

**แนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab**  
**ข้อบ่งใช้ โรคนิวโรไมอีไลติสออฟติกาที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพื้นฐาน**  
**(neuromyelitis optica spectrum disorder)**

**1. ระบบอนุมัติการใช้ยา**

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Rituximab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติของแต่ละหน่วยงาน กำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล และผู้ป่วย ก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่ใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไปในทุก 6 เดือน หรือทุกครั้งที่มีการส่งจ่ายยา

**2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล**

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถดูแลผู้ป่วยโรคนิวโรไมอีไลติสออฟติกา ทั้งการวินิจฉัย บำบัดรักษา และฟื้นฟูสภาพ โดยมีแพทย์ตามที่ระบุในข้อ 3
- 2.2 สามารถตรวจหรือส่งตรวจภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมองหรือไขสันหลังได้
- 2.3 เป็นสถานพยาบาลที่มีบุคลากรทางการแพทย์ที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา ได้แก่ ประสาทแพทย์ กุมารประสาทแพทย์ และจักษุแพทย์

**3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา**

เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาประสาทวิทยา หรือกุมารประสาทวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

**4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา**

อนุมัติการใช้ Rituximab โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อ ดังนี้

- 4.1 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)<sup>†</sup>
- 4.2 อาการของผู้ป่วยไม่ได้เกิดภาวะกำเริบปลอม (pseudorelapse)
- 4.3 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโรคนิวโรไมอีไลติสออฟติกาด้วยเกณฑ์ IPND 2015 (รายละเอียดตามแนบท้าย)
- 4.4 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีผลข้างเคียงจากยาที่ใช้ในการรักษา ข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่
  - 4.4.1 เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสูตรใดสูตรหนึ่ง ได้แก่ Prednisolone based regimen (โดยมีการใช้ Prednisolone ขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวัน) หรือ Azathioprine based regimen (โดยมีการใช้ Azathioprine ขนาด 2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) หรือ Mycophenolate mofetil based regimen (โดยมีการใช้ Mycophenolate mofetil ขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน) ในระยะเวลาที่เหมาะสม (6 เดือนขึ้นไป) และยังมีการกำเริบกลับเป็นซ้ำของโรค

<sup>†</sup> ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

4.4.2 มีผลข้างเคียงจากยา แพ้ยา รายการใดรายการหนึ่งในข้อ 4.4.1 จนกระทั่งไม่สามารถใช้ยา ร่วมกันในการควบคุมโรคได้ เช่น มีข้อห้ามสำหรับการใช้ยา prednisolone ได้แก่ มีภาวะ น้ำตาลสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ หรือ กระดูกพรุนอย่างรุนแรง หรือ ภาวะ avascular necrosis หรือ ภาวะต่อหื่นจากยา หรือ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่นที่ส่งผลต่อภาวะ ทุพพลภาพ มีข้อห้ามสำหรับการใช้ยา azathioprine ได้แก่ เกิดมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) เกิดมีภาวะพิษต่อตับ (liver toxicity) หรือตรวจพบภาวะขาด thiopurine S-methyltransferase อย่างสมบูรณ์

4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด <sup>††</sup>

## 5. ขนาดยาและวิธีการให้ยา

- 5.1 ให้เริ่มต้นด้วย Induction ที่ขนาด 1,000 mg ในวันที่ 1 และอีก 1,000 mg ในวันที่ 15 หลังจากนั้น ให้ Rituximab ครั้งละ 500-1,000 mg ทุก 6 เดือน หรือ ถ้าสามารถตรวจระดับ CD19 ได้ หากน้อยกว่า 1% สามารถให้ยาห่างขึ้นมากกว่า 6 เดือนได้
- 5.2 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเป็นซ้ำก่อนรอบยา 6 เดือน หากจำเป็นต้องให้ยา Rituximab ซ้ำ จำเป็นต้อง เจาะระดับ CD19 ถ้าระดับมากกว่าร้อยละ 1 หรือ ระดับ CD19/CD27 มากกว่าร้อยละ 0.05 ใน 2 ปี แรก และมากกว่าร้อยละ 0.1 ในปีถัดไป ของ mononuclear cell สามารถให้ยา Rituximab ในขนาด 375 mg/m<sup>2</sup> เพิ่มได้ 1 ครั้ง แต่ในช่วงระยะเวลา 12 เดือนนั้นจะต้องให้ยาไม่เกิน 3 ครั้ง (ไม่นับรวม induction)
- 5.3 ไม่ใช้ยามากกว่า 3 ครั้งต่อปี (ไม่นับรวมช่วง induction period)  
หมายเหตุ ให้สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา Rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณี ที่มีภาวะ infusion reaction จากยา Rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาหรือหยุดการ ให้ยาชั่วคราวตามเอกสารกำกับยา

## 6. การประเมินระหว่างการรักษา

### 6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมินผู้ป่วยหลังได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยวัดจากอัตราการ เป็นซ้ำเทียบกับก่อนได้ยา อัตราการเป็นซ้ำควรลดลงมากกว่าร้อยละ 50

### 6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ระหว่างการให้ยา ให้เฝ้าระวังสัญญาณชีพ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการแพ้ยาได้

## 7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยาเมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยมี การเป็นซ้ำหลังให้ยามากกว่า 2 ครั้งต่อปี
- 7.2 ไม่ใช้ยาต่อเนื่องนานเกินกว่าระยะเวลา 5 ปี นับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับ induction therapy
- 7.3 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

<sup>††</sup>โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

คำอธิบายแนวท่ายแนวทางกำกับการใช้ยา Rituximab ข้อบ่งใช้ โรคนิวโรมัยอีไลติสออฟติกาที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาพื้นฐาน (refractory neuromyelitis optica spectrum disorder)

เกณฑ์การวินิจฉัย ของ International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders (IPND) ค.ศ. 2015

การวินิจฉัยโรค NMOSD ที่พบ AQP4 IgG (NMOSD with AQP4 IgG )

1. อาการทางคลินิกต้องมีลักษณะจำเพาะตามที่กำหนด (Core Clinical Characteristics) อย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้
  - 1.1 เส้นประสาทตาอักเสบ
  - 1.2 ไขสันหลังอักเสบ
  - 1.3 กลุ่มอาการ Area postrema โดยมีอาการสะอึกหรือคลื่นไส้อาเจียนมากกว่า 48 ชั่วโมง ที่หาสาเหตุอื่นไม่พบ
  - 1.4 กลุ่มอาการทางก้านสมอง
  - 1.5 Symptomatic Narcolepsy หรือกลุ่มอาการ Diencephalon เฉียบพลัน
  - 1.6 Symptomatic Cerebral Syndrome
2. ตรวจพบ AQP4 IgG โดยใช้วิธีการตรวจด้วยเทคนิค cell-based assay
3. ไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการได้

การวินิจฉัยโรค NMOSD ที่ไม่พบ AQP4 IgG หรือไม่ทราบผล AQP4 IgG status

1. อาการกำเริบทางคลินิกที่มีลักษณะจำเพาะ ตามที่กำหนด (Core clinical characteristics) อย่างน้อย 2 อาการและเข้าได้กับ ภาวะดังต่อไปนี้
  - 1.1 ต้องมีอย่างน้อย 1 อาการกำเริบที่เข้าได้กับ
    - เส้นประสาทตาอักเสบ หรือ
    - ไขสันหลังอักเสบและลักษณะเป็น Long Extensive Transverse Myelitis (LETM) หมายถึง รอยโรคที่มีความยาวมากกว่า 3 ข้อต่อกระดูกสันหลัง
    - กลุ่มอาการ Area postrema
  - 1.2 อย่างน้อย 2 อาการกำเริบทางคลินิกที่มีลักษณะจำเพาะตามที่กำหนด (Core clinical characteristics) ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน (Dissemination in space)
  - 1.3 เข้าได้กับข้อกำหนดเพิ่มเติมในภาพเอ็มอาร์ไอ\*
2. ตรวจไม่พบ AQP4 IgG โดยใช้วิธี cell-based assay หรือไม่สามารถส่งตรวจได้
3. ไม่พบสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการได้

\*ข้อกำหนดเพิ่มเติมทางภาพเอ็มอาร์ไอสำหรับการวินิจฉัยโรค NMOSD ที่ไม่พบ AQP4 IgG หรือไม่ทราบผล AQP4 IgG

1. ภาวะเส้นประสาทตาอักเสบจำเป็นต้องมีรอยโรคในเอ็มอาร์ไอดังต่อไปนี้
  - 1.1 เอ็มอาร์ไอสมองไม่พบความผิดปกติหรือมีเพียงรอยโรค nonspecific white matter หรือ
  - 1.2 เอ็มอาร์ไอเส้นประสาทตา (Optic nerve) ตรวจพบรอยโรคสัญญาณสูงผิดปกติใน T2W หรือ มีรอยโรค gadolinium enhancement ใน T1W ยาวมากกว่าครึ่งหนึ่งของความยาวเส้นประสาทตาหรือมีรอยโรคที่ optic chiasm

2. ภาวะไขสันหลังอักเสบจำเป็นต้องมีรอยโรคที่มีความยาวต่อเนื่องกันมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อต่อกระดูกสันหลัง หรือมีรอยไขสันหลังฝ่อต่อเนื่องความยาวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อต่อกระดูกสันหลัง ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติเข้าได้กับภาวะไขสันหลังอักเสบ
3. กลุ่มอาการ Area Postrema จำเป็นต้อง มีรอยโรคในภาพเอ็มอาร์ไอที่สัมพันธ์กับ dorsal medulla/area postrema
4. กลุ่มอาการก้านสมอง (Brainstem syndrome) จำเป็นต้องมียโรคในภาพเอ็มอาร์ไอที่สัมพันธ์กับ periependymal brainstem lesions