

## 6 Imatinib mesilate

**Imatinib mesilate** ชื่อการค้า Glivec® (ในสหรัฐอเมริกาเปลี่ยนชื่อเป็น Gleevec®) เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไพรตีนไคเนส (tyrosine protein kinase) เป็นหนึ่งในยาต้านมะเร็งกลุ่มใหม่ชนิดแรกที่ใช้ได้ผลทางคลินิก ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทางการถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ (signal transduction inhibitors – STIs) ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาไปสู่เซลล์มะเร็ง ยานี้ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกที่สหรัฐอเมริกาในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2546 เพื่อใช้ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง หรือ chronic myelogenous leukemia (CML) โดยจัดเป็นความก้าวหน้าครั้งสำคัญในการรักษาโรคนี้ และในปีต่อมาได้รับการขึ้นทะเบียนในการรักษามะเร็งของเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร หรือ gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือมีการกระจายของโรค imatinib เป็นยาที่มีประสิทธิผลดีและให้ผลการรักษาดีกว่ายาอื่นที่ใช้รักษา เช่น Interferon/Cytarabine combination ใน CML เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาแพงมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่สามารถเข้าถึงยาได้ บริษัทผู้ผลิตจึงได้จัดตั้งโครงการ Glivec International Patient Assistance Program (GIPAP) ขึ้นในปีเดียวกันกับที่ยาได้รับการขึ้นทะเบียน เป็นโครงการที่ให้ความช่วยเหลือด้วยยาโดยไม่คิดมูลค่าแก่ผู้ป่วยที่โครงการประกันสุขภาพยังไม่ครอบคลุม (ได้แก่ผู้ป่วยภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ไม่ครอบคลุมผู้ป่วยในระบบประกันสังคมและสวัสดิการการรักษาพยาบาลข้าราชการ) จนถึงปีพ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยในประเทศไทยทั้งสิ้น 1,739 ราย ที่เข้าร่วมโครงการดังกล่าว

ควรระมัดระวังการใช้เป็นพิษกับผู้ป่วยโรคไต โรคหัวใจ และผู้สูงอายุ เนื่องจากอาจเกิดการคั่งของสารน้ำจนนำไปสู่ภาวะหัวใจวายได้ ยานี้มีอันตรกิริยากับยาอื่นเป็นจำนวนมาก โปรดตรวจสอบข้อมูลให้ละเอียดก่อนใช้ยา

### 6.1 ข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ

ข้อมูลต่อไปนี้เป็นรายละเอียดที่สอดคล้องกับข้อบ่งใช้ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ใช้ยาควรศึกษารายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับข้อบ่งใช้อื่นจากแหล่งข้อมูลอื่นก่อนใช้ยา

#### 6.1.1 chronic myelogenous (myeloid) leukemia (CML) ระยะ chronic stable

CML เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่ง ซึ่งมีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติของ myeloid cell (เซลล์ที่ไม่ใช่ลิมโฟไซต์) ในไขกระดูก จนมีปริมาณเพิ่มมากขึ้นในเลือด เป็นมะเร็งชนิดแรกที่พบความเชื่อมโยงกับความผิดปกติทางพันธุกรรม กล่าวคือผู้ป่วยร้อยละ 90-95 จะมีโครโมโซมที่ผิดปกติเนื่องจากการสลับที่ระหว่างชิ้นส่วนของโครโมโซมที่ 9 และ 22 เรียกโครโมโซมที่ผิดปกตินี้ว่าโครโมโซมฟิลาเดลเฟีย ซึ่งยีนของโครโมโซมที่ 22 จากส่วนที่เรียกว่า BCR จะย้ายไปเชื่อมต่อกับยีนชื่อ ABL บนโครโมโซมที่ 9 (bcr-abl fusion gene) ยีนที่ผิดปกตินี้จะสร้างโปรตีนที่ชื่อไทโรซีนไคเนส ซึ่งทำงานอย่างต่อเนื่องโดยปราศจากการควบคุม กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์จนเกิดเป็นมะเร็งขึ้น โดยในช่วงแรกจะเป็นระยะเรื้อรังผู้ป่วยมักไม่มีอาการ และตรวจพบความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวจากการตรวจ complete blood count ต่อมาโรคจะดำเนินไปสู่ระยะเร่ง และระยะบลาสต์ติก โรคนี้พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ แต่ส่วนมากพบในผู้ใหญ่ อายุเฉลี่ยที่พบคือ 38-42 ปี เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.3 : 1) ในช่วงก่อนมียา imatinib ใช้ระยะเวลาการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 42-98 เดือน ขึ้นกับความรุนแรงของโรค แต่หากเข้าสู่ 2 ระยะหลังของโรค ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 6 เดือน ในระยะ chronic phase เมื่อมีการใช้ imatinib มีรายงานการอยู่รอดใน 5 ปี สูงถึงร้อยละ 89%

Imatinib เป็นยารักษามะเร็งชนิดแรกที่ออกฤทธิ์ตรงกับกลไกการเกิดโรค (targeted therapy) กล่าวคือยับยั้งการทำงานของไทโรซีนไคเนส จนทำให้โรคสงบได้ แต่อาจมีการดื้อยาเกิดขึ้นจากการกลายพันธุ์ของยีน bcr-abl ทำให้ฤทธิ์ไคเนสสูงขึ้น

ทั้งนี้ทางเลือกของการรักษามีทั้งการปลูกถ่ายไขกระดูก การใช้ยาในกลุ่ม alkylating agent เช่น busulfan (ค) ยาในกลุ่ม antimetabolite เช่น cytarabine (ง) hydroxyurea (ง) รวมทั้งการใช้ interferon (IFN) และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นแบบซึ่งกำลังพัฒนาเพื่อใช้กับผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาด้วย imatinib หากผู้ป่วยไม่ได้รับการพิจารณาให้ทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นทางเลือกแรกในการรักษา ควรรักษาด้วย imatinib

ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การใช้ยาต้องได้รับการตรวจยืนยันว่ามีโครโมโซมฟิลาเดลเฟียให้ผลบวก หรือ bcr-abl fusion gene ให้ผลบวก เป็นโรคระยะ chronic stable และต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

### 6.1.2 gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ระยะลุกลาม หรือมีการกระจายของโรค

GISTs เป็นมะเร็งของเนื้อเยื่อ (connective tissue) ในระบบทางเดินอาหารที่ไม่ใช่เซลล์บุผิว (epithelium) มีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน Kit หรือยีน PDGFRA (platelet derived growth factor receptor) ซึ่งมีผลต่อการทำงานของโปรตีนตัวรับที่ผิวของเซลล์ชื่อ CD117 หรือ C-kit receptor โปรตีนดังกล่าวทำหน้าที่เป็นตัวรับของเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์โดยปราศจากการยับยั้งด้วยกระบวนการอะพอพโทซิส (apoptosis) จนเกิดเป็นมะเร็งในที่สุด

โดยทั่วไปจะพบในผู้ป่วยที่มีอายุในช่วง 40-60 ปี และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง การผ่าตัดเป็นมาตรฐานในการรักษา GISTs อย่างไรก็ตามแม้การผ่าตัดจะกระทำได้สำเร็จแต่อัตราการอยู่รอดใน 5 ปีมีเพียงร้อยละ 54 เท่านั้น

ส่วนกรณีที่ไม่ผ่าตัดไม่ได้ หรือโรคมีการแพร่กระจาย การรักษาด้วยเคมีบำบัดได้ผลน้อยกว่าร้อยละ 5 ยา imatinib จัดเป็นทางเลือกที่ดีที่สุด เนื่องจากยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสในเซลล์มะเร็ง และให้ผลตอบสนองต่อการรักษา ระหว่างร้อยละ 40-70 อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีน Kit และมีวิธีการส่งสัญญาณของการเกิดเซลล์มะเร็งที่แตกต่างออกไป ซึ่งกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา imatinib อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็ง ณ เวลาที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์การใช้ยาต้องได้รับการตรวจยืนยันว่ามี Kit (CD117) ให้ผลบวก เป็นโรคระยะลุกลามที่ไม่ได้ผ่าตัด หรือมีการกระจายของโรค และต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

## 6.2 เอกสารเฉพาะเรื่อง (monograph)

### IMATINIB MESILATE

จ(2)

**Tab** (เฉพาะ 100 และ 400 mg) ● 100 mg ราคาเฉลี่ย 916 บาท ● 400 mg ราคาเฉลี่ย 3,666 บาท (หมายเหตุ: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายต่อยานี้ และผู้ป่วยในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติทุกคนสามารถเข้าถึงยาได้ผ่านโครงการ GIPAP)

เงื่อนไขตามบัญชียาหลักแห่งชาติ ดูแนวทางกำกับการใช้ยา **ข้อบ่งใช้**

- chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ chronic stable
- gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ระยะลุกลาม หรือมีการกระจายของโรค

#### คำเตือนและข้อควรระวัง

**ดื่มน้ำมากๆ** ควรติดตามอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ดื่มน้ำน้อย ระดับน้ำในร่างกายอาจเป็นพิษต่อตับจึงควรตรวจติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ **ไตเสื่อม** ผู้ป่วยไตเสื่อมอาจมีอาการบวมที่ส่วนปลาย หากผู้ป่วยมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วโดยไม่คาดหมายควรตรวจหาสาเหตุและให้การรักษาที่เหมาะสม **การตั้งครรภ์** ผู้ผลิตแนะนำให้ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยา (US pregnancy category D, ADEC category D) **หญิงให้นมบุตร** ดูข้อห้ามใช้ **เด็ก** ไม่มีข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ขวบ **ผู้สูงอายุ** เพิ่มความเสี่ยงต่อการบวมและการคั่งของสารน้ำขึ้นรุนแรง **อันตรกิริยา** ห้ามใช้ร่วมกับ astemizole, bepridil, cisapride, clozapine, dofetilide, ergot alkaloids, flecainide, pimozone, terfenadine, thioridazine หลีกเลี่ยงหรือระมัดระวังการใช้ร่วมกับ acetaminophen, alprazolam, amiodarone, anticoagulants, anti-retroviral protease inhibitors, aripiprazole, atorvastatin, barbiturates, carbamazepine, cilostazol, cyclosporine, disopyramide, fosphenytoin, ketoconazole, lamotrigine, lovastatin, maprotiline, mexiletine, midazolam, nevirapine, phenobarbital, phenytoin, propafenone, quinidine, rifabutin, rifampin, sertraline, sildenafil, simvastatin, tacrolimus, tolbutamide, triazolam, tricyclic antidepressants **คำเตือนและข้อควรระวังอื่นๆ** ระมัดระวังการใช้กับผู้ที่มีการหรือมีประวัติเป็นโรคหัวใจหรือมีปัจจัยเสี่ยง

ต่อการเกิดหัวใจวาย เนื่องจากยานี้อาจทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวขั้นรุนแรง

#### ข้อห้ามใช้

หญิงให้นมบุตร ควรหยุดให้นมบุตร เนื่องจากไม่มีข้อมูลการขับออกทางน้ำนมในมนุษย์

#### ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย (>10%) คือ การคั่งของสารน้ำและบวม น้ำ (พบได้ 33% ถึง 86%) โดยอาจมีอาการบวมที่ใบหน้าขาหรือเท้า ท้องมาน น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเยื่อหุ้มหัวใจ และน้ำท่วมปอด อ่อนเพลีย (พบได้ 9% ถึง 75%) มีไข้ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ นอนไม่หลับ ซึมเศร้า กังวล หนาวสั่น ผื่นผิวหนัง คัน ผื่นแดง โปแตสเซียมในเลือดต่ำ คลื่นไส้ (พบได้ 42% ถึง 73%) ท้องร่วง อาเจียน (พบได้ 23% ถึง 58%) ปวดท้อง เมื่ออาหาร น้ำหนักเพิ่ม อาหารไม่ย่อย ท้องผูก เลือดออก เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ เลือดจาง เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น พิษต่อตับ (พบได้ 6% ถึง 12%) ตะคริว ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนแรง ปวดกระดูก น้ำตาไหล ค่าครีเอตินินเพิ่มสูงขึ้น เจ็บคอ ไอ น้ำมูกไหล หายใจลำบาก ปอดบวม เหงื่อออก ตอนกลางคืน เหงื่อแตก • ผลข้างเคียงอื่นที่พบได้น้อย แต่ร้ายแรงและอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต เช่น anaphylactic shock, aplastic anemia, avascular necrosis หัวใจหยุดเต้น หัวใจวาย กล้ามเนื้อหัวใจตาย cardiac tamponade, pulmonary hypertension สมอ บวม น้ำ ความดันสูง ในกะโหลกศีรษะ ชัก กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน toxic epidermal necrolysis แผล กระเพาะอาหาร ถ่ายดำ กระเพาะอาหารทะลุ ตับอักเสบ ตับวาย เลือดออกในปอด เลือดออกในก้อนเนื้องอก (GIST) เลือดออกในลูกตา ประสาทตาอักเสบ กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)

#### ขนาดยาและวิธีให้ยา

- สำหรับ chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ chronic stable phase

ผู้ใหญ่ วันละ 400 มิลลิกรัม พร้อมอาหาร

#### Prescription note

ไม่แนะนำให้ใช้ยาเกินวันละ 400 มิลลิกรัม

#### การประเมินผลการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้ complete cytogenetic response ควรทำการตรวจโครโมโซมทุก 6 เดือน ถ้ามีการกลับคืนของโครโมโซมฟิลาเดลเฟีย โดยที่ผลเลือด CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติสามารถให้ยาต่อไปได้อีก 3 เดือน และตรวจหาโครโมโซม-ฟิลาเดลเฟียซ้ำ ซึ่งถ้ายังไม่ได้ complete cytogenetic response ควรหยุดยา imatinib

หมายเหตุ ในกรณีที่มีการตรวจ real time quantitative PCR ที่ได้มาตรฐาน สามารถใช้แทนการตรวจ cytogenetic ทุก 6 เดือนได้ แต่ให้มีการตรวจ cytogenetic ทุก 12 เดือนร่วมด้วย กรณีที่ผลการตรวจไม่มี metaphase สามารถให้ยาต่อไปได้ไม่เกิน 3 เดือน และต้องตรวจซ้ำหากยังไม่สามารถตรวจได้ ให้หยุดยา

- สำหรับ gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ระยะลุกลามหรือมีการกระจายของโรค

ผู้ใหญ่ วันละ 400 มิลลิกรัม พร้อมอาหาร

#### Prescription note

ไม่แนะนำให้มีการใช้ยาเกินกว่าขนาดที่แนะนำ แม้ว่าการให้ยาไม่ได้ผล หรือโรคลุกลามขึ้นขณะที่ให้ยาวันละ 400 มิลลิกรัม

#### การประเมินผลการรักษา

1. ประเมินผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์ ด้วยรังสีวินิจฉัยที่สามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ เช่น computerized tomography หรือ magnetic resonance imaging (MRI)

2. ควรระบุผลการตอบสนองด้วย SWOG (south west oncology group) หรือ RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) criteria ว่าเป็น ก. โรคหายไปหมด (complete) ข. รักษาหายบางส่วน (partial response) หรือ ค. คงที่ (stable) ตาม SWOG (Southwest Oncology Group) หรือ RECIST criteria

3. ในกรณีที่ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่ามียโรคขนาดใหญ่อื่นขึ้นเพียงตำแหน่งเดียว (ไม่เกิน 25%) ในขณะที่ตำแหน่งอื่นเล็กลง หรือคงที่ แพทย์ผู้รักษาสภาพการพิจารณาหยุดยา หรือให้ยาต่ออีก 2 เดือน และทำการตรวจซ้ำเพื่อความชัดเจนว่าเป็น stable disease หรือ progressive disease

## 6.3 แนวทางการใช้ยา และแบบฟอร์มกำกับการใช้ยา

### 6.3.1 chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ chronic stable phase

#### แนวทางการใช้ยา

##### 1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา imatinib mesilate จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) ทุกครั้ง โดยมีการลงทะเบียนทั้งแพทย์และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา

##### 2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป ที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรคดังนี้

- สามารถตรวจหา Philadelphia chromosome t(9;22)(q34;q11) ด้วยวิธี quantitative chromosome study ได้
- สามารถตรวจ chromosomal cytogenetic ด้วยวิธีมาตรฐาน หรือด้วย real-time quantitative PCR (RQ-PCR) หรือ fluorescence in situ hybridization (FISH) ที่มีมาตรฐานได้

##### 3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติ หรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์โรคเลือดซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

##### 4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา\*

อนุมัติการใช้ยา imatinib mesilate ในโรค CML โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น CML ในระยะ chronic stable phase โดยต้องตรวจพบข้อหนึ่งข้อใดดังต่อไปนี้

4.1.1 มี Philadelphia chromosome positive โดยการตรวจด้วยวิธี quantitative chromosome study หรือ

4.1.2 มี BCR-ABL gene positive โดยการตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือ fluorescence in situ hybridization (FISH)

\* กรณีที่แพทย์ผู้รักษาเห็นว่า ควรใช้ยาแตกต่างจากเกณฑ์การใช้ยาที่กำหนด ให้ขออนุมัติการใช้ยาต่อคณะทำงานกำกับดูแลการส่งยาบัญชี จ(2) ที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติแต่งตั้ง โดยนำเสนอหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนว่าการใช้ยานอกเหนือจากแนวทางที่กำหนดไว้ จะเกิดผลดีกับผู้ป่วย และมีความคุ้มค่า

4.2 ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา imatinib mesilate ต่อไป และให้พิจารณาการรักษาในแนวทางอื่น เมื่อ

4.2.1 ไม่ได้ complete hematologic response ใน 6 เดือน หรือ

4.2.2 ไม่ได้ major cytogenetic response ใน 12 เดือน หรือ

4.2.3 ไม่ได้ complete cytogenetic response ใน 18 เดือน

เกณฑ์การพิจารณา cytogenetic response ให้ใช้วิธี การตรวจ metaphase จาก chromosome analysis เท่านั้น กรณีที่ผลการตรวจไม่มี metaphase สามารถให้ยาต่อไปได้ไม่เกิน 3 เดือน และต้องตรวจซ้ำ หากยังไม่สามารถตรวจได้ ให้หยุดยา

4.3 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)\*\*

4.4 กรอกแบบฟอร์มที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย\*\*\*

##### 5. ขนาดยาที่แนะนำ

5.1 400 มิลลิกรัมต่อวัน

5.2 ไม่อนุมัติให้ใช้ยา imatinib mesilate ในขนาดเกิน 400 มิลลิกรัมต่อวัน

##### 6. การประเมินผลการรักษา

ผู้ป่วยที่ได้ complete cytogenetic response ควรทำการตรวจ chromosome ทุก 6 เดือน ถ้ามีการกลับคืนของ Philadelphia chromosome โดยที่ผลเลือด CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถให้ยาต่อไปได้อีก 3 เดือน และตรวจหา Philadelphia chromosome ซ้ำ ซึ่งถ้ายังไม่ได้ complete cytogenetic response ให้หยุดยา imatinib mesilate หมายเหตุ ในกรณีที่มีการตรวจ RQ-PCR ที่ได้มาตรฐานสามารถใช้แทนการตรวจ cytogenetic ทุก 6 เดือนได้แต่ให้มีการตรวจ cytogenetic ทุก 12 เดือน ร่วมด้วย กรณีที่ผลการตรวจไม่มี metaphase สามารถให้ยาต่อไปได้ไม่เกิน 3 เดือน และต้องตรวจซ้ำ หากยังไม่สามารถตรวจได้ ให้หยุดยา

\*\* ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

\*\*\* โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการส่งยาบัญชี จ(2)



## แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Imatinib mesilate

### ข้อบ่งใช้ chronic myelogenous leukemia (CML) ระยะ chronic stable phase

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาและคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย	
1. ชื่อ-นามสกุล .....	2. HN .....
4. สิทธิการเบิก <input type="checkbox"/> หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า <input type="checkbox"/> ประกันสังคม	3. AN .....
<input type="checkbox"/> สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ .....	
5. เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง	6. วันเดือนปีเกิด ...../...../.....
7. อายุ ..... ปี ..... เดือน	
8. เลขประจำตัวประชาชน <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	9. รหัสโรงพยาบาล .....
10. ได้รับ pre-authorization แล้ว <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	11. authorization number .....
12. น้ำหนักตัว ..... กิโลกรัม	13. ส่วนสูง ..... เซนติเมตร

### ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา

ก. กรณีขออนุมัติการใช้ยาเป็นครั้งแรก		วันเดือนปีที่ให้ยา ...../...../.....	
		วันเดือนปีที่วินิจฉัย ...../...../.....	
		ใช่	ไม่ใช่
แพทย์	1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2. วินิจฉัยตามเกณฑ์ พบว่าเป็นโรคตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในแบบฟอร์มนี้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3. ผลการตรวจด้วย quantitative chromosome study ได้ผล Philadelphia chromosome เป็นบวก วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4. ผลการตรวจด้วย polymerase chain reaction (PCR) ได้ผล BCR-ABL เป็นบวก วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5. ผลการตรวจด้วย fluorescent in situ hybridization (FISH) ได้ผล BCR-ABL เป็นบวก วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	6. ขนาดยา imatinib ที่ใช้ ..... มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาที่แนะนำในคนไทยคือไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อวัน)		
	7. ระยะเวลาที่สั่งใช้ยาในครั้งนี้ ..... วัน ตั้งแต่ ...../...../..... ถึง ...../...../..... (วัน/เดือน/ปี)		
สำหรับผู้อนุมัติ 1. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 2. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 3. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ ถึง 5. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่อย่างน้อย 1 ข้อ และ 6. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์			
ข. กรณีขออนุมัติการใช้ยาดังแต่ครั้งที่สอง		วันเดือนปีที่ให้ยา ...../...../.....	
ผู้ป่วยได้รับการรักษามาแล้วทั้งสิ้นรวม ..... เดือน		วันเดือนปีที่เริ่มให้ยาครั้งแรก ...../...../.....	
		ใช่	ไม่ใช่
แพทย์	1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2. ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อการรักษาและทนผลข้างเคียงจากยาได้ซึ่งสมควรให้ยาต่อไป	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3. ขนาดยา imatinib ที่ใช้ ..... มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาที่แนะนำในคนไทยคือไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อวัน)		
	4. ระยะเวลาที่สั่งใช้ยาในครั้งนี้ ..... วัน ตั้งแต่ ...../...../..... ถึง ...../...../..... (วัน/เดือน/ปี)		
สำหรับผู้อนุมัติ 1. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 2. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ และ 3. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์			

ค. ผลการรักษา (CBC และ bone marrow)

แพทย์		ใช่	ไม่ใช่
	1. ภายหลังการรักษา 3 เดือน ผลการตรวจยังไม่มี metaphase วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2. ภายหลังการรักษา 6 เดือน ผลการตรวจได้ complete hematologic response วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3. ภายหลังการรักษา 12 เดือน ผลการตรวจได้ major cytogenetic response วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	4. ภายหลังการรักษา 18 เดือน ผลการตรวจได้ complete cytogenetic response วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	5. การตรวจประจำปีหลังจากได้ complete cytogenetic response พบว่ายังไม่มี relapse ของโรค วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

สำหรับผู้อนุมัติ ให้หยุดใช้ยาเมื่อข้อ 2. ถึง 5. ☒ ไม่ใช่อย่างน้อย 1 ข้อ

ขอรับรองว่าข้อมูลข้างต้นเป็นความจริงทุกประการ

.....

ลงนามแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

(.....)

.....

เลขที่ใบประกอบโรคศิลปะ

วันที่ ...../...../.....

ผลการอนุมัติ

☐ อนุมัติ

☐ ไม่อนุมัติ

ลงนามแพทย์ผู้อนุมัติ .....

(.....)

ตำแหน่ง .....

วันที่ ...../...../.....

## 6.3.2 gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ระยะลุกลามหรือมีการกระจายของโรค

### แนวทางกำกับการใช้ยา

#### 1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

ขออนุมัติการใช้ยา imatinib mesilate จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ก่อนการรักษา (pre-authorization) ทุกครั้ง โดยมีการลงทะเบียนทั้งแพทย์ และผู้ป่วยก่อนทำการรักษา

#### 2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิขึ้นไป ที่มีความพร้อมในการวินิจฉัย และรักษาโรค โดยสามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ด้วยรังสีวินิจฉัยที่แม่นยำ เช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI)

#### 3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติ หรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา หรืออนุสาขาศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยาซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลที่ได้รับการอนุมัติในข้อ 2

#### 4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา\*

อนุมัติการใช้ยา imatinib mesilate ในโรค GISTs โดยมีเกณฑ์ดังนี้

4.1 ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็น GISTs (gastro-intestinal stromal tumors) ที่มี Kit (CD117) ให้ผลบวก

4.2 เป็นโรคระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือมีการกระจายของโรค

4.3 ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา imatinib mesilate ต่อไป และให้พิจารณาการรักษาในแนวทางอื่น เมื่อมี progressive disease อย่างชัดเจน

4.4 ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)\*\*

\* กรณีที่แพทย์ผู้รักษาเห็นว่า ควรใช้ยาแตกต่างจากเกณฑ์การใช้ยาที่กำหนด ให้ขออนุมัติการใช้ยาต่อคณะทำงานกำกับดูแลการส่งยาบัญชิจ(2) ที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติแต่งตั้ง โดยนำเสนอหลักฐานทางการแพทย์ที่สนับสนุนว่าการใช้ยานอกเหนือจากแนวทางที่กำหนดไว้ จะเกิดผลดีกับผู้ป่วย และมีความคุ้มค่า

\*\* ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นลำดับ

4.5 กรอกแบบฟอร์มที่คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนดทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย\*\*\*

#### 5. ขนาดยาที่แนะนำ

5.1 400 มิลลิกรัมต่อวัน

5.2 ไม่อนุมัติให้มีการใช้ยา imatinib mesilate เกินกว่าขนาดที่แนะนำ (400 มิลลิกรัมต่อวัน) แม้ว่าการให้ยาไม่ได้ผลหรือโรคลุกลามขึ้นขณะให้ยาที่ 400 มิลลิกรัมต่อวัน

#### 6. การประเมินผลการรักษา

6.1 ประเมินผลการรักษาทุก 12 สัปดาห์ ด้วยรังสีวินิจฉัยที่สามารถวัดขนาดของเนื้องอกได้ เช่น computerized tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI)

6.2 ควรระบุผลการตอบสนองด้วย SWOG (south west oncology group) หรือ RECIST (response evaluation criteria in solid tumor) criteria ว่าเป็น

ก. โรคหายไปหมด (complete) หรือ

ข. รักษาหายบางส่วน (partial response) หรือ

ค. คงที่ (stable) ตาม SWOG (Southwest Oncology Group) หรือ RECIST criteria

6.3 ในกรณีที่ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่ามียโรคขนาดใหญ่ขึ้นเพียงตำแหน่งเดียว (ไม่เกิน 25%) ในขณะที่ตำแหน่งอื่นเล็กลง หรือคงที่ แพทย์ผู้รักษาสสามารถพิจารณาหยุดยา หรือให้ยาต่ออีก 2 เดือน และทำการตรวจซ้ำเพื่อความชัดเจนว่าเป็น stable disease หรือ progressive disease

\*\*\* โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการส่งยาบัญชิจ(2)

## แบบฟอร์มกำกับการใช้ยา Imatinib mesilate

### ข้อบ่งใช้ gastrointestinal stromal tumors (GISTs) ระยะลุกลามหรือมีการกระจายของโรค

(รายละเอียดการใช้ยาโปรดอ้างอิงจากแนวทางกำกับการใช้ยาและคู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ)

ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย	
1. ชื่อ-นามสกุล .....	2. HN .....
4. สิทธิการเบิก <input type="checkbox"/> หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า <input type="checkbox"/> ประกันสังคม	3. AN .....
<input type="checkbox"/> สวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ <input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ .....	
5. เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง	6. วันเดือนปีเกิด ...../...../.....
7. อายุ ..... ปี ..... เดือน	
8. เลขประจำตัวประชาชน <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	9. รหัสโรงพยาบาล .....
10. ได้รับ pre-authorization แล้ว <input type="checkbox"/> ใช่ <input type="checkbox"/> ไม่ใช่	11. authorization number .....
12. น้ำหนักตัว ..... กิโลกรัม	13. ส่วนสูง ..... เซนติเมตร

### ส่วนที่ 2 ข้อมูลประกอบการอนุมัติและข้อมูลการใช้ยา

ก. กรณีขออนุมัติการใช้ยาเป็นครั้งแรก		วันเดือนปีที่ให้ยา ...../...../.....	วันเดือนปีที่วินิจฉัย ...../...../.....
		ใช่	ไม่ใช่
แพทย์	1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2. วินิจฉัยตามเกณฑ์ พบว่าเป็นโรคตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในแบบฟอร์มนี้	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3. ผลการตรวจด้วย Kit (CD117) ให้ผลบวก	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....		
	4. โรคมียอยู่ในระยะลุกลามที่ผ่าตัดไม่ได้หรือมีการกระจายของโรค	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....		
	5. จำนวนของเนื้องอก ..... ขนาดของเนื้องอก .....		
วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....			
6. ขนาดยา imatinib ที่ใช้ ..... มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาที่แนะนำในคนไทยคือไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อวัน)			
7. ระยะเวลาที่ส่งใช้ยาในครั้งนี้ ..... วัน ตั้งแต่ ...../...../..... ถึง ...../...../..... (วัน/เดือน/ปี)			
สำหรับผู้อนุมัติ 1. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 2. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 3. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 4. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ และ 6. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์			
ข. กรณีขออนุมัติการใช้ยาดังแต่ครั้งที่สอง		วันเดือนปีที่ให้ยา ...../...../.....	วันเดือนปีที่เริ่มให้ยาครั้งแรก ...../...../.....
ผู้ป่วยได้รับการรักษามาแล้วทั้งสิ้นรวม ..... เดือน			
		ใช่	ไม่ใช่
แพทย์	1. ผู้ป่วยไม่อยู่ในภาวะ terminally ill (ไม่อนุมัติการใช้ยานี้ในผู้ป่วย terminally ill)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	2. ผู้ป่วยยังคงตอบสนองต่อการรักษาและทนผลข้างเคียงจากยาได้ซึ่งสมควรให้ยาต่อไป	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	3. ขนาดยา imatinib ที่ใช้ ..... มิลลิกรัม/วัน (ขนาดยาที่แนะนำในคนไทยคือไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อวัน)		
	4. ระยะเวลาที่ส่งใช้ยาในครั้งนี้ ..... วัน ตั้งแต่ ...../...../..... ถึง ...../...../..... (วัน/เดือน/ปี)		
สำหรับผู้อนุมัติ 1. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ 2. <input checked="" type="checkbox"/> ใช่ และ 3. ระบุขนาดยาเป็นไปตามเกณฑ์			



ค. ผลการรักษา (CBC และ bone marrow)

แพทย์

1. วันเดือนปีที่ตรวจ ...../...../.....

ระยะเวลาห่างจากการให้ยาครั้งก่อนนาน ..... สัปดาห์ (ควรประเมินทุก 12 สัปดาห์)

2. ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัยตาม SWOG (Southwest Oncology Group) หรือ RECIST criteria

☐ โรคลุกลามไปหมด (complete) ☐ รักษาหายบางส่วน (partial) ☐ คงที่ (stable)

☐ อื่นๆ โปรดระบุ .....

ขอรับรองว่าข้อมูลข้างต้นเป็นความจริงทุกประการ

.....  
ลงนามแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

(.....)

.....  
เลขที่ใบประกอบโรคศิลปะ

วันที่ ...../...../.....

ผลการอนุมัติ

☐ อนุมัติ

☐ ไม่อนุมัติ

ลงนามแพทย์ผู้อนุมัติ .....

(.....)

ตำแหน่ง .....

วันที่ ...../...../.....