

แนวทางการกำกับการใช้ยา Trastuzumab ข้อบ่งใช้มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1 ขออนุมัติการใช้ยา Trastuzumab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ในครั้งแรกที่จะใช้ยากับผู้ป่วย และครั้งต่อไป (ในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12)

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

- 2.1 เป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการเตรียมยาและให้ยาเคมีบำบัดจนครบสูตรมาตรฐานแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม
- 2.2 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถส่งชิ้นเนื้อไปยังห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยา (ให้รับส่งภายใน 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด) และมีการตรวจพยาธิวิทยา โดยการย้อม immunohistochemistry ในขั้นตอนแรก และมีผลการตรวจชิ้นเนื้อจาก paraffin block ด้วยวิธี in situ hybridization เช่น Fluorescence in situ hybridization (FISH) หรือ Dual-color in-situ hybridization (DISH) เพื่อสนับสนุนผล HER2/neu เป็นบวกจริง
- 2.3 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถส่งชิ้นเนื้อไปยังห้องปฏิบัติการทางพยาธิวิทยาได้ภายใน 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด และมีการตรวจพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry ในขั้นตอนแรก และมีผลการตรวจชิ้นเนื้อจาก paraffin block ด้วยวิธี in situ hybridization เช่น Fluorescence in situ hybridization (FISH) หรือ Dual-color in-situ hybridization (DISH) เพื่อสนับสนุนผล HER2/neu เป็นบวกจริงในกรณี 2+
- 2.4 เป็นสถานพยาบาลที่สามารถตรวจ หรือ ส่งตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram หรือ multigated acquisition scan (MUGA)
- 2.5 เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรืออนุมัติบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา หรือสาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา หรืออนุสาขาศัลยศาสตร์มะเร็งวิทยา ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา Trastuzumab ในโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น โดยมีเกณฑ์ดังนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]
- 4.2 ผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพร่างกายดี คือมี Eastern Co-operation Oncology Group (ECOG) performance status ตั้งแต่ 0 ถึง 1

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

ECOG PERFORMANCE STATUS SCALE

SCALE	DESCRIPTION OF SCALE
0	ASYMPTOMATIC NORMAL ACTIVITY.
1	SYMPTOMATIC ; AMBULATORY ABLE TO CARRY OUT ACTIVITY OF DAILY LIVING.
2	SYMPTOMATIC; IN BED LESS THAN 50% OF THE DAY ; OCCASIONALLY NEED NURSING CARE.
3	SYMPTOMATIC ; IN BED MORE THAN 50% OF THE DAY ; NEED NURSING CARE.
4	BED RIDDEN MAY NEED HOSPITALISATION.

4.3 สามารถใช้ Trastuzumab เป็น neo-adjuvant therapy โดยต้องมีคุณสมบัติครบทุกข้อดังนี้

4.3.1 เป็นผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ (T3,T4) โดยมีการประเมินขนาดด้วยแมมโมแกรม หรือ CT scan หรือ ตรวจพบมีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ โดยต้องมีการพิสูจน์ชิ้นเนื้อของการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ (pN positive)

4.3.2 มีการประเมินระยะของโรคว่าไม่มีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น (M0) อย่างน้อยด้วยเอ็กซเรย์ปอด อัลตราซาวด์ตับ และการสแกนกระดูก

4.3.3 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry ให้ผล HER-2 เป็น 2+ และยืนยันโดยวิธี in situ hybridization เช่น Fluorescence in situ hybridization (FISH) หรือ Dual-color in-situ hybridization (DISH) เป็นบวก หรือผล HER-2 เป็น 3+ by Immunohistochemistry (IHC)

4.3.4 มีผลการตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล left ventricular ejection fraction (LVEF) มากกว่าหรือเท่ากับ 50%

4.3.5 มีการปรึกษาศัลยแพทย์ถึงการรักษาแบบ curative surgery หลังจากได้ neo-adjuvant therapy ครบ

4.3.6 สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำ ต้องมี taxane ร่วมด้วย โดยสูตรที่แนะนำ คือ

4.3.6.1 Doxorubicin (Adriamycin) + Cyclophosphamide จนครบ 4 cycle จากนั้นให้ Paclitaxel สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จนครบ 12 cycle (AC x 4 cycles – Paclitaxel weekly x 12 cycles) โดยใช้ Trastuzumab 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในสัปดาห์ที่ 1 จากนั้นใช้ Trastuzumab 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุกสัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 2-12 หรือ

4.3.6.2 Doxorubicin (Adriamycin) + Cyclophosphamide จนครบ 4 cycle จากนั้นให้ Paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 4 cycle (AC x 4 cycles – Paclitaxel every 3 weeks x 4 cycles) โดยใช้ Trastuzumab 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ครั้งแรก จากนั้นใช้ Trastuzumab 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม อีก 3 ครั้ง

ยกเว้น ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ Paclitaxel (เช่น แพ้ยาความรุนแรงระดับ 3 (grade 3) ขึ้นไป หรือ มี peripheral neuropathy มากกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 (grade 2)) สามารถใช้ยาสูตรอื่นได้ (*AC = doxorubicin hydrochloride (adriamycin) และ cyclophosphamide)

หมายเหตุ

แนะนำปรึกษาแพทย์รังสีรักษา เพื่อพิจารณาการรักษาด้วยการฉายแสง หลังการผ่าตัด

4.4 ใช้ Trastuzumab เป็น adjuvant therapy ต้องมีคุณสมบัติครบทุกข้อดังต่อไปนี้

4.4.1 ผู้ป่วยเป็นมะเร็งเต้านมที่ได้รับการผ่าตัดก่อนมะเร็งออกได้หมดด้วยวิธี curative breast surgery

4.4.2 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา พบว่าโรคมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (pN1-3 ยกเว้น supraclavicular node positive) หรือยังไม่มีกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (pN0) แต่มีขนาดของก้อนมะเร็งที่เต้านมมากกว่า 2 เซนติเมตร

4.4.3 มีการประเมินระยะของโรคว่าไม่มีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น (M0) อย่างน้อยด้วยเอ็กซเรย์ปอด อัลตราซาวด์ตับ และสแกนกระดูก

4.4.4 มีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry ให้ผล HER-2 เป็น 2+ และยืนยันโดยวิธี in situ hybridization เช่น FISH หรือ DISH เป็นผลบวก หรือผล HER-2 เป็น 3+ by IHC และการตรวจ hormone receptor status เป็นดังนี้

1) ผู้ป่วยที่โรคมะเร็งกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node positive) โดยมีผล hormone receptor status (ER/PR) เป็นแบบใดก็ได้

2) ผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node negative) แต่มีขนาดของก้อนมะเร็งที่เต้านมมากกว่า 2 ซม. มีผลการตรวจ hormone receptor status (ER/PR) เป็น ER/PR negative

4.4.5 มีผลการตรวจการทำงานของหัวใจโดย echocardiogram หรือ MUGA ได้ผล left ventricular ejection fraction (LVEF) มากกว่าหรือเท่ากับ 50%

4.4.6 ในกรณีที่มะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด locally advanced breast cancer ระยะ T4a, T4b หรือ T4c (ไม่รวมผู้ป่วยที่เป็น inflammatory breast cancer) ที่ได้รับ neo-adjuvant chemotherapy มาก่อนการทำ curative breast surgery โดยต้องผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้หมดและได้ free margin

4.4.7 สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาเสริม ต้องมี taxane ร่วมด้วย โดยสูตรที่แนะนำ คือ

1) Doxorubicin (Adriamycin) + Cyclophosphamide จนครบ 4 cycle จากนั้นให้ Paclitaxel สัปดาห์ละ 1 ครั้ง จนครบ 12 cycle (AC x 4 cycles – Paclitaxel weekly x 12 cycles) หรือ

2) Doxorubicin (Adriamycin) + Cyclophosphamide จนครบ 4 cycle จากนั้นให้ Paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์ จนครบ 4 cycle (AC x 4 cycles – Paclitaxel every 3 weeks x 4 cycles)

ยกเว้น ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ Paclitaxel (เช่น แพ้ยาความรุนแรงระดับ 3 (grade 3) ขึ้นไป หรือมี peripheral neuropathy มากกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 (grade 2)) สามารถใช้ยาสูตรอื่นได้

4.4.8 กรณีที่ได้ยาเคมีบำบัดเสริมครบมาแล้ว ต้องเริ่มยา Trastuzumab ภายใน 3 เดือนหลังได้ยาเคมีบำบัดครบ และให้ยา Trastuzumab ทุก 3 สัปดาห์ จำนวน 18 ครั้ง หรือ 1 ปี

หมายเหตุ

แนะนำปรึกษาแพทย์รังสีรักษา เพื่อพิจารณาการรักษาด้วยการฉายแสง หลังการผ่าตัด

4.5 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ตามที่กำหนด^{††}

^{††}โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

5. ขนาดยาที่แนะนำ

5.1 กรณีให้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ทุก 3 สัปดาห์

มีขนาดยา Trastuzumab ที่แนะนำ ตาม actual body weight ดังนี้

1. ให้ยา Trastuzumab ในขนาดเริ่มต้น 8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้ยาในระยะเวลา 90 นาที
2. หลังจากนั้นให้ยา Trastuzumab ครั้งละ 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ยาในระยะเวลา 30-60 นาที
3. กรณีที่หยุดยา Trastuzumab นานเกินกว่า 4 สัปดาห์ นับจากครั้งสุดท้าย ต้อง reload 8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แล้วตามด้วยขนาดยาปกติ
4. ให้ยา Trastuzumab ได้ไม่เกิน 18 ครั้ง ภายใน 1 ปี หากมีกรณีจำเป็นอนุโลมได้ไม่เกิน 14 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ และให้ยา Trastuzumab ได้ไม่เกิน 9 ครั้ง ภายในเวลา 6 เดือน หากมีความจำเป็นอนุโลมได้ไม่เกิน 8 เดือน

5.2 กรณีให้ยา Trastuzumab ร่วมกับ Paclitaxel ทุก 1 สัปดาห์

มีขนาดยา Trastuzumab ที่แนะนำ ตาม actual body weight ดังนี้

1. ให้ยา Trastuzumab ในขนาดเริ่มต้น 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยให้ยาในระยะเวลา 90 นาที
2. หลังจากนั้นให้ยา Trastuzumab ครั้งละ 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 1 สัปดาห์ โดยให้ยาในระยะเวลา 30 นาที จนครบ 12 สัปดาห์ (นับรวมตั้งแต่เริ่มให้ยาในขนาดเริ่มต้น) ในกรณีที่เลื่อนการให้ยาเกิน 2 สัปดาห์นับจากครั้งสุดท้ายให้ reload 4 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
3. หลังจากนั้นให้ยา Trastuzumab ครั้งละ 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 13 จนครบ 1 ปี (เฉพาะการให้แบบทุก 3 สัปดาห์รวมไม่เกิน 13 ครั้ง) ในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (เฉพาะการให้แบบทุก 3 สัปดาห์รวมไม่เกิน 13 ครั้ง) และให้จนครบ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง (เฉพาะการให้แบบ 3 สัปดาห์ไม่เกิน 4 ครั้ง)
4. การให้ยา Trastuzumab ทั้งหมด ควรเสร็จสิ้นภายในระยะเวลาประมาณ 1 ปี แต่ไม่เกิน 14 เดือน และ 8 เดือนในผู้ป่วยที่มีและไม่มีกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองตามลำดับ

หมายเหตุ

1. สามารถใช้ยา Trastuzumab พร้อมกับ Paclitaxel ได้
2. ห้ามใช้ยา Trastuzumab พร้อมกับยา Doxorubicin เนื่องจากมีผลข้างเคียงต่อหัวใจ

6. การประเมินระหว่างการรักษา

ตรวจประเมินการทำงานของหัวใจระหว่างการรักษาให้ยาโดย echocardiogram หรือ MUGA เป็นระยะ ๆ ทุก 3-6 เดือน โดยมี LVEF มากกว่าหรือเท่ากับ 50%

7. เกณฑ์การหยุดยา

- 7.1 กรณีผู้ป่วยที่โรคมีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node positive) ได้รับยา Trastuzumab ครบ (ดูตามหัวข้อขนาดยาที่แนะนำ)
- 7.2 กรณีผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองรักแร้ (node negative) ได้รับยา Trastuzumab ครบ (ดูตามหัวข้อขนาดยาที่แนะนำ)

- 7.3 มีอาการแสดงของภาวะ congestive heart failure
- 7.4 มีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ (LVEF น้อยกว่า 50%) โดยไม่มีอาการของโรคหัวใจ ให้หยุดยา และจะกลับมาใช้ใหม่ได้เมื่อ LVEF ตั้งแต่ 50% ภายในเวลา 8 สัปดาห์
- 7.5 พบการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ระหว่างได้รับยา
- 7.6 หยุดยา Trastuzumab นานเกิน 8 สัปดาห์