

## 6.6 Drugs affecting bone metabolism

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Disodium pamidronate	Sterile powdr, sterile sol	<p>บัญชี เงื่อนไข</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ใช้สำหรับภาวะ hypercalcemia ที่เกิดจากโรคมะเร็ง</li> <li>ใช้สำหรับป้องกันโรคแทรกซ้อนทางกระดูกซึ่งมี osteolytic lesion จากภาพรังสี (plain X-ray หรือ CT-scan) และเกิดจากโรคมะเร็งดังต่อไปนี้ <ol style="list-style-type: none"> <li>multiple myeloma โดยให้ pamidronate ไม่เกิน 2 ปี</li> <li>โรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยให้ pamidronate ไม่เกิน 1 ปี</li> </ol> </li> <li>ใช้สำหรับ severe osteogenesis imperfecta ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก</li> </ol> <p>หมายเหตุ ทั้งสองกรณี</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ให้หยุดยาหลังจากมีการลุกลามของโรคมามากขึ้น</li> <li>- ขนาดยาที่ใช้ 60 – 90 mg ทุก 3 – 4 สัปดาห์</li> </ul> <p>3) ใช้สำหรับ severe osteogenesis imperfecta ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก</p> <p>เพิ่มเงื่อนไข severe osteogenesis imperfect เหตุผล ยาที่ใช้รักษาไม่มียาอื่นเป็น palliative treatment โดยที่ข้อมูลประกอบการพิจารณาอยู่ใน level B ตาม Micromedex และมีหลักฐานใน textbook นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยในประเทศไทย ต่อปีมีแค่ ประมาณ 100 ราย คิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ 5.5 ล้านบาท/ปี ซึ่งที่ประชุมได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมว่า 20 ปี ที่รพ.รามาฯ มีจำนวนผู้ป่วย 30 คน ที่ใช้เฉพาะกระดูกหัก ประมาณ 20 คน</p>

### 1. ข้อมูลโดยสรุป

Osteogenesis imperfecta หรือโรคกระดูกเปราะพันธุกรรม เป็นโรคในเด็กที่พบน้อยโดยมีอัตราอุบัติการณ์ 1:20,000 คนต่อปี ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการอะไรเลย หรือเกิดกระดูกพรุนก่อนกำหนด หรือรุนแรงที่สุดโดยเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์มารดา<sup>(1)</sup> ตัวเลือกในการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม bisphosphonate ซึ่งในบัญชียาหลักแห่งชาติมียา pamidronate ใช้<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตาม หลักฐานการวิจัยยังมีความขัดแย้งกันว่ายานี้ช่วยลดการเกิดกระดูกหักหรือไม่<sup>(3-5)(6)(7)</sup> จึงควรใช้เฉพาะผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์เหนือกว่าความเสี่ยงเท่านั้น อาการไม่พึงประสงค์ เช่น กลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ มักเกิดขึ้นแค่ในครั้งแรก ผนังลูกตาชั้นกลางอักเสบ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น กลุ่มอาการหายใจอึดอัดในทารก เป็นต้น<sup>(2, 5, 8, 9)</sup> เนื่องจากผู้ป่วย osteogenesis imperfecta มีจำนวนน้อยราย และเป็นผู้ป่วยเด็กจึงใช้ปริมาณยาน้อย การคำนวณผลกระทบทางงบประมาณในเบื้องต้นจากอัตราอุบัติการณ์ในแต่ละปี โดยใช้ค่ายาชื่อสามัญและสมมติให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาทุกราย จะมีผลกระทบทางงบประมาณ 1 ล้านบาทต่อปี และภายใน 10 ปี จะมีผลกระทบทางงบประมาณสะสมที่ 10 ล้านบาทต่อปี (ดู ตารางที่ 2)

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้พิจารณาข้อมูลแล้วเห็นว่า pamidronate สามารถใช้บรรเทาอาการของโรค osteogenesis imperfecta โดยผลกระทบทางประมาณที่เกิดขึ้นสามารถยอมรับได้ จึงมีมติเพิ่มเงื่อนไข pamidronate ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

## 2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ฝ่ายเลขานุการฯ ได้รวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ osteogenesis imperfecta กับการใช้ยา pamidronate จากฐานข้อมูลต่างประเทศ เช่น Micromedex, Clinical pharmacology, AHFS drug information, BNF57, Martindale, องค์การอนามัยโลก, Lothian Joint Formulary, PBS Australia, Pubmed, BMJ clinical evidence, NHS evidence, Cochrane library

## 3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

### 3.1 ข้อมูลทั่วไปของโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ (Osteogenesis Imperfecta)<sup>(1, 2)</sup>

Beary, et al., 2009<sup>(1)</sup> โรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ (Osteogenesis Imperfect: OI) เป็นโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้เนื้อเยื่อเกี่ยวพันผิดปกติได้หลายแบบ โดยทั่วไปเรียกว่า “โรคกระดูกเปราะ” (brittle bone disease) เป็นโรคที่ผู้ป่วยทุกข์ทรมานเนื่องจากกระดูกหักหลายแห่งโดยบาดเจ็บเล็กน้อยหรือไม่บาดเจ็บเลย ซึ่งทารกที่อาการรุนแรงที่สุดตายตั้งแต่อยู่ในครรภ์ ส่วนกรณีที่อาการไม่รุนแรงมีทั้งภาวะกระดูกพรุนก่อนกำหนด หรือสูญเสียมวลกระดูกอย่างรุนแรงหลังจากหมดประจำเดือน อัตราอุบัติการณ์ในเด็กอยู่ที่ 1 คนต่ออัตราเกิด 20,000 คน

Beary, et al., 2009<sup>(2)</sup> ในการรักษาด้วย bisphosphonate แม้ว่ายาในกลุ่มนี้ยังไม่ยาใดได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ OI แต่ก็มีการใช้ใน OI อย่างกว้างขวาง (ยกเว้น type IV OI ซึ่งมีเพียง defective mineralization เท่านั้น)

การใช้ bisphosphonate ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น OI ซึ่งมีความรุนแรงของโรคปานกลางถึงรุนแรง มีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นแสดงให้เห็นว่ายาเพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูก ลดการเกิดกระดูกหัก และทำให้การทำงานของอวัยวะดี การเคลื่อนไหว การเคลื่อนไหวที่ขึ้น รวมทั้งลดความปวดโดยไม่มีผลต่อการสมานกระดูกหรืออัตราการเจริญเติบโตแม้ว่าใช้ในเด็กเล็ก อย่างไรก็ตาม ประโยชน์สูงสุดของการรักษาจะเริ่มเห็นเมื่อใช้ยาไป 2 – 4 ปี แต่ถึงกระนั้น ความปลอดภัยของการใช้ pamidronate ในระยะยาวยังไม่เป็นที่แน่ชัด จึงควรสงวนไว้เฉพาะผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์เหนือความเสี่ยงเท่านั้น (เช่น ผู้ป่วยที่มีกระดูกส่วนยาวผิดปกติ กระดูกสันหลังบิบบหัก และกลุ่มที่มีกระดูกแตกหักอย่างน้อยปีละ 3 แห่ง) อาการไม่พึงประสงค์ของ pamidronate ได้แก่

- กลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (มีไข้ ปวดเมื่อย ไม่สบาย มีผื่น อาเจียน) หลังจากหยดยาครั้งแรก ซึ่งพบว่าการให้ยาครั้งต่อๆ มามากไม่มีอาการดังกล่าว
- น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของปอด
- ผื่นลูกตาชั้นกลางอักเสบ
- หายใจอึดอัด ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 2 ปี

ขณะนี้ไม่มีเพียงงานศึกษาวิจัยซึ่งไม่ได้ควบคุมที่แสดงให้เห็นว่าเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกและลดการเกิดกระดูกหักได้ และต้องการให้มีข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะยาวเพิ่มเติม นอกจากนี้ยังไม่มียาในกลุ่ม bisphosphonate ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้

### 3.2 ข้อมูลจาก Drug Monograph

#### 3.2.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2010<sup>(10)</sup>

Pamidronate ไม่ได้ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ osteogenesis imperfecta ในสหรัฐอเมริกา แต่ได้รับการประเมินด้านประสิทธิภาพในระดับ evidence favors efficacy ยามีประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย และมีหลักฐานระดับ B

ตารางที่ 1 การประเมินยาจาก Micromedex

Indications	Evaluations	Pamidronate	
		Adult	Pediatric
Osteogenesis imperfecta	US FDA approval	No	No
	Efficacy	-	F
	Recommendations	-	IIb
	Strength of evidence	-	B

**หมายเหตุ:** MicroMedex efficacy ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; MicroMedex recommendations class แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์ และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; MicroMedex strength of evidence แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

#### 3.2.2 ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 3.06<sup>(3)</sup>

Pamidronate ยังใช้ในข้อบ่งใช้ซึ่งไม่ได้ได้รับอนุมัติ เช่น osteogenesis imperfect ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษา อย่างไรก็ตาม แผนการให้ยายังไม่อาจสรุปได้ ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 3.06 ได้ยกตัวอย่าง 2 การศึกษา ในการศึกษาแรกให้ยาทุกๆ 4 เดือน ขนาดยาที่ให้แต่ละรอบ 0.5 – 1 mg/kg/day เป็นเวลา 3 วัน ติดต่อกัน แล้วเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูก และลดอุบัติการณ์กระดูกหักซึ่งยืนยันโดยรังสีวิทยาเฉลี่ย 1.7% ต่อปี ส่วนการศึกษาที่สองใช้ pamidronate ทุก 2-5 เดือน ขนาดที่ให้ 1 mg/kg/day เป็นเวลา 3 วัน เพิ่มความหนาแน่นของมวลกระดูกแต่ไม่ลดการเกิดกระดูกหัก ซึ่งทั้งสองการทดลองก็มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลองแตกต่างกัน

#### 3.2.3 ข้อมูลจาก AHFS 2010<sup>(11)</sup>

ไม่มีข้อมูลการใช้ pamidronate ใน osteogenesis imperfecta

#### 3.2.4 ข้อมูลจาก BNF59<sup>(12)</sup> และ BNF for Children 2009<sup>(13)</sup>

ไม่มีข้อมูลการใช้ pamidronate ใน osteogenesis imperfecta

### 3.2.5 ข้อมูลจาก Martindale 2010<sup>(4)</sup>

โรคกระดูกเปราะกระดูกอ่อน (osteogenesis imperfect: OI) ขณะนี้ยังไม่มีการรักษาที่ทำให้หายขาด แต่เดิมใช้ calcitonins ในการรักษาซึ่งต่อมาการใช้ยาดังกล่าวลดลง ยาที่ใช้แล้วเกิดประโยชน์ซึ่งมีรายงาน เช่น growth hormone ซึ่งได้ผลดีใน OI ซึ่งรุนแรงระดับกลาง และ bisphosphonate เป็นตัวหนึ่งที่มีประโยชน์ใน OI โดยเฉพาะโรคที่มีอาการรุนแรง ซึ่งเป็นที่ยอมรับได้ว่าเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูก และน่าจะลดการปวดอย่างเรื้อรัง ลดอัตราการเกิดกระดูกแตกหัก และเพิ่มเคลื่อนไหวได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจาก systematic review ยังไม่อาจแสดงให้เห็นถึงประโยชน์และความปลอดภัยในระยะยาวที่ชัดเจน ยาที่ใช้มากได้แก่ cyclic intravenous pamidronate, intermittent intravenous neridronate, daily oral clodronate, daily oral olpadronate ส่วน alendronate และ zoledronate ยังอยู่ในระหว่างการติดตามผล

### 3.3 ข้อมูลรายการยาในต่างประเทศ (Formulary)

#### 3.3.1 WHO Model Formulary 2008<sup>(14)</sup>

ไม่มีข้อมูล pramidronic acid

#### 3.3.2 Lothian Joint Formulary 2009<sup>(15)</sup>

ไม่มีข้อมูลการใช้ pamidronate ใน osteogenesis imperfecta

#### 3.3.3 PBS Australia, Mar 2010<sup>(16)</sup>

ไม่มีข้อมูลการใช้ pamidronate ใน osteogenesis imperfecta

### 3.4 ข้อมูลจาก practice guidelines

จากการสืบค้นข้อมูลใน Pubmed ด้วยคำสำคัญ ("Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "pamidronate "[Substance Name]) AND "Practice Guideline "[Publication Type] ใน pubmed เมื่อ 27 มีนาคม 2553 ไม่พบข้อมูล

จากการสืบค้นข้อมูลใน Pubmed ด้วยคำสำคัญ "Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "Practice Guideline "[Publication Type] ใน pubmed เมื่อ 27 มีนาคม 2553 พบ 1 ผลลัพธ์ แต่ไม่เกี่ยวข้อง

ข้อมูล practice guidelines จากแหล่งอื่นๆ

Practice Guidelines จาก Osteogenesis Foundation<sup>(6)</sup> โรคกระดูกเปราะกระดูกอ่อน (osteogenesis imperfect: OI) ยังไม่มียาในกลุ่ม bisphosphonates ตัวใดที่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้นี้ แต่แพทย์ก็ได้สั่งใช้ยาแบบ off-label ในผู้ป่วย OI การศึกษาวิจัยในกลุ่มนี้กับ OI เริ่มในช่วงทศวรรษที่ 90 สรุปได้ดังนี้

- ประโยชน์ที่ได้รับจากยา ได้แก่ ลดอัตราการเกิดกระดูกแตกหัก เพิ่มความหนาแน่นกระดูก ลดภาวะหลังแข็งข้อมาก และลดปวด
- การให้ bisphosphonates ร่วมกับกายภาพบำบัดช่วยเพื่อการเคลื่อนไหวในผู้ป่วย OI
- ผู้ป่วย OI ที่น่าจะได้ประโยชน์จากยามากที่สุดคือ กลุ่มเด็กและทารกที่โรคอยู่ในระดับรุนแรง
- ประโยชน์ของยาสูงสุดเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาไป 3 – 4 ปี
- ผลของยาขึ้นอยู่กับภาวะเจริญเติบโต (growth dependent) ยิ่งเด็กมากยิ่งได้ประโยชน์มาก

- ยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์ของการใช้ bisphosphonates ในผู้ป่วยที่ระดับความรุนแรงน้อย
- สามารถใช้ยาในผู้ป่วยเด็กเล็กได้ อย่างไรก็ตามเด็กเล็กเกิดการหายใจอึดอัด (respiratory distress) ในครั้งแรกที่หยุดยา
- ผลข้างเคียงระยะสั้น ได้แก่ กลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ในครั้งแรกที่หยุดยา ไม่สบายท้องในกรณีที่ใช้ยารับประทาน น้ำหนักตัวเพิ่ม
- ไม่แนะนำให้ใช้ในหญิงตั้งครรภ์หรือหญิงที่จะตั้งครรภ์เพราะจะทำให้เกิดความเสียหายกับทารก

### 3.5 ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์

#### 3.5.1 ข้อมูลจาก BMJ Clinical Evidence<sup>(17)</sup>

ไม่พบการวิเคราะห์ข้อมูลการใช้ pamidronate ใน osteogenesis imperfect ในเด็ก

#### 3.5.2 ข้อมูลจาก NHS evidence<sup>(18)</sup>

Bachrach, *et al.*, 2009<sup>(5)</sup> เป็นข้อมูลทบทวนวรรณกรรม (review article ไม่ใช่ systematic review) สรุปใจความที่สำคัญได้ว่า ขณะนี้ยังไม่มีข้อสรุปถึง bisphosphonate ที่เหมาะสมที่สุดในเด็ก ขนาดยา หรือระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา แต่การศึกษาเหล่านั้นแสดงให้เห็นว่า bisphosphonates ลดความปวดในผู้ป่วย OI และลดอัตราการเกิดกระดูกแตกหักได้แม้ว่าความหนาแน่นมวลกระดูกไม่ได้เพิ่มขึ้นมากนัก อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาแบบ randomized controlled trials เปรียบเทียบในแผนการให้ยาและชนิดยาต่างๆ เพื่อทำให้กระจ่างในข้อสงสัยถึงประสิทธิผลของยา

อาการไม่พึงประสงค์ของ bisphosphonates ในเด็ก ส่วนใหญ่เป็นอาการต่างๆ ในช่วงที่ได้รับการหยุดยาคั้งแรก (มีไข้ ไม่สบาย คลื่นไส้ ท้องร่วง และปวดกล้ามเนื้อหรือกระดูก) ซึ่งการหยุดยาคั้งต่อๆ มามากไม่มีอาการดังกล่าว อื่นๆ เช่น hypocalcemia, hypophosphatemia และ hypomagnesemia พบได้น้อย ไม่ค่อยมีอาการและหายได้เองในหนึ่งวัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงซึ่งเกิดขึ้นในผู้ใหญ่ เช่น ผนังลูกตาชั้นกลางอักเสบ (uveitis) เกร็ดเลือดต่ำ ปากหรือหลอดอาหารเป็นแผล มีรายงานน้อยในเด็ก ส่วนเส้นเลือดขากรรไกรตายยังไม่มีรายงานในเด็กจนกระทั่งบัดนี้

นอกจากนี้ยังมี อาการหายใจอึดอัดรุนแรง (severe respiratory distress) ในช่วงแรกที่ใช้ยา pamidronate ในเด็กทารกที่มีโรคทางเดินหายใจอยู่แล้ว และข้อกังวลมากที่สุดของผู้ป่วยอายุน้อย คือ เกรงว่ายาจะไปกดกระบวนการ modeling/remodeling มากเกินไป

#### 3.5.3 ข้อมูลจาก Cochrane Library<sup>(19)</sup>

ค้นหาข้อมูลด้วยคำว่า osteogenesis imperfecta เมื่อ 28 มีนาคม 2553 พบทั้งหมด 3 ผลลัพธ์ เฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องมีเพียง 1 ผลลัพธ์ รายละเอียดของการศึกษาโดย Phillippi, *et al.*, 2008<sup>(7)</sup> ดูในหัวข้อ **ข้อมูลจาก Pubmed: Systematic Reviews**

### 3.5.4 ข้อมูลจาก Pubmed: Systematic Reviews

("Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "pamidronate "[Substance Name]) AND "Systematic"[Sb] เมื่อวันที่ 26 มีนาคม 2553 พบการศึกษา 1 ฉบับ แต่ไม่เกี่ยวข้อง

"Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "Systematic"[Sb] เมื่อวันที่ 27 มีนาคม 2553 พบการศึกษา 6 ฉบับ โดยเกี่ยวข้อง 3 ฉบับ

Thornton, *et al.*, 2006<sup>(9)</sup> ศึกษาประสิทธิผลของ bisphosphonates ในเด็กที่เป็น juvenile idiopathic arthritis (JIA) และความปลอดภัยของ bisphosphonates ในการใช้กับโรค JIA และโรคอื่น ๆ

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยของ bisphosphonates ในผู้ป่วยโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ (osteogenesis imperfecta: OI) พบว่า ผลข้างเคียงส่วนใหญ่เกิดขึ้นครั้งแรกที่ได้รับการหยุดยา เช่น อาการหายใจอึดอัดในทารกที่ได้รับ intravenous pamidronate ครั้งแรก ระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดลดลงชั่วคราวแต่ไม่ถึงกับมีอาการและหายได้เองโดยไม่ต้องให้แคลเซียมเสริม ยาไม่ทำให้การสมานกระดูกช้าลง การเจริญเติบโตของเด็กเป็นปกติ และหลอดเลือดแข็งในหลายบริเวณของกระดูกแต่หายไปเองหลังจากหยุดยา

Castillo, *et al.*, 2008<sup>(6)</sup> เนื้อหาส่วนสำคัญในบทนำ คือ อุบัติการณ์ของโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ ประมาณ 1 – 2 คนต่ออัตราเกิด 20,000 คน และโรคนี้ยังไม่อาจรักษาหายได้

เนื้อหาส่วนสำคัญในส่วนวิธีการสืบค้นข้อมูล คือ การตั้งเกณฑ์คัดเลือกการศึกษาเฉพาะในเด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี ที่เริ่มทำการรักษา) ซึ่งเป็น OI

ผลการศึกษา พบว่าในส่วนของประโยชน์จากยาสรุปได้ดังนี้

- Bisphosphonates เพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกในส่วน spine, femoral neck, hip, tibia (วัดผลด้วย dual-energy X-ray absorptiometry) แต่ไม่เพิ่มในส่วน calcaneus (วัดผลด้วย ultrasound)
- ผลต่อการเจริญเติบโตยังไม่ชัดเจนว่ายาส่งผลไม่หรือไม่ส่งผล (linear growth)
- กระดูกซึ่งไม่ใช่กระดูกสันหลังมีอัตราการแตกหักลดลง ซึ่งมี 3 การทดลองที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการลดลงอยู่ที่ 30 – 60%
- ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อในกลุ่มทดลองไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม
- การลดความปวดและปริมาณยาแก้ปวดที่ใช้พบว่า ลดลง 1 การศึกษา และไม่ลดลง 1 การศึกษา

ในด้านความปลอดภัย พบว่า อาการข้างเคียงในระยะสั้นได้แก่ ไข้ และปวดเมื่อยตามตัว ซึ่งพบในช่วงแรกที่หยุดยา มีรายงานแคลเซียมในเลือดต่ำหลายการศึกษาแต่มีเพียง 1 การศึกษาที่เกิดอันตรายร้ายแรงจากแคลเซียมในเลือดต่ำ พบการหายใจบกพร่องจนต้องได้รับเครื่องช่วยหายใจในเด็กที่มีปัญหาด้านการหายใจอยู่แล้ว ในผู้ป่วย intramedullary rodding procedures พบว่า pamidronate เกี่ยวข้องกับการสมานกระดูกในบริเวณที่ผ่าตัดได้ช้าลง แต่ก็มีการศึกษาเชิงสังเกตที่ติดตามอย่างใกล้ชิดแล้วพบว่าไม่มีผลให้สมานกระดูกได้ช้าลง นอกจากนี้การศึกษิต่างๆ ยังไม่มีอำนาจทางสถิติที่เพียงพอจะตัดข้อกังวลของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบน้อยแต่รุนแรง เช่น หลอดอาหารอักเสบจาก alendronate หรือกระดูกตาย (osteogenesis)

Phillipi, *et al.*, 2008<sup>(7)</sup> (Cochrane Review) มีวัตถุประสงค์ในการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ bisphosphonates ในการเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูก ลดอัตราการเกิดกระดูกแตกหัก และเพิ่ม clinical function ในผู้ป่วยโรคกระดูกเปราะกรรมพันธุ์ (osteogenesis imperfecta: OI) ผลการศึกษาพบว่า 8 การศึกษาซึ่งรวบรวมได้นั้น ประกอบด้วยผู้ป่วย 403 คน หากไม่รวมข้อมูลการใช้ยาต้านกระดูก bisphosphonates จะเหลือ 4 การทดลอง ซึ่งมีเพียง 1 การทดลองจากสี่การทดลองที่แสดงให้เห็นว่าอัตราการกระดูกแตกหักลดลง และเพิ่มความหนาแน่นมวลกระดูกบริเวณ lumbar spine สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล intravenous bisphosphonates จาก 2 การทดลองพบว่าอัตราการเกิดกระดูกหักไม่แตกต่างกัน (RR = 0.56; 95%CI 0.30 – 1.06) มี 2 การทดลองจากสามการทดลองที่พบว่าความหนาแน่นมวลกระดูกสันหลังไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้มี 1 การทดลองเทียบระหว่างยาต้านกระดูกและยาฉีดพบว่าผลลัพธ์ (primary outcomes) ไม่แตกต่างกัน

### 3.5.5 ข้อมูลจาก Pubmed: Randomized Controlled Trials

จากการสืบค้นใน Pubmed ด้วยคำสำคัญ ("Osteogenesis Imperfecta"[Mesh] AND "pamidronate"[Substance Name]) AND "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] 26 Mar 2010 พบการศึกษา 4 ฉบับ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยมีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย (N=12 สองฉบับ, N=18 สองฉบับ) มีการให้ยาแตกต่างกัน นอกจากนี้ยังมีการทำ systematic review (Cochrane review) แล้ว จึงไม่ได้สรุปรายละเอียดลงในเอกสารฉบับนี้<sup>(20-23)</sup>

### 3.6 การวิเคราะห์ผลกระทบต่อทางด้านงบประมาณเบื้องต้น (Budget Impact Analysis)

เนื่องจากผู้ป่วย osteogenesis imperfecta มีจำนวนน้อยราย และเป็นผู้ป่วยเด็กจึงใช้ปริมาณยาน้อย หากคำนวณในเบื้องต้น พบว่า จากอัตราอุบัติการณ์ในแต่ละปี คำนวณด้วยค่ายาซื้อสามัญ และผู้ป่วยเข้าถึงยาทุกราย จะมีผลกระทบทางงบประมาณ 1 ล้านบาท และภายใน 10 ปี จะมีผลกระทบทางงบประมาณสะสมที่ 10 ล้านบาท

ตารางที่ 2 คำนวณผลกระทบทางงบประมาณจากการใช้ pamidronate ใน osteogenesis imperfecta

Tradename (Company)	Possible Cost at 1 <sup>st</sup> Year		Possible Cost at 5 <sup>th</sup> year (Cumulative Cases Included)		Possible Cost at 10 <sup>th</sup> year (Cumulative Cases Included)	
	100% Coverage	50% Coverage	100% Coverage	50% Coverage	100% Coverage	50% Coverage
Pamisol® (Hospira)	1,117,829	675,730	4,974,339	3,007,000	9,948,679	6,014,000
Aredia® (Novartis)	5,286,259	2,643,129	23,523,852	11,761,926	47,047,705	23,523,852

หมายเหตุ:

- อัตราอุบัติการณ์ osteogenesis imperfecta ประมาณหนึ่งคนทุกๆ อัตราเกิด 15,000 คน<sup>(1, 6, 8)</sup>
- อัตราเด็กเกิดมีชีพเฉลี่ย 795,418 คนปี<sup>(24)</sup>
- อัตราการใช้ยาที่ 1 ปี 89% (ใช้คำนวณ cumulative cases)<sup>(10)</sup>
- ขนาดยาที่ใช้ สูงสุดประมาณ 30 mg/day โดยให้ยาติดต่อกัน 3 วันต่อ 1 รอบ และให้ยารอบละ 3 เดือน<sup>(5)</sup> จึงคิดเป็นขนาดยาสะสมคนละ 360 mg/year
- ราคาขายเฉลี่ย Pamisol® (Hospira) 2,133.7 บาท ต่อ 1 ขวด (30 mg)<sup>(25)</sup>
- ราคาขายเฉลี่ย Aredia® (Novartis) 8,346.0 บาท ต่อ 1 ขวด (30 mg)<sup>(25)</sup>

---

## References:

1. Beary JF, Chines AA. Clinical features and diagnosis of osteogenesis imperfecta [online]. 2009 [updated 2009 Mar 9; cited 2010 Mar 27]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
2. Beary JF, Chines AA. Management and prognosis of osteogenesis imperfecta [online]. 2009 [updated 2009 Apr 16; cited 2010 Mar 27]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
3. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.06. [cited 29 Mar 2010]; Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2010.
4. Sweetman SC, editor. Martindale: The complete drug reference. 36 ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
5. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:400-9.
6. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPD systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008;51(1):17-29.
7. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD005088. DOI: 10.1002/14651858.CD005088.pub2.
8. Glorieux F, Byers P, Cintas H, Gerber NL, Plotkin H, Rowe D, et al. Guide to osteogenesis imperfecta: For pediatricians and family practice physicians. Bethesda, MD: National Institutes of Health, Osteoporosis and Related Bone Diseases ~ National Resource Center; 2007.
9. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2006;91:753-61. doi: 10.1136/adc.2006.093997.
10. Reuters T. Pamidronate [online]. 2010 [updated 2010 Mar 12; cited 2010 Mar 26]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
11. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS Drug Information® [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010 [updated 2010; cited 2010 Mar 29]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
12. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 59 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2010 Mar 29]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
13. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British for children 2009 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2009 [updated 2009; cited 2010 Mar 29]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
14. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzis M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
15. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2009.
16. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Mar 2010.
17. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2010 [updated 2010; cited 2010 Mar 27]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2010 [updated 2010;



- cited 2010 Mar 27]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
19. The Cochrane Collaboration. Cochrane review [online]. The Cochrane Collaboration; 2010 [updated 2010; cited 2010 Mar 26]; Available from: <http://www.cochrane.org>.
20. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(1):43-53.
21. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6):977-86. Epub 2005 Jan 18.
22. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40. Epub 2005 Oct 17.
23. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2008;93(5):398-400. Epub 2007 Dec 18.
24. กลุ่มข้อมูลข่าวสารสุขภาพ สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์. ตาราง 2.1 จำนวนและอัตราเกิดมีชีพ ตายทารกตาย มารดาตาย และดัชนีชีพ พ.ศ. 2536 - 2550. 2009? [updated 2009? ; cited 2010 Mar 27]; Available from: [http://healthdata.moph.go.th/data/birth\\_mmr\\_imr%202536\\_2550.pdf](http://healthdata.moph.go.th/data/birth_mmr_imr%202536_2550.pdf).
25. กระทรวงสาธารณสุข ศ. ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ(ยา). 2010 [updated 2010; cited 2010 Mar 28]; Available from: [http://dmsic.moph.go.th/price/price1\\_1.php?meth od=drug](http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?meth od=drug).