

## Cyclosporine eye drops

ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลผลการเลือกยา
Cyclosporine	Ophthalmic emulsion 0.05%, Sterile, preservative-free, eye drops in single-use containers	ไม่เลือก <i>เหตุผล</i> ในข้อบ่งใช้รักษาตาแห้งร่วมกับการอักเสบของพื้นผิวกระจกตา ยามีราคาสูง และในต่างประเทศ เช่น อังกฤษและออสเตรเลียไม่อนุมัติให้เบิกจ่าย ส่วนประเทศสก็อตแลนด์ไม่อนุมัติให้เบิกจ่าย และให้ใช้ยาอื่นในกรณีตาแห้ง
	Eye drop (hosp)	บัญชี <i>เงื่อนไข</i> รักษาตาแห้งร่วมกับการอักเสบของพื้นผิวกระจกตา <i>เหตุผล</i> ยามีประสิทธิผลในเพิ่มการผลิตน้ำตาในผู้ป่วยที่มีอาการตาอักเสบจาก keratoconjunctivitis sicca มีความปลอดภัย และสามารถผลิตได้เองในโรงพยาบาล

### ส่วนที่ 1 ข้อมูลโดยสรุป

Keratoconjunctivitis sicca หรือภาวะตาแห้ง เกิดจากการสร้างน้ำตาไม่เพียงพอ หรือการสร้างแผ่นฟิล์มน้ำตาผิดปกติ<sup>(1)</sup> การรักษาสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การปรับสภาพแวดล้อม การใช้ยาไม่ว่าจะให้เฉพาะที่หรือยากินหรือยาฉีด การผ่าตัด หรือวิธีอื่นๆ สำหรับ cyclosporine eye drop มีบทบาทในการรักษากรณีที่โรคมีความรุนแรงในระดับปานกลาง<sup>(2)</sup> ยามีประสิทธิภาพในการรักษา<sup>(3-5)</sup> ทำให้การผลิตน้ำตาเพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงสำคัญ ได้แก่ แสบร้อนลูกตา<sup>(5)</sup>

ในด้านราคาพบว่า หากใช้ยาที่มีจำหน่ายเป็นระยะเวลา 6 เดือน จะมีค่าใช้จ่ายประมาณ 7,750 บาท<sup>(2, 3, 6)</sup> ซึ่งสูงกว่าราคาขายที่ผลิตใช้เองในโรงพยาบาล 5-10 เท่า จากการสอบถามบางโรงพยาบาลพบทั้งโรงพยาบาลที่มีการเตรียมยาเอง และบางโรงพยาบาลไม่ได้เตรียมยาใช้เอง โดยทั่วไปโรงพยาบาลที่ไม่ได้เตรียมเองมีข้อกังวลในเรื่องวิธีการเตรียมยา ความเข้มข้นของยา และอายุการเก็บรักษา (ดูหัวข้อ 3.6)

คณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้พิจารณาข้อมูลแล้วเห็นว่า cyclosporine eye drop มีประโยชน์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยเพียงพอในการรักษาภาวะตาแห้ง ตามเงื่อนไขที่ข้างต้น นอกจากนี้ยังสามารถผลิตใช้ได้เองในโรงพยาบาล จึงมีมติคัดเลือกยาดังกล่าวไว้ในบัญชี และคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

### ส่วนที่ 2 แนวทางการจัดทำข้อมูล

การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณา cyclosporine eye drop สำหรับ keratoconjunctivitis sicca ได้เรียบเรียงข้อมูลตามหัวข้อ Health Technology Assessment core model โดยสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล เช่น medscape, micromedex, guidelines, British National Formulary, Lothian Joint Formulary, PBS Australia เป็นต้น

### ส่วนที่ 3 รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

#### 3.1 ปัญหาด้านสุขภาพและยาที่ใช้ในปัจจุบัน (Health problem and current use of technology)

keratoconjunctivitis sicca หรือ dry eye syndrome หรือ เยื่อตาขาวอักเสบจากภาวะตาแห้ง มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ โดยเกิดจากน้ำตาที่เคลือบเป็นฟิล์มบริเวณกระจกตาไม่เพียงพอ ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากผลิตน้ำตาไม่เพียงพอ หรือการสร้างเป็นแผ่นฟิล์มของน้ำตาผิดปกติ ส่งผลให้น้ำตาระเหยเร็วเกินไปหรือเกิดการฉีกขาดของแผ่นฟิล์มน้ำตาก่อนเวลาอันควร<sup>(1)</sup>

Keratitis sicca, or keratoconjunctivitis sicca (dry eye syndrome), is a relatively common condition, especially in older patients, that is characterized by inadequate tear film protection of the cornea because of either inadequate tear production or abnormal tear film constitution, which results in excessively fast evaporation or premature destruction of the tear film.

แนวทางการรักษา พบว่า American Academy of Ophthalmology 2011<sup>(2)</sup> แนะนำการรักษาโดยขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค วิธีการรักษามีทั้งการปรับสภาพแวดล้อม (เช่น ความชื้น ทิศทางลม) การใช้ยาเฉพาะที่ ยากิน หรือ ยาฉีด การผ่าตัด หรืออื่นๆ สำหรับ cyclosporine eye drop แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นรุกรานระดับปานกลาง (II, A)

#### 3.2 คุณลักษณะของยาที่เสนอ (Description and technical characteristics of the technology)

US-FDA ได้อนุมัติยา Cyclosporine ophthalmic formulation ในข้อบ่งชี้ Keratoconjunctivitis sicca, When associated ocular inflammation results in scanty tear production<sup>(7)</sup>

#### 3.3 ประสิทธิภาพ (Effectiveness)

cyclosporine ophthalmic formulation มีประสิทธิภาพเพิ่มการผลิตน้ำตาในผู้ป่วยที่มีอาการตาอักเสบจาก keratoconjunctivitis sicca<sup>(3-5)</sup> โดยพบว่า การใช้ topical cyclosporine 0.05% สามารถผลิตน้ำตาเพิ่มขึ้น 10 mm อย่างมีนัยสำคัญ (วัดจาก Schirmer wetting) เมื่อเทียบกับกรใช้น้ำยาทั่วไป<sup>(2)</sup> นอกจากนี้รายงานการศึกษาทั้งแบบ multicenter, randomized, controlled studies มากมายได้แสดงประสิทธิภาพของยา cyclosporine ophthalmic formulation ในผู้ป่วย 1,200 ราย ที่มีอาการ moderate to severe keratoconjunctivitis sicca เช่นกัน<sup>(5)</sup> ตารางที่ 1 การประเมินยาโดย Micromedex 2011<sup>(3)</sup>

Disease	FDA approval		Efficacy		Recommendation		Strength of Evidence	
	adult	children	adult	children	adult	children	adult	children
Keratoconjunctivitis sicca, When associated ocular inflammation results in scanty tear production	yes ophthalmic formulation only	yes age 16 y and older; ophthalmic formulation only	Effective	-	IIa	-	B	-

MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา ; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT

### 3.4 ความปลอดภัย (Safety)

จากรายงานการศึกษา พบว่าอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา cyclosporine ophthalmic formulation ได้แก่ ocular burning (17%) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ conjunctival hyperemia, discharge, epiphora, ocular pain, foreign body sensation, pruritus, stinging และ visual disturbance (1-5%)<sup>(5)</sup>

### 3.5 ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (Costs and economic evaluation)

#### 3.5.1 ค่าใช้จ่ายในการรักษา keratoconjunctivitis sicca

ตารางที่ 2 คำนวณค่าใช้จ่ายการใช้ cyclosporine eye drop ใน keratoconjunctivitis sicca<sup>(2, 3, 6)</sup>

ชื่อยา	รูปแบบ	ปริมาณการผลิต/นำเข้า ปี 2553 (tubes)	ราคาเฉลี่ย สธ. ปี 2554 (บาท/กล่อง)	จำหน่ายในประเทศไทย	Dose Regimen <sup>(3)</sup>	Duration <sup>(2)</sup>	Cost treatment (บาท)
cyclosporine	Ophthalmic emulsion 0.05% (0.4 ml/tube บรรจุ 30 tube)	572,040	1,291.15	Yes (Original)	one drop (0.05%) into the affected eye(s) twice daily	6 months	7,746.90

ตารางที่ 3 ราคาจากข้อมูลการผลิตจากโรงพยาบาล 3 แห่ง

โรงพยาบาล	ความแรง	ปริมาณผลิต ปี 2554	ราคา(บาท)/ขวด
ศิริราช	0.5%, 5 ml	100 ขวด/เดือน	108
จุฬาลงกรณ์ฯ	2%, 5 ml	1,269 ขวด/ปี	318
รามธิบดี	1%, 5ml	รวมเดือน กย.-พย. 2554 จำนวน 41 ขวด	204
	2%, 5 ml	รวมเดือน กย.-พย. 2554 จำนวน 10 ขวด	395

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบราคายาที่ขนาดบรรจุใกล้เคียงกัน

รายการยา	รูปแบบ/ความแรง	ราคาเฉลี่ย สธ. ปี 2554	ราคา hosp.
cyclosporine	Ophthalmic emulsion 0.05% (0.4 ml/tube บรรจุ 30 tube )	12 ml = 1,291.15 บาท	-
	Eye drop 0.5%, 5 ml	-	15 ml = 324 บาท
	Eye drop 1%, 5ml	-	15 ml = 612 บาท
	Eye drop 2%, 5 ml	-	15 ml = 954-1,185 บาท

### 3.5.2 บัญชียาและการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ตารางที่ 5 ข้อมูลในต่างประเทศเรื่องอนุมัติให้เบิกจ่าย cyclosporine ในต่างประเทศ

ประเทศ	การเบิกจ่ายยา cyclosporine ophthalmic formulation
อังกฤษ <sup>(8)</sup>	ไม่อนุมัติการเบิกจ่าย โดยไม่ระบุเหตุผลและไม่ระบุยาที่ใช้ทดแทน
ออสเตรเลีย <sup>(9)</sup>	
สก๊อตแลนด์ <sup>(10)</sup>	ไม่อนุมัติการเบิกจ่าย cyclosporine eye drop แต่มีการใช้ยาอื่นในข้อบ่งชี้ tear deficiency ดังนี้ <i>Eye drops:</i> First Choice: hypromellose 0.3% Second Choice: polyvinyl alcohol (Liquifilm Tears <sup>®</sup> ) or carbomers <i>Eye ointment:</i> Lacri-Lube <sup>®</sup>

หมายเหตุ บัญชียาของสก๊อตแลนด์ ระบุดังนี้

Lothian Joint Formulary 2011<sup>(10)</sup>

11.8 Tear deficiency and diagnostic stains

11.8.1 Preparations for tear deficiency

*Eye drops:*

First Choice: hypromellose 0.3%

Second Choice: polyvinyl alcohol (Liquifilm Tears<sup>®</sup>) or carbomers

*Eye ointment:*

Lacri-Lube<sup>®</sup>

### 3.6 มุมมองขององค์กรที่เกี่ยวข้อง (organizational aspects)

ฝ่ายเลขานุการได้ทำหนังสือที่ สธ 1009.2.4/144 ลงวันที่ 20 มกราคม 2555 เรื่อง ขอความอนุเคราะห์ข้อมูล ถึง โรงพยาบาลต่างๆ ทั้งโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลต่างๆ ไปเป็นจำนวน 13 แห่ง โดยโรงพยาบาลตอบกลับจำนวน 8 แห่ง ซึ่งรวบรวมข้อมูลและสรุปผล ดังนี้

ตารางที่ 6 การตรวจสอบความเป็นไปได้ในการผลิต cyclosporine eye drop (hosp) ในโรงพยาบาล

โรงพยาบาล	การผลิตใช้เองในรพ.	ราคาขายและปริมาณการใช้/ปี 2554	การสั่งซื้อจากภาคเอกชน	ปริมาณการสั่งซื้อ/ปี	หมายเหตุ
โรงพยาบาลบุรีรัมย์	X	-	/	12 กล่อง	หากรพ.ต้องเตรียมไว้ใช้เอง คงไม่คุ้มเนื่องจากมีปริมาณการใช้น้อย และไม่มี raw material ในการเตรียม
โรงพยาบาลพระนั่ง	X	-	X	-	-

โรงพยาบาล	การผลิตใช้เองในรพ.	ราคาขายและปริมาณการใช้/ปี 2554	การสั่งซื้อจากภาคเอกชน	ปริมาณการสั่งซื้อ/ปี	หมายเหตุ
เกล้า					
โรงพยาบาลสงขลา นครินทร์	/	Cyclosporine 1%, 5 ml จำนวน 157 ขวด ราคา 288 บาท Cyclosporine 2%, 5 ml จำนวน 138 ขวด ราคา 447 บาท	/	327 กล่อง	-
โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา	X	-	X	-	มีการเสนอให้รพ.เตรียมยาให้ เช่นการ แต่ยังไม่มีการใช้ หากให้รพ.เตรียมยาให้ รูปแบบยาน่าจะไม่ได้ทำ รูปแบบภาคเอกชนที่เป็น monodose
โรงพยาบาลสระบุรี	X	-	X	-	-
โรงพยาบาลสมุทรสาคร	X	-	X	-	-
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ	/	Cyclosporine 2%, 5 ml จำนวน 1,269 ขวด ราคา 318 บาท/ขวด	/	2150 กล่อง	
โรงพยาบาลศิริราช	/	Cyclosporine 0.5%, 5 ml จำนวน 1200 ขวด ราคา 108 บาท/ขวด	/	-	-

คณะทำงานประสานผลฯ เห็นควรให้ขอความอนุเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมจากโรงพยาบาลต่างๆ ซึ่งมีการใช้ยาดังกล่าว ตามหนังสือเรื่องขอความอนุเคราะห์ข้อมูลยา cyclosporine รูปแบบ eye drop (hosp) ตามหนังสือที่ สธ 1009.2.4/ว473 ลงวันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2555 เพื่อประกอบการพิจารณาของคณะทำงานประสานผลฯ ใน ประเด็น เหล่านี้ คือ

- 1) Cyclosporine eye drop (hosp) สามารถใช้ในข้อบ่งใช้รักษาตาแห่งร่วมกับการอักเสบของพื้นผิวกระจกตา ได้หรือไม่ พร้อมเหตุผล
  - 2) หากมีการผลิต Cyclosporine eye drop สูตรตำรับของโรงพยาบาล ขอความอนุเคราะห์ข้อมูลสูตรเภสัชตำรับเพิ่มเติม เพื่อนำไปพิจารณาปรับปรุงเป็นรายการเภสัชตำรับโรงพยาบาลต่อไป
- หมายเหตุ จากการสำรวจข้อมูลเบื้องต้น พบว่า Cyclosporine eye drop ที่มีผลผลิตใช้ในโรงพยาบาลมีความเข้มข้น 0.5%, 1% และ 2%

ฝ่ายเลขานุการฯ รวบรวมข้อมูลจากโรงพยาบาลต่างๆ โดยเมื่อครบกำหนดเวลาแล้ว โรงพยาบาลจัดส่งข้อมูล มาจำนวน 4 แห่ง จากทั้งสิ้น 13 แห่ง ดังนี้

ตารางที่ 7 ประสิทธิภาพการผลิตและการใช้ cyclosporine eye drops ในโรงพยาบาล

โรงพยาบาล	คำตอบข้อ 1	คำตอบข้อ 2
เมตตาประชา รักษ์ (วัดไร่ขิง)	ไม่มีข้อมูลและประสิทธิภาพในการใช้ยาในรูปแบบเกสซ์ตาบโรงพยาบาล โดยมีแต่เฉพาะรูปแบบ eye drop 0.05%	โรงพยาบาลไม่ได้ผลิต ยาใช้เองใน โรงพยาบาล
รามาริบัติ	ไม่สามารถนำมาใช้ได้เนื่องจาก 1. ขนาดเปอร์เซ็นต์สูงเกินไป การใช้ยาที่มีเปอร์เซ็นต์สูงเกินไปจะทำให้เกิดการระคายเคืองและแสบตาได้ 2. สูตรตำรับยาและส่วนผสมบางส่วนต่างกัน 3. เป็น multidose หากใช้ไม่ถูกต้องอาจเกิดผลข้างเคียงได้	-
สงฆานครินทร์	ไม่สามารถรักษาได้ เนื่องจาก 1. ไม่มี study ศึกษาผลของการใช้ Restasis 0.05% เทียบกับ 1,2% ที่ผลิตเอง 2. Concentration สูงจะทำให้ผู้ป่วยแสบตามาก (poor compliance) 3. มีอายุการใช้ยาที่ผสมเอง 15 วัน-1 เดือน ทำให้ผู้ป่วยต้องมาโรงพยาบาลบ่อยมาก 4. ความเข้มข้น 0.05% มีขบวนการผลิตพิเศษที่ช่วยให้ยา concentrate ต่ำ เข้าไปใน cornea ได้ดีและลดอาการแสบตา	เอกสารแนบ 5.2 A
ราชวิถี	ใช้ได้โดยโรงพยาบาลราชวิถีมีการผลิต Cyclosporine eye drop ใช้เองในโรงพยาบาล 1. ความแรง มี 2 ขนาดความแรง คือความแรง 1% Cyclosporine eye drop ขนาด 5 ml ราคาขาย 200 บาทและความแรง 2% Cyclosporine eye drop ขนาด 5 ml ราคาขาย 400 บาท 2. ผลข้างเคียงที่พบจากการสอบถามผู้ป่วย คือ แสบตา ปวดตา ตามผลข้างเคียงของยา ผู้ป่วยแจ้งว่าทนได้ และทราบจากแพทย์แล้วว่าจะมีอาการดังกล่าว นอกจากนี้ไม่พบอาการเห็นไม่ชัด	

---

## References:

1. Foster CS, Yuksel E, Anzaar F, Ekong AS. Dry eye syndrome [online]. New York, NY: WebMD LL; 2012 [updated 2012; cited 2013 Jan 21]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1210417-overview#a0101>.
2. Feder RS, Dunn SP, Jones MR, Mah FS, Olsakovsky LA, Talley-Rostov AR, et al. Dry eye syndrome. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011.
3. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 150 expires 12/2011).
4. Clinical Pharmacology (version 3.09) [database on CD-ROM]. Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2011.
5. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Mendham NA, Welsh J, Olin H., et al. AHFS drug information [online]. London: The Pharmaceutical Press; 2011 [updated 2011; cited 2011 Nov 20]; Available from.
6. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาขายและเวชภัณฑ์ [online]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2011 [updated 2011; cited 2011]; Available from: [http://dmsic.moph.go.th/price/price1\\_1.php?method=drug](http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug).
7. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 154 expires 12/2012).
8. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 62 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Nov 20]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
9. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Nov 2011.
10. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 4: Central nervous system. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.