี่ยวในการรักษาเสริมโดยไม่มีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย
 - 1.11 ขนาดยา Trastuzumab ที่แนะนำและวิธีการให้ยา
 - กรณีให้ร่วมกับ Paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ โดยเริ่มน้ำ 8 mg/kg ครั้งแรก และ 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ ทั้งหมดรวมไม่เกิน 18 ครั้ง ภายในระยะเวลาประมาณ 1 ปี แต่ไม่เกิน 14 เดือน



- กรณีให้ร่วมกับ Paclitaxel ทุก 1 สัปดาห์ โดยเริ่มต้น 4 mg/kg และ 2 mg/kg ทุก 1 สัปดาห์ จนครบ 12 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ยา Trastuzumab ครั้งละ 6 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 จนครบ 1 ปีรวมไม่เกิน 13 ครั้ง หรือไม่เกิน 14 เดือน
- ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยใช้เป็นยาขนาดแรก (1st line therapy) ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย
 - สภาพผู้ป่วย ECOG 0 - 2 และไม่แนะนำให้ Trastuzumab ในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ หรือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วย bed ridden, severe dementia ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
 - มีผลการตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram อย่างน้อย 2-D ขึ้นไป หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%
 - กรณีที่เคยได้รับ Trastuzumab ในการรักษาเสริม ระยะเวลาที่โรคกลับคืนมาคราวมากกว่า 12 เดือน หลังการหยุดยา Trastuzumab จากการรักษาเสริม
 - ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา แนะนำให้ใช้ Trastuzumab เป็นระยะเวลาทั้งสิ้นไม่เกิน 1 ปี
 - ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยใช้เป็นยาขนาดที่ 2 (2nd line therapy หรือ 1st relapse) ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย
 - สภาพผู้ป่วย ECOG 0 - 2 และไม่แนะนำให้ Trastuzumab ในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่ไม่สามารถรับยาเคมีบำบัดได้ หรือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วย bed ridden, severe dementia ผู้ป่วยที่ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรคหรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
 - มีผลการตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram อย่างน้อย 2-D ขึ้นไป หรือ MUGA ได้ผล LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%
 - กรณีที่เคยได้รับ Trastuzumab ในการรักษาด้วย 1st line therapy ระยะเวลาที่โรคกลับคืนมา (1st relapse) คราวมากกว่า 6 เดือน หลังการหยุดยา Trastuzumab จากการรักษาครั้งแรก
 - ไม่อนุมัติการใช้ Trastuzumab เมื่อเกินกว่า 2nd line therapy หรือใน subsequent therapy

เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Trastuzumab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- ได้รับยาครบตามกำหนด (ครบ 18 ครั้งภายในเวลาไม่เกิน 14 เดือน)
- ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เป็น progressive disease ระหว่างที่ได้รับ Trastuzumab + chemotherapy combination therapy หรือ monotherapy
- มีอาการแสดงของภาวะ congestive heart failure หรือมีผลการตรวจ LVEF ต่ำกว่า 50% ให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ใหม่ได้มีอีก LVEF $\geq 50\%$ ภายในเวลา 8 สัปดาห์
- เกิดผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรงระดับ 3 - 4
- มีการหยุดยานานเกิน 8 สัปดาห์



เอกสารประกอบการตรวจสอบ

1. สำเนาเวชระเบียนตั้งแต่เริ่มการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านม ประกอบด้วย บันทึกผู้ป่วยนอกที่ระบุเป้าหมายของ การรักษาและแผนการรักษา รวมถึงรายการที่วางแผนจะให้กับผู้ป่วย บันทึกการผ่าตัด
2. รายงานผลทางพยาธิทั้งหมด รวมถึงการตรวจ *in situ hybridization*
3. เอกสารการปรึกษาทางรังสีรักษาและบันทึกตอบแผนการรักษาทางรังสีรักษา
4. รายงานผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยโดยรังสีแพทย์

