

## แนวทางกำกับการเบิกจ่ายค่ายา bortezomib ในโรค multiplemyeloma (ปรับปรุงครั้งที่ 2)

### 1. สถานพยาบาล

- 1.1 เป็นโรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย hematopoietic stem cell transplantation หรือเป็นโรงพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางด้านโลหิตวิทยา และมีการเชื่อมต่อกับโรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย hematopoietic stem cell transplantation
- 1.2 โรงพยาบาลที่มีศักยภาพของการให้การรักษาด้วย hematopoietic stem cell transplantation ได้แก่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ และโรงพยาบาลหาดใหญ่ สำหรับโรงพยาบาลที่มีหัตถการนี้ แต่ไม่อยู่ในรายชื่อนี้ ให้ขอเพิ่มมา

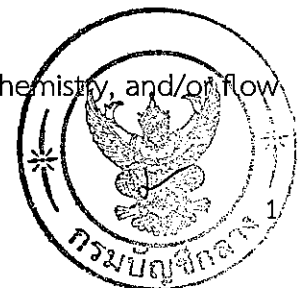
### 2. เกณฑ์การวินิจฉัย

- 2.1 ต้องมีเงื่อนไขทางคลินิกตามเกณฑ์การวินิจฉัยทั้ง 2 ข้อดังต่อไปนี้
  - 2.1.1 Clonal bone marrow plasma cell  $\geq 10\%$  หรือ biopsy-proven bony หรือ extramedullary plasmacytoma
  - 2.1.2 Myeloma defining events (MDE) พบอย่างน้อย 1 ข้อดังต่อไปนี้
    - 1) พบ evidence of end organ damage ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
      - Serum calcium  $>11$  mg/dL หรือ  $>1$  mg/dL higher than upper normal limit
      - Serum Cr  $>2$  mg/dL หรือ Cr clearance  $<40$  mL/min
      - Anemia Hb  $<10$  g/dL หรือ  $>2$  g/dL below the lower normal limit
      - One or more osteolytic bone lesions on skeletal radiography or CT
    - หรือ
    - 2) พบ biomarkers of malignancy ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
      - Clonal bone marrow plasma cell  $\geq 60\%$
      - Abnormal serum free light chain ratio  $\geq 100$  (involved kappa), or  $\leq 0.01$  (involved lambda)
      - $>1$  focal lesions on MRI studies

2.2 แนะนำให้มีผลการตรวจ conventional cytogenetic ของ deletion 13 และ FISH cytogenetic ของ deletion 13, deletion 17, t(4,14), t(14,16) ก่อนเริ่มการรักษา

### 3. ข้อมูลที่ต้องมีเพื่อประกอบการวินิจฉัยโรค และติดตามการรักษา

- 3.1 การซักประวัติ ตรวจร่างกาย มีการระบุปัญหาของผู้ป่วย กำหนดระยะของโรค และระบุแผนการรักษาที่ชัดเจน
- 3.2 การตรวจพื้นฐาน ได้แก่ CBC, BUN/Cr, electrolytes, albumin, calcium, serum LDH and beta-2 microglobulin
- 3.3 การตรวจพิเศษ ได้แก่ serum quantitative immunoglobulin, serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain ทุก 3 เดือน
- 3.4 Skeletal survey
- 3.5 Bone marrow aspiration + biopsy, bone marrow immunohistochemistry, and/or flow cytometry



#### 4. เกณฑ์การเบิกค่ายา

##### 4.1 กลุ่ม transplant candidate มีข้อบ่งชี้ดังนี้

4.1.1 ใช้เป็นยาขนานแรกในผู้ป่วย active (symptomatic) myeloma ที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี และมีแผนการรักษาด้วย autologous stem cell transplantation (ASCT) ที่ชัดเจน หรือมีแผนการส่งต่อยังสถานพยาบาลที่สามารถรักษาด้วย ASCT ใช้ได้ไม่เกิน 6 cycles พร้อมบันทึกแผนการรักษาดังกล่าวลงในเวชระเบียน โดยมีเงื่อนไขดังต่อไปนี้

- ไม่มีโรคร่วมหรือ comorbidities ที่มีผลต่อสุขภาพ และทำให้เกิดความเสี่ยงมากขึ้น จากวิธีการรักษา multiple myeloma เช่น ภาวะไตวายเรื้อรัง ตับแข็ง สมองเสียม หัวใจล้มเหลว (LVEF <50%) ฤกษ์โป่งพอง เป็นต้น
- มี hematopoietic cell transplantation (HCT) – specific comorbidity index น้อยกว่า 4 ณ วันที่มีแผนการเริ่มให้ยา bortezomib

4.1.2 ใช้เป็นยาขนานที่สอง ในผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อ bortezomib ไม่ต่ำกว่า partial response และมีการกลับคืนของโรคเกินกว่า 6 เดือนหลังหยุดยา โดยต้องเป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคในข้อ 2 และใช้ได้ไม่เกิน 8 cycles

4.1.3 ไม่นับมาตรการให้เป็น consolidation หรือ maintenance treatment หลังทำ ASCT

##### 4.2 กลุ่ม non transplant candidate โดยให้ได้ไม่เกิน 8 cycles

4.2.1 ใช้เป็นยาขนานแรก ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- อายุมากกว่า 65 ปี หรือมี comorbidity index มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ร่วมกัน
- มีไตวายที่เกิดจาก multiple myeloma โดยมีค่า Cr มากกว่าหรือเท่ากับ 2.0 mg/dL และ eGFR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 30 mL/min. โดยสามารถให้สูตรยาที่มี bortezomib จนกว่าค่า Cr ต่ำกว่า 2.0 mg/dL และ eGFR มากกว่า 30 mL/min.

4.2.2 ใช้เป็นยาขนานที่สอง ในผู้ป่วยที่มีค่า Cr น้อยกว่า 2.0 mg/dL และ eGFR มากกว่า 30 mL/min ที่ไม่ตอบสนองต่อ thalidomide ที่ใช้เป็นยาขนานแรก หรือมีผลข้างเคียงที่เกิดจากยา ระดับ 3 - 4 โดยมีเงื่อนไขของการไม่ตอบสนองต่อยาดังต่อไปนี้

- มีการตอบสนองที่ต่ำกว่า partial response หลังการรักษาด้วย thalidomide มาแล้ว 3 เดือน
- มีการลุกลามของโรค (progressive disease) จากที่เคยตอบสนองในระหว่างการรักษา
- มีการกลับคืนของโรค (relapsed disease) อย่างรวดเร็วภายใน 3 เดือน หลังได้รับ thalidomide ครบ 2 ปี

4.2.3 สามารถให้ยา bortezomib ซ้ำ ในผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อยา bortezomib ไม่ต่ำกว่า partial response และมีการกลับคืนของโรคเกินกว่า 6 เดือนหลังหยุดยา โดยต้องเป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคในข้อ 2 และใช้ได้ไม่เกิน 8 cycles

4.3 ไม่นับมาตรการใช้ bortezomib เกินกว่า 2 รอบของการรักษา เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าจะได้ประโยชน์ (NICE guideline)



5. ขนาดยาและระยะเวลาของการรักษา

5.1 ขนาดยา bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup>/dose จำนวน 4 ครั้ง ใน 1 cycle

5.1.1 Transplant candidate ใช้สูตร VCD โดยให้ repeat cycle ทุก 3 - 4 สัปดาห์ เป็นจำนวน 4 - 6 cycles สำหรับยาขนานแรก และใช้ได้ไม่เกิน 8 cycles สำหรับยาขนานที่สอง

5.1.2 Non transplant candidate ใช้สูตร VD, VCD, VMP ได้ไม่เกิน 8 cycles โดยให้ repeat cycle ทุก 3 - 4 สัปดาห์ สำหรับสูตร VD, VCD และ repeat cycle ทุก 5 - 6 สัปดาห์ สำหรับสูตร VMP

6. แนวทางการประเมินผลการรักษา

6.1 Transplant candidate

6.1.1 กรณีใช้เป็นยาขนานแรก ให้มีการประเมิน hematopoietic cell transplantation (HCT) – specific comorbidity index ทุก 2 รอบของการให้ยา และผู้ป่วยที่ได้ partial remission ขึ้นไป ให้ส่งตัวทำ autologous stem cell transplantation (ASCT)

6.1.2 กรณีให้เป็นยาขนานที่สอง ให้มีการประเมินผลหลังได้ยารอบที่ 4 และสิ้นสุดการรักษา

6.2 Non transplant candidate ให้มีการประเมินผลหลังได้ยารอบที่ 4 และสิ้นสุดการรักษา

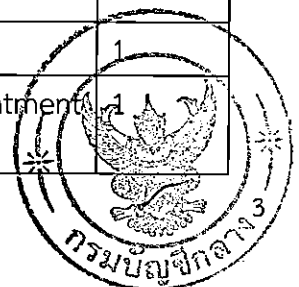
7. เกณฑ์การหยุดยา

7.1 ผลการรักษา ได้น้อยกว่า partial response หลัง cycle ที่ 4

7.2 กรณี transplant candidate มีอาการทั่วไปเลวลงหลังได้รับการรักษา โดยประเมิน hematopoietic cell transplantation (HCT) – specific comorbidity index มากกว่า

8. 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 <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 x ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 x ULN	1
Obesity	Patients with a body mass index >35 kg/m <sup>2</sup>	1
Infection	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1



Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the new HCT-CI	HCT-CI
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 non melanoma skin cancer	3
Heart valve dis	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 x ULN, or AST/ALT > 2.5 x ULN	3

§One or more vessel-coronary artery stenosis requiring medical treatment, stent, or bypass graft.

