

แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา azacitidine

ข้อบ่งใช้ Myelodysplastic syndrome ชนิดกลุ่มความเสี่ยงสูง และ AML in elderly (≥ 65 years)

1. สถานพยาบาล

เป็นโรงพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางด้านอายุรแพทย์โรคเลือด

2. เกณฑ์การวินิจฉัย

- 2.1 วินิจฉัยโรค Myelodysplastic syndrome และแบ่งชนิดตามเกณฑ์ของ WHO 2016 classification ประกอบด้วย การตรวจ morphology ของ blood smear พิจารณาถึงปริมาณ blast cell $< 20\%$ ในไขกระดูกการเปลี่ยนแปลงทาง cytogenetic study และปริมาณของ ring sideroblast
- 2.2 วินิจฉัยโรค acute myeloid leukemia พิจารณาปริมาณ blast cell $\geq 20\%$

3. หลักฐานที่ต้องมีเพื่อประกอบการวินิจฉัยโรคและติดตามการรักษา

- 3.1 การซักประวัติ ตรวจร่างกาย ระบุปัญหาของผู้ป่วย สำหรับ Myelodysplastic syndrome ต้องระบุ ชนิดย่อยและระดับปัจจัยเสี่ยงกลุ่มความเสี่ยงสูงตาม IPSS-R score (ภาคผนวก) และระบุแผนการรักษาที่ชัดเจน
- 3.2 การตรวจพื้นฐาน ได้แก่ CBC with differential cell count, BUN/Cr, electrolytes, LFT
- 3.3 Bone marrow aspiration, biopsy, iron staining, cytogenetic analysis

4. เกณฑ์การเบิกจ่าย

- 4.1 ใช้เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วย high risk ของ Myelodysplastic syndrome
- 4.2 ใช้เป็นยาขนานที่ 2 ในผู้ป่วย low และ intermediate risk ของ Myelodysplastic syndrome ที่ไม่ตอบสนองต่อยา high dose erythropoietin และยังคงต้องได้รับเลือดทดแทน
- 4.3 ใช้เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วย acute myeloid leukemia ที่อายุ ≥ 65 ปี (กรณีอายุต่ำกว่า 65 ปี และสภาพร่างกายแข็งแรง แนะนำการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐาน 3+7 ต่อด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก เพื่อหายขาด)

5. ขนาดยาและระยะเวลาของการรักษา

- 5.1 กรณี high risk MDS และ AML ใช้ยา azacitidine 75 mg/m^2 ฉีดเข้าใต้ผิวหนังติดต่อกัน 5 - 7 วัน ให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ ถ้าตอบสนองหลัง 6 cycles ให้ใช้ยาต่อจนโรคกำเริบ
- 5.2 กรณี low และ intermediate risk MDS ใช้ยา azacitidine 75 mg/m^2 ฉีดเข้าใต้ผิวหนังติดต่อกัน 5 วัน ให้ซ้ำทุก 4 สัปดาห์ ถ้าตอบสนองหลัง 6 cycles ให้ใช้ยาต่อจนโรคกำเริบ



6. แนวทางการประเมินผลการรักษา

- 6.1 ให้ตรวจ bone marrow aspiration/biopsy พร้อมนับจำนวน blast หลังให้ยา cycle ที่ 4 - 6 และหลังจากนั้นทุก 6 cycles
- 6.2 ผู้ป่วย Myelodysplastic syndrome ได้การตอบสนองอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่ CBC ปกติ blast cell ในไขกระดูกลดลงต่ำกว่า 50% ของ blast ตั้งต้น โดยดูจาก bone marrow smear หรือไม่ต้องได้เลือด/เกล็ดเลือดทดแทน
- 6.3 ผู้ป่วย Myelodysplastic syndrome ที่อายุ <60 ปี ที่มีการตอบสนองดังข้อ 6.1 หลังได้ยารอบที่ 6 ควรให้การรักษาต่อด้วย allogeneic stem cell transplantation ถ้าหา donor ได้

7. เกณฑ์การหยุดยา

- 7.1 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ข้อ 6.2 หลังได้ยา cycle ที่ 6
- 7.2 ผลการรักษาที่เคยตอบสนองเปลี่ยนเป็นไม่ตอบสนอง

Reference

- 1) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2002;20(10):2429-40.
- 2) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):223-32.
- 3) Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015;126(3):291-9.
- 4) Seymour JF, Fenaux P, Silverman LR, et al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;76(3):218-27.
- 5) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562-9.
- 6) Gore SD, Fenaux P, Santini V, et al. A multivariate analysis of the relationship between response and survival among patients with higher-risk myelodysplastic syndromes



treated within azacitidine or conventional care regimens in the randomized AZA-001 trial. *Haematologica*. 2013;98(7):1067-72.

- 7) Seymour JF, Bennett JM, List AF, et al. Bone marrow hypocellularity does not affect tolerance or efficacy of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014;165(1):49-56.
- 8) Scott LJ1. Azacitidine: A Review in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia. *Drugs*. 2016 May;76(8):889-900.
- 9) Michael RS, Luca M, Rami K, et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood* 2015 125:1857-65.



ภาคผนวก

Revised International Prognostic Scoring System R-IPSS for MDS

Score	Cyto-genetic cate-gory*	Marrow blasts (%)	Hemo-globin (g/dL)	Plate-lets (x 10 ⁹ /L)	Neutro-phils (x 10 ⁹ /L)
0	Very good	≤2	≥10	≥100	≥0.8
0.5	-	-	-	50 - 99	<0.8
1.0	Good	2.1 - 4.9	8 - 9.9	<50	-
1.5	-	-	<8	-	-
2.0	Inter-mediate	5 - 10	-	-	-
3.0	Poor	>10	-	-	-
4.0	Very poor	-	-	-	-

Cytogenetic categories:

Very good: -Y, del(11q)

Good: normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q)

Intermediate: del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones

Poor: -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), complex with 3 abnormalities

Very poor: complex with >3 abnormalities

รวมคะแนนจากตารางข้างบนเพื่อระบุ risk category

Score	Risk category
≤1.5	Very low
2.0 - 3.0	Low
3.5 - 4.5	Intermediate
5.0 - 6.0	High

