

แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา Rituximab

ข้อบ่งใช้ Non-Hodgkin Lymphoma ชนิด Follicular Lymphoma (FCL)

แพทย์และสถานพยาบาลที่ต้องการใช้ Rituximab จะต้องมีระบบอนุมัติการใช้ยา คุณสมบัติของสถานพยาบาล และคุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา เป็นไปตามที่กำหนดในแนวทางการกำกับการใช้ยา Rituximab ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ(2)

1. เกณฑ์การวินิจฉัยโรค FCL

- 1.1 โดย histologic morphology จากการตรวจชิ้นเนื้อของต่อมน้ำเหลืองและตรวจพบ CD-20 positive โดยวิธี Immunohistochemistry และ/หรือ cell surface marker analysis by flow cytometry โดยต้องพบ CD-20 positive cell ไม่น้อยกว่าร้อยละ 20

2. เกณฑ์อนุมัติการเบิกจ่าย Rituximab ใน FCL

- 2.1 ใช้เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วยที่ต้องอยู่ในระยะ III - IV ของโรค และมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้
 - 2.1.1 B-symptom ได้แก่ ไข้ เหงื่อออกกลางคืน หรือ น้ำหนักลด อ่อนเพลีย หรือมีอาการปวดหรือคลื่นไส้อาเจียน
 - 2.1.2 ขนาดของก้อนโตก้อนหนึ่งมากกว่า 7.5 ซม. หรือมีตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองมากกว่า 3 ตำแหน่ง และแต่ละตำแหน่งโตมากกว่า 3 ซม.
 - 2.1.3 ขนาดของม้ามโตมากกว่า 6 ซม. จากชายโครงซ้าย มีอาการจากเม็ดเลือดถูกทำลายที่ม้าม (hypersplenism) หรือมีอาการปวดม้าม
 - 2.1.4 การทำงานของอวัยวะต่างๆ ที่เสื่อมถอยลงที่เกิดจากการกดเบียดหรือทับของก้อนต่อมน้ำเหลืองต่ออวัยวะสำคัญ การพบสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือเยื่อหุ้มหัวใจ หรือช่องท้อง (pleural or pericardial effusion, ascites)
 - 2.1.5 การมีจำนวนเม็ดเลือดลดลง เนื่องจากมีเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเข้าไปในไขกระดูก เช่น $WBC < 1,000/mm^3$ หรือ $Platelet < 100,000/mm^3$
 - 2.1.6 การมีเซลล์มะเร็งในเลือด $> 5,000/mm^3$
 - 2.1.7 สามารถใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดสูตร R-CVP x 6 cycles หรือ R-CHOP x 6 cycles
 - 2.1.8 กรณีผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี ECOG > 2 สามารถใช้ R-chlorambucil (รวม Rituximab ไม่เกิน 6 ครั้ง)
 - 2.1.9 ไม่แนะนำในการใช้ Rituximab เป็นยาเดี่ยว รวมถึงการให้เป็น maintenance therapy in first remission เนื่องจากไม่ได้ประโยชน์ต่อการอยู่รอด (overall survival)



- 2.1.10 ไม่แนะนำให้ Rituximab ในผู้ป่วยที่มี significant comorbidities ที่การรักษาด้วย R-CVP x 6 หรือ R-CHOP x 6 cycles แล้วไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต เช่น กลุ่มผู้ป่วย bed ridden, moderate to severe dementia, Down's syndrome ไม่สามารถสื่อสารเพื่อบอกอาการโรค หรืออาการข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้
- 2.1.11 ไม่แนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกาย ECOG 3 และ 4 ไม่ว่าจะเกิดจากโรค หรือจาก comorbidities อื่นๆ ก็ตาม แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด 1 - 2 ครั้ง แล้วทำให้สภาพร่างกายดีขึ้น เป็น ECOG 0 - 2 ขอให้ส่งลงทะเบียนเพื่อขออนุมัติการใช้ยา
- 2.2 กรณี 1st relapsed follicular lymphoma (2nd line therapy) โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้
- 2.2.1 ต้องมีระยะเวลาของโรคสงบ (duration of remission) มากกว่า 12 เดือน นับจากการให้ Rituximab ครั้งสุดท้าย
- 2.2.2 ต้องมีอาการดังที่กล่าวใน ข้อ 2.1.1 - 2.1.6
- 2.2.3 สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำ
- ถ้าเคยได้ R-CVP แนะนำให้ R-CHOP x 6 cycles หรือ R-FC x 6 cycles
 - ถ้าเคยได้ R-CHOP มาก่อน แนะนำ R-FC หรือ R-CVP
- 2.2.4 สามารถใช้ Rituximab เป็น maintenance therapy ในผู้ป่วย FCL ที่ตอบสนองดีชนิด complete response ต่อ 2nd line induction เท่านั้น โดยให้ 375 mg/m² ทุก 12 สัปดาห์ นาน 2 ปี (8 ครั้ง)
- 2.2.5 ยังไม่อนุมัติให้ใช้ Rituximab ร่วมกับ Bendamustine
- 2.3 ไม่อนุมัติการใช้ Rituximab ในกรณีของ subsequent relapse
3. ขนาดยาและวิธีการให้ยา
- 3.1 ขนาดยา Rituximab ที่แนะนำคือ 375 mg/m² ให้โดยการหยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ไม่เกิน 6 รอบ โดยห่างกันรอบละประมาณ 3 สัปดาห์
- 3.2 Maintenance Rituximab ในผู้ป่วย FCL ที่ตอบสนองดีชนิด complete response ต่อ 2nd line induction 375 mg/m² ทุก 12 สัปดาห์ นาน 2 ปี (8 ครั้ง)
4. การประเมินระหว่างการรักษา
- 4.1 การประเมินประสิทธิผลของการรักษา
- 4.1.1 ตรวจสอบการตอบสนองด้วยอาการและการตรวจร่างกายบันทึกลงในเวชระเบียนและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐาน ในทุกรอบของการให้ยา



- 4.1.2 ตรวจสอบติดตามด้วยภาพรังสี (radiologic imaging) ซ้ำ ในบริเวณที่เคยตรวจพบรอยโรค หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- 4.1.3 กรณีตรวจพบรอยโรคในไขกระดูกตั้งแต่เริ่มต้น ให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy ซ้ำ หลังได้รับยาไปแล้ว 3 - 4 รอบของการรักษา และเมื่อสิ้นสุดการรักษา
- 4.2 การประเมินด้านความปลอดภัย
- 4.2.1 ให้มีการตรวจเพื่อติดตามความปลอดภัยตามมาตรฐาน ตามรายการดังต่อไปนี้
- ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจ CBC เพื่อประเมินความรุนแรงของผลข้างเคียงที่เกิดจากยา ทุก 1 สัปดาห์ ในการให้ยาครั้งแรก
 - ตรวจ CBC ก่อนการให้ยาครั้งแรกและทุกครั้งก่อนการให้ยาในรอบถัดไป
 - ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg, anti-HBc IgG และ anti-HBs) ก่อนการให้ยาครั้งแรก หากตรวจพบการติดเชื้อ
 - กรณี HBsAg positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาด้านไวรัส
 - กรณี anti-HBc IgG positive ให้ส่ง HBV viral load แล้วเริ่มยาด้านไวรัส
 - ให้ใช้ยาป้องกันการกำเริบของไวรัสตับอักเสบบีอย่างน้อย 1 ปีหลังจากหยุดยา Rituximab แล้ว และติดตาม liver function ทุก 3 เดือน
 - ตรวจการทำงานของหัวใจ (cardiac function) ก่อนให้การรักษา
 - ตรวจ BUN/Cr, electrolyte, uric acid, LDH ก่อนการให้ยาครั้งแรก
5. เกณฑ์การหยุดยา ให้หยุดยา Rituximab เมื่อตรวจพบข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 5.1 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 2 รอบ หรือ
- 5.2 ไม่ตอบสนองต่อยา เป็น stable disease หรือ progressive disease หลังจากได้ยาไปแล้ว 4 รอบ
- 5.3 ใช้ยา Rituximab จนครบ 6 รอบ
- 5.4 ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด

