

6.5.1 Hypothalamic and anterior pituitary hormones

(เฉพาะ growth hormone)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลการคัดเลือกยา
1	Somatotropin (Growth hormone)	Powder for inj	ชะลอการพิจารณา <i>เหตุผล</i> เห็นควรเสนอคณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์ สาธารณสุขฯ จัดทำข้อมูลด้านความคุ้มค่าของการใช้ growth hormone ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น growth hormone deficiency เนื่องด้วย การให้ growth hormone เป็นการรักษาเพื่อมุ่งเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้น จึงสมควรมีข้อมูลต้นทุนอรรถประโยชน์ในประเด็นดังกล่าวที่ชัดเจนก่อนการพิจารณาตัดสิน

1. ข้อมูลโดยสรุป

การขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตในเด็ก (growth hormone deficiency: GHD) เป็นผลให้ผู้ป่วยเด็กมีความสูงต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของประชากร ระบบเมแทบอลิซึมในร่างกายผิดปกติ⁽¹⁾ รวมถึงอาจส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต⁽²⁻¹⁰⁾ และการดำรงชีวิตในสังคม (เช่น การสมัครเข้าทำงาน การเป็นตัวแทนนักกีฬา) การรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนเจริญเติบโต (growth hormone: GH) ทดแทนให้เร็วที่สุดก่อนเข้าสู่ช่วงวัยรุ่น จะช่วยให้มีความสูงใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ยของประชากรปกติได้^(11, 12)

แม้ผู้ป่วย GHD สามารถพบได้น้อย⁽¹³⁻¹⁸⁾ แต่การรักษาด้วย GH ก็มีค่าใช้จ่ายสูง ต่อรายประมาณปีละ 4 แสน และอาจมีผลกระทบต่อทางงบประมาณปีละ 300 ล้านบาท (ดูหัวข้อ 3.4) คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักพิจารณาแล้วเห็นว่ายานี้ถูกเสนอไว้ในบัญชี ๑(2) อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยเด็ก GHD แต่มีค่าใช้จ่ายสูง จำเป็นต้องพิจารณาข้อมูลต้นทุนอรรถประโยชน์ที่ชัดเจนก่อนพิจารณาตัดสิน จึงชะลอการพิจารณาพร้อมทั้งเสนอคณะทำงานเศรษฐศาสตร์เพื่อจัดทำข้อมูลด้านความคุ้มค่าเพื่อเป็นข้อมูลสำหรับพิจารณาต่อไป

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ข้อมูลวิชาการต่อไปนี้จะจัดทำโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคต่อมไร้ท่อและสูติศาสตร์รีเวชวิทยา ประกอบไปด้วยข้อมูลเรื่องโรค growth hormone deficiency และประโยชน์ของ growth hormone ทั้งนี้ ฝ่ายเลขานุการฯ ได้ทำการคำนวณผลกระทบทางงบประมาณในเบื้องต้นเพิ่มเติม

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. จำนวนเด็กที่ขาดฮอร์โมนเจริญเติบโต

จำนวนเด็กที่ขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตพบได้ไม่บ่อยมาก โดยอุบัติการณ์ในต่างประเทศพบตั้งแต่ 1:30,000 ถึง 1:40,000 ในประชากรที่มีอายุต่ำกว่า 15 ปี ซึ่งขึ้นอยู่กับพื้นที่ที่สำรวจหรือวิธีการสำรวจ ในประเทศไทยจากการสำรวจในช่วง พ.ศ.2535-2539 เป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่ามีเด็กจำนวน 841 ราย ที่ขาดฮอร์โมนเจริญเติบโต⁽¹³⁾ พบเฉลี่ยปีละ

ประมาณ 168 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 1.99 รายต่อแสนประชากรที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี หรือคิดเป็น 0.278 รายต่อแสนประชากรในทุกกลุ่มอายุ (คำนวณจากจำนวนประชากรทั้งหมดในปี 2539 จำนวน 60.11 ล้านคน และประชากรเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 15 ปี จำนวน 14.01 ล้านคน) ซึ่งจากตัวเลขการสำรวจของประเทศไทยในปี พ.ศ.2535-2539 จะเห็นว่าอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับของต่างประเทศมาก คือประมาณ 1:50,251 ในประชากรที่มีอายุต่ำกว่า 15 ปี โดยจำนวนเด็กไทยที่มีอายุ < 15 ปี ประมาณ 14 ล้าน คน)

1) โรคขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตชนิดที่เป็นแต่กำเนิด (congenital GH deficiency)

พบ incidence 1: 20,000 ถึง 1: 50,000^(14, 15) ประมาณการเด็กไทยที่เป็น classic GH deficiency ประมาณ 300 -700 คน / ปี หรือ คิดที่ตัวเลขกลางๆประมาณ 500 คน/ ปี

2) Acquired GH deficiency

ส่วนใหญ่เป็นตามหลังการผ่าตัด brain tumor โดย Incidence brain tumor ในเด็ก 4 / 100,000 คน⁽¹⁶⁾ ประมาณในเด็กไทยที่เป็น brain tumor มี 560 คน/ ปี และประมาณร้อยละ 30-60 ที่มี GH deficiency ตามหลังการรักษา brain tumor^(17, 18) เพราะฉะนั้นจะพบผู้ป่วย Acquired GH deficiency ตามหลังการรักษา brain tumor ประมาณ 170 - 340 คน/ปี

3.2. การรักษาเด็กที่ขาดฮอร์โมนเจริญเติบโต

ในปัจจุบันมีวิธีเดียว คือ การให้ฮอร์โมนทดแทนโดยการฉีดยา GH ทุกวัน โดยให้การรักษาเร็วที่สุดเมื่อให้การวินิจฉัย และควรให้การรักษาตั้งแต่ในวัยเด็กก่อนที่เด็กจะเริ่มเข้าสู่วัยรุ่น การรักษาจะได้ผลดีที่สุด

สรุป [ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการใช้ Human growth hormone \(hGH\) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการเจริญเติบโตในเด็กและวัยรุ่น 2554](#)⁽¹⁹⁾ (คลิกที่ link เพื่ออ่าน)

Growth Hormone Therapy and height ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะมีความสูงประมาณ 134-146 เซนติเมตรในเด็กชาย และ 128-134 เซนติเมตร ในเด็กหญิง การรักษาด้วย GH ผลเป็นที่ยอมรับว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยเด็กมีความสูงมากกว่ารายที่ไม่ได้รับการรักษา โดยสามารถทำให้ความสูงเดิมที่อยู่ต่ำและน้อยกว่าเส้นล่างสุดของความสูงปกติขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ของความสูงปกติได้ และเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่จะมีความสูงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา ประมาณ 10-20 cm (1.6 ถึง 3.2 SD, 1 SD = 5-6 cm) ในหลายการศึกษาทั้งในเด็กที่เป็นโรคขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตอย่างเฉียบพลันหรือขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตร่วมกับการขาดฮอร์โมนอื่นๆ จากต่อมใต้สมอง

- รายงานการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก Isolated growth hormone deficiency ที่ขาดฮอร์โมนรุนแรง (max GH < 5 µg/L) จำนวน 2129 ราย อายุเฉลี่ย 6.44 ปี ก่อนการรักษา มี height SDS เท่ากับ -3.61 SDS และความสูงเพิ่มขึ้น 5 เซนติเมตรต่อปี หลังได้รับการรักษา 1 ปี ผู้ป่วยมีความสูงเพิ่มขึ้น 10.39 เซนติเมตรต่อปี หลังได้รับการรักษา 2 ปี ผู้ป่วยมีความสูงเพิ่มขึ้น 7.82 เซนติเมตรต่อปี⁽¹¹⁾
- รายงานการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก Isolated growth hormone deficiency จำนวน 747 ราย โดยให้การรักษาอย่างน้อย 4 ปี ก่อนการรักษาผู้ป่วยมี height SDS เท่ากับ - 2.4 ถึง -2.9 SD ในเพศชาย และ

เท่ากับ -2.6 ถึง -3.3 SD ในเพศหญิง หลังการรักษาผู้ป่วยมี height SDS เท่ากับ - 0.8 ถึง -1.6 SD ในเพศชาย และเท่ากับ - 1.0 ถึง -2.1 SD ในเพศหญิง⁽¹²⁾

Growth Hormone Therapy and metabolism and body composition เนื่องจากในผู้ป่วยที่ขาดฮอร์โมนการเจริญเติบโตมี total cholesterol and LDL cholesterol สูงขึ้น รวมทั้งมี lean body mass และ bone mineral density ลดลง มี peripheral insulin resistance และ fibrinolytic activity ลดลง ปัจจัยดังกล่าวส่งเสริมเส้นเลือดแข็งตัวทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูงจากโรคหัวใจ

- การศึกษาในผู้ป่วย growth hormone deficiency จำนวน 30 ราย อายุระหว่าง 6 -11.5 ปี เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยศึกษา BMI, lipid profile, fasting blood glucose, insulin levels, ก่อนการรักษาและหลังการรักษาด้วย GH 2 ปี พบระดับ total cholesterol ลดลงชัดเจน ($p < 0.007$) รวมทั้ง Atherogenic index (total cholesterol/ HDL) ($p 0.0001$)⁽¹¹⁾

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวยังส่งผลมาถึงในวัยผู้ใหญ่เมื่อหยุดการรักษาด้วย GH ด้วยซึ่งทำให้เพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิด cardiovascular complication ตามมา

นอกจากนั้นเด็กเล็กที่เป็นโรคขาดฮอร์โมนเจริญเติบโตมีโอกาสที่จะมีปัญหา hypoglycemia และ convulsion จาก hypoglycemia ด้วย

Growth Hormone Therapy and Quality of life การศึกษาเกี่ยวกับ QoL ในเด็กขาด GH มีไม่มากและมีทั้งข้อสนับสนุนและไม่สนับสนุน⁽²⁾

สนับสนุน

- GHD children มี slight deficit ด้าน academic achievement, alertness, mood an stability และ มีโอกาสเกิด behavior disturbance โดยเฉพาะ school phobia เพิ่มขึ้น^(3, 4) และการให้ GH สามารถแก้ไข behavioral and mood disturbance⁽⁵⁾
- มีรายงานพบเด็ก GHD มีปัญหาด้าน spelling และ arithmetic ทั้งๆที่ normal IQ และ มาจาก upper socioeconomic status^(4, 6)
- เด็กที่ขาด GH มักจะมี delayed puberty ร่วมด้วย การรักษาด้วย GH ช่วยทำให้ puberty มาเร็วขึ้น ทำให้ปัญหาเรื่องของ persistent sexual immaturity ดีขึ้น⁽⁷⁾
- การศึกษา QoL จากการ discontinue GH for 1 yr ใน young adult with childhood onset GHD พบว่า QoL ลดลงในระยะเวลา 1 ปี ของการหยุดการรักษา และกลับมาดีขึ้นหลัง restart GH⁽⁸⁾

ไม่สนับสนุน

- จาก clinical practice เชื่อว่าเด็กที่ขาด GH มี QoL ไม่ดี แต่มีการศึกษาที่แย้งว่า เด็กดังกล่าวไม่มีผลกับ QoL⁽⁹⁾
- เด็ก short stature ไม่มีผลกระทบต่อ physical ability, self-esteem, school achievement, leisure activities, well-being⁽¹⁰⁾

3.3. การประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ สาขาโรคต่อมไร้ท่อฯ

ครั้งที่ 1/55 วันที่ 27 มกราคม 2555

ข้ออภิปราย

1. ประเด็น เรื่องการเข้าถึงยา ประชาชนจะสามารถเข้าถึงยาได้ทั้งหมดหรือไม่ โดยเฉพาะ รพ ชุมชน ทั้งนี้ อาจจะต้องมีวิธีการที่เหมาะสม
2. จำนวนกุมารแพทย์ ที่สั่งใช้ยา จำนวนเท่าไร
3. การใช้อียาดังกล่าว เป็นเพียง เรื่องความสวยงาม หรือไม่ เนื่องจากการใช้ยาดังกล่าว ใช้ในเด็กที่มีส่วนสูงน้อยกว่าปกติ
4. ประโยชน์ที่ได้จากการเพิ่มความสูงจาก GH ได้แก่ เพิ่มโอกาสในการดำรงชีวิตในสังคมตลอดชีวิต เช่น การเข้าทำงาน การเรียน การคัดเลือกนักกีฬา เป็นต้น
5. การเลือกให้เฉพาะ isolated GH deficiency แต่ไม่เลือกใช้ใน Turner syndrome เนื่องจากกรณีอื่นๆ มีส่วนสูงมากกว่ากรณีแรก และได้ผลในการเพิ่มความสูงน้อยกว่ากรณีแรก
6. กรณีเลือกให้อยู่ในบัญชี เห็นควรให้อยู่ในบัญชี ๑๒ เนื่องจากเป็นไปตามเกณฑ์ ได้แก่ มีผู้จำหน่ายน้อย ราย ต้องใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ มีค่าใช้จ่ายสูงมาก
7. ค่าใช้จ่ายรวมในผู้ป่วยทั้งหมด ต่อปี (รวมผู้ป่วยเก่าและผู้ป่วยใหม่) ...

มติ

รับไว้ในบัญชี ๑๒ ข้อบ่งชี้ สำหรับ growth hormone deficiency ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี

เหตุผล

- GH มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความสูงสุดท้าย (final height) จากค่าเฉลี่ย 120 - 130 cm เป็นความสูงในระดับ low normal adult height (150 - 160 cm)
- ไม่ใช่ในกรณีตัวเตี้ยจากสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ได้เกิดจากการขาด GH เช่น Turner syndrome, Familial short stature เนื่องจาก ประสิทธิภาพในการเพิ่มความสูงนั้นเพิ่มจากค่าเฉลี่ย 140 cm ไปเป็น 145 - 150 cm ซึ่งไม่ถึง normal adult height
- ประโยชน์ที่ได้จากการเพิ่มความสูงจาก GH ทำให้เพิ่มคุณภาพชีวิต และเพิ่มโอกาสดำรงชีวิตในสังคมตลอดชีวิต เช่น การเข้าทำงาน การเรียน การคัดเลือกนักกีฬา เป็นต้น
- เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ GH deficiency กำหนดตาม ข้อแนะนำของชมรมต่อมไร้ท่อในเด็กและวัยรุ่น ซึ่งได้กำหนดเกณฑ์ทางด้านคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัย
- คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา คือ กุมารแพทย์ต่อมไร้ท่อฯ

3.4. การคำนวณผลกระทบบางประการ

๘ ข้อมูลขนาดยาจาก MicroMedex 2012⁽²⁰⁾ เฉลี่ย 0.03 mg/kg/day พิจารณาให้ทุกวัน

- ◆ 1.4 Pediatric Dosage

- 1.4.1 Normal Dosage
 - A) Somatropin, E-Coli Derived

1) Subcutaneous route

b) Growth hormone deficiency

- e) Norditropin(R)

1) Norditropin(R) 0.024 to 0.034 milligrams/kilogram/day 6 to 7 times a week is administered subcutaneously for the long-term treatment of children who have growth hormone deficiency (Prod Info NORDITROPIN(R) Cartridges subcutaneous injection, 2008).

๘ ข้อมูลราคาจาก DMSIC Jan – Mar 201: SOMATROPIN VIAL 5 MG (1.5 ML) average 6,286.25 ฿

๘ คำนวณน้ำหนักผู้ป่วย ประมาณ 30 kg

๘ คำนวณค่าใช้จ่ายต่อราย

$$= ((0.03\text{mg/kg/day} * 30\text{kg}) / 5\text{mg}) * 365\text{day/year} * 6,286.25\text{฿}/5\text{mg} = 413,000 \text{ บาท}$$

๘ คำนวณค่าใช้จ่าย 500 congenital GHD + 250 acquired GHD

$$= 413,000 * 750 = 309,750,000 \text{ บาทต่อปี}$$

References:

1. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, et al. Improvement of cardiac performance and cardiovascular risk factors in children with GH deficiency after two years of GH replacement therapy: an observational, open, prospective, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1288-95.
2. Hull KL, Harvey S. Growth hormone therapy and Quality of Life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol.* 2003;179:311-33.
3. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Nicholas LM, Silva SG, Tancer ME, et al. Links between Growth Hormone Deficiency, Adaptation and Social Phobia. *Horm Res.* 1996;45(30-33).
4. Stabler B, Clopper RR, Siegel PT, Stoppani C, Compton PG, Underwood LE. Academic achievement and psychological adjustment in short children. *The National Cooperative Growth Study. J Dev Behav Pediatr.* 1994;15(1):1-6.
5. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR, Stoppani CE, Compton PG, Underwood LE. Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *J Pediatr.* 1998;133(3):366-73.
6. Sartorio A, Conti A, Molinari E, Riva G, Morabito F, Faglia G. Growth, growth hormone and cognitive functions. *Horm Res.* 1996;45:23-9.
7. Bareille P, Frazer F, Stanhope R. GH replacement in children: what is the optimum dosing schedule? In: Monson JP, editor. *Growth Hormone Therapy.* London: Blackwell Science; 1999. p. 3-18.
8. Stouthart PJ, Deijen JB, Roffel M, Delemarre-van de Waal HA. Quality of life of growth hormone (GH) deficient young adults during discontinuation and restart of GH therapy. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(5):612-26.
9. Pipel D, Leiberman E, Zadik Z, Karel C. Effect of growth hormone treatment on quality of life of short stature children. *Horm Res.* 1995;44:1-5.

10. Erling A, Wiklund I, Albertsson-Wikland K. The well-being of short-statured children. *Qual Life Res.* 1995;4:422-3.
11. Ranke MB, Lindberg A, KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1229-37.
12. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2047-54.
13. Angsusingha K, Watcharasindhu S, Likitmaskul S, Tuchinda C. Growth hormone therapy update in Thailand. *Horm Research.* 1998;49(Suppl 1):15-20.
14. Parkin JM. Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child.* 1974;49:904-5.
15. Stockholm K, Gravholt CH, Laursen T, Jørgensen JO, Laurberg P, Andersen M, et al. Incidence of GH deficiency - a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):61-71.
16. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol.* 2012;14(suppl 5):v1-v49.
17. Schneider HJ, Rovere S, Corneli G, Croce CG, Gasco V, Rudà R, et al. Endocrine dysfunction in patients operated on for non-pituitary intracranial tumors. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):559-66.
18. Kittayalaksakun S, Suttipong W, Srivuthana S. Children with clinical central diabetes insipidus at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(Suppl 4):S17-22.
19. คณะกรรมการชมรมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับการใช้ Human growth hormone (hGH) ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการเจริญเติบโตในเด็กและวัยรุ่น. กรุงเทพฯ: ชมรมต่อมไร้ท่อเด็กและวัยรุ่นแห่งประเทศไทย; 2554.
20. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 151 expires 3/2012).