

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา adalimumab
เงื่อนไข สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ ชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิก
(non-systemic juvenile idiopathic arthritis: non-sJIA)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 1/2567 (19 ม.ค. 67)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา adalimumab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 180 วัน) และครั้งต่อไปทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางที่พร้อมจะดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1 แพทย์ผู้ทำการวินิจฉัย เป็นกุมารแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มที่ได้รับใบประกาศนียบัตรจากราชวิทยาลัยกุมารเวชศาสตร์แห่งประเทศไทย (อนุสาขา) หรือ ผ่านการฝึกอบรมอนุสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่มจากต่างประเทศ และ/หรือ

3.2 แพทย์ผู้ทำการรักษาร่วม คือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขากุมารเวชศาสตร์ หรือ อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

โดยแพทย์ตามข้อ 3.2 อาจอยู่ในสถานพยาบาลเดียวกันหรือสถานพยาบาลอื่นได้

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

ผู้ป่วยต้องได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ตามข้อ 3.1 และได้รับการสนับสนุนให้รักษาด้วยยา adalimumab โดยมีเกณฑ์อนุมัติการใช้ยา adalimumab ในโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ ชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิก (non-systemic juvenile idiopathic arthritis: non-sJIA) ครบทุกข้อดังนี้

4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

4.2 อายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป

4.3 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุในเด็ก ชนิดไม่มีอาการทางซิสเต็มมิก (non-systemic juvenile idiopathic arthritis: non-sJIA) ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง

4.3.1 เกณฑ์ International League of Associations for Rheumatology classification of JIA¹

4.3.2 เกณฑ์ Classification criteria for JIA ซึ่งพัฒนาโดย Pediatric Rheumatology International Trials Organization International (PRINTO) Consensus

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

¹ อ้างอิงจาก Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. J Rheumatol 2004;31:390-2. [PubMed: 14760812]

4.4 ผู้ป่วยมีอาการอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

4.4.1 ขออักเสบ อย่างน้อย 1 ขอ

4.4.2 Enthesitis อย่างน้อย 1 ตำแหน่ง

4.4.3 มีภาวะม่านตาอักเสบ (uveitis)

4.5 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน หรือไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยามาตรฐานอย่างน้อยตามเกณฑ์ข้อ 4.5.1 โดยอาจมีข้อ 4.5.2 ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ กล่าวคือ

4.5.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory: NSAIDs) ขนาดเต็มที่ และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่มยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมามาตรฐาน (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: csDMARDs) ในขนาดรักษา ≥ 2 ชนิดในกรณีข้ออักเสบเป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 6 เดือน (ซึ่งอาจให้ DMARDs ทีละชนิดหรือให้พร้อมกัน) หรือ ≥ 1 ชนิดในกรณี enthesitis/sacroiliitis/uveitis เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน (ซึ่งอาจให้ DMARDs ทีละชนิดหรือให้พร้อมกัน) หรือ ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

4.5.2 ไม่สามารถหยุดยา หรือไม่สามารถใช้ยา หรือไม่สามารถลดขนาดยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (steroids) เช่น ยา prednisolone ≤ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ภายในระยะเวลา 6 เดือน และ/หรือ ไม่สามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มสเตียรอยด์

4.6 กรณีโรคอยู่ในภาวะกำเริบ (active disease) คือ มีอาการทางคลินิก และ/หรือมีค่า ESR/CRP ผิดปกติ ยกเว้นในกรณีที่มีภาวะม่านตาอักเสบ (uveitis) ที่ไม่จำเป็นต้องมีค่า ESR/CRP ผิดปกติ (Normal values: ESR < 20 mm/h;

CRP < 0.8 mg/dL)

4.7 ต้องไม่เคยแพ้ยา adalimumab รุนแรง

4.8 ต้องไม่มีการติดเชื้อรวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซาก (recurrent) ที่ไม่ได้รับการรักษา หรือควบคุมอย่างเหมาะสม

4.9 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

ใช้ยา adalimumab ขนาด 24 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง ด้วยวิธีฉีดยาเข้าใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous) หรือให้ยา adalimumab ตามน้ำหนักของผู้ป่วย ดังนี้

น้ำหนักของผู้ป่วย	ขนาดยาและวิธีการบริหารยา
น้ำหนักน้อยกว่า 30 kg	ยา adalimumab ขนาด 20 มิลลิกรัม/ครั้ง ด้วยวิธีฉีดยาเข้าใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous)
น้ำหนักตั้งแต่ 30 kg ขึ้นไป	ยา adalimumab ขนาด 40 มิลลิกรัม/ครั้ง ด้วยวิธีฉีดยาเข้าใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous)

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายบัญชี จ(2)

โดยมีแนวทางการให้ยา adalimumab ร่วมกับการรักษามาตรฐาน จำนวน 1 คอร์สการรักษา ดังตาราง

รายการยา	ขนาดยา	วิธีการให้ยา			
		ปีที่	ความถี่ในการให้ยา	ระยะเวลา	ระยะเวลารวม
Adalimumab	24 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/ครั้ง หรือ 20 มิลลิกรัม/ครั้ง หรือ 40 มิลลิกรัม/ครั้ง	1	ทุก 2 สัปดาห์	12 เดือน	5 ปี
		2	ทุก 3 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 4 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 6 สัปดาห์	3 เดือน	
			ทุก 8 สัปดาห์	3 เดือน	
		3-5	ทุก 8 สัปดาห์	36 เดือน	

ทั้งนี้ กำหนดให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่เกิน 2 คอร์สการรักษาตลอดชีวิต และในกรณีผู้ป่วยมีอาการ flare-up ให้นำเป็นการรักษา 1 คอร์สการรักษา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา ประเมินทุกครั้งที่กรอกแบบฟอร์มของอนุมัติใช้ยาต่อเนื่อง ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึง ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

6.1.1 ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR30

6.1.2 ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ ACR70

6.1.3 ผู้ป่วยอยู่ในสถานะ Inactive Disease (IN) คือ ผู้ป่วยไม่มีอาการทางคลินิก ค่า ESR/CRP อยู่ในระดับปกติและอยู่ภายใต้การรักษาด้วยยา adalimumab

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ติดตามภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคและอาการไม่พึงประสงค์จากยา ได้แก่

6.2.1 การติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis)

6.2.2 การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล (URI with hospitalization)

6.2.3 การติดเชื้อรุนแรง (serious infections)

6.2.4 ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) โดยมีการติดตามอาการและอาการแสดง หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา adalimumab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

7.1 ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หลังจากใช้ยานาน 24 สัปดาห์

7.2 เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา

7.4 เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจนไม่สามารถใช้ยาต่อได้

7.5 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)

7.6 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)

7.7 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

7.8 เป็นผู้ป่วยที่โรคเข้าสู่ระยะสงบ โดยดุลยพินิจของแพทย์ (เป็นระยะเวลาไม่เกิน 5 ปี เนื่องจากไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพของยาที่ยังคงอยู่หลังจากหยุดยาแล้ว ดังนั้นหลังจากผ่านระยะเวลา 5 ปีไปแล้ว ประสิทธิภาพของยาที่เหลืออยู่เป็นประสิทธิภาพของ standard treatment เท่านั้น) ทั้งนี้ ผู้ป่วยสามารถกลับมาใช้ยาใหม่ได้หากผู้ป่วยมีอาการกำเริบ กำหนดให้ใช้ไม่เกิน 2 คอร์สการรักษาตลอดชีวิต

หมายเหตุ: หากเป็นการหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราว เมื่อผู้ป่วยกลับเข้ารับการรักษาด้วยยา adalimumab ให้นำระยะเวลาการรักษาต่อเนื่อง โดยให้เริ่มการใช้ยาตามมาตรฐานการรักษา

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างประกาศในราชกิจจานุเบกษา

หมายเหตุ
เกณฑ์การวินิจฉัยโรคต่าง ๆ

1. ตามเกณฑ์ International League of Associations for Rheumatology classification of JIA ได้แก่ polyarthritis RF-negative, polyarthritis RF- positive, oligoarthritis, enthesitis-related arthritis (ERA), psoriatic arthritis และ undifferentiated
2. ตามเกณฑ์ Classification criteria for JIA ซึ่งพัฒนาโดย Pediatric Rheumatology International Trials Organization International (PRINTO) Consensus ได้แก่ RF-positive JIA, enthesitis/spondylitis-related JIA, early-onset ANA-positive JIA, other JIA และ unclassified JIA

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างรอประกาศในราชกิจจานุเบกษา

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab

ข้อบ่งใช้ non-Hodgkin lymphoma ชนิด advanced follicular lymphoma

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 1/2567 (19 ม.ค. 67)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

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

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษา non-Hodgkin lymphoma ชนิด advanced follicular lymphoma ได้
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรืออุทธรณ์จากแพทยสภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา rituximab ใน non-Hodgkin lymphoma ชนิด advanced follicular lymphoma โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)¹
- 4.2 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Follicular lymphoma โดย histologic morphology จากการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองและตรวจพบ CD-20 positive ด้วยวิธี Immunohistochemistry และ/หรือ cell surface marker analysis by flow cytometry ซึ่งต้องพบ CD-20 positive cell
- 4.3 ใช้เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วยที่ต้องอยู่ในระยะ II - IV ที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - 4.3.1 B-symptom ได้แก่ ไข้โดยที่ไม่ทราบสาเหตุ เหงื่อออกกลางคืน หรือน้ำหนักลดมากกว่า 10% ใน 6 เดือน
 - 4.3.2 ขนาดของก้อนโตก้อนหนึ่งมากกว่า 7.5 ซม. หรือมีตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 3 ตำแหน่งและแต่ละตำแหน่งโตมากกว่า 3 ซม.
 - 4.3.3 ขนาดของม้ามโตมากกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้าย มีอาการจากเม็ดเลือดถูกทำลายที่ม้าม (hypersplenism) หรือมีอาการปวดม้าม
 - 4.3.4 การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่เสื่อมถอยลงที่เกิดจากการกดเบียดหรือทับของก้อนต่อมน้ำเหลืองต่ออวัยวะสำคัญ การพบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเยื่อหุ้มหัวใจ หรือช่องท้อง (pleural or pericardial effusion, ascites)
 - 4.3.5 มีจำนวนเม็ดเลือดลดน้อยลง เนื่องจากการมีเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเข้าไปในไขกระดูก เช่น WBC <1,000/mm³ หรือ Platelet <100,000/mm³

¹ ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น ดังนั้น ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.3.6 การมีเซลล์มะเร็งในเลือด $>5,000/\text{mm}^3$

6.1.1 มี Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) หรือ Immune Thrombocytopenia (ITP) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroid

4.4 ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร R-CVP X 6-8 cycles หรือ R-CHOP X 6-8 cycles

4.5 มีการรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา rituximab ที่แนะนำคือ $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 8 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3-4 สัปดาห์

หมายเหตุ:

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

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

6.1.1 ตรวจประเมินการตอบสนองด้วยการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา

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

6.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy ซ้ำ เมื่อสิ้นสุดการรักษา

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้

- ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg, anti-HBcIgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาด้านไวรัส
 - กรณี anti-HBcIgG positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาด้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปีหลังจากหยุดยา rituximab แล้ว และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน และให้ส่ง HBV viral load เมื่อสิ้นสุดการรักษา
- ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษาในรายที่ได้ CHOP
- ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก

หมายเหตุ: หากผู้ป่วยมีหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิด tumor lysis syndrome ให้รักษาหรือป้องกันก่อนการให้ยา rituximab

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการให้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินเป็น progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 2 รอบ
- 7.2 ผู้ป่วยที่มีผลการประเมินเป็น stable disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ
- 7.3 ใช้น้ำยา rituximab จนครบ 6-8 รอบ
- 7.4 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้น้ำยา

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างรอประกาศในราชกิจจานุเบกษา

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab

ข้อบ่งใช้ โรคมัลติเพิลสเคลโรสิสชนิดที่มีการกลับเป็นซ้ำ (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 1/2567 (19 ม.ค. 67)

1. ระบุข้อบ่งใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย (ระยะ induction) และครั้งต่อไปในทุก 12 เดือน (เมื่อเริ่มระยะ maintenance)

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัย บำบัดรักษา และฟื้นฟูสุขภาพโรคมัลติเพิลสเคลโรสิส (Multiple Sclerosis)
- 2.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมองหรือไขสันหลังได้
- 2.3 มีแพทย์ตามทีระบุในข้อ 3 ที่สามารถตรวจประเมินอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่เกิดจากไขสันหลังอักเสบ สมองอักเสบ หรือสามารถตรวจวัดการมองเห็นได้ และสามารถประเมินค่า Expanded Disability Status Scale (EDSS) ได้
- 2.4 เป็นสถานพยาบาลที่มีบุคลากรทางการแพทย์ที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา ได้แก่ ประสาทแพทย์ กุมารประสาทแพทย์ และจักษุแพทย์

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์ขออนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา rituximab ในโรคมัลติเพิลสเคลโรสิสชนิดที่มีการกลับเป็นซ้ำ (Relapsing Remitting Multiple Sclerosis) โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคมัลติเพิลสเคลโรสิสด้วยเกณฑ์ McDonald 2017 (ภาคผนวก) หรือ ใช้เกณฑ์ McDonald ที่ปรับปรุงล่าสุด
- 4.3 ต้องเป็นผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การใช้ยาครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้
 - 4.3.1 มีการกลับเป็นซ้ำของโรคตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา
 - 4.3.2 EDSS ที่สามเดือนหลังอาการกำเริบครั้งสุดท้าย ไม่เกิน 5.5
 - 4.3.3 อาการของผู้ป่วยไม่ได้เกิดภาวะกำเริบเทียม (pseudorelapse)
- 4.4 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิที่ใช้เป็นทางเลือกแรก หรือมีข้อห้ามในการใช้ยากดภูมิที่ใช้เป็นทางเลือกแรก ทั้งนี้การเลือกยาที่เป็นทางเลือกแรกขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ในวันที่ 1 และวันที่ 15 หรือ 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ยา rituximab ใน maintenance therapy ที่ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน กรณีใช้ในผู้ป่วยเด็กสามารถให้ยา Rituximab ในขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร

หมายเหตุ

- 1) กรณีที่สามารถตรวจระดับ CD19 ได้ หากระดับ CD19 น้อยกว่าร้อยละ 1 สามารถเพิ่มระยะห่างของการใช้ยามากกว่า 6 เดือนได้
- 2) กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเป็นซ้ำก่อนรอบยา 6 เดือน หากจำเป็นต้องให้ยา rituximab ซ้ำ จำเป็นต้องเจาะระดับ CD19 ถ้าระดับมากกว่าร้อยละ 1 หรือ ระดับ CD19/CD27 มากกว่าร้อยละ 0.05 ของ mononuclear cell ใน 2 ปีแรก และมากกว่าร้อยละ 0.1 ในปีถัดไป สามารถให้ยา Rituximab เพิ่มได้ 1 ครั้ง ทั้งนี้ในช่วงระยะเวลา 12 เดือนนั้น ให้รับยาไม่เกิน 3 ครั้ง (โดยไม่รวม induction)
- 3) การให้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- 4) สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1. การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมินหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึงตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

6.1.1. อัตราการเป็นซ้ำควรลดลงมากกว่าร้อยละ 50

6.1.2. ค่า EDSS คงที่หรือลดลง

6.1.3. รอยโรคจาก MRI เทียบระหว่างก่อนกับหลังได้รับยา มีจำนวนรอยโรคคงที่หรือลดลง

6.2. การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1. ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้

6.2.2. ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยา ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป

6.2.3. ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, Anti-HIV, CXR for TB, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาก่อนการติดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา rituximab

6.2.4. ระหว่างการให้ยา rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

- 7.1. เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (non-responder) หลังได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยมีเกณฑ์การประเมินเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยา ดังเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - 7.2.1. มีอัตราการเป็นซ้ำหลังให้ยาสูงกว่าร้อยละ 50 เทียบกับก่อนให้ยา
 - 7.2.2. มีค่า EDSS ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.0 หลังมีการเป็นซ้ำมากกว่า 3 เดือน หรือมากกว่า 6.0
- 7.3. ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4. เกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจนไม่สามารถใช้ยาต่อได้
- 7.5. ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)
- 7.6. การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.7. ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์
- 7.8. ไม่ใช้ยาต่อเนื่องนานเกินกว่า 5 ปี

หมายเหตุ 1

เกณฑ์การวินิจฉัย ของ McDonald criteria 2017 สำหรับโรค Multiple sclerosis

1. เกณฑ์กำหนดการกระจายของรอยโรค (dissemination in space) คือ พบรอยโรคชนิด T2W ที่ 2 ใน 4 ตำแหน่ง ได้แก่
 - 1.1. รอยโรคที่สมองบริเวณรอบช่องโพรงสมอง (periventricular) อย่างน้อย 1 รอย¹
 - 1.2. รอยโรคที่สมองบริเวณ cortical หรือ juxtacortical อย่างน้อย 1 รอย
 - 1.3. รอยโรคที่สมอง บริเวณ infratentorial อย่างน้อย 1 รอย
 - 1.4. รอยโรคที่ไขสันหลัง ในภาพ T2W อย่างน้อย 1 รอย

¹กรณีผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีหรือมีปัจจัยเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงโรคไมเกรน แนะนำให้พิจารณาดำแหน่ง periventricular area มากกว่า 1 รอย และไม่นับรวมรอยโรคของเส้นประสาทตา (optic nerve)
2. เกณฑ์กำหนดการกระจายรอยโรคต่างเวลา (dissemination in time) พบลักษณะ 1 ใน 2 ลักษณะ ได้แก่
 - 2.1. ภาพ MRI ครั้งแรกพบรอยโรค ชนิด Gd+ และ non-Gd พร้อมกันโดยสามารถนับได้ทั้งรอยโรคที่มีอาการ (symptomatic) และไม่มีอาการ (asymptomatic) โดยไม่นับรวมภาวะเส้นประสาทตาอักเสบ
 - 2.2. ภาพ MRI ที่ตรวจติดตาม (follow up) โดยไม่จำกัดช่วงห่างของการตรวจ แล้วพบรอยโรคใหม่ชนิด T2W หรือ ชนิด Gd+
3. ตรวจไม่พบ AQP-4 IgG ด้วยวิธี cell-base assay
4. ไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคอื่น ๆ อาทิ SLE, Behcet's disease, antiphospholipid syndrome, lymphoma เป็นต้น

หมายเหตุ 2

เกณฑ์การประเมิน Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

- 0.0 - Normal neurological exam (all grade 0 in all Functional System (FS) scores*).
- 1.0 - No disability, minimal signs in one FS* (i.e., grade 1).
- 1.5 - No disability, minimal signs in more than one FS* (more than 1 FS grade 1).
- 2.0 - Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1).
- 2.5 - Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1).
- 3.0 - Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1) or mild disability in three or four FS (three or four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory.
- 3.5 - Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3 (others 0 or 1) or five grade 2 (others 0 or 1).
- 4.0 - Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some 12 hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1), or combination of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest some 500 meters.
- 4.5 - Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance; characterized by relatively severe disability usually consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1) or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps; able to walk without aid or rest some 300 meters.
- 5.0 - Ambulatory without aid or rest for about 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (e.g., to work a full day without special provisions); (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).
- 5.5 - Ambulatory without aid for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities; (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combination of lesser grades usually exceeding those for step 4.0).
- 6.0 - Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, brace) required to walk about 100 meters with or without resting; (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).
- 6.5 - Constant bilateral assistance (canes, crutches, braces) required to walk about 20 meters without resting; (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).
- 7.0 - Unable to walk beyond approximately 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day; (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+; very rarely pyramidal grade 5 alone).

- 7.5 - Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; May require motorized wheelchair; (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+).
- 8.0 - Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms; (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems).
- 8.5 - Essentially restricted to bed much of day; has some effective use of arm(s); retains some self-care functions; (Usual FS equivalents are combinations, generally 4+ in several systems).
- 9.0 - Helpless bed patient; can communicate and eat; (Usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4+).
- 9.5 - Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow; (Usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+).
- 10.0 - Death due to MS.

* Excludes cerebral function grade 1.

Note 1: EDSS steps 1.0 to 4.5 refer to patients who are fully ambulatory and the precise step number is defined by the Functional System score(s). EDSS steps 5.0 to 9.5 are defined by the impairment to ambulation and usual equivalents in Functional Systems scores are provided.

Note 2: EDSS should not change by 1.0 step unless there is a change in the same direction of at least one step in at least one FS.

Sources:

1. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
2. Haber A, LaRocca NG. eds. *Minimal Record of Disability for multiple sclerosis*. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1985.

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab
ข้อบ่งใช้ โรคเส้นประสาทอักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์
(Refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2566 (22 ก.ย. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ชียากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1. เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วย chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) ที่สำคัญ ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจ nerve conduction study และ electromyography รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2. มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา rituximab ในโรค CIDP โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 **ไม่เป็น**ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
 - 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางการกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
 - 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา rituximab
- 4.3 ต้อง**ไม่เป็น**ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CIDP associated with malignancy

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CIDP โดยมีลักษณะ**ครบทุกข้อ**ดังต่อไปนี้

4.4.1 มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและ/หรือสูญเสียความรู้สึกเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ หรือมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว ในระยะเวลามากกว่า 2 เดือน

4.4.2 Tendon reflexes มีค่า 0 ถึง 1+

4.4.3 พบลักษณะตาม electrodiagnostic criteria อย่างน้อย 1 ข้อ

1) Motor distal latency ยาวขึ้น $\geq 50\%$ ของ upper normal limits (ULN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

2) Motor conduction velocity ช้าลง $\geq 30\%$ ของ lower normal limits (LLN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

3) F-wave latency ยาวขึ้น $\geq 30\%$ ของ ULN (distal CMAP amplitude มากกว่า 80% ของ LLN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น หรือ F-wave latency ยาวขึ้น $\geq 50\%$ (distal CMAP amplitude น้อยกว่า 80% ของ LLN) ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

4) ไม่พบ F-wave ในขณะที่ amplitude $\geq 20\%$ ของ LLN ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

5) Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

6) Abnormal temporal dispersion ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น

7) Distal CMAP duration เพิ่มขึ้นในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้นและมีลักษณะ demyelination อย่างน้อยอีกเส้น

4.4.4 พบลักษณะทางคลินิกที่สนับสนุนการวินิจฉัย (supportive criteria) อย่างน้อย 1 ข้อ ได้แก่

1) Cerebrospinal fluid (CSF) analysis พบปริมาณของโปรตีนเพิ่มขึ้น โดยพบ leukocyte count น้อยกว่า 10 cells/mm³

2) ตรวจ MRI พบ enhancement ของ cauda equine หรือรากประสาท

3) พบความผิดปกติของเส้นประสาทรับความรู้สึกที่เข้าได้กับโรคอย่างน้อย 1 เส้น

- เส้นประสาท sural ปกติโดยที่เส้นประสาท median หรือ radial ผิดปกติ

- Conduction velocity $< 80\%$ ของค่าปกติ

- การตรวจ somatosensory evoked potentials ผิดปกติ โดยที่ไม่ได้เกิดจากโรกระบบประสาทส่วนกลาง

4) พบการตอบสนองที่ดีต่อการให้ยาปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory treatment)*

* กรณีที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยในข้อนี้ ผู้ป่วยต้องมีอาการกลับเป็นใหม่หรือกำเริบของโรคและเข้าได้กับเกณฑ์ข้อ 4.4 จึงจะอนุมัติให้ยา IVIG ได้

- 5) ผลการตรวจ nerve biopsy พบหลักฐานชัดเจนของภาวะ demyelination และ/หรือ remyelination โดยการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน หรือ การตรวจวิเคราะห์เส้นใยประสาท (teased fibre analysis)
- 4.5 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย steroid ตามมาตรฐานแล้วไม่สามารถทำให้เกิดภาวะโรคสงบ (remission) หรือ ยังคงมีอาการกำเริบของโรค (relapse / recurrent) หรือมีอาการของโรคมากขึ้น (progression) ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
- 4.5.1 รับประทานยาเป็นเวลา 1 เดือน และมี Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) score ≥ 6 (รายละเอียดตามภาคผนวกแนบท้าย) หรือ
- 4.5.2 รับประทานยาเป็นเวลา 3 เดือน และมี INCAT score ≥ 2
- 4.5.3 ผู้ป่วยมีข้อห้าม หรือผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม steroids หรือยากดภูมิชนิดอื่น
- 4.4 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

หมายเหตุ

- 1). การรักษาด้วย steroid ตามมาตรฐาน หมายถึง
 - 1.1) รับประทาน oral prednisolone (1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรืออย่างน้อย 60 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ
 - 1.2) รับประทาน Intravenous pulse-methylprednisone (IVMP) 1 กรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3-5 วัน แล้วให้ Intravenous pulse-methylprednisone (IVMP) 1 กรัม สัปดาห์ละครั้ง โดยอาจมีการใช้ร่วมกับการได้รับยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs)
- 2). สำหรับขนาดยาในเด็ก ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญทางด้านกุมารประสาทวิทยา
- 3). ผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยากดภูมิ steroid หรือ ยากดภูมิชนิดอื่นจนเป็นเหตุให้ไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ ได้แก่ “มีผลข้างเคียงที่รุนแรงในระดับ grade 3 หรือ 4 จากการใช้ corticosteroid หรือ corticosteroid ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- แนะนำการให้ยา rituximab ใน induction therapy โดยมีขนาดยาและวิธีการให้ยาตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
- 5.1. ให้ยา rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัม เป็นจำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ หลังจากนั้น ให้ maintenance therapy ที่ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน
 - 5.2. ให้ยา rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง เป็นจำนวน 4 ครั้ง ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น ให้ maintenance therapy ที่ขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน

คำแนะนำเพิ่มเติม

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับการดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

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

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ให้ประเมินผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์หลังได้รับยาครั้งแรก หลังจากนั้นอย่างน้อยทุก 3 เดือน โดยประเมินจาก INCAT score คงที่ หรือ ลดลงอย่างน้อย 1 คะแนน เมื่อเทียบกับ baseline ภายใน 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- 6.2.3 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาก่อนการติดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา rituximab
- 6.2.4 ระหว่างการให้ยา rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา rituximab จนไม่สามารถใช้ยา rituximab ต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)
- 7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.6 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

แนวทางฉบับนี้ อยู่ระหว่างรอประกาศในราชกิจจานุเบกษา

หมายเหตุ 1

Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Disability Scale

Arm disability

- 0 No upper limb problems
- 1 Symptoms, in one or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handing small coins
- 2 Symptoms, in one arm or both arms, affecting but not preventing any of the above mentioned functions
- 3 Symptoms, in one arm or both arms, preventing one or two of the above mentioned functions
- 4 Symptoms, in one arm or both arms, preventing three or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible
- 5 Inability to use either arm for any purposeful movement

Leg disability

- 0 Walking not affected
- 1 Walking affected, but walks independently outdoors
- 2 Usually uses unilateral support (stick, single crutch, one arm) to walk outdoors
- 3 Usually uses bilateral support (sticks, crutches, frame, two arms) to walk outdoors
- 4 Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help
- 5 Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help

Overall disability results from sum of arm and leg disability scores

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา rituximab
ข้อบ่งใช้ โรคมัยแอสติเนียเกรวิสที่รุนแรงและไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์
(severe myasthenia gravis)ฯ

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2566 (22 ก.ย. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยโรค Myasthenia gravis (MG) ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจ tensilon test หรือ neostigmine test , การนำกระแสไฟฟ้าระหว่างรอยต่อเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (repetitive nerve stimulation (RNS) และ/หรือ single fiber electromyography (SFEMG) และการตรวจหา acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) หรือ muscle specific receptor tyrosine kinase antibody (MuSK antibody) รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา rituximab ในโรค Myasthenia gravis (MG) โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) [†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
 - 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางการกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
 - 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา rituximab

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.3 ผู้ป่วยเป็น generalized myasthenia gravis หรือ bulbar myasthenia gravis หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทั่วร่างกาย และ/หรือ กล้ามเนื้อที่ใช้ในการพูด การกลืน และการหายใจที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน คือ ไม่สามารถทำให้โรคสงบ (remission) หรือไม่สามารถลดการกำเริบของโรค (exacerbation) หรือไม่สามารถป้องกันการดำเนินโรคไปสู่ภาวะวิกฤติ (myasthenia crisis) ของโรคได้ โดยมีการยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติมที่ผิดปกติอย่างน้อย 1 อย่างดังต่อไปนี้
- 4.3.1 Abnormal tensilon test หรือ neostigmine test ที่จะต้องมี objective differences ก่อนและหลัง
- 4.3.2 Abnormal repetitive nerve stimulation (RNS) และ/หรือ Abnormal single fiber electromyography (SFEMG)
- 4.3.3 Positive acetylcholine receptor antibody (AChR-Ab) หรือ muscle specific receptor tyrosine kinase antibody (MuSK antibody)
- 4.4 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หรือมีข้อห้ามใช้อย่างสมบูรณ์ ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
- 4.4.1 รักษาด้วยยา prednisolone (อย่างน้อย 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) เช่น azathioprine (2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) และ/หรือ thymectomy (เฉพาะกรณีที่ AChR-Ab positive) แล้วยังไม่สามารถควบคุมโรคได้* หลังจากได้รับยาเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน
- 4.4.2 ผู้ป่วยมีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงจากการใช้ยา prednisolone หรือยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) และผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่โรคจะดำเนินไปถึงจุดวิกฤติ และมีความเสี่ยงถึงชีวิตในภาวะวิกฤติ เช่น
- มีภาวะ ตับอักเสบค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มมากกว่า 5 เท่า
 - มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 3000 cells/ul หรือ มีปริมาณนิวโทรฟิลน้อยกว่า 1000 cells/ul
 - มีอาการแพ้ยา เช่น ผื่นแพ้ยา จากยา azathioprine หรือมีภาวะอื่นที่ไม่สามารถใช้ prednisolone เช่น มีภาวะน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ ภาวะกระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหินจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ
- 4.4.3 ผู้ป่วยไม่สามารถรับการรักษาด้วยวิธี thymectomy ได้ ซึ่งต้องได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone ร่วมกับยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) แล้วยังไม่สามารถควบคุมของโรคได้ โดยทั้งนี้ได้มีการพิจารณาเรื่อง thymectomy อย่างเต็มที่ก่อนแล้ว

* ยังคงมีอาการอ่อนแรงของแขนขา หรือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อการหายใจ หรือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อช่วยการพูดการกลืน

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

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา rituximab โดยมีขนาดยาและวิธีการให้ยาตามข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

- 5.1 ให้ยา rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้งติดต่อกันเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ maintenance therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ทุก 6 เดือน
- 5.2 ให้ยา rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้ง โดยบริหารยาห่างกัน 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ maintenance therapy ที่ขนาด 1,000 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ต่อทุก 6 เดือน

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราว ตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมิน clinical status โดยใช้ The Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification เปรียบเทียบก่อนและหลังใช้ยา (รายละเอียดในภาคผนวก) หรือประเมินโดยใช้ The myasthenic muscle score (MMS) ทุก 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้
- 6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยารั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
- 6.2.3 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาการติดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา rituximab
- 6.2.4 ระหว่างการให้ยา rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

^{††}โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา rituximab จนไม่สามารถใช้ยา rituximab ต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)
- 7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.6 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างรอประกาศในราชกิจจานุเบกษา

หมายเหตุ 1

Myasthenia Gravis foundation of America clinical classification

Class I	Any ocular muscle weakness May have weakness of eye closure All other muscle strength is normal
Class II	Mild weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IIa	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIb	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both
Class III	Moderate weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IIIa	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IIIb	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both
Class IV	Severe weakness affecting other than ocular muscles May also have ocular muscle weakness of any severity
IVa	Predominantly affecting limb and/or axial muscles May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles
IVb	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both
Class V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

Weakness class is assessed according to the most severely affected muscle or muscle group at the patient's maximum severity.

From: Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55(1):16-23. DOI: 10.1212/wnl.55.1.16. Copyright © 2000 American Academy of Neurology. Reproduced with permission from Wolters Kluwer Health. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.

UpToDate®

หมายเหตุ 2

The myasthenic muscle score (MMS)

Maintain upper limbs horizontally out-stretched 1 point per 10 sec	Maximum 15 Minimum 0
Maintain lower limbs above bed plane, while lying on back 1 point per 5 sec	Maximum 15 Minimum 0
Raise head above bed plane, while lying on back	
Against resistance	10
Without resistance	5
Impossible	0
Sit up from lying position	
Without help of hands	10
Impossible	0
Extrinsic ocular musculature	
Normal	10
Ptosis	5
Double vision	0
Eyelid occlusion	
Complete	10
Incomplete with corneal covering	5
Incomplete without corneal covering	0
Chewing	
Normal	10
Weak	5
Impossible	0
Swallowing	
Normal	10
Impaired without aspiration	5
Impaired with aspiration	0
Speech	
Normal	10
Nasal	5
Slurred	0

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา rituximab

ข้อบ่งใช้ โรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2566 (22 ก.ย. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1. ขออนุมัติการใช้ยา rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2. กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้อย่างผู้ป่วย และขออนุมัติครั้งต่อไปพร้อมบันทึกผลการตรวจร่างกาย modified Rankin Scale (mRS) score ที่ 6 เดือน และ 12 เดือนก่อนการใช้ยา หากจำเป็นต้องให้ต่อมากกว่า 12 เดือน ให้กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาใหม่

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1. เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis) ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันโรค ได้แก่ การตรวจหาแอนติบอดีโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันจากเลือดหรือน้ำไขสันหลัง หรือการตรวจเซลล์ในน้ำไขสันหลัง หรือระดับโปรตีนในน้ำไขสันหลัง หรือการตรวจภาพถ่ายสมอง ได้แก่ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือ การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2. มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการรับรองหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา rituximab ในโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันผิดปกติ (autoimmune encephalitis) โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้
 - 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางกำกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
- 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา rituximab
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรค autoimmune encephalitis โดยมีเกณฑ์ครบทั้ง 2 ข้อดังนี้
- 4.3.1 มีอาการทางระบบประสาทน้อยกว่า 3 เดือน (ความผิดปกติด้านความจำ ชัก อาการทางจิตหรือพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง การเคลื่อนไหวของใบหน้าหรือแขนขาผิดปกติ) และมี modified Rankin Scale (mRS) score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป
- 4.3.2 ต้องไม่เกิดจากสาเหตุดังต่อไปนี้
- 4.3.2.1 มีภาวะติดเชื้อ
- 4.3.2.2 ได้รับความหรือสารเคมีหรือสารพิษที่ทำให้เกิดอาการทางระบบประสาท
- 4.4 มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยันโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันบางอย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่
- 4.4.1 การตรวจเลือดหรือน้ำไขสันหลังเป็นผลบวกต่อแอนติบอดีโรคสมองอักเสบจากภูมิคุ้มกัน
- 4.4.2 การตรวจภาพถ่ายสมองได้แก่ ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เข้าได้กับสมองอักเสบ หรือการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองที่พบคลื่นชักหรือคลื่นสมองแบบช้า (slow wave) ที่สมองส่วน temporal lobe
- 4.4.3 ตรวจพบเซลล์ในน้ำไขสันหลังมากกว่า 5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือมีระดับโปรตีนในน้ำไขสันหลังมากกว่า 45 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 4.5 ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้) ได้แก่
- 4.5.1 การให้ยาในกลุ่ม steroid ปริมาณสูง คือ methylprednisone ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อวัน หรือ 1000 mg ต่อวัน เป็นระยะเวลาติดต่อกัน 3-5 วัน หรือมีข้อห้ามในการให้ยา
- 4.5.2 การได้รับยา IVIG ขนาด 2 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการรับไว้ในโรงพยาบาล 1 ครั้ง แบ่งให้ 5 วัน
- 4.5.3 การเปลี่ยนถ่ายเลือดและน้ำเหลือง (plasma exchange) 5 รอบการรักษา
- 4.5.4 ไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) ตามระยะเวลาการรักษาที่กำหนดอย่างน้อย 1 ชนิด หรือมีข้อห้ามในการให้ยา เช่น
- azathioprine ขนาด 1-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (6 เดือน)
 - mycophenolate ขนาด 1,000-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน (3 เดือน)
 - cyclophosphamide ขนาด 750 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยหน่วยเป็นตารางเมตร (1 ครั้ง)
- 4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

แนะนำการให้ยา rituximab ใน induction therapy ที่ขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็น ตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง เป็นจำนวน 4 ครั้ง หรือ 1,000 มิลลิกรัม เป็นจำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์ และหาก จำเป็นสามารถให้ยาในเดือนที่ 6 จำนวน 1 ครั้งและ/หรือเดือนที่ 12 เพิ่มอีก 1 ครั้ง ในขนาด 1000 มิลลิกรัม

สำหรับขนาดยาในผู้ป่วยเด็กให้เป็นไปตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางด้านกุมารประสาทวิทยา

หมายเหตุ ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องให้อีกครั้ง หมายถึง มีผลการตรวจร่างกาย mRS score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่ม อัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราว ตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1. การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมิน modified Rankin Scale (mRS) (รายละเอียดในภาคผนวก) ที่ 6 และ 12 เดือน ก่อนใช้ยา ครั้งถัดไป

6.2. การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้

6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป

6.2.3 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาก่อนการติดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่ม การรักษาด้วยยา rituximab

6.2.4 ระหว่างการให้ยา rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการ แพ้ยาได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา rituximab จนไม่สามารถใช้ยา rituximab ต่อได้

7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา

7.4 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)

7.5 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

หมายเหตุ 1
modified Rankin Scale (mRS)

Score	Description
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Reproduced with permission from: Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988; 19:604. Copyright © 1988 Lippincott Williams & Wilkins.

UpToDate®

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา rituximab

ข้อบ่งใช้ โรค autoimmune myositis ชนิด necrotizing autoimmune myopathy (NAM)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2566 (22 ก.ย. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงมากที่มีภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว ซึ่งพิจารณาจากการต้องการช่วยหายใจ รวมถึงการมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจนำไปสู่การเสียชีวิต ขออนุมัติการใช้ยา rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงปานกลาง ขออนุมัติการใช้ยา rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.3 กรอบแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1. เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy เช่น สามารถตรวจหรือส่งตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ (muscle biopsy) ตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้า (Electromyography หรือ EMG) ตรวจวัดระดับ เอ็มไซน์กล้ามเนื้อ creatinine kinase (CK) การตรวจหรือส่งตรวจแอนติบอดีของโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (Myositis related antibody) รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2. มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลได้รับการอนุมัติในข้อ 2.

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา rituximab ในโรคกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ได้ ตามกรณีใดกรณีหนึ่งดังต่อไปนี้

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.2.1 การใช้ในกรณีสถานการณ์ขาดแคลนยา IVIG ตามเงื่อนไขที่ทางสมาคมประสาทวิทยาเสนอ และอนุกรรมการเห็นชอบแล้ว หรือ
- 4.2.2 ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา IVIG ตามแนวทางกำกับกับการใช้ยาที่กำหนดได้ หรือ
- 4.2.3 แพทย์ผู้ทำการรักษาและผู้อำนวยการสถานพยาบาลเห็นสมควรใช้ยา rituximab
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy โดยมีอาการเข้าได้กับตัวโรค มีระดับ serum CK สูงกว่าปกติ และมีผลตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อหรือผลการตรวจแอนติบอดีที่เข้าได้กับโรค
- 4.4 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือมีข้อห้ามในการให้ high dose steroid และ/หรือยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) โดยเป็นไปตามเกณฑ์ข้อ 4.5.1 หรือ 4.5.2 ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้
- 4.4.1 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงมากที่มีภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว โดยเป็นไปตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง อย่างน้อย 1 ข้อ
- กรณีมีอาการรุนแรงมากซึ่งพิจารณาจากการที่ผู้ป่วยมีกล้ามเนื้อช่วยหายใจอ่อนแรงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ (ทั้งชนิด invasive หรือ non-invasive) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อได้รับยา high dose steroid หรือ IVIG แล้วไม่สามารถหยุดเครื่องช่วยหายใจหรือหยุดการใช้เครื่องช่วยหายใจได้ ภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา
 - ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา prednisolone ได้แก่ มีภาวะน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ ภาวะกระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหินจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ หรือข้อห้ามในการใช้ยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) เช่น azathioprine ได้แก่ มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) หรือเกิดมีภาวะพิษต่อตับ (liver toxicity) หรือตรวจพบภาวะขาด thiopurine S-methyltransferase อย่างสมบูรณ์ หรือ มีอาการแพ้ยา
- 4.4.2 กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงปานกลาง โดยเป็นไปตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง อย่างน้อย 1 ข้อ
- กรณีผู้ป่วยอาการรุนแรงปานกลาง กล่าวคือ มีปัญหาเรื่องการกลืนลำบากต้องใส่สายยางให้อาหาร หรือมีอาการอ่อนแรงของแขนหรือขา โดยมี mRC grade น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อได้รับยา prednisolone ขนาดที่เหมาะสม (0.50-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) และ/หรือ ยา immunosuppressive เช่น azathioprine (2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) หรือ methotrexate (7.5-25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน แล้วอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่ดีขึ้น
 - ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยา prednisolone ได้แก่ มีภาวะน้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ ภาวะกระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหินจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ หรือข้อห้ามในการใช้ยากดภูมิชนิดอื่น (immunosuppressive drugs) เช่น azathioprine ได้แก่ มีภาวะเม็ดเลือดขาว

ต่ำ (agranulocytosis) หรือเกิดมีภาวะพิษต่อตับ (liver toxicity) หรือตรวจพบภาวะขาด thiopurine S-methyltransferase อย่างสมบูรณ์ หรือมีอาการแพ้ยา

4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญญัติ จ (2) ตามที่กำหนด ⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

แนะนำการให้ยา rituximab โดยมีขนาดยาและวิธีการให้ยา ดังนี้

5.1. กรณีการใช้สำหรับ induction therapy ตามข้อใดข้อหนึ่ง

5.1.1. ให้ยา rituximab ในขนาด 750 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร แต่ไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัม ห่างกัน 2 สัปดาห์ หรือ

5.1.2. ให้ยา rituximab ในขนาด 375 มิลลิกรัม/พื้นที่ผิวของร่างกายหน่วยเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง ติดต่อกันเป็น ระยะเวลา 4 สัปดาห์

5.2. กรณีการใช้สำหรับ maintenance therapy

ให้ยา rituximab ในขนาด 500-1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง ทางหลอดเลือดดำทุก 6 เดือน

คำแนะนำเพิ่มเติม

- การใช้ยาในครั้งแรกให้เริ่มด้วยอัตราเร็ว 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการให้ยาชั่วคราว ตามตามเอกสารกำกับยา

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1. การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมินจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับการประเมินโดยใช้ Medical Research Council (mRC) grade for Muscle Strength และการตรวจวัดระดับ serum CK

6.2. การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ก่อนการให้ยา ต้องไม่มีภาวะติดเชื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้

6.2.2 ตรวจ CBC และ LFT ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป

6.2.5 ตรวจ HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hepatitis C, CXR, stool exam for parasite ก่อนการให้ยา หากตรวจพบการติดเชื้อเหล่านี้จำเป็นต้องให้การรักษาคัดเชื้อหรือให้ยาป้องกันก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา rituximab

6.2.3 ระหว่างการให้ยา rituximab ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

⁺⁺โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญญัติ จ(2)

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา rituximab จนไม่สามารถใช้ยา rituximab ต่อได้
- 7.3 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.4 ตั้งครรภ์ (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าจะคลอด)
- 7.5 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)
- 7.6 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์
- 7.7 พิจารณาไม่ให้อายุต่อเนื่อง (maintenance dose) ในกรณีดังต่อไปนี้
 - 7.7.1 ผู้ป่วยไม่มีอาการอ่อนแรงแล้วและค่า serum CK กลับมาเป็นปกติ
 - 7.7.2 ผู้ป่วยไม่ได้ประโยชน์จากการใช้ยาได้แก่ อาการอ่อนแรงไม่ดีขึ้นหลังได้รับยาในช่วง maintenance dose อย่างต่อเนื่อง 2 รอบการรักษา

หมายเหตุ 1

Medical Research Council (MRC) grade for Muscle Strength

Grade 0	No movement is observed
Grade 1	Only a trace or flicker of movement is seen or felt in the muscle, or fasciculation is observed
Grade 2	Movement is possible only if the resistance of gravity is removed
Grade 3	Movement against gravity is possible but not against resistance of the examiner
Grade 4	Muscle strength is reduced but muscle contraction can move joint against gravity and resistance
Grade 5	Muscle contracts normally against full resistance

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา intravenous human normal immunoglobulin
ข้อบ่งใช้ โรค Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 9/2566 (22 ก.ย. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา intravenous human normal immunoglobulin (IVIG) จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และขออนุมัติครั้งต่อไปทุก ๆ 3 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีคุณสมบัติในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วย Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN) ที่สำคัญ ได้แก่ สามารถตรวจหรือส่งตรวจ nerve conduction study และ electromyography รวมทั้งมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1 ในการวินิจฉัยครั้งแรกและการประเมินผลการรักษาทุก 3 เดือนในช่วง induction phase และทุก 6 เดือน ในช่วง maintenance phase ต้องเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2
- 3.2 ในการรักษาต่อเนื่อง กรณีไม่มีแพทย์เฉพาะทางข้างต้น ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสามารถแต่งตั้งอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยในโรคทางด้านประสาทวิทยาให้เป็นผู้รักษาแทนได้

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ IVIG ในโรค Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN) ด้วยเกณฑ์ **ครบทุกข้อ** ดังนี้

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) [†]
- 4.2 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Multifocal motor neuropathy with conduction block (MMN) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.2.1 ลักษณะทางคลินิกหลัก (ต้องมีทั้ง 3 ข้อ)

- A. อาการอ่อนแรงของแขนหรือขาแบบไม่สมมาตร (asymmetric limb weakness) โดยมีความผิดปกติของ motor nerve อย่างน้อย 2 เส้น
- B. ไม่มีอาการสูญเสียความรู้สึก (no sensory loss) ยกเว้นเสียความรู้สึกต่อการสั่น แบบไม่รุนแรงที่เท้า (minor vibration sense abnormalities)
- C. อาการอ่อนแรงเป็นเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ (progressive) ในเวลาอย่างน้อย 1 เดือน

4.2.2 Exclusion criteria (ต้องไม่มีทั้ง 3 ข้อ)

- A. Upper motor neuron signs
- B. Marked bulbar involvement
- C. Diffuse symmetric weakness during the initial weeks

4.2.3 ผลการตรวจ Electrodiagnostic features เข้าได้กับ Definite motor conduction block โดยเป็น Definite motor CB หรือ Probable motor CB หรือ Probable motor CB with supportive criteria ตามเกณฑ์ในภาคผนวก 1

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

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

การให้ยา Intravenous immunoglobulin (IVIG) แบ่งการรักษาเป็น 2 ช่วง คือ induction และ maintenance

5.1 การให้ IVIG ในช่วง induction phase

ขนาดที่แนะนำ คือ IVIG ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ด้วยวิธี continuous infusion ทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่อง 3 รอบการรักษา แล้วติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 โดยพิจารณาจาก muscle strength ตามเกณฑ์ IVIG responder (ข้อ 6.1) และติดตามอาการอย่างต่อเนื่องเป็นระยะ

การประเมินผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 ให้แพทย์พิจารณาสถานะการตอบสนองต่อ IVIG และมีแนวทางการปรับยา IVIG ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยดังนี้ (แผนภูมิ 1)

5.1.1 ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น IVIG responder ให้การรักษาตามแนวทางใน maintenance phase ต่อไป

5.1.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแย่ลง (muscle strength ลดลง) จัดว่าผู้ป่วยเป็น IVIG non-responder ให้แพทย์หยุดการให้ยา IVIG และทบทวนการวินิจฉัยอีกครั้ง

5.2 การให้ IVIG ในช่วง maintenance phase

แนะนำให้ IVIG ขนาด 1-2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ด้วยวิธี continuous infusion ทุก 4 – 12 สัปดาห์ โดยสามารถปรับขนาดและความถี่ของการให้ IVIG ตามการตอบสนอง muscle strength เพื่อลด

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วย IVIG โดยการประเมินผลการรักษาในช่วง maintenance phase ให้ประเมินผลการรักษาทุก 3 เดือน

ในกรณีที่อาการแย่ลงหลังปรับลดขนาดและความถี่ของการให้ IVIG แนะนำให้แพทย์ปรับเพิ่มขนาดและความถี่ของการให้ IVIG เป็นขนาดและความถี่เดิมที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา

หมายเหตุ แพทย์สามารถพิจารณาใช้ IVIG ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่นเป็น adjunctive therapy ได้ เพื่อลดจำนวนการใช้ยา IVIG

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 ประเมินอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย (muscle strength)

หลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา IVIG แนะนำให้แพทย์ผู้ทำการรักษาติดตามและประเมินอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงของผู้ป่วย (muscle strength) โดยทำการประเมินทุก 3 เดือน โดยเปรียบเทียบผลการตรวจร่างกาย muscle strength ด้วย MRC จำแนกตามกลุ่มกล้ามเนื้อ ดังแสดงในตารางในภาคผนวก 2

6.1.1 IVIG responder หมายถึง ผู้ป่วยที่มี motor strength เท่าเดิมหรือดีขึ้น (MRC scale เท่าเดิมหรือดีขึ้น) เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย IVIG โดยที่ไม่มี motor strength แย่ลงใน muscle groups อื่นๆ

6.2.2 IVIG non-responder หมายถึง ผู้ป่วยที่มี motor strength แย่ลง อย่างน้อย 2 MRC scale ใน 2 muscle groups หรือมากกว่า เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาด้วย IVIG โดยในขณะที่ประเมินผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาด้วย IVIG ขนาด 2 g/kg แบ่งให้ 2-5 วัน ทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่อง 3 รอบการรักษา (12 สัปดาห์)

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามผลข้างเคียงชนิดเฉียบพลันที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา IVIG ได้แก่

6.2.1 ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นขณะให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reaction) ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ใจสั่น ความดันต่ำ แน่นหน้าอก หายใจไม่อึด

6.2.2 อาการแพ้ชนิดรุนแรง (fatal anaphylactoid reaction) ขณะให้ยาให้ระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแล้วว่า มีภาวะขาดอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A deficiency)

6.2.3 Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) หลังได้ IVIG

6.2.4 Thrombotic event หลังได้ IVIG

6.2.5 ไตวายเฉียบพลัน

7. เกณฑ์การหยุดยา

7.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (IVIG non-responder)

7.2 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็น terminally ill

7.3 ผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา IVIG จนไม่สามารถใช้ยา IVIG ต่อได้

หมายเหตุ 1

ผลการตรวจ Electrodiagnostic features เข้าได้กับ Definite motor conduction block ตรงตามนิยามข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. **Definite motor CB (ต้องมีครบทั้ง 4 ข้อ ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น)**
 - A. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 50% (median, ulnar, peroneal)
 - B. Distal CMAP amplitude ต้องมากกว่า >20% ของค่าปกติ และอย่างน้อย ต้องมากกว่า 1 mV
 - C. Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - D. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments
2. **Probable motor CB (ต้องมี A และ C หรือ B และ C ในเส้นประสาทอย่างน้อย 2 เส้น)**
 - A. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 30% (median, ulnar) และ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - B. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 50% (median, ulnar, peroneal) แต่ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้น มากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - C. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments
3. **Probable motor CB with supportive criteria (ต้องมี A และ C หรือ B และ C ในเส้นประสาทอย่างน้อย 1 เส้น ร่วมกับมี supportive criteria [D,E,F,G] อย่างน้อย 1 ข้อ)**
 - A. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 30% (median, ulnar) และ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้นไม่เกิน 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - B. Proximal CMAP amplitude ลดลงเมื่อเทียบกับ CMAP amplitude มากกว่า 50% (median, ulnar, peroneal) แต่ Duration ของ proximal CMAP ต้องเพิ่มขึ้น มากกว่า 30% เมื่อเทียบกับ Distal CMAP
 - C. Normal sensory nerve conduction in upper limb segments
 - D. Elevated IgM anti-ganglioside GM1 antibodies จำเป็นต้องมีหรือไม่
 - E. Increased CSF protein (<1 g/l)
 - F. MRI - increased signal intensity on T2-weighted imaging และ diffuse nerve swelling ของ brachial plexus
 - G. Objective clinical improvement following IVIG treatment

หมายเหตุ 2

1. Medical Research Council (MRC) score

Muscle grading

- 0 paralysis
- 1 only a trace or flicker of muscle contraction is seen or felt
- 2 muscle movement is possible with gravity eliminated
- 3 muscle movement is possible against gravity
- 4 muscle strength is reduced, but movement against resistance is possible
- 5 normal strength

ตัวอย่างแบบประเมินการตอบสนองต่อการรักษา (การตรวจร่างกาย muscle strength จำแนกตามกลุ่มกล้ามเนื้อ)

Date of examination..... <input type="checkbox"/> Pre-treatment <input type="checkbox"/> Post treatmentweeks Date of the last IVIG.....			
Current medication <input type="checkbox"/> other drug Dose.....			
Muscle group	MRC score		Note
	Rt	Lt	
Shoulder Abduction			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Elbow flexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Elbow extension			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Brachioradialis			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Wrist flexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Wrist extension			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Finger extension			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
Finger flexion			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
FDI			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
ADM			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
APB			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening
FPL			<input type="checkbox"/> improved <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> worsening

Hip flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Hip extension			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Knee flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Knee extension			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Ankle dorsiflexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Ankle plantar flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Ankle inversion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Ankle eversion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Great toe dorsiflexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Great toe plantar flexion			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Deep tendon reflex	Rt	Lt			
Biceps			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Triceps			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Brachioradialis			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Knee			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening
Ankle			<input type="checkbox"/> improved	<input type="checkbox"/> stable	<input type="checkbox"/> worsening

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา bortezomib
ข้อบ่งใช้ multiple myeloma สำหรับผู้ป่วย transplant candidate
โดยใช้เป็น first-line treatment

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 5/2566 (31 พ.ค. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยาจากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 120 วัน) และครั้งต่อไปทุก 90 วันจนกว่าจะครบ 6 รอบ
หมายเหตุ กรณีผู้ป่วยมีเหตุผลความจำเป็นที่ไม่สามารถมารับยาได้ตามกำหนด สามารถชะลอการมารับยาได้ ทั้งนี้ ผู้ป่วยจะได้รับยาทั้งหมดไม่เกิน 6 รอบ

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคโดยมีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา
- 2.2 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถตรวจหรือส่งตรวจ
 - Complete blood count
 - Serum blood urea nitrogen/creatinine, electrolytes
 - Serum calcium
 - Serum albumin, globulin
 - Liver function test (AST, ALT, alkaline phosphatase, total bilirubin, direct bilirubin)
 - Bone marrow aspiration/biopsy
 - Qualitative and quantitative M-proteins level (serum protein electrophoresis and immunoglobulin level)
 - Serum free light chain (FLC) assay (light chain disease).
 - Skeletal bone X-ray (lateral and antero-posterior cervical, thoracic and lumbar spines, skull, chest, pelvis, humerus, femur)
 - Serum β 2-microglobulin
 - Serum lactate dehydrogenase (LDH)

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ อายุรศาสตร์ โรคเลือด ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา bortezomib ขอบ่งใช้ multiple myeloma โดยใช้เป็น first-line treatment ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยยินยอมที่จะทำ hematopoietic cell transplantation ในอนาคต
- 4.3 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 70 ปี
- 4.4 ไม่พบโรคร่วมที่มีผลต่อสุขภาพและทำให้เกิดความเสี่ยงมากขึ้นจากวิธีการรักษา multiple myeloma เช่น ไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง โรคหัวใจที่รุนแรง สมองเสื่อมหรือโรคทางสมองที่รุนแรง โรคปอดที่รุนแรง โรคกระดูกอื่น ๆ ติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่อง เชื้อไวรัสเอชไอวี โรคทางจิตใจที่รุนแรง
- 4.5 มี hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) น้อยกว่า 4 (ตารางที่ 1) ณ วันที่มีแผนการเริ่มให้ยา bortezomib
- 4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด^{††}

หมายเหตุ กรณี first-line treatment ไม่หมายรวมถึงการใช้ยากลุ่ม corticosteroids monotherapy

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- 5.1 ขนาดยา bortezomib 1.3 mg/m²/dose จำนวน 4 ครั้งใน 1 รอบ ในวันที่ 1, 4, 8, 11 หรือ ให้เป็นสัปดาห์ละครั้ง ให้ยาทุก 3-4 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4-6 รอบ
- 5.2 สูตรยาที่แนะนำได้แก่ bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone หรือ bortezomib-dexamethasone

6. การติดตามและการประเมินผลการรักษา

- 6.1 ให้ประเมินผลการรักษาหลังรอบที่ 3-4 หากได้ผลอย่างน้อย partial response (>50%) ให้ประสานงานติดต่อเพื่อทำ autologous stem cell transplantation
- 6.2 หากได้ผลอย่างน้อย VGPR (>90%) แล้ว สามารถทำ autologous stem cell transplantation (ถ้าสามารถทำได้) โดยไม่จำเป็นต้องได้รับยาครบ 6 รอบ
- 6.3 หลังได้รับการรักษาครบ 6 รอบ ให้ทำการประเมินผลการรักษาอีกครั้ง

7. เกณฑ์การหยุดยา

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

ให้หยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากยาซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
- 7.2 ผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา bortezomib ชนิดรุนแรง
- 7.3 ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับยาตามกำหนดการรักษาหรือไม่ยินยอมที่จะใช้ยา bortezomib
- 7.4 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา อย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร
- 7.5 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.6 ผลการรักษาหลังรอบที่ 3 หรือ 4 ได้น้อยกว่า partial response
- 7.7 กรณีที่มีเหตุให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำ hematopoietic cell transplantation ได้ ให้พิจารณาหยุดยา

ตารางที่ 1 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 \leq 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 # ULN, or AST/ALT $>$ ULN to 2.5 # 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 disease	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 # ULN, or AST/ALT > 2.5 # ULN	3

เอกสารอ้างอิง

Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005 Oct 15;106(8):2912-9. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004. Epub 2005 Jun 30

แนวทางการฉบับน้อยระหว่างรอกประกาศิในราชกิจจานุเบกษา

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา carglumic acid

- เงื่อนไข 1. ใช้สำหรับผู้ป่วย N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency ที่มีภาวะ hyperammonemia ทั้งใน acute hyperammonemia และ maintenance for chronic hyperammonemia
2. ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ acute hyperammonemia crisis ที่สงสัยว่าเป็น organic acidemia ชนิด propionic acidemia (PA) และ methylmalonic acidemia (MMA)

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 5/2566 (31 พ.ค. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1. กรณีเงื่อนไข N-acetylglutamate synthase (NAGS) deficiency ที่มีภาวะ acute hyperammonemia และกรณีเงื่อนไขภาวะ acute hyperammonemia crisis ที่สงสัยว่าเป็น organic acidemia ชนิด propionic acidemia (PA) และ methylmalonic acidemia (MMA)

1.1.1 ขออนุมัติการใช้ยา carglumic acid จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ทุกครั้งที่ใช้ยากับผู้ป่วย (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลาต่อเนื่องกันไม่เกิน 7 วัน/ครั้งที่มีการขออนุมัติใช้ยา)

1.2. กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency ที่มีภาวะ chronic hyperammonemia และจำเป็นต้องใช้ยาในระยะต่อเนื่อง (maintenance for chronic hyperammonemia)

1.2.1 ขออนุมัติการใช้ยา carglumic acid จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

1.2.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ (2) ในครั้งแรก และขออนุมัติครั้งต่อไปทุก ๆ 6-12 เดือน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

2.1. สถานพยาบาลหลัก หมายถึง สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค คือ

2.1.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์ที่ระบุไว้ในข้อที่ 3.1 โดยให้สถานพยาบาลนั้นแจ้งความประสงค์ต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์เพื่อขออนุมัติและลงทะเบียนสถานพยาบาลแต่ละแห่งเป็นกรณีไป โดยมีการลงทะเบียนสถานพยาบาลกับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย

2.1.2 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถตรวจ plasma/serum ammonia level ได้ในห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาลได้

2.1.3 มีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรค และ/หรือการรักษา

2.1.4 มีหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต และ/หรือ หอผู้ป่วยเด็กวิกฤต

- 2.2. สถานพยาบาลสมทบ หมายถึง สถานพยาบาลที่รับส่งต่อ หรือดูแลผู้ป่วยร่วมกับสถานพยาบาลหลัก คือ
- 2.2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์ที่ระบุไว้ในข้อที่ 3.2 โดยให้สถานพยาบาลนั้นแจ้งความประสงค์ต่อหน่วยงานสิทธิประโยชน์เพื่อขออนุมัติและลงทะเบียนสถานพยาบาลแต่ละแห่งเป็นกรณีไป โดยมี การลงทะเบียนสถานพยาบาลกับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หรือหน่วยงานกลางที่ได้รับมอบหมาย
- 2.2.2 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถตรวจ plasma/serum ammonia level ได้ในห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาล
- 2.2.3 มีหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต และ/หรือหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1. แพทย์ผู้ทำการรักษาหลัก เป็นกุมารแพทย์หรืออายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาหรือราชวิทยาลัยในอนุสาขาเวชพันธุศาสตร์ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2.1
- 3.2. แพทย์ผู้ทำการรักษาสมทบ ได้แก่ กุมารแพทย์ ในสถานพยาบาลสมทบที่ได้รับการแต่งตั้งจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลให้เป็นผู้ดูแลผู้ป่วย ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2.2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา โดยต้องมีครบทุกข้อดังต่อไปนี้

- 4.1. ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2. ผู้ป่วยต้องเข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.2.1 กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency
- 4.2.1.1 ภาวะ acute hyperammonemia ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้ครบทุกข้อ
- (1) ผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มโรค urea cycle disorders และยังมีโอกาสเป็นโรค NAGS deficiency
- (2) ผล plasma/serum ammonia level >250 $\mu\text{mol/l}$
- 4.2.1.2 ภาวะ maintenance for chronic hyperammonemia ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้ครบทุกข้อ
- (1) ได้รับการตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรค NAGS deficiency ด้วยการตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน NAGS หรือตรวจวัดระดับ liver NAGS enzyme activity
- (2) ได้รับการรักษาด้วย ammonia scavenger agents แล้วระดับ plasma/serum ammonia level ยังคง >80 $\mu\text{mol/l}$

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวด และความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.2.2 กรณีเงื่อนไขภาวะ acute hyperammonemia crisis ที่สงสัยว่าเป็น organic acidemia ชนิด PA และ MMA ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้ครบทุกข้อ

- (1) ผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มโรค organic acidemia ชนิด PA และ MMA
- (2) ผล plasma/serum ammonia level >250 $\mu\text{mol/l}$

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

5. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

5.1. กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency ที่มีภาวะ acute hyperammonemia และ กรณีเงื่อนไขภาวะ acute hyperammonemia crisis ที่สงสัยว่าเป็น organic acidemia ชนิด PA และ MMA

- ใช้ยา carglumic acid ขนาด 100-250 มก./กก./วัน แบ่งรับประทาน 2-4 ครั้งต่อวัน

5.2. กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency ที่มีภาวะ maintenance for chronic hyperammonemia

- ใช้ยา carglumic acid ขนาด 10-100 มก./กก./วัน แบ่งรับประทาน 2-4 ครั้งต่อวัน

6. การติดตามและประเมินผลการรักษา

6.1. การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา ผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา (responder) หมายถึงตามเกณฑ์ดังนี้

6.1.1 กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency ที่มีภาวะ acute hyperammonemia และกรณีเงื่อนไขภาวะ acute hyperammonemia crisis ที่สงสัยว่าเป็น organic acidemia ชนิด PA และ MMA

- ระดับ plasma ammonia level ลดลงอยู่ในเกณฑ์ปกติตามช่วงอายุ

หมายเหตุ หากไม่ตอบสนอง ให้พิจารณาการรักษาวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น การทำ dialysis

6.1.2 กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency ที่มีภาวะ maintenance for chronic hyperammonemia

- ระดับ plasma/serum ammonia level ลดลงอยู่ในเกณฑ์ปกติตามช่วงอายุ

6.2. การประเมินด้านความปลอดภัย

กรณีเงื่อนไข NAGS deficiency ที่มีภาวะ maintenance for chronic hyperammonemia

- ตรวจ/ติดตาม CBC ทุก 3-6 เดือน

6.3. ให้ทำการประเมินผลการรักษาทุก 6-12 เดือน

6.4. การเริ่มให้ยาคั้งแรก ต้องสั่งโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาหลักที่ลงทะเบียนให้ผู้ป่วย และในสถานพยาบาลของแพทย์ผู้ทำการรักษาหลัก และสำหรับการสั่งยาครั้งถัดไปสามารถทำการสั่งยาโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาสมทบได้

6.5. ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการตรวจประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาหลักเพื่อติดตามอาการอย่างน้อยทุก 6 เดือน ก่อนที่จะสั่งยาต่อไป

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ (2)

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้พิจารณาหยุดยาเมื่อผู้ป่วยมีลักษณะที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

- 7.1. ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากยาซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต
- 7.2. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจนไม่สามารถใช้ยาต่อได้
- 7.3. ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับยาตามกำหนดการรักษาหรือไม่ยินยอมที่จะใช้ยา carglumic acid
- 7.4. ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร (ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์)
- 7.5. สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.6. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์)

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างรอประกาศในราชกิจจานุเบกษา

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา trastuzumab

ข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 5/2566 (31 พ.ค. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา trastuzumab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่จะใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไป (ในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12)

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการเตรียมยาและให้ยาเคมีบำบัดจนครบสูตรมาตรฐานแก่ผู้ป่วย หลังการผ่าตัดมะเร็งเต้านม
- 2.2 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถส่งชิ้นเนื้อไปยังห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา (ให้รีบส่งภายใน 48 ชั่วโมง หลังการผ่าตัด) และมีการตรวจพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry ในขั้นตอนแรก และมีผลการตรวจชิ้นเนื้อจาก paraffin block ด้วยวิธี in situ hybridization เช่น Fluorescence in situ hybridization (FISH) หรือ Dual-color in-situ hybridization (DISH) เพื่อสนับสนุนผล HER2/neu เป็นบวกจริง
- 2.3 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถตรวจ หรือ ส่งตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram หรือ multigated acquisition scan (MUGA)
- 2.4 เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วม ดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา หรือสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา หรืออนุสาขาศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา trastuzumab ในโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น โดยมีเกณฑ์ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีคือมี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 1

ECOG PERFORMANCE STATUS SCALE

SCALE	DESCRIPTION OF SCALE
0	ASYMPTOMATIC NORMAL ACTIVITY.
1	SYMPTOMATIC ; AMBULATORY ABLE TO CARRY OUT ACTIVITY OF DAILY LIVING.
2	SYMPTOMATIC; IN BED LESS THAN 50% OF THE DAY ; OCCASIONALLY NEED NURSING CARE.
3	SYMPTOMATIC ; IN BED MORE THAN 50% OF THE DAY ; NEED NURSING CARE.
4	BED RIDDEN MAY NEED HOSPITALISATION.

- 4.3 ใช้ trastuzumab เป็น adjuvant therapy ต้องมีคุณสมบัติครบทุกข้อดังต่อไปนี้
- 4.3.1 ผู้ป่วยเป็นมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดด้วยวิธี curative breast surgery
- 4.3.2 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าโรคมะเร็งมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (pN1-3 ยกเว้น supraclavicular node positive) หรือยังไม่มีมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (pN0) แต่มีขนาดของก้อนมะเร็งที่เต้านมมากกว่า 2 ซม.
- 4.3.3 มีการประเมินระยะของโรคว่าไม่มีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น (M₀) อย่างน้อยด้วยเอ็กซเรย์ปอด อัลตราซาวด์ตับ และสแกนกระดูก
- 4.3.4 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry ให้ผล HER-2 เป็น 2+ และยืนยันโดยวิธี in situ hybridization เช่น FISH หรือ DISH เป็นผลบวก หรือผล HER-2 เป็น 3+ by IHC และการตรวจ hormone receptor status เป็นดังนี้

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคร้ายที่ไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสิ่งสำคัญ

- 1) ผู้ป่วยที่โรคมะเร็งมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node positive) โดยมีผล hormone receptor status (ER/PR) เป็นแบบใดก็ได้
 - 2) ผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node negative) แต่มีขนาดของก้อนมะเร็งที่เต้านมมากกว่า 2 ซม. มีผลการตรวจ hormone receptor status (ER/PR) เป็น ER/PR negative
- 4.3.5 มีผลการตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล left ventricular ejection fraction (LVEF) มากกว่าหรือเท่ากับ 50%
- 4.3.6 ในกรณีที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด locally advanced breast cancer ระยะ T4a, T4b หรือ T4c (ไม่รวมผู้ป่วยที่เป็น inflammatory breast cancer) ที่ได้รับ neo-adjuvant chemotherapy มาก่อนการทำ curative breast surgery โดยต้องผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดและได้ free margin
- 4.3.7 มีกำหนดนัดผู้ป่วยเพื่อฉายแสงจากแพทย์รังสีรักษาหลังการผ่าตัด ประกอบการขออนุมัติการใช้ยา
- 4.3.8 สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาเสริม ต้องมี taxane ร่วมด้วย โดยสูตรที่แนะนำ คือ
- 1) doxorubicin (Adriamycin) + cyclophosphamide จนครบ 4 cycle จากนั้นให้ paclitaxel สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จนครบ 12 cycle (AC x 4 cycles – Paclitaxel weekly x 12 cycles) หรือ
 - 2) doxorubicin (Adriamycin) + cyclophosphamide จนครบ 4 cycle จากนั้นให้ paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 4 cycle (AC x 4 cycles – Paclitaxel every 3 weeks x 4 cycles)
- ยกเว้นในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ Paclitaxel (เช่น แพ้ยาความรุนแรงระดับ 3 (grade 3) ขึ้นไป หรือมี peripheral neuropathy มากกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 (grade 2)) สามารถใช้ยาสูตรอื่นได้
- 4.3.9 กรณีที่ได้ยาเคมีบำบัดเสริมครบมาแล้ว ต้องเริ่มยา trastuzumab ภายใน 3 เดือนหลังได้ยาเคมีบำบัดครบ และให้ยา trastuzumab ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 18 ครั้ง หรือ 1 ปี
- 4.4 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด^{††}

5. ขนาดยาที่แนะนำ

- 5.1 กรณีให้ยา trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์
- มีขนาดยา trastuzumab ที่แนะนำ ตาม actual body weight ดังนี้
1. ให้ยา trastuzumab ในขนาดเริ่มต้น 8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้ยาในระยะเวลา 90 นาที
 2. หลังจากนั้นให้ยา trastuzumab ครั้งละ 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ยาในระยะเวลา 30-60 นาที

^{††}โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

*AC = doxorubicin hydrochloride (adriamycin) และ cyclophosphamide

3. กรณีที่หยุดยา trastuzumab นานเกินกว่า 4 สัปดาห์ นับจากครั้งสุดท้าย ต้อง reload 8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แล้วตามด้วยขนาดยาปกติ

4. ให้ยา trastuzumab ได้ไม่เกิน 18 ครั้ง ภายใน 1 ปี หากมีกรณีจำเป็นอนุโลมได้ไม่เกิน 14 เดือน

5.2 กรณีให้ยา trastuzumab ร่วมกับ paclitaxel ทุก 1 สัปดาห์

มีขนาดยา trastuzumab ที่แนะนำ ตาม actual body weight ดังนี้

1. ให้ยา trastuzumab ในขนาดเริ่มต้น 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้ยาในระยะเวลา 90 นาที

2. หลังจากนั้นให้ยา trastuzumab ครั้งละ 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 1 สัปดาห์ โดยให้ยาในระยะเวลา 30 นาที จนครบ 12 สัปดาห์ (นับรวมตั้งแต่เริ่มให้ยาในขนาดเริ่มต้น) ในกรณีที่เลื่อนการให้ยาเกิน 2 สัปดาห์นับจากครั้งสุดท้ายให้ reload 4 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

3. หลังจากนั้นให้ยา trastuzumab ครั้งละ 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ตั้งแต่ สัปดาห์ที่ 13 จนครบ 1 ปี (เฉพาะการให้แบบทุก 3 สัปดาห์รวมไม่เกิน 13 ครั้ง)

4. การให้ยา trastuzumab ทั้งหมด ควรเสร็จสิ้นภายในระยะเวลาประมาณ 1 ปี แต่ไม่เกิน 14 เดือน

หมายเหตุ

1. สามารถใช้ยา trastuzumab พร้อมกับ paclitaxel ได้

2. ห้ามใช้ยา trastuzumab พร้อมกับยา doxorubicin เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อหัวใจ

6. การประเมินระหว่างการรักษา

ตรวจประเมินการทำงานของหัวใจระหว่างการรักษาโดย echocardiogram หรือ MUGA เป็นระยะ ๆ ทุก 3-6 เดือน โดยมี LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%

7. เกณฑ์การหยุดยา

7.1 กรณีผู้ป่วยที่โรคมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node positive) ได้รับยา trastuzumab ครบ 18 ครั้งภายในเวลาไม่เกิน 14 เดือน

7.2 กรณีผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node negative) ได้รับยา trastuzumab ครบ 9 ครั้งภายในเวลาไม่เกิน 7 เดือน

7.3 มีอาการแสดงของภาวะ congestive heart failure

7.4 มีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF น้อยกว่า 50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ใหม่ได้เมื่อ LVEF ตั้งแต่ 50% ภายในเวลา 8 สัปดาห์

7.5 พบการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ระหว่างได้รับยา

7.6 หยุดยา trastuzumab นานเกิน 8 สัปดาห์

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา activated prothrombin complex concentrate (APCC)

ข้อบ่งใช้ ภาวะเลือดออกรุนแรง ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มี high-titer inhibitor

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 7/2566 (27 ก.ค. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 กรณีการรักษาภาวะเลือดออกรุนแรง ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มี high-titer inhibitor จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้หลังการรักษา (post-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยหลังทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 สามารถใช้ยา activated prothrombin complex concentrate (APCC) ข้อบ่งใช้ ภาวะเลือดออกรุนแรง ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มี high-titer inhibitor ได้สูงสุดไม่เกิน 2 ครั้งต่อปี
- 1.3 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในทุกครั้งหลัง ใช้ยากับผู้ป่วย

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมให้บริการทั้งภาวะปกติ และภาวะวิกฤติฉุกเฉินได้ทุกวัน ตลอด 24 ชั่วโมง
- 2.2 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถดูแลผู้ป่วยฮีโมฟีเลียแบบองค์รวมอย่างต่อเนื่องทั้งการส่งเสริม ป้องกัน วินิจฉัย บำบัดรักษา และฟื้นฟูสภาพ
- 2.3 สามารถตรวจหรือส่งตรวจ factor level และ factor inhibitor และหากผลการตรวจไม่เข้ากับเกณฑ์การใช้ยา สถานพยาบาลจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ายา activated prothrombin complex concentrate (APCC)
- 2.4 เป็นสถานพยาบาลที่มีเครือข่ายหน่วยบริการรับส่งต่อ และดูแลรักษาในทุกระดับพร้อมทั้งระบบสนับสนุนเครือข่ายด้านการจัดการการส่งต่อ ข้อมูลการดูแลผู้ป่วย และวิชาการอย่างต่อเนื่อง
- 2.5 เป็นสถานพยาบาลที่มีบุคลากรทางการแพทย์ที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาตามที่ระบุไว้ในข้อ 3

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

- 3.1 แพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ สาขาอายุรศาสตร์โรคเลือด หรือสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรืออนุสาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก
- 3.2 กรณีไม่มีแพทย์เฉพาะทางข้างต้น ผู้อำนวยการสามารถแต่งตั้งอายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเป็นผู้รักษาแทนได้
- 3.3 มีบุคลากรทางการแพทย์สาขาอื่น ๆ ที่ร่วมดูแล ได้แก่ ทันตแพทย์ นักกายภาพบำบัด นักวิทยาศาสตร์การแพทย์/นักเทคนิคการแพทย์ มีพยาบาลวิชาชีพที่มีประสบการณ์เฉพาะด้านโลหิตวิทยาอย่างน้อย 1 ปี หรือ ผ่านการอบรมการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเลือดออกง่าย ฮีโมฟีเลีย เป็นหัวหน้าทีมปฏิบัติงานในหน่วยบริการเป็นประจำ

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา activated prothrombin complex concentrate (APCC) ข้อบ่งใช้ภาวะเลือดออกรุนแรง ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มี high-titer inhibitor โดยต้องมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 เป็นโรค Hemophilia A หรือ Hemophilia B ที่มี Factor inhibitor ≥ 5 Bethesda units
- 4.3 ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกรุนแรงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหรืออาจทำให้เกิดความพิการ ไม่สามารถหยุดเลือดได้โดยวิธีอื่น โดยมีนิยามตาม International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ
 - 1) เลือดออกรุนแรงจนมี ความดันโลหิตตก หรือ ชีพจรเร็ว หรือ ต้องได้รับเม็ดเลือดแดง
 - 2) เลือดออกในสมอง หรือ ไชสันหลัง
 - 3) เลือดออกที่อาจอุดตันทงเดินหายใจ
 - 4) เลือดออกในช่องอก ช่องเยื่อหุ้มหัวใจ ช่องท้อง หรือ retroperitoneum
 - 5) เลือดออกในข้อหรือกล้ามเนื้อที่รุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาประคับประคอง (RICE: Rest, Ice, Compression และ Elevation)
- 4.4 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่ขออนุมัติใช้ยากับผู้ป่วย^{††}

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

activated prothrombin complex concentrate (APCC) ให้ในขนาด 25-50 ยูนิต/กก./ครั้ง ถ้าไม่ดีขึ้น ให้ซ้ำทุก 12-24 ชั่วโมง รวมสูงสุด 3 วัน

6. การประเมินผลการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

เลือดหยุดไหลโดยดูจากอาการทางคลินิก และ/หรือ ภาพรังสี และ/หรือ ระดับฮีโมโกลบิน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ติดตามอาการแพ้ที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วย

6.2.2 ติดตามภาวะลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วย

7. เกณฑ์การหยุดยา

7.1 กรณีรักษาภาวะเลือดออก ให้หยุดยาได้เมื่อเลือดผู้ป่วยหยุดไหล

7.2 เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาซึ่งผู้ป่วยไม่สามารถทนได้ หรือเกิดความเสียดเกินกว่าประโยชน์ที่จะได้รับยา

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

7.3 ใยยา activated prothrombin complex concentrate (APCC) ครบ 3 วัน

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างประกาศในราชกิจจานุเบกษา

(ร่าง) แนวทางการกำกับการใช้ยา somatropin หรือ growth hormone (GH)
ข้อบ่งใช้ growth hormone deficiency ในทารกแรกเกิดหรือเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 2 ปี
ร่วมกับมีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด

ตามมติคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 7/2566 (27 ก.ค. 66)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา recombinant human growth hormone (somatropin) จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) การอนุมัติแต่ละครั้งมีระยะเวลา 12 เดือน เมื่อครบกำหนดให้ขออนุมัติใหม่ทุกครั้ง โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา somatropin หรือ growth hormone ในภาวะ growth hormone deficiency ในทารก ร่วมกับมีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด โดยต้องมีเกณฑ์ต่อไปนี้ครบทุกข้อ

4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

4.2 ทารกและเด็กเล็กที่มีภาวะ growth hormone deficiency ร่วมกับมีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้ทุกข้อ

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวด และความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

++ โปรตีนเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

4.2.1 ทารกหรือเด็กเล็กที่มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด (blood glucose <50 mg/dL) และในเวลาเดียวกัน มีระดับ growth hormone <7 ng/mL ทารกอาจมีภาวะ congenital hypopituitarism ร่วมด้วย

4.2.2 ทารกต้องไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น hyperinsulinemic hypoglycemia, inborn error of metabolism เป็นต้น

4.3 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่ขออนุมัติใช้ยากับผู้ป่วย ++

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

ขนาดเริ่มต้น 20 (15-30) mcg/kg/day ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีจะไม่พบภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดอีก โดยการตรวจเลือดก่อนอาหารเป็นระยะ และปรับขนาดยาตามการตอบสนองเพื่อควบคุมน้ำตาลในเลือดให้ปกติ และในการเพิ่มความสูงที่เหมาะสมตามเกณฑ์อายุ และ pubertal stage และระดับ IGF-1 ในเลือดไม่เกิน +2.5 SDS สำหรับเพศและอายุนั้น ๆ โดยขนาดสูงสุดไม่เกิน 40 mcg/kg/day สำหรับเด็กอ้วน ให้คำนวณขนาดยาตาม body surface area โดยให้ขนาดเริ่มต้น 0.5-0.7 mg/m²/day และขนาดสูงสุดไม่เกิน 1 mg/m²/day

หมายเหตุ เด็กอ้วน หมายถึง BMI SDS > +2 หรือ weight for height >P97 ตามเกณฑ์มาตรฐานของ เด็กไทย

6. ระยะเวลาในการรักษา

เริ่มให้ยาเมื่อวินิจฉัยได้ตามเกณฑ์ ผู้ป่วยแต่ละรายใช้ระยะเวลาการรักษาจนผู้ป่วยอายุครบ 2 ปี โดยให้ขออนุมัติการใช้ยาจากหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2) ทุก 1 ปี