

**แนวทางกำกับการใช้ยา Imatinib และ Dasatinib
สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ (ผู้ป่วยอายุ 15 ปีขึ้นไป)**

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Imatinib และ Dasatinib จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 90 วัน) และครั้งต่อไป ทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคดังนี้
 - 2.1.1 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา Philadelphia chromosome (t(9;22)(q34;q11)) (Ph chromosome) โดยวิธี quantitative chromosome study ได้
 - 2.1.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา BCR-ABL fusion gene ของ P190 ด้วยวิธี Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ได้
 - 2.1.3 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหาจำนวนของ BCR-ABL mRNA ของ P190 โดยวิธี real-time quantitative PCR (RQ-PCR)
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามที่ระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา
- 2.3 มีธนาคารเลือด หรือ สามารถหาและจัดเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยได้แก่ ระบบการเตรียม Leukocyte-depleted Pack red cell และ platelets concentration และ irradiated blood product ได้
- 2.4 มีสถานที่ และระบบบริหารจัดการและป้องกันการติดเชื้อเพื่อรองรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาโลหิตวิทยา หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด หรือ กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Imatinib และ Dasatinib สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควรคือมี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 2 (หรือมี ECOG 0-2) ในกรณีที่ ECOG performance status 3-4 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค ALL Ph+ เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคร่างกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น ดังนั้น ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น ALL Ph+ โดยต้องตรวจพบข้อหนึ่งข้อใด ดังต่อไปนี้
- 4.3.1 มี Philadelphia chromosome positive (Ph+) โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ
- 4.3.2 มี BCR-ABL gene ของ P190 positive โดยการตรวจด้วยวิธี RT-PCR หรือ RQ-PCR
- 4.4 อนุมัติให้ใช้ยา Imatinib เป็นลำดับแรก และ Dasatinib เป็นลำดับที่ 2
- 4.4.1 กรณีผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปีให้การรักษาด้วยยา Imatinib เป็นลำดับแรก และ Dasatinib เป็นลำดับที่ 2 โดยให้ร่วมกับเคมีบำบัดสูตรใดสูตรหนึ่งดังนี้ GMALL หรือ hyperCVAD หรือ ThaiPOG protocol
- 4.4.2 กรณีผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีให้การรักษาด้วยยา Imatinib เป็นลำดับแรก และ Dasatinib เป็นลำดับที่ 2 โดยให้ร่วมกับ steroid
- 4.5 อนุมัติให้ใช้ยา Dasatinib เป็นลำดับถัดไป เมื่อผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.5.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา Imatinib ซึ่งเป็นยาลำดับแรก ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 1) ตรวจพบยีน mutation ที่ดื้อต่อยา
 - 2) ใช้ยา Imatinib ติดต่อกัน 1 เดือนแล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95%
 - 3) เกิดสัญญาณ complete hematologic response
 - 4) หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือพบ RT-PCR positive หรือพบ BCR-ABL gene ของ P190
 - 5) เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 4.5.2 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยยา Imatinib ที่กำลังใช้อยู่ ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 1) แม้ว่าปรับขนาดยา Imatinib ตามแนวทางการใช้ยาแล้ว ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดที่มีความรุนแรงระดับ 4 ติดต่อกัน นานอย่างน้อย 7 วัน หรือ
 - 2) แม้ว่าปรับขนาดยา Imatinib ตามแนวทางการใช้ยาแล้ว ยังเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่ใช่ต่อระบบเลือดโดยมีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป นาน 1 เดือน หรือ เกิดอาการไม่พึงประสงค์เดียวกันที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไปซ้ำมากกว่า 3 ครั้ง
- 4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด⁺⁺

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ขนาดยา Imatinib และ Dasatinib ในผู้ป่วย ALL Ph+ มีรายละเอียดการให้ยาดังนี้

5.1 Imatinib

- 5.1.1 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี ให้ใช้ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 รอบ ๆ ละ 14-28 วัน ก่อนทำ allogeneic stem cell transplantation และให้ยา Imatinib maintenance ต่อไม่เกิน 2 ปี
- 5.1.2 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ให้ใช้ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 800 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ steroid อย่างน้อย 3 รอบจนได้ complete remission และให้ maintenance ด้วยยาเคมีบำบัด

⁺⁺ โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

5.2 Dasatinib

- 5.2.1 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 60 ปี ให้ใช้ยาขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 140 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับเคมีบำบัดอย่างน้อย 3 รอบ ๆ ละ 14-28 วันก่อนทำ allogeneic stem cell transplantation และให้ยา Dasatinib maintenance ต่อไม่เกิน 2 ปี
- 5.2.2 ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ให้ใช้ยาขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 140 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ steroid อย่างน้อย 3 รอบจนได้ complete remission และให้ maintenance ด้วยยาเคมีบำบัด

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

- 6.1.1 ตรวจ CBC ไม่น้อยกว่า 1 ครั้งใน 1 เดือน
- 6.1.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR
 - 1) ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ในเดือนที่ 1 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 จนกว่าจะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 6 เดือน จนจบการรักษาตาม protocol และตรวจเมื่อสงสัยว่าสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)
 - 2) ตรวจ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR ทุก 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

- 6.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามรายการดังต่อไปนี้ทุกครั้งที่มีการเริ่มใช้ยาชนิดใหม่
 - 1) ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, LFT, calcium, phosphate, magnesium ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หลังจากนั้นให้ตรวจทุก 3 เดือน
 - 2) ตรวจ FBS ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง
 - 3) ตรวจ Lipid panel ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 1 ปี หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง
 - 4) ตรวจ EKG และ serum TSH ปีละครั้ง
- 6.2.2 กรณีมีภาวะ neutropenia หรือ thrombocytopenia หรือ ผลการตรวจตามข้อ 6.2.1 ผิดปกติ ให้ทำการปรับขนาดยาที่ใช้ หรือหยุดยาชั่วคราวตามแนวทางการปรับขนาดยาตามเอกสารกำกับยา

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Imatinib หรือ Dasatinib เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยได้ยาครบตาม protocol ได้แก่ GMALL หรือ hyperCVAD หรือ ThaiPOG protocol
- 7.2 หลังผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแล้วครบ 2 ปี
- 7.3 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
- 7.4 ตรวจพบยีน mutation ที่ดื้อต่อยาที่ใช้
- 7.5 ไม่พบ complete hematologic response (CHR) 1 เดือน สำหรับ Imatinib หรือ 3 เดือน สำหรับ Dasatinib
- 7.6 ตรวจพบ Ph+ >95% เมื่อใช้ยาครบ 3 เดือน
- 7.7 RT-PCR positive หรือ RQ-PCR detected หลังใช้ยา Imatinib หรือ Dasatinib ติดต่อกัน 3 เดือน
- 7.8 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 7.9 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL ของ P190 โดย RT-PCR positive หรือ RQ-PCR detected สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7.10 เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 7.11 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้

แนวทางกำกับการใช้ยา Imatinib

เงื่อนไข สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ (ผู้ป่วยอายุ 1-15 ปี)

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Imatinib จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 90 วัน) และครั้งต่อไป ทุก ๆ 180 วัน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคดังนี้
 - 2.1.1 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา Philadelphia chromosome (t(9;22)(q34;q11)) (Ph chromosome) โดยวิธี quantitative chromosome study ได้
 - 2.1.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหา BCR-ABL fusion gene ของ P190 ด้วยวิธี Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ได้
 - 2.1.3 สามารถตรวจหรือส่งตรวจหาจำนวนของ BCR-ABL mRNA ของ P190 โดยวิธี real-time quantitative PCR (RQ-PCR)
- 2.2 มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นซึ่งพร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา
- 2.3 มีธนาคารเลือด หรือ สามารถหาและจัดเตรียมเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย ได้แก่ ระบบการเตรียม Leukocyte-depleted Pack red cell และ platelets concentration และ irradiated blood product ได้
- 2.4 มีสถานที่ และระบบบริหารจัดการและป้องกันการติดเชื้อ เพื่อรองรับผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือด หรือ สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก หรือ อายุรศาสตร์โรคเลือด ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Imatinib สำหรับ acute lymphoblastic leukemia (ALL) ที่มี Ph+ ตามเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดีพอสมควร คือ มี Lansky score 50-100 ในกรณีที่ Lansky score 10-40 นั้น ต้องเป็นผลจากโรค ALL Ph+ เอง (ที่ไม่ได้เกิดจาก co-morbidity อื่น)
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น ALL Ph+ โดยต้องตรวจพบข้อหนึ่งข้อใด ดังต่อไปนี้
 - 4.3.1 มี Philadelphia chromosome positive (Ph+) โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ

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

4.3.2 มี BCR-ABL gene ของ P190 positive โดยการตรวจด้วยวิธี RT-PCR หรือ RQ-PCR

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

5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

ให้ยาขนาด 340 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน รับประทานวันละครั้งเดียว ขนาดสูงสุด 600 มิลลิกรัม/วัน
ดังตาราง

| Doses of Imatinib (340 mg/m ² /day) | |
|--|--------------|
| BSA (m ²) | Daily dosage |
| < 0.37 | 100 mg/day |
| 0.37-0.51 | 150 mg/day |
| 0.52-0.66 | 200 mg/day |
| 0.67-0.80 | 250 mg/day |
| 0.81-1.02 | 300 mg/day |
| 1.03-1.32 | 400 mg/day |
| 1.33-1.61 | 500 mg/day |
| 1.62-1.91 | 600 mg/day |

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

6.1.1 ตรวจ CBC ไม่น้อยกว่า 1 ครั้งใน 1 เดือน

6.1.2 ตรวจ cytogenetic และ/หรือ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR

1) ตรวจ chromosomal cytogenetic เพื่อประเมิน cytogenetic response ในเดือนที่ 1 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 จนกว่าจะได้ complete cytogenetic response หลังจากนั้นตรวจประเมินทุก 6 เดือนจนจบการรักษาตาม protocol และตรวจเมื่อสงสัยว่าสูญเสียการตอบสนองต่อการรักษา (hematologic หรือ cytogenetic relapse)

2) ตรวจ BCR-ABL gene ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR ทุก 6 เดือน

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

6.2.1 ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, LFT, calcium, phosphate, magnesium ทุก 1 เดือน จนจบ Phase VII: Interim-Maintenance-II หลังจากนั้นเมื่อเริ่มขึ้น Phase VIII: PH-Maintenance ให้ตรวจทุก 3 เดือน

6.2.2 ตรวจ FBS ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 3 เดือน หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจทุก course ที่มี L-asparaginase และ/หรือ steroid

6.2.3 ตรวจ Lipid panel ทุก 6 เดือนเป็นเวลา 1 ปี หากปกติหลังจากนั้นให้ตรวจปีละครั้ง

6.2.4 ตรวจ EKG และ serum TSH ปีละครั้ง

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี จ(2)

7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยา Imatinib เมื่อเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยได้ยาครบตาม protocol ThaiPOG ALL-1304
- 7.2 ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
- 7.3 ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ terminally ill
- 7.4 ตรวจพบยีน mutation ที่คือต่อยาที่ใช้อยู่
- 7.5 ใช้ยาติดต่อกัน 3 เดือนจนจบ Phase III: PH-consolidation-II แล้ว ยังไม่พบ complete hematologic response (CHR) หรือ Ph+ >95% หรือ BCR-ABL ของ P190 โดย RT-PCR positive หรือ RQ-PCR detected
- 7.6 เกิดสูญเสียภาวะ complete hematologic response
- 7.7 หลังจากได้ complete cytogenetic response แล้ว เกิดภาวะ cytogenetic relapse หรือ BCR-ABL ของ P190 โดย RT-PCR หรือ RQ-PCR positive สองครั้งต่อเนื่องกัน โดยห่างประมาณ 2 เดือน
- 7.8 เกิดโครโมโซมผิดปกติอื่นขึ้นในเซลล์ที่มี Philadelphia chromosome positive
- 7.9 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้