

โครงการวิจัย

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยา Bortezomib Thalidomide และ Lenalidomide

ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพโลมาที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา

Cost-Utility Analysis of Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide for
Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treatment

โดย

นายวิฑูรย์	พันธุ์มงคล
นางสาวอรพรรณ	โพธิ์หัง
ภญ.พิมพ์พรรณ	ลาภเจริญ
นางสาววันทนี	กุลเพ็ง

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

มีนาคม 2560

1. บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีมา (Multiple myeloma, MM) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยพบได้ร้อยละ 1 ของมะเร็งทั้งหมด และพบเป็นร้อยละ 10 ของโรคมะเร็งโลหิตวิทยา [1] จากข้อมูลของ GLOBOCAN ปี 2012 พบว่าอุบัติการณ์ของโรคนี้นั้นทวีปเอเชียอยู่ที่ระหว่าง 0.5-2 ต่อประชากร 100,000 คน [2] สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทย พ.ศ. 2554 พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยในเพศชายและเพศหญิง 388 และ 379 คน ตามลำดับ คิดเป็น 0.4 ต่อแสนประชากร [3] ทั้งนี้จากการศึกษา 7 ประเทศในเอเชียรวมถึงประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วย MM ร้อยละ 25.7 จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย first-line treatment [4] ดังนั้น ประเมินการได้ว่าในประเทศไทยจะมีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีภาวะกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษา (relapsed/refractory MM; RRMM) คิดเป็น 197 คน/ปี

การรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโพลีมาในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าการรักษาชนิดใดจะดีที่สุดหรือเป็นวิธีรักษามาตรฐาน ซึ่งแนวทางจะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่างของผู้ป่วย เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระยะของโรค การดำเนินของโรค อาการของโรค โดยการรักษาในปัจจุบันแบ่งออกเป็น การรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและการรักษาประคับประคอง [5] สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีภาวะกลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวจะได้รับการรักษาซ้ำนั้นควรจะต้องเป็นผู้ป่วยที่มีสภาวะของการกลับเป็นซ้ำชนิด clinical relapse หรือ significant biochemical relapse ซึ่งการจะรักษาด้วยสูตรเคมีบำบัดใดหรือวิธีใดขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่โรคเป็นซ้ำ การรักษาที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ประสบการณ์ของแพทย์ งบประมาณ และภาวะของผู้ป่วยขณะนั้นรวมทั้งโรคประจำของผู้ป่วย

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในปัจจุบันมีอยู่หลายสูตร ซึ่งในจากแนวเวชปฏิบัติของประเทศไทยได้มีการดัดแปลงจาก NCCN Guideline V.1 2011 [6] โดยมีสูตรที่ใช้เป็นทางเลือกในการรักษา RRMM ซึ่งประกอบด้วย ยากลุ่มดั้งเดิม ได้แก่ MP (melphalan + prednisolone), VAD (vincristine + adriamycin + dexamethasone) และ dexamethasone ตัวเดียว และยากลุ่มใหม่ (Novel agent) ได้แก่ Bortezomib, thalidomide และ lenalidomide

ปัจจุบันประเทศไทยได้มีการบรรจุยากลุ่มดั้งเดิมในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว แต่ยา bortezomib, thalidomide และ lenalidomide ซึ่งเป็นยาที่สามารถใช้ร่วมกับยากลุ่มดั้งเดิมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย RRMM ในขณะนี้ยังไม่ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ ดังนั้น จึงมีความต้องการข้อมูลด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยา bortezomib, thalidomide และ lenalidomide เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาบรรจุยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

1.2 โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิกซ์

1.2.1 สาเหตุและอาการของโรค

โรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิกซ์ (MM) เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาวที่เกิดจากกระบวนการแบ่งตัวของ plasma cell (clonal proliferation) ที่พัฒนามาจาก B lymphocyte ในไขกระดูก ซึ่งมีความผิดปกติไปของการทำงานของโรคมะเร็งดังกล่าวพบได้ประมาณร้อยละ 10 ของมะเร็งทางโลหิตวิทยาทั้งหมด โดยที่ plasma cell clone ที่มีความผิดปกติเหล่านี้จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการซีด มีการทำลายกระดูกมากขึ้นจนเกิดอาการปวดกระดูก กระดูกหักง่าย นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการสร้าง monoclonal protein (M-protein) มากขึ้นอันนำไปสู่การเกิดภาวะเลือดหนืด (hyperviscosity) เนื่องจากมีปริมาณ M-protein ที่สูงมากในเลือด และภาวะไตวายจาก light chain (bence jones protein) [1]

1.2.2 ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ

ภาวะไตทำงานลดลง (renal insufficiency)

ผู้ป่วย MM ประมาณร้อยละ 20-25 ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยจะมีซีรั่มครีเอตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [7] ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตวายระดับกลางเนื่องจากมีระดับซีรั่มครีเอตินินต่ำกว่า 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งสาเหตุของการเกิดไตวายในสภาวะของโมโนโคลนอลแกมโมพาธิ (monoclonal gammopathies) คือ

- Light chain excretion
- Immunoglobulin tissue deposition
- Tubular dysfunction

ภาวะแทรกซ้อนทางโลหิต (hematologic complications)

(1) โลหิตจาง (anemia)

ภาวะโลหิตจางพบได้มากในผู้ป่วย MM ซึ่งผู้ป่วยร้อยละ 10 และ 35 มีระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ต่ำกว่า 8 และ 9 กรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ [8, 9] ทำให้มีโอกาสพัฒนาไปเป็นภาวะโลหิตจางแบบรุนแรง ทั้งนี้สาเหตุของโลหิตจางนั้นเกิดจากหลายปัจจัยและอาจมาจากการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกด้วย plasma cells การได้รับเคมีบำบัดหรือรังสีบำบัด ภาวะ erythropoietin บกพร่อง ไตวาย dysregulated cell apoptosis ตลอดจนปัจจัยอื่น ๆ เช่น การขาดวิตามินบี 12 โฟเลต หรือ hemolytic autoimmune

(2) ไขกระดูกวาย (Bone marrow failure)

มีผู้ป่วยที่มีภาวะ bone marrow failure ประมาณร้อยละ 10 มักพบภาวะเม็ดเลือดขาวลดต่ำ (granulocytopenia) และภาวะเกล็ดเลือดน้อย (thrombocytopenia) ส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกไม่หยุด

(3) ภาวะเลือดหนืด (Hyperviscosity syndrome)

ภาวะเลือดหนืดเป็นลักษณะสำคัญของ Waldenström's macroglobulinemia (WM) ซึ่ง symptomatic hyperviscosity ที่ต้องได้รับการแลกเปลี่ยน plasma นั้นพบได้น้อยมากในผู้ป่วย MM ทั้งนี้ ผู้ป่วย MM ที่เกี่ยวข้องกับ amyloid vascular จะมีแนวโน้มที่จะตกเลือดได้เนื่องจาก amyloid vascular involvement ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดไหลไม่หยุด (massive hemorrhage) ได้ [10]

ภาวะแทรกซ้อนด้านการติดเชื้อ (Infectious complications)

การติดเชื้อเป็นสาเหตุหลักของการป่วยและตายของผู้ป่วย MM พบได้ประมาณ 0.80-2.22 รายต่อปี ซึ่งสูงกว่าในผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาลที่ป่วยด้วยสาเหตุอื่น [10] โดยการติดเชื้อนั้นเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วย MM ในระยะรุนแรงเสียชีวิตโดยส่วนใหญ่ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อในช่วง 2 เดือนแรก หลังจากเริ่มทำการรักษา แต่ในผู้ป่วย RRMM ที่ตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัดและอยู่ในระยะ plateau จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้น้อย

ภาวะแทรกซ้อนด้านกระดูก (Bone complications)

ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกในผู้ป่วย MM ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับกระดูก โดยพบว่า ผู้ป่วย MM ประมาณร้อยละ 70 มีรอยแตกในกระดูก (lytic bone lesions) และอาจมีภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ร่วมด้วย [8] อาการที่เกี่ยวข้องทางกระดูกเหล่านี้ส่งผลให้เกิดอาการปวดกระดูกและอาจทำให้กระดูกหักได้ง่าย ซึ่งพบได้ใน กระดูกสันหลัง กระดูกไหปลาร้า กระดูกซี่โครง กระดูกเชิงกราน กระดูกท่อนขาและแขนส่วนต้น สาเหตุของอาการทางกระดูกมาจากการที่ malignant plasma cells และ bone marrow stromal cells สร้าง cytokines เช่น interleukin-1, interleukin-6 และ tumor necrosis factor-alpha เป็นต้น [11-13] รวมทั้งยังทำให้เกิดอาการดังนี้

(1) กระดูกหักเหตุโรค (Pathologic fractures)

ในผู้ป่วย MM บางรายมีการพัฒนาของโรคจนนำไปสู่กระดูกกระเຍงหักได้ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาและตามด้วยการให้รังสีบำบัด หรือในผู้ป่วยบางรายที่มีรอยแตกของกระดูกจำเป็นต้องทำการป้องกันเพื่อไม่ให้เกิดภาวะกระดูกหักต่อไป

(2) ภาวะแคลเซียมสูง (Hypercalcemia)

ภาวะแคลเซียมสูงพบได้ประมาณร้อยละ 15-20 ในผู้ป่วย MM ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการกระหายน้ำมาก (polydipsia) ภาวะปัสสาวะมาก (polyuria) ภาวะขาดน้ำ (dehydration) ท้องผูก มีอาการแสดงทางระบบประสาท รวมทั้งอาการสับสนและหมดสติ [8, 9]

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (Neurologic complications)

(1) การกดทับไขสันหลัง (Spinal cord compression)

การกดทับไขสันหลังจาก plasmacytoma เป็นอาการที่พบได้บ่อยและเป็นภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่รุนแรงพบได้ในผู้ป่วย MM ประมาณร้อยละ 10-20 [14] จะมีอาการปวดหลังบริเวณกระดูกสันหลังตอนเอวจนถึงกระดูกสันหลังคอจนมีภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง [15]

(2) การกดทับรากประสาท (Nerve root compression)

ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการปวดจากรากประสาทถูกกดทับมักมีอาการปวดหลังซึ่งเกิดจากรากประสาทถูกกดทับและมีอาการปวดตามรากประสาท

(3) Intracranial plasmacytomas

เนื้องอกไขกระดูกในกะโหลกศีรษะ (intracranial myeloma) อาจส่งผลให้สมองมีความผิดปกติอาจลุกลามไปสู่เบ้าตาซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปวดเบ้าตา ตาโปน และการเห็นภาพซ้อน [15, 16]

(4) เยื่อหุ้มสมอง (leptomeningeal)

Leptomeningeal พบได้ประมาณร้อยละ 1 ส่วนใหญ่แสดงอาการของอัมพฤกษ์ครึ่งล่าง (paraparesis), มีผลต่อความดันในกะโหลกศีรษะ (intracranial pressure), พยาธิสภาพของเส้นประสาทสมอง (cranial nerve palsies) (โดยเฉพาะเส้นประสาทคู่ที่ V และ IV) และเกิดภาวะสับสน [17]

(5) Peripheral neuropathy

พบอาการที่เกิดจาก peripheral neuropathy ซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้ยาประเภท neurotoxic ได้แก่ thalidomide และ bortezomib ซึ่งการใช้ยา thalidomide เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิด peripheral neuropathy ได้ แต่อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยได้รับยา thalidomide เริ่มมีอาการ peripheral neuropathy แพทย์อาจพิจารณาให้ยาต่อไปได้โดยลดขนาดของยาลง [18] สำหรับยา bortezomib พบว่า เป็นสาเหตุของการเกิด peripheral neuropathy และ neuropathic pain ประมาณร้อยละ 35 ของผู้ป่วย MM

1.2.3 ระยะของโรค

โรค MM แบ่งออกได้เป็น 3 ระยะ โดยอาจจำแนกตาม Durie-Salmon Staging System [19] ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งอาศัยระดับฮีโมโกลบิน ระดับแคลเซียมในเลือด เอกซเรย์กระดูก และระดับ M-protein หรือ อาจจำแนกตาม International Staging System (ISS) [20] ที่อาศัยระดับ β_2 - microglobulin และระดับ albumin ในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 Durie-Salmon Myeloma Staging System

Stage	Criteria	Measured Myeloma Cell Mass ($\times 10^{12}$ cells/m ²)
I	All of the following : 1. Hemoglobin value >10 g/dL 2. Serum calcium value normal(< 12 mg/dL) 3. Bone x-ray, normal bone structure (scale 0)*,or solitary bone plasmacytoma only 4. Low M-component production rates: IgG value <5 g/dL IgA value <3 g/dL Urine light chain <4 g/24 h	<0.6 (Low)
II	Not fitting stage I or stage III	0.6-1.2 (Intermediate)
III	One or more of the following : 1. Hemoglobin value <8.5 g/dL 2. Serum calcium value >12 mg/dL 3. Advanced lytic bone lesions (scale 3)* 4. High M-component production rates: IgG value >7 g/dL IgA Value >5 g/dL Urine light chain >12 g/24 h	>1.2 (High)
Subclassification : A – Normal renal function (serum creatinine value <2.0 mg/dL) B – Abnormal renal function (serum creatinine value ≥ 2.0 mg/dL)		

* Scale of bone lesions: normal bones (0); osteoporosis (1); lytic bone lesions (2); extensive skeletal destruction and major fractures (3).

ตารางที่ 2 International Staging System

Stage	International Staging System (ISS)	Revised-ISS (R-ISS)
I	Serum beta ₂ -microglobulin <3.5 mg/L, Serum albumin ≥3.5 g/dL	ISS stage I and standard-risk chromosomal abnormalities by iFISH ¹ and Serum LDH ≤ the upper limit of normal
II	Not stage I or III*	Not R-ISS stage I or III
III	Serum beta ₂ -microglobulin ≥5.5mg/L	ISS stage III and either high-risk chromosomal abnormalities by iFISH or Serum LDH > the upper limit of normal

1.3 แนวทางการรักษาผู้ป่วย RRMM

1.3.1 ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย RRMM

relapsed/refractory MM คือ ระยะที่โรคไม่ตอบสนองหรือดำเนินต่อเนื่องขณะทำการรักษาหรือภายในระยะเวลา 60 วันหลังจากทำการรักษาครั้งล่าสุดในผู้ป่วยที่มี minimal response (MR) หรือดีกว่าจากการรักษาก่อนหน้า [21]

ข้อบ่งชี้สำหรับการเริ่มต้นการรักษากรณี clinical relapse และหรือ significant biochemical relapse แสดงในตารางที่ 3 โดย clinical relapse วัดจากการที่ M-protein ได้ทำลายอวัยวะเป้าหมาย (target organ) ส่วน significant biochemical relapse วัดจากการเพิ่มขึ้นของ M-component ที่มากกว่า 2 เท่า ในการวัดติดต่อกัน ภายใน 2 เดือน และจะต้องมีการเพิ่มขึ้นของ M-protein มากกว่า 1 กรัมต่อเดซิลิตร หรือ urine M-protein มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมงหรือ involved FLC มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (และจะต้องมี อัตราส่วนของ FLC ที่ผิดปกติด้วย) [22]

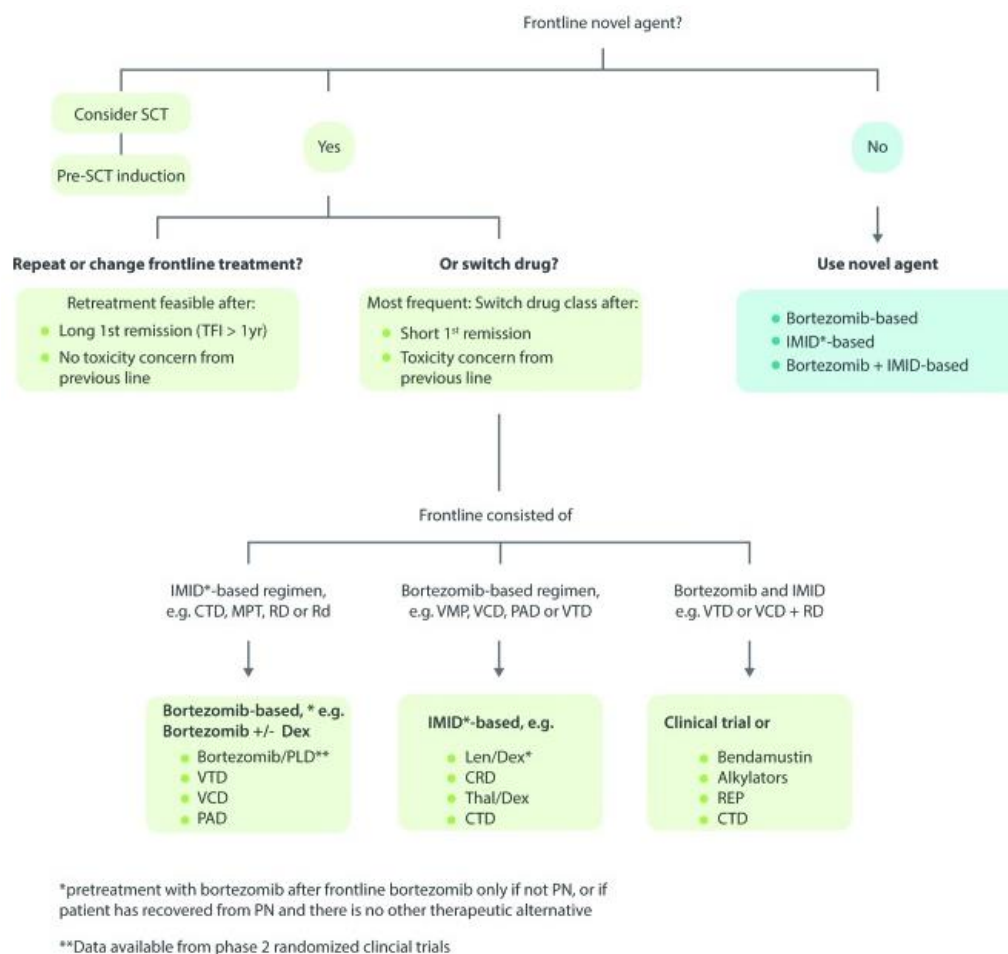
ตารางที่ 3 ข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย RRMM

Clinical relapse	Significant biochemical relapse in patients without clinical relapse
Development of new soft-tissue plasmacytomas or bone lesions	Doubling of the M-component in two consecutive measurements separated by 2 months with the reference value of 5 g/L, or
Definite increase (≥50%) in size of existing plasmacytomas or bone lesions	In two consecutive measurements any of the following increases:
Hypercalcemia (≥11.5 mg/dL; 2.875 mmol/L)	

¹ Standard-risk หมายถึง ไม่มีความเสี่ยงสูงต่อความผิดปกติของโครโมโซม, High-risk หมายถึงมีการแสดงของ del(17p) และหรือ translocation (t(4;14) และหรือ traslocation t(14;16)

Clinical relapse	Significant biochemical relapse in patients without clinical relapse
Decrease in hemoglobin of ≥ 2 g/dL (1.25 mmol/L), or to <10g/dL because of myeloma	- the absolute levels of serum M protein by ≥ 10 g/L, or - an increase of urine M protein by ≥ 500 mg per 24 hours, or - an increase of involved FLC level by ≥ 20 mg/dL (plus an abnormal FLC ratio) or 25% increase (whichever is greater)
Rise in serum creatinine by ≥ 2 mg/dL or more (≥ 177 mmol/L), due to myeloma	
Hyperviscosity requiring therapeutic intervention	

เมื่อพิจารณาแล้วว่าต้องการรักษาซ้ำ ควรจะรักษาด้วยสูตรเคมีบำบัดใดหรือวิธีใดขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่โรคเป็นซ้ำ การรักษาที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ประสิทธิภาพของแพทย์ผู้รักษา งบประมาณที่มีอยู่ และสภาพของผู้ป่วยรวมทั้ง โรคประจำตัวของผู้ป่วย ในการให้การรักษานั้นโดยทั่วไปมักพิจารณาจาก หลายๆปัจจัย เช่น สูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหน้านี้ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษาก่อนหน้านี้ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีการเจริญของโรคหรือกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาสูตรเดิม ปัจจัยด้านผู้ป่วย ซึ่งเครือข่ายมัย์อีโลมายุโรป (European Myeloma Network) [23] ได้มีแนวทางในการเลือกการรักษาซึ่งสามารถสรุปได้ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วย RRMM โดยเครือข่ายมัย์อีโลมายุโรป (European Myeloma Network)

1.3.2 การรักษาซ้ำด้วยวิธีเดิม (Retreatment)

NCCN Guideline มีข้อเสนอแนะในการรักษาซ้ำว่า ถ้าผู้ป่วยได้รับสูตรยาใดๆ แล้วเกิดโรคเป็นซ้ำในเวลาไม่เกิน 6 เดือนหลังจากได้ induction therapy ครอบยังสามารใช้สูตรยาเดิมซ้ำอีกได้ การศึกษาและการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง (trial and retrospective analysis) พบว่าการรักษาซ้ำด้วย bortezomib [24, 25] เป็นวิธีที่มีประสิทธิผลและไม่ก่อให้เกิดพิษสะสม และการใช้ lenalidomide อาจช่วยเพิ่มการตอบสนองในผู้ป่วย RRMM เป็นร้อยละ 44 ซึ่งดีกว่าการรักษาด้วย thalidomide [26, 27] แต่อาจมีปัญหาในด้านของการทนต่อยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น neuropathy, myelosuppression และ thrombosis เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวอาจพิจารณาเปลี่ยนตารางการให้ยาหรือขนาดยาในผู้ป่วยบางรายจะช่วยเพิ่มความทนต่อยาได้ดีขึ้น เช่น ปรับตารางการฉีดยา bortezomib เป็นรายสัปดาห์จะช่วยลดการเกิดพิษได้ [28] ทั้งนี้การเปลี่ยนไปใช้ยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิผลดีกว่าก็เป็นอีกทางเลือก อย่างไรก็ตามต้องพิจารณาว่าใช้ในการรักษา ก่อนหน้าควบคู่ไปด้วย [25, 29]

1.3.3 ทางเลือกในการรักษาใหม่

การรักษาโดยใช้ยากกลุ่มใหม่ (Novel agent)

การใช้ยากกลุ่มใหม่ที่ออกฤทธิ์ชนิดมุ่งเป้า (targeted therapy) ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย RRMM อย่างมีนัยสำคัญ ยากกลุ่มใหม่ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย RRMM แบ่งออกเป็น กลุ่ม proteasome Inhibitor (bortezomib) และกลุ่ม immunomodulatory agent (thalidomide และ lenalidomide) ซึ่งยาเหล่านี้สามารถใช้เป็นยาเดี่ยว (single agent) หรือใช้เป็นยาร่วม (Combination) ได้ และถูกใช้เป็นยามาตรฐานในการทำลายเซลล์มะเร็ง (standard antineoplastic agent) โดยมีรายละเอียดดังนี้

(1) Bortezomib

การศึกษา randomized control trial (RCT) ระยะที่ 3 (APEX trial) ของการใช้ยา bortezomib เปรียบเทียบกับ high-dose dexamethasone ในผู้ป่วย relapse/refractory MM พบว่า bortezomib ทำให้ผู้ป่วยมี overall response rate (ORR) ร้อยละ 43 และมี complete response/near complete response (nCR/CR) ร้อยละ 15 ขณะที่ high-dose dexamethasone มี ORR ร้อยละ 18 นอกจากนี้พบว่าการใช้ bortezomib และ high-dose dexamethasone ให้ระยะเวลาในการรอดชีพ 29.8 และ 23.7 เดือนตามลำดับ [30]

เมื่อใช้ bortezomib + pegylated liposomal doxorubicin (PLD) เปรียบเทียบกับการใช้ bortezomib เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย RRMM จำนวน 636 รายพบว่า median time to progression (TTP) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (9.3 และ 6.5 เดือนตามลำดับ) [31] นอกจากนี้การใช้ bortezomib + PLD มี ORR ร้อยละ 52 (nCR/CR ร้อยละ 17) ส่วนการใช้ bortezomib เป็นยาเดี่ยว มี ORR เพียงร้อยละ 44 (nCR/CR ร้อยละ 13) และพบ toxicity เช่น thrombocytopenia และ neutropenia ของการใช้ bortezomib เป็นยาเดี่ยวสูงกว่าการใช้ร่วมกับ PLD

SUMMIT trial [32] และ CREST trial [33] ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 พบว่าการให้ bortezomib เป็นยาเดี่ยวทำให้ผู้ป่วยมี ORR เพียงร้อยละ 27 แต่เมื่อเพิ่มยา dexamethasone ร่วมด้วยทำให้มี ORR สูงขึ้นเป็นร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังมีการนำ dexamethasone ไปใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อให้เกิด

suboptimal response โดยการศึกษาการใช้ยา bortezomib + Thalidomide + dexamethasone (VTd) [34] พบว่าผู้ป่วย มี ORR ร้อยละ 55 (nCR/CR ร้อยละ 16) มี Progression free survival (PFS) เฉลี่ยที่ 9 เดือน และ OS ที่ 22 เดือน ทั้งนี้ toxicity grade 3/4 ที่พบบ่อย ได้แก่ Thrombocytopenia และ neutropenia [34] ส่วนการศึกษาการใช้ Bortezomib+lenalidomide+dexamethasone (RVd) [35] ในผู้ป่วย RRMM จำนวน 36 คน พบว่ามี ORR ร้อยละ 55

การศึกษาในผู้ป่วย RRMM จำนวน 50 คน โดยใช้ยา bortezomib + dexamethasone + cyclophosphamide พบ ORR ร้อยละ 82 (nCR/CR ร้อยละ 12) และมี PFS 12 เดือน ทั้งนี้ toxicity grade 3/4 ที่พบบ่อย ได้แก่ Thrombocytopenia, Infection, Peripheral neuropathy, Herpes zoster, Fatigue, Cardiovascular, Diarrhea และ Orthostatic hypotension [36]

ในผู้ป่วยที่ถูกประเมินจำนวน 21 ราย ที่ได้รับยา bortezomib + low-dose melphalan พบ ORR ร้อยละ 47 (nCR/CR ร้อยละ 15) ทั้งนี้ Toxicity grade 3/4 ที่พบบ่อย ได้แก่ Neutropenia, thrombocytopenia, anemia และ hypocalcemia [37] และเมื่อใช้ bortezomib + thalidomide + prednisolone จะมี ORR ร้อยละ 67 แต่ nCR/CR เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 17) ทั้งนี้ Toxicity ที่พบบ่อย ได้แก่ thrombocytopenia, febrile neutropenia, fatigue, anemia, pneumonia, vasculitis, infections และ sensory neuropathy [38] นอกจากนี้การใช้ bortezomib + melphalan + thalidomide + dexamethasone มี ORR ร้อยละ 66 แต่ CR/nCR สูงกว่า (ร้อยละ 37) และ PFS เป็น 9.6 เดือน ทั้งนี้ Toxicity ที่พบบ่อย ได้แก่ thrombocytopenia, neutropenia, anemia และ peripheral neuropathy [39]

นอกจากนี้เมื่อใช้ bortezomib ร่วมกับ heat-shock protein (HSP)-90 inhibitor tanespimycin ในผู้ป่วยที่ไม่เคยหรือเคยได้รับยา bortezomib มาก่อน รวมทั้งผู้ที่ต้องการใช้นี้จะมี ORR ร้อยละ 32 (nCR/CR ร้อยละ 12) ซึ่งในด้าน toxicity พบว่าเกิดอัตรา neuropathy ต่ำ และไม่พบ grade 3 neuropathy [40]

(2) Thalidomide

การศึกษา seminal ในผู้ป่วย RRMM จำนวน 169 คนที่ได้รับยา thalidomide ขนาด 200-800 มิลลิกรัมต่อวัน มี ORR ร้อยละ 30 (nCR/CR ร้อยละ 2) มี PFS และ OS จาก 2 ปีเป็นร้อยละ 20 และ 48 ตามลำดับ ทั้งนี้ toxicity grade 3 หรือสูงกว่า ได้แก่ central nervous system (CNS), gastrointestinal และ peripheral neuropathy [41] นอกจากนี้การทบทวนวรรณกรรมจาก 42 การศึกษาในผู้ป่วย RRMM วันจำนวน 1,629 ราย ที่ได้รับยา thalidomide เป็นยาเดี่ยวขนาด 50 ถึง 800 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าผู้ป่วยมี ORR (M-protein ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50) ร้อยละ 30 โดยผู้ป่วยร้อยละ 2 มีการลดลงของ M-protein มากถึงร้อยละ 90 ทั้งนี้ toxicity grade 3/4 ที่พบบ่อย ได้แก่ constipation, somnolence, neutropenia และ neuropathy โดยอุบัติการณ์ของ somnolence, peripheral neurotoxicity และ thromboembolism จะพบได้บ่อยในการใช้ยา thalidomide ที่ขนาดตั้งแต่ 200 มิลลิกรัมขึ้นไปต่อวัน [28]

การใช้ยา thalidomide ร่วมกับยาอื่นจะทำให้ประสิทธิผลเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังเช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาการใช้ยา thalidomide ร่วมกับ dexamethasone เป็น front-line regimens สำหรับผู้ป่วย MM ซึ่งจากการศึกษาของ Palumbo และคณะ [42] ที่ให้ยา thalidomide ร่วมกับ dexamethasone ในผู้ป่วย MM ที่กลับซ้ำครั้งแรก จำนวน 62 ราย และกลับซ้ำครั้งที่สองจำนวน 58 รายพบว่า ผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ

56 และ 46 ตามลำดับ มี PFS เฉลี่ย 17 เดือน และพบว่าอัตราการรอดชีพ 3 ปีในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำครั้งแรก เป็นร้อยละ 60 ส่วนในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำครั้งที่สองมี PFS เฉลี่ย 11 เดือนและมี OS เฉลี่ย 19 เดือน ทั้งนี้พบ major toxicity ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เช่น neuropathy, constipation และ sedation

นอกจากนี้ ยาสูตรยา thalidomide + bortezomib + dexamethasone ยังสามารถใช้ร่วมกับยา cyclophosphamide และ PLD ซึ่งการศึกษาการใช้ยา thalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone ทำให้ผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ 60 (nCR/CR ร้อยละ 5) [43] มี TTP เฉลี่ย 8.2 เดือน และ OS เฉลี่ย 17.5 เดือน ผลข้างเคียงของยาพบ Grade 3/4 neutropenia ร้อยละ 26 สำหรับการใช้ thalidomide ร่วมกับ PLD และ dexamethasone มี ORR เป็นร้อยละ 76 (nCR/CR ร้อยละ 32) PFS เป็น 17 เดือน และ PFS เป็น 22 เดือน ส่วน OS ยังไม่พบรายงาน ทั้งนี้ toxicity ที่พบบ่อย ได้แก่ neutropenia, DVT และ severe infection [44] นอกจากนี้เมื่อใช้ยา thalidomide ร่วมกับยากลุ่ม corticosteroids และ chemotherapeutic agents จะทำให้มีความเสี่ยงต่อ DVT มากขึ้น [45]

(3) Lenalidomide

lenalidomide เป็นอนุพันธ์ immunomodulatory ของ thalidomide และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า thalidomide ซึ่งพบว่า ให้ผลที่ดีใน MM cell lines และมีประสิทธิผลที่ดีกว่าในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา thalidomide [46] ทั้งนี้ การศึกษาในทวีปอเมริกาเหนือ (MM-009) [47] โดยการใช้ยา lenalidomide + high-dose dexamethasone ในผู้ป่วย RRMM จำนวน 171 ราย พบว่า มี ORR ร้อยละ 59 (nCR/CR ร้อยละ 13) มี TTP เฉลี่ย 11.1 เดือน และ median OS เป็น 29.6 เดือน ทั้งนี้ toxicity grade 3 หรือสูงกว่าที่พบ บ่อย ได้แก่ neutropenia, DVT (ประกอบด้วย pulmonary embolism), thrombocytopenia, anemia, pneumonia, atrial fibrillation, fatigue และ diarrhea

การศึกษาของทวีปยุโรป (MM-010) ที่ให้ยา lenalidomide + high-dose dexamethasone ในผู้ป่วยจำนวน 176 ราย พบว่ามี ORR ร้อยละ 59 (nCR/CR ร้อยละ 17) มี TTP เฉลี่ย 11.3 เดือน ทั้งนี้ toxicity grade 3 หรือสูงกว่าที่พบบ่อย ได้แก่ neutropenia, thrombocytopenia, anemia และ DVT [48] นอกจากนี้จากการศึกษา randomized ระยะ 2 โดยการใช้ยาขนาดเดียวคือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน หรือสอง ขนาดคือ 15 มิลลิกรัมสองครั้งต่อวัน รวมทั้งให้ยา dexamethasone ขนาดระดับกลาง (Intermediate-dose) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตอบสนองร่วมด้วยในผู้ป่วย RRMM พบว่าการให้ยาขนาดเดียวต่อวันทำให้ผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ 14 (CR/nCR ร้อยละ 6) มี DOR เฉลี่ย 19 เดือน ส่วนการให้ยาสองขนาดต่อวันทำให้ผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ 14 (CR/nCR เป็น 0) มี DOR เฉลี่ย 23 เดือน โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมี PFS เฉลี่ย 4.6 เดือนและมี OS เฉลี่ย 27 เดือน ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dexamethasone ร่วมด้วยทำให้อัตราการตอบสนอง เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 40 สำหรับ Toxicity grade 3 หรือสูงกว่าที่พบบ่อย ได้แก่ neutropenia, thrombocytopenia, leucopenia, lymphopenia และ anemia นอกจากนี้หากให้ low-dose dexamethasone จะทำให้การตอบสนองคงที่หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ที่ให้ยา lenalidomide เพียงอย่างเดียว รวมทั้งยังเพิ่มความทนต่อยาดีขึ้น ในด้าน toxicity พบว่ามี DVT ในผู้ป่วยเพียง 2 รายและ peripheral neuropathy เพียงร้อยละ 2 [49]

การรักษาโดยยาใหม่ในรุ่นถัดไป (Next generation drug)

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนายารุ่นถัดไปจากยาใหม่ที่ใช้ในปัจจุบัน (novel agent) ทั้งยาในกลุ่ม Proteasome Inhibitor และ Immunomodulatory agent เช่น pomalidomide และ carfilizomib

(1) Pomalidomide

การใช้ pomalidomide เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับ dexamethasone ได้รับการอนุมัติจาก EMA ซึ่งการศึกษา MM-003 trial ที่ให้ยา pomalidomide ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนด้วยยา lenalidomide และ bortezomib ซึ่งยังมีการดำเนินของโรคอยู่ โดยให้ยา 4 ขนาดคือ 4 มิลลิกรัมในวันที่ 1-21 ของตารางการให้ยา 28 วัน [50] ซึ่งผลการศึกษาพบว่า การใช้ pomalidomide ทำให้ผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ 33 และ median response 8 เดือน [51] ทั้งนี้การศึกษาระยะที่ 2 ที่ทำการขยายส่วนจาก MM-002 trial พบว่าทำให้ผู้ป่วยมี PFS เฉลี่ย 4 เดือน และ OS เฉลี่ย 16 เดือน นอกจากนี้ การศึกษานำร่อง (MM-003) [52] โดยนำ pomalidomide มาใช้ร่วมกับ dexamethasone ทำให้ผู้ป่วยมี PFS เฉลี่ย 4 เดือนและมี OS เฉลี่ย 12 เดือนเมื่อเทียบกับการใช้ pomalidomide เป็นยาเดี่ยวพบว่าผู้ป่วยมี PFS เฉลี่ยเพียง 1.9 เดือนและมี OS เฉลี่ย 8 เดือน

การรักษาด้วยยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากลุ่มดั้งเดิม (Corticosteroid and conventional agents)

(1) Dexamethasone และ Prednisolone

dexamethasone มักใช้เป็นยาร่วมกับยาอื่นๆ โดยให้ในผู้ป่วยด้วยขนาด 20–40 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ทั้งนี้พบว่าเกิด toxicity คือ ภาวะกระดูกพรุนและติดเชื้อได้ง่ายทำให้ต้องมีการใช้ยาอย่างจำกัดขนาด อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ dexamethasone แบบสัปดาห์หรือใช้ยาขนาดต่ำ (20 มิลลิกรัม) ต่อเนื่องได้อาจใช้ยา prednisolone แทนได้ [53]

(2) Cyclophosphamide

cyclophosphamide เป็นยากลุ่ม alkylating agent ที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ดีและสามารถใช้ได้ด้วยการรับประทานหรือทางเส้นเลือด ซึ่งมักนำไปใช้เป็นยาร่วมกับ bortezomib ในตารางการให้ยา VCD, CyBorD หรือ lenalidomide ทั้งนี้ Cyclophosphamide สามารถใช้เป็นยาเดี่ยว โดยให้ในขนาด 300 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อสัปดาห์ [53]

(3) Melphalan และ High-dose chemotherapy

การให้ยา melphalan ขนาดมาตรฐานแบบครั้งคราวชนิดรับประทานเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับโรงพยาบาลที่มีเศรษฐฐานะไม่ดีหรือในกรณีผู้ป่วยไม่มีทางเลือกอื่นในการรักษาแล้ว [53]

(4) High-dose chemotherapy

DCEP และ DT-PACE สามารถใช้ได้กับผู้ป่วย RRMM แม้ว่าจะให้การตอบสนองที่สั้นก็ตาม [53]

การรักษาด้วยยากลุ่ม alkylating agent

(1) Bendamustine

Bendamustine เป็นยาในกลุ่ม bi-functional alkylating agent ที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค chronic lymphocytic leukemia, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma และ NDMM ที่ไม่สามารถทนต่อการใช้ยา thalidomide หรือ bortezomib ได้เนื่องจาก toxicity ทางระบบประสาท อย่างไรก็ตาม bendamustine ยังเป็นยาที่กำลังอยู่ในการประเมินผลทางคลินิกเพื่อใช้ในการรักษาโรคมัยอีโลมา ซึ่งผลการศึกษาในระยะแรกที่ใช้ยา bendamustine + thalidomide + lenalidomide + dexamethasone และ bendamustine + bortezomib + dexamethasone ในผู้ป่วย RRMM พบว่ามีประสิทธิผลและความทนต่อยาได้ดี [54-56]

การรักษาด้วยยาขนาดสูง (High-Dose Therapy, HDT) ร่วมกับการปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด autologous (ASCT) หรือ allogenic (SCT)

ในผู้ป่วย RRMM ที่สามารถปลูกถ่ายไขกระดูกได้ สามารถใช้ HDT แล้วจึงทำ ASCT ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิผลหากผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการให้ HDT มาก่อนและมี PFS อย่างน้อย 2 ปี [57] ทั้งนี้การศึกษา randomized trial ของ NCRI [58] โดยให้ high-dose melphalan ร่วมกับ ASCT เปรียบเทียบกับ cyclophosphamide ร่วมกับ ASCT ทำให้ผู้ป่วยมี TTP เฉลี่ย 19 เดือนและ 11 เดือน ตามลำดับ

นอกจากนี้ การปลูกถ่ายไขกระดูกชนิด Allogeneic ยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและ unfavorable karyotypes [59] ซึ่งจากการศึกษาของ The European Group for Blood and Marrow Transplantation [60] ที่ติดตามผู้ป่วย NDMM และ RRMM ที่รักษาด้วย autologous/reduced-intensity allogeneic SCT กับ ASCT พบว่าผู้ป่วย มี OS ที่ระยะ 96 เดือนเฉลี่ยร้อยละ 47 และ 31

การรักษาด้วยยาใหม่ภายใต้การพัฒนาทางคลินิก (Novel agents under clinical development)

(1) Carfilzomib

การศึกษาของ ASPIRE [61] โดยให้ยา carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone พบว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ โดยทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาและในกลุ่มควบคุมมี PFS เฉลี่ย 26 และ 17 เดือน ตามลำดับ รวมทั้งยังทนต่อยาได้ดี นอกจากนี้ การศึกษาของ ENDEAVOUR [62] ที่ให้ยา carfilzomib + dexamethasone ในผู้ป่วย RRMM พบว่าให้ผลดีกว่าการใช้ bortezomib + dexamethasone

(2) HDAC inhibitors

panobinostat และ vorinostat เป็นยากลุ่ม epigenetic ที่สามารถใช้ร่วมกับยาอื่นได้ ซึ่งการใช้ยา Vorinostat + bortezomib + dexamethasone ทำให้ผู้ป่วยมี PFS ที่ดีกว่าการใช้ยา bortezomib + dexamethasone เพียง 1 เดือน ส่วนการใช้ยา panobinostat + bortezomib + dexamethasone ให้ผลดีอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้กับยาหลอก [63, 64]

(3) Antibodies

elotuzumab เป็น monoclonal antibody ซึ่งออกฤทธิ์พุ่งเป้าต่อ SLAMF-7 โดยสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวและเป็นยาาร่วมสำหรับการรักษา RRMM เช่น การใช้ elotuzumab + lenalidomide + low-dose dexamethasone พบว่าทำให้ผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ 80 และปราศจากการเกิดพิษอย่างมีนัยสำคัญ [65] นอกจากนี้การศึกษาระยะที่ 2 โดยใช้ elotuzumab ขนาดต่ำ (10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) พบว่าทำให้ผู้ป่วยมี PFS สูงขึ้นกว่าการใช้ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมคือ 33 และ 19 เดือนตามลำดับ [66] รวมทั้งจากผลการศึกษาระยะที่ 3 ของ ELOQUENT-2 ยังยืนยันว่า elotuzumab ให้ผลดีในการรักษา RRMM[67]

daratumumab เป็นแอนติบอดีที่มุ่งเป้าต่อ CD38 และทำลายพลาสมาเซลล์ผ่านกลไกของ ADCC และ CDC[68] การศึกษาการใช้ยา daratumumab ในผู้ป่วยร้อยละ 75 ที่ดื้อต่อยา bortezomib และ lenalidomide พบว่าผู้ป่วยมี ORR ร้อยละ 36 เมื่อใช้ในขนาด 16 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาร้อยละ 65 จะมี PFS ที่ 12 เดือน [69]

การรักษาแบบสนับสนุน Supportive care

ผู้ป่วย RRMM มักจะอ่อนแอเนื่องจากการดำเนินไปของโรค myelosuppression การเริ่มรับเคมีบำบัด การรับยากลุ่มคลอติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน ความผิดปกติของอวัยวะ การติดเชื้อและโรคทางกระดูก ซึ่งอาการเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการป้องกันและรักษา เช่น การฉีดยา zoledronate หรือ pamidronate พร้อมทั้งการให้แคลเซียมและวิตามินดีเมื่อเริ่มหรือกลับมาเป็นซ้ำ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางกระดูกอาจจะใช้การบำบัดด้วยรังสีเฉพาะที่ขนาดต่ำ (20–40 Gy) ฉายในพื้นที่ของกระดูกที่มีรอยโรค การป้องกันการติดเชื้อสามารถให้วัคซีนป้องกันโรคบางชนิดในผู้ป่วย เช่น ไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A และ B pneumococci และ hemophilus influenza สำหรับการป้องกันการเกิดโลหิตจางสามารถทำได้โดยการให้ EPO ขนาด 40,000 U ต่อสัปดาห์ หรือ darbopoietin ขนาด 500 mcg q 3 สัปดาห์ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดดำอุดตันหรือจะต้องรักษาด้วยยา thalidomide หรือ lenalidomide ควรจะได้รับการป้องกันด้วยการให้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดภาวะเส้นเลือดดำอุดตัน ส่วนการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการ polyneuropathy หรือ pain ควรดำเนินการตามแนวทางเวชปฏิบัติที่แนะนำโดย IMWG consensus [70]

1.3.4 สูตรยาที่แนะนำในการรักษาผู้ป่วย RRMM

NCCN Guideline Version 3.2017 [71] แนะนำว่าถ้าผู้ป่วยได้รับสูตรยาใดๆ แล้ว เกิดโรคเกิดเป็นซ้ำ ในเวลาที่เกิน 6 เดือนหลังจากได้ induction therapy ครบแล้วยังสามารถใช้สูตรยาเดิมซ้ำอีกได้ ทั้งนี้สำหรับผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคน้อยกว่า 6 เดือนได้มีการแนะนำสูตรยาสำหรับการรักษาโดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 สูตรยาสำหรับผู้ป่วย RRMM

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
Preferred Regimens:	Other Regimens:
• Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone • Carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Pomalidomide/dexamethasone (category 1) • Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone • Pomalidomide/carfilzomib/dexamethasone	• Bendamustine • Bendamustine/bortezomib/dexamethasone • Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone • Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1) • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) • Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • High-dose cyclophosphamide • Ixazomib/dexamethasone • Panobinostat/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Panobinostat/carfilzomib • Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone

หมายเหตุ: คำอธิบาย Category เพิ่มเติม ที่ท้ายเอกสารอ้างอิง

ทั้งนี้หากพิจารณาสูตรยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วย RRMM ที่เคยผ่านการรักษามาแล้วซึ่งเมื่อพิจารณาด้วยแต่ละชนิดที่มีการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย [72] พบว่ามีดังนี้

- (1) Bortezomib + Dexamethasone (Category 1)
- (2) Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (Category 2A)
- (3) Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (Category 2A)
- (4) Lenalidomide + Dexamethasone (Category 1)

1.3.5 ราคาในประเทศไทย

จากหลักฐานทางวิชาการและบริบทของประเทศไทย พบว่ายาที่มีการแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย RRMM นั้นประกอบด้วย dexamethasone ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว (บัญชี ก) bortezomib thalidomide และ lenalidomide ซึ่งเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติตามข้อมูลราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข [73] พบว่า

- (1) **Dexamethasone** ชนิดรับประทานซึ่งมีจำหน่ายในประเทศไทย คือ ขนาด 0.5 มิลลิกรัม ขนาดบรรจุ 1000 แคปซูล ราคาอยู่ที่ 113 บาท (ประมาณ 0.113 บาทต่อแคปซูล) รับประทานวันละ 40 มิลลิกรัม โดยรับประทานเป็น 2 ช่วงคือ ช่วง cycle 1 - 4 (35-days cycle) ในวันที่ 1-4, 9-12 และ 17-20 ช่วง cycle 5 - 9 (28-days cycle) ในวันที่ 1 - 4 คิดเป็นงบประมาณ 614 บาทต่อคอร์ส
- (2) **Bortezomib** นำเข้าโดยบริษัท JANSSEN-CILAG ชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV) ขนาด 3.5 mg/vial ราคาหน่วยละ 57,138 บาท ใช้ฉีดทางหลอดเลือดดำในวันที่ 1, 4, 8 และ 11 (21-days cycle) จำนวน 8 cycle คิดเป็นงบประมาณ 1,086,601 บาทต่อคอร์ส

(3) **Thalidomide** นำเข้าโดยบริษัท Celgene ชนิดรับประทาน (PO) ขนาด 200 มิลลิกรัม ราคาหน่วยละ 588.5 บาท โดยรับประทานติดต่อกันในวันที่ 1-28 (28-days cycle) จำนวน 12 cycle คิดเป็นงบประมาณ 790,944 บาทต่อคอร์ส

(4) **Lenalidomide** นำเข้าโดยบริษัท Celgene ชนิดรับประทานขนาด 25 มิลลิกรัม ราคาหน่วยละ 12,038 บาท ใช้รับประทานติดต่อกันในวันที่ 1-21 (28-days cycle) จำนวน 4 cycles คิดเป็นงบประมาณ 1,011,150 บาทต่อคอร์ส

1.4 การวัดผลลัพธ์

การตอบสนองของการรักษาจะประเมินเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างน้อย 2 รอบของการรักษา ผลการตอบสนองที่ดีที่สุดจากการรักษาจะถูกบันทึกไว้ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับสูตรการรักษา ที่ให้ยาตลอดจนถึงระยะที่โรคคงที่ (plateau phase) จะบันทึกผลการตอบสนองที่ดีที่สุดที่ได้ในช่วง 12 เดือนแรกของการรักษา

1.4.1 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษา

การประเมินสภาวะโรคและวัดผลลัพธ์ในผู้ป่วย MM สามารถทำได้โดยวัดการตอบสนองซึ่งจากการประชุมของ International Myeloma Working Group (IMWG) ได้มีการปรับปรุงเกณฑ์ประเมินการตอบสนองสำหรับ MM ประกอบด้วยเกณฑ์สำหรับ Minimal Residual Disease (MRD) และเกณฑ์มาตรฐานของ IMWG [74] โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เกณฑ์การตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพิจิโอลา (ปรับปรุงตามเกณฑ์ใหม่ของ International Myeloma Working Group)

Response Category	Response criteria*
<u>IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)</u>	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (e.g. MRD-negative at 5 years) [†]
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF [‡] on bone marrow aspirates using the Euro Flow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells§ or higher

Response Category	Response criteria*
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue [†]
<u>Standard IMWG response criteria </u>	
Stringent complete response (sCR)	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio $\leq 4:1$ or $\geq 1:2$ for κ and λ patients, respectively, after counting ≥ 100 plasma cells) ^{††}
Complete response (CR)	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and $<5\%$ plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response (VGPR)	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or $\geq 90\%$ reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response (PR) ^{¶¶,}	$\geq 50\%$ reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by $\geq 90\%$ or to <200 mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a $\geq 50\%$ decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, $\geq 50\%$ reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was $\geq 30\%$. In addition to these criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD)^{§§} of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response (MR)	$\geq 25\%$ but $\leq 49\%$ reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a $\geq 50\%$ reduction in the size (SPD) ^{§§} of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease (SD)	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease (PD)	Any one or more of the following criteria: Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase must be ≥ 0.5 g/dL);

Response Category	Response criteria*
	Serum M-protein increase ≥ 1 g/dL, if the lowest M component was ≥ 5 g/dL; Urine M-protein (absolute increase must be ≥ 200 mg/24 h); In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL); In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be $\geq 10\%$); Appearance of a new lesion(s), $\geq 50\%$ increase from nadir in SPD§§ of >1 lesion, or $\geq 50\%$ increase in the longest diameter of a previous lesion >1 cm in short axis; $\geq 50\%$ increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per μL) if this is the only measure of disease
Clinical relapse	Clinical relapse requires one or more of the following criteria: Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice; Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression); Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and ≥ 1 cm) increase as measured serially by the SPD§§ of the measurable lesion; Hypercalcaemia (>11 mg/dL); Decrease in haemoglobin of ≥ 2 g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions; Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma; Hyperviscosity related to serum paraprotein
Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of $\geq 5\%$ plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (i.e. new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia see above)

Response Category	Response criteria*
Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma); Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of $\geq 5\%$ clonal plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (i.e. new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia)

หมายเหตุ: คำอธิบายตารางที่ 5 เพิ่มเติม ที่ท้ายเอกสารอ้างอิง

1.4.2 การวัดผลลัพธ์ในรูปการเกิดเหตุการณ์ต่อเวลา (Time to event)

อัตราการรอดชีพ (overall survival; OS) จะนับตั้งแต่วันที่ ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษา จนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยสาเหตุใดๆ หรือครั้งสุดท้ายที่บันทึกว่าผู้ป่วยมีชีวิตอยู่

อัตราการรอดชีพโดย โรคสงบ (progression free survival; PFS) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วย เริ่มได้รับการรักษาจนโรคลุกลาม หรือผู้ป่วยเสียชีวิต หรือครั้งสุดท้ายที่มีการบันทึกว่าโรคสงบอยู่

ช่วงเวลาที่โรคสงบ (time to progression; TTP) จะนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการรักษาจนถึง วันที่โรคลุกลาม (PD) หรือครั้งสุดท้ายที่มีการบันทึกว่าโรคสงบ

1.5 การประเมินความคุ้มค่าที่เกี่ยวข้อง

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Chen และคณะ [76] ในปี 2016 ที่ทำการประเมินความคุ้มค่าของ Bortezomib ในการรักษาผู้ป่วย RRMM พบว่า มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 8 การศึกษา โดยได้ปรับค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มด้วยผลิตภัณฑ์มวลรวมในประเทศต่อประชากร (GDPPC) ปี 2014 (2557) และทำการเปรียบเทียบเกณฑ์ความคุ้มค่าของ WHO [77] (3 GDPPC ต่อ QALY gained) พบว่า ยา bortezomib มีความคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ best supportive care, thalidomide และ dexamethasone ส่วนการเปรียบเทียบการใช้ยา bortezomib กับ lenalidomide + dexamethasone พบว่ามีผลการศึกษายังขาดความน่าเชื่อถือเนื่องจากอคติที่เกี่ยวข้องกับการออกแบบแบบจำลองและการเปรียบเทียบผลการรักษาทางอ้อม ซึ่งสามารถแสดงได้ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา Bortezomib และ Thalidomide

ยาที่ ทำการศึกษา	การศึกษา	ปีที่ ตีพิมพ์	ประเภทการ ตีพิมพ์	ประเทศ	ผลต่างต้นทุนส่วน เพิ่ม	ผลต่างประสิทธิผล ส่วนเพิ่ม	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วน เพิ่ม	เกณฑ์ความ เต็มใจจ่าย	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ปรับด้วย GDPPC ปี 2014
BTZ vs BSC	Bagust et al ^[78]	2004	Abstract	UK	NR	NR	£17,000– £33,000/LY	NR	0.9317–1.8210/LY
	Mehta et al ^[79]	2004	Full paper	USA	NR	NR	NR	NR	1.0933–1.2004/LY
BTZ vs THD	Mehta et al ^[79]	2004	Full paper	USA	NR	NR	NR	NR	0.5178/LY
BTZ vs DEX	Hornberger et al ^[80]	2010	Full paper	Sweden	NR	NR	SEK 902,874 (€95 073) (95% CI: 514 791, 962 416)	993 000 SEK	3.2062/QALY
	Liwing et al ^[81]	NR	Abstract	Nordic countries	NR	NR	€42,145–€46,749	NR	€54451– €81560/QALY
BTZ vs LEN/DEX	Felix et al ^[82]	2012	Abstract	Portugal	<u>≥ 1 prior therapy</u> 49,266€ (95%CI: 37,730€;67,342€) <u>prior therapy</u> 57,293€ (95%CI: 39,303€;84,809€)	<u>≥1 prior therapy</u> 0.8 QALY (95%CI: 0.3;1.5)1 <u>prior therapy</u> 1.1 QALY (95%CI: 0.3;2.1)	39,770€– 61,649€/QALY	NR	2.5532– 3.0187/QALY (LEN/DEX versus BTZ)
	Fragoulakis et al ^[83]	2013	Full paper	Greece	€28,741 (95% UI €27,755– €29,787)	0.79 (95% UI 0.49–1.06) QALYs	€38,268 (95% UI €27,001– €58,065)	€60,000 per QALY	2.0259/QALY (LEN/DEX versus BTZ)
	Hornberger et al ^[80]	2010	Full paper	Sweden	NR	NR	Dominant	993 000 SEK	Dominant

ยาที่ ทำการศึกษา	การศึกษา	ปีที่ ตีพิมพ์	ประเภทการ ตีพิมพ์	ประเทศ	ผลต่างต้นทุนส่วน เพิ่ม	ผลต่างประสิทธิผล ส่วนเพิ่ม	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วน เพิ่ม	เกณฑ์ความ เต็มใจจ่าย	อัตราส่วนต้นทุน ประสิทธิผลส่วนเพิ่ม ปรับด้วย GDPPC ปี 2014
	Jiang et al ^[84]	2011	Abstract	UK	NR	(-0.28QALY)	Dominant	NR	Dominant
	Liwing et al ^[81]	NR	Abstract	Nordic countries	NR	NR	Dominant	NR	Dominant
	Moller et al ^[85]	2011	Full paper	Norway	NOK 188,245	0.76 QALY	NOK 247,978	NOK 425,000	0.5205/QALY (LEN/DEX versus BTZ)

คำอธิบาย BSC, best supportive care; BTZ, bortezomib; DEX, dexamethasone; GDPPC, gross domestic product per capita; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; LEN, lenalidomide; MM, multiple myeloma; MP: melphalan/prednisone; MPR-R, melphalan/prednisone/lenalidomide with lenalidomide maintenance; MPT, melphalan/prednisone/thalidomide; RD; THD, thalidomide; TD, thalidomide/dexamethasone; VD, bortezomib/dexamethasone; NR, not reported

2. คำถามงานวิจัย

การใช้ยา bortezomib-based regimens thalidomide-based regimens และ lenalidomide-based regimens ในการรักษาผู้ป่วย RRMM มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทยหรือไม่

3. วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อประเมินความคุ้มค่าด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) และผลกระทบด้านงบประมาณ (budget impact analysis) ของการรักษาผู้ป่วย RRMM โดยใช้

3.1 Bortezomib-based regimens

3.2 Thalidomide-based regimens

3.3 Lenalidomide-based regimens

3.4 High-dose dexamethasone

4. วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์โดยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ และผลกระทบด้านงบประมาณสำหรับการใช้ยา bortezomib-based regimens thalidomide-based regimens และ lenalidomide-based regimens ในการรักษาผู้ป่วยโรค RRMM บนพื้นฐานของการใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (model-based economic evaluation) คือ แบบจำลอง Markov โดยแนวทางในการดำเนินงานอ้างอิงจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยฉบับที่ 1 และฉบับที่ 2 [86, 87]

4.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมาย

4.1.1 ประชากรกลุ่มเป้าหมายในการศึกษามีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MM และมีการกลับเป็นซ้ำแบบ clinical relapse หรือ significant biochemical relapse โดยมีระยะเวลาการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า 6 เดือน
- ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยา Novel agent มาก่อน
- มี performance status ที่ดีโดยมีคะแนน ECOG <3
- Peripheral Neuropathy Grade <3

4.2 เทคโนโลยีที่ต้องการประเมินและเทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ

4.2.1 เทคโนโลยีที่ทำการประเมิน คือ

- Bortezomib-based regimens
- Thalidomide-based regimens
- Lenalidomide-based regimens

4.2.2 เทคโนโลยีที่ต้องการเปรียบเทียบ คือ

- High-dose dexamethasone

4.3 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

ประสิทธิผลในรูปแบบจำนวนปีสุขภาพ (quality adjusted life years, QALYs) ซึ่งประกอบด้วยจำนวนปีชีวิต (life-years) คูณด้วยค่าอรรถประโยชน์ (utility)

4.4 มุมมองของการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ภายใต้มุมมองของสังคม (societal perspective) และวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณภายใต้มุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ (budget holder perspective)

4.5 ระยะเวลา

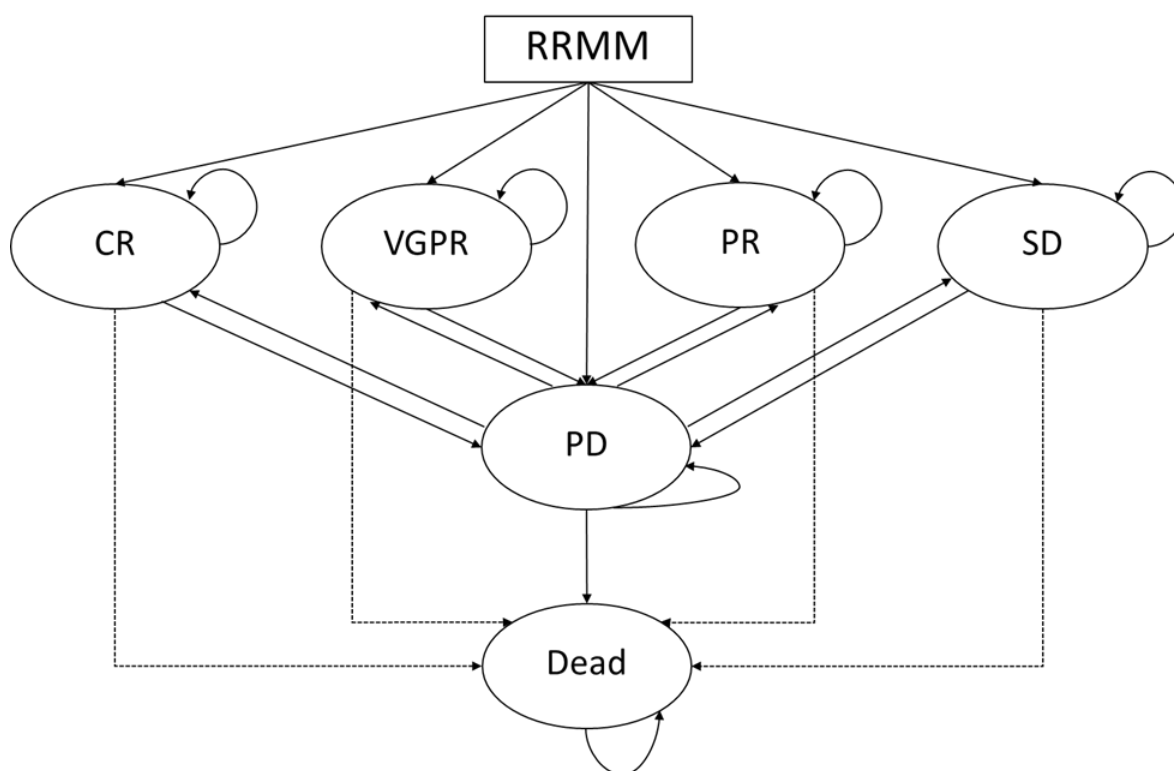
การกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ครอบคลุมช่วงเวลาตลอดชีวิตของผู้ป่วย (lifetime) สำหรับผลกระทบด้านงบประมาณกำหนดระยะเวลาในการวิเคราะห์เท่ากับ 5 ปี

4.6 อัตราปรับลด

เนื่องจากระยะเวลาในการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์มีระยะเวลามากกว่า 1 ปี การศึกษานี้จึงทำการปรับค่าของต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่แตกต่างกันให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 อย่างไรก็ตาม ไม่มีการปรับลดในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณเพื่อสะท้อนผลกระทบที่แท้จริง

4.7 แบบจำลอง

แบบจำลองที่ใช้ในการศึกษานี้คือ แบบจำลอง Markov ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แบบจำลอง Markov ซึ่งจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วย RRMM ที่เป็นประชากรกลุ่มเป้าหมาย

แบบจำลองถูกสร้างเพื่อจำลองสถานการณ์ต่างๆ ที่สามารถเกิดขึ้นในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลติโบลมาในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำหรือต่อการรักษาเพื่อหาต้นทุนและผลลัพธ์ตลอดชีพของผู้ป่วย โดยมี 6 สถานะสุขภาพ ดังรูปที่ 2 ประกอบด้วย Complete response (CR), Very good partial response (VGPR), Partial response (PR), Stable Disease (SD), Progressive disease และ Death ในแบบจำลองนี้ผู้ป่วย 1 รายจะถูกจำลองให้มีการติดตามไปจนกระทั่งเสียชีวิต โดยผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพได้ทุกๆ 3 เดือน

4.8 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

4.8.1 ประสิทธิภาพของยา ได้แก่ bortezomib-based regimens, thalidomide-based regimens, lenalidomide-based regimens และ high-dose dexamethasone ซึ่งวัดในรูปอัตราการตอบสนอง: ร้อยละของ VGPR, PR, CR SD และ PD โดยได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณ

4.8.2 ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ได้แก่ ใช้ข้อมูลจากการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วย MM ในประเทศไทย ได้แก่

- (1) อัตราการรอดชีพโดยโรคสงบ (PFS) จากเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองจะไปถึงระยะที่โรคกลับมาต่อเนื่อง (PD)
- (2) อัตราการรอดชีพหลังจากโรคกลับมา (PPS) จากเหตุการณ์ที่ผู้ป่วยอยู่ในระยะโรคกลับมาต่อเนื่องจนเสียชีวิต
- (3) อัตราตายจากสาเหตุอื่นๆ การตายด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรค MM

4.8.3 ต้นทุน (cost) การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคม ดังนั้น ต้นทุนที่จะนำมาวิเคราะห์ในแบบจำลอง Markov จะได้จากการศึกษาในประเทศไทย ซึ่งประกอบด้วย

- (1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost) ประกอบด้วย
 - ต้นทุนค่ายา (drug cost)
 - ต้นทุนการรักษาและการบริหารจัดการกรณีการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (medical and AE management costs)
 - ต้นทุนเกี่ยวกับการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ (Medical resource utilization) ประกอบด้วย ต้นทุนในการให้สารน้ำ (hydration cost) และต้นทุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (lab tests cost)
- (2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการเจ็บป่วยและการรักษา แต่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของการรักษา เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร และค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติ ในการไปรับการรักษา ค่าจ้างผู้ดูแล รวมทั้งค่าเสียเวลาของการดูแลอย่างไม่เป็นทางการโดยญาติหรือเพื่อน (informal care)

4.8.4 ค่าอรรถประโยชน์ (utility) ข้อมูลค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยในสถานะสุขภาพต่างๆ จะใช้ข้อมูลจากการศึกษาในประเทศไทยร่วมกับการทบทวนวรรณกรรมจากต่างประเทศ

4.8.5 ตัวแปรสำหรับการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ อ้างอิงข้อมูลความชุกและอุบัติการณ์ของโรคจากการศึกษาในประเทศไทย สำหรับต้นทุนจะรวมเฉพาะต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ ได้แก่ การรักษาและการติดตามผลการรักษา

4.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

4.9.1 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของการรักษาผู้ป่วย RRMM ด้วยทางเลือกต่างๆ และนำมาคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยคำนวณได้จากสูตร

$$ICER = \frac{\text{Costs of intervention} - \text{Costs of comparator}}{\text{QALYs of intervention} - \text{QALYs of comparator}}$$

4.9.2 การวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ทำการวิเคราะห์ความไวสำหรับความไม่แน่นอนของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง โดย

- (1) การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น โดยวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis ซึ่งเป็นการผันค่าตัวแปรที่สนใจทีละตัว และกำหนดให้ค่าตัวแปรอื่นๆ ในแบบจำลองมีค่าคงที่ ช่วงการผันแปรค่าตัวแปรที่ใช้ในการศึกษานี้คือ การคำนวณช่วงความเชื่อมั่นโดยวิธีการประมาณด้วยช่วงแบบ Bayesian interval method กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% credible interval) ของตัวแปร ซึ่งจะช่วยให้ทราบว่าตัวแปรแต่ละตัวมีอิทธิพลมากน้อยเพียงใดต่อค่า ICER การนำเสนอผลอยู่ในรูปของกราฟ tornado diagram
- (2) การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis, PSA) โดยการทำ Monte Carlo simulation จำนวน 1,000 ครั้ง ซึ่งเป็นการสุ่มค่าตัวแปรทั้งหมดในแบบจำลองไปพร้อมๆ กันตามลักษณะธรรมชาติการกระจายตัวของข้อมูล และนำเสนอผลการวิเคราะห์ในรูปของกราฟ cost-effectiveness acceptability curves แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความคุ้มค่าและเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น
- (3) การวิเคราะห์หาขีดจำกัด (threshold analysis) ในกรณีที่ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์พบว่ายาไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย เพื่อวิเคราะห์ว่าราคาของยาควรลดลงเหลือเท่าใด จึงจะทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าต่ำกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพซึ่งกำหนดโดยคณะกรรมการชดเชยสิทธิประโยชน์และพัฒนาระบบบริการของ สปสช.

4.9.3 การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ คาดประมาณการณการณ์ด้านการเงินของ สปสช. และ/หรือรัฐบาลสำหรับ 5 ปีข้างหน้าหากมีการสนับสนุนยา bortezomib thalidomide และ lenalidomide เพื่อบรรจุลงในบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับใช้เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย RRMM

5. ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดโครงการ

การดำเนินงาน	เดือน							
	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ย.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.
ทบทวนวรรณกรรมและจัดทำโครงร่าง								
ประชุมผู้เชี่ยวชาญเพื่อพัฒนาโครงร่าง								
แก้ไขโครงร่าง								
สร้างแบบจำลอง								
สืบค้นข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล								
ประชุมผู้เชี่ยวชาญ (ผลการศึกษาเบื้องต้น)								
จัดทำรายงานตรวจสอบคุณภาพงานวิจัย								
ส่งรายงานผลการศึกษา								

6. สถานที่ทำวิจัย

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

7. การวางแผนเพื่อเผยแพร่ข้อมูล

หลังจากทำการศึกษาเสร็จสิ้นแล้ว ทีมวิจัยได้วางแผนเผยแพร่ข้อมูล โดยการนำเสนอผลการศึกษาและจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์ต่อคณะอนุกรรมการบัญชาหลักแห่งชาติ และเผยแพร่ข้อมูลการศึกษาต่อสาธารณชน รวมถึงการเผยแพร่ข้อมูลผ่านทางวารสารวิชาการทางการแพทย์ทั้งในประเทศและต่างประเทศ

8. ทีมวิจัย

- | | | |
|----------------|------------|--|
| (1) นายวิฑูรย์ | พันธุ์มงคล | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| (2) น.ส.อรพรรณ | โพธิ์หัง | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| (3) ภญ.พิมพ์พร | ลาภเจริญ | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |
| (4) น.ส.วันทนี | กุลเพ็ง | โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ |

9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา bortezomib-based regimens thalidomide-based regimens และ lenalidomide-based regimens ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิดมัลพโลมาที่กลับเป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาโดยสามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจเกี่ยวกับการคัดเลือกยาเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

10. เอกสารอ้างอิง

1. วีรศักดิ์ นาวารวงศ์, ตันตณัย นำเบญจพล, บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาโรคโลหิตวิทยาในประเทศไทย 2558 เล่ม 2. กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2558.
2. GLOBOCAN 2012. THAILAND (2012) ESTIMATED CANCER INCIDENCE, ALL AGES: BOTH SEXES [Internet]. 2012 [cited 2015 July 3]. Available from: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_pop.html.asp?selection=194764&title=Thailand&sex=0&type=0&window=1&sort=0&submit=%C2%A0Execute.
3. Thailand National Cancer Institute. Cancer in Thailand Vol.VIII 2010-2012. Bangkok: 2015.
4. Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, Shimizu K, et al. Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. American journal of hematology. 2014 Jul;89(7):751-6. PubMed PMID: 24723430. Epub 2014/04/12. eng.
5. ชมรมโรคมัยอีโลมาแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคมะเร็งโลหิตขาวชนิดมัยอีโลมา [Internet]. 2553 [cited 2558 มิถุนายน 29]. Available from: http://www.tsh.or.th/files_news/newsFile_20110509164842.pdf.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Multiple Myeloma v.1.2011. 2015.
7. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. Blood. 2004;104(1):40-2.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al., editors. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
9. Blade J, San Miguel JF, Fontanillas M, Esteve J, Maldonado J, Alcala A, et al. Increased conventional chemotherapy does not improve survival in multiple myeloma: long-term results of two PETHEMA trials including 914 patients. The Hematology Journal. 2001;2(4):272-8.
10. Bladé J. Management of renal, hematologic, and infectious complications. Myeloma Biology and Management. 2004:251-67.
11. Lacy MQ, Donovan KA, Heimbach JK, Ahmann GJ, Lust JA. Comparison of interleukin-1 β expression by in situ hybridization in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. Blood. 1999;93(1):300-5.
12. Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 β in the pathogenesis of multiple myeloma. Hematology/oncology clinics of North America. 1999;13(6):1117-25.
13. Klein B, Zhang X-G, Lu Z-Y, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. Blood. 1995;85(4):863-72.
14. Henson R, Urich H. The neurological manifestations of systemic malignant disease. Cancer and the Nervous System. 1982.

15. Gawler J. Neurological manifestations of myeloma and their management. *Myeloma: biology and management* Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier. 2004:269-95.
16. Woodruff R, Ireton H. Multiple cranial nerve palsies as the presenting feature of meningeal myelomatosis. *Cancer*. 1982;49(8):1710-2.
17. FASSAS AB, Ward S, Muwalla F, Van Hemert R, Schluterman K, Harik S, et al. Myeloma of the central nervous system: strong association with unfavorable chromosomal abnormalities and other high-risk disease features. *Leukemia & lymphoma*. 2004;45(2):291-300.
18. Cibeira MT, Rosiñol L, Ramiro L, Esteve J, Torrebaddell M, Bladé J. Long-term results of thalidomide in refractory and relapsed multiple myeloma with emphasis on response duration. *European journal of haematology*. 2006;77(6):486-92.
19. Durie B, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
20. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;JCO. 2015.61. 267.
21. Anderson K, Kyle R, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):231-9.
22. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(6):587-600.
23. Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *The oncologist*. 2014;19(8):829-44.
24. Moreau P, Coiteux V, Hulin C, Leleu X, van de Velde H, Acharya M, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2008;93(12):1908-11.
25. Taverna C, Voegeli J, Trojan A, Olie RA, von Rohr A. Effective response with bortezomib retreatment in relapsed multiple myeloma. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13562.
26. Keats JJ, Chesi M, Egan JB, Garbitt VM, Palmer SE, Braggio E, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(5):1067-76.
27. Madan S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F, Hayman SR, et al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;blood-2011-04-350009.
28. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, Naumann R, Goldschmidt H, Lilienfeld-Toal M, et al. A systematic review of phase-II trials of thalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2006;132(5):584-93.

29. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2259-66.
30. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2487-98.
31. Harousseau J, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hajek R, Spencer A, et al., editors. Effect of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib on time to progression (TTP) and overall survival of patients with relapsed/refractory multiple myeloma compared with bortezomib alone. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2007.
32. Richardson P, Mitsiades C, Schlossman R, Ghobrial I, Hideshima T, Chauhan D, et al. The treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *ASH Education Program Book*. 2007;2007(1):317-23.
33. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson P, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *British journal of haematology*. 2004;127(2):165-72.
34. Zangari M, Barlogie B, Burns MJ, Bolejack V, Hollmig KA, van Rhee F, et al. Velcade (V)-Thalidomide (T)-Dexamethasone (D) for Advanced and Refractory Multiple Myeloma (MM): Long-Term Follow-Up of Phase I-II Trial UARK 2001-37: Superior Outcome in Patients with Normal Cytogenetics and No Prior T. *Blood*. 2005;106(11):2552-.
35. Richardson PG, Jagannath S, Avigan D, Alsina M, Schlossman R, Mazumder A, et al. Lenalidomide Plus Bortezomib (Rev-Vel) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM): Final Results of a Multicenter Phase 1 Trial. *Blood*. 2006;108(11):405-.
36. Kropff M, Bisping G, Liebisch P, Sezer O, Einsele H, Straka C, et al. Bortezomib in Combination with High-Dose Dexamethasone and Continuous Low-Dose Oral Cyclophosphamide for Relapsed Multiple Myeloma. *Blood*. 2005;106(11):2549-.
37. Berenson JR, Yang HH, Sadler K, Jarutirasarn SG, Vescio RA, Mapes R, et al. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(6):937-44.
38. Palumbo A, Ambrosini MT, Benevolo G, Pugno P, Pescosta N, Callea V, et al. Bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2007;109(7):2767-72.
39. Terpos E, Anagnostopoulos A, Kastritis E, Zomas A, Poziopoulos C, Anagnostopoulos N, et al. The Combination of Bortezomib, Melphalan, Dexamethasone and Intermittent Thalidomide (VMDT) Is an Effective Treatment for Relapsed/Refractory Myeloma: Results of a Phase II Clinical Trial. *Blood*. 2005;106(11):363-.

40. Richardson P, Chanan-Khan AA, Lonial S, Krishnan A, Alsina M, Carroll M, et al. A Multicenter Phase 1 Clinical Trial of Tanespimycin (KOS-953)+ Bortezomib (BZ): Encouraging Activity and Manageable Toxicity in Heavily Pre-Treated Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood*. 2006;108(11):406-.
41. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, Spencer T, Zeldis J, Munshi N, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood*. 2001;98(2):492-4.
42. Palumbo A, Bertola A, Falco P, Rosato R, Cavallo F, Giaccone L, et al. Efficacy of low-dose thalidomide and dexamethasone as first salvage regimen in multiple myeloma. *The Hematology Journal*. 2004;5(4):318-24.
43. Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, Gika D, Efstathiou E, Grigoraki V, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *The Hematology Journal*. 2004;5(2):112-7.
44. Offidani M, Corvatta L, Marconi M, Visani G, Alesiani F, Brunori M, et al. Low-dose thalidomide with pegylated liposomal doxorubicin and high-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: a prospective, multicenter, phase II study. *Haematologica*. 2006;91(1):133-6.
45. Hussein MA. Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*. 2006;95(6):924.
46. Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, Hideshima T, Mitsiades C, Davies F, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2002;100(9):3063-7.
47. Weber D, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer E, et al., editors. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone provides improved overall survival compared to high-dose dexamethasone alone for relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a North American phase III study (MM-009). *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2006.
48. Dimopoulos MA, Spencer A, Attal M, Prince M, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Study of lenalidomide plus dexamethasone versus dexamethasone alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): results of a phase 3 study (MM-010). *Blood*. 2005;106(11):6-.
49. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2006;108(10):3458-64.
50. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014;123(12):1826-32.

51. Dimopoulos M, Leleu X, Palumbo A, Moreau P, Delforge M, Cavo M, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1573-85.
52. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(11):1055-66.
53. Rodon P, Hulin C, Pegourie B, Tiab M, Anglaret B, Benboubker L, et al. Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the Intergroupe Francophone du Myelome 2009-01 trial. *Haematologica*. 2015;100(2):e56-e9.
54. Auner H, Szydlo R, Hoek J, Goldschmidt H, Stoppa A, Morgan G, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(2):209-15.
55. Fermand J-P, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-6.
56. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, Abbas M, Dai L, Pregia SL, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood*. 2012;119(20):4608-13.
57. Lokhorst H, Einsele H, Vesole D, Bruno B, San Miguel J, Pérez-Simon JA, et al. International Myeloma Working Group consensus statement regarding the current status of allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4521-30.
58. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, et al. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. *Blood*. 2013;121(25):5055-63.
59. Auner H, Szydlo R, van Biezen A, Iacobelli S, Gahrton G, Milpied N, et al. Reduced intensity-conditioned allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after autologous transplantation: a study by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(11):1395-400.
60. Ocio E, Richardson P, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos M, Orłowski R, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia*. 2014;28(3):525.

61. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M. The current status of thalidomide in the management of multiple myeloma. *Acta haematologica*. 2005;114(Suppl. 1):3-7.
62. Lonial S, Vij R, Harousseau J-L, Facon T, Moreau P, Mazumder A, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1953-9.
63. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.
64. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak A, Raab MS, Facon T, et al. A phase 2 study of elotuzumab (Elo) in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone (Ld) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): updated results. *Blood*. 2012;120(21):202-.
65. De Weers M, Tai Y-T, van der Veer MS, Bakker JM, Vink T, Jacobs DC, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *The Journal of Immunology*. 2011;186(3):1840-8.
66. Nijhof I, Groen R, Lokhorst H, van Kessel B, Bloem A, van Velzen J, et al. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab. *Leukemia*. 2015;29(10):2039-49.
67. Nijhof IS, van Bueren JJL, van Kessel B, Andre P, Morel Y, Lokhorst HM, et al. Daratumumab-mediated lysis of primary multiple myeloma cells is enhanced in combination with the human anti-KIR antibody IPH2102 and lenalidomide. *Haematologica*. 2015;100(2):263-8.
68. Richardson PG, Delforge M, Beksaç M, Wen P, Jongen J, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*. 2012;26(4):595-608.
69. Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, Wang ML. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Journal of hematology & oncology*. 2016;9(1):51.
70. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013:mdt297.
71. Network NCC. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Multiple Myeloma v.3/2017 2016.
72. สำนักงาน. . งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต 2016 [updated 2016 Dec 16; cited 2016 Dec 16]. Available from: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drugdrug/Dserch.asp>.

73. ราคากลาง (ยา) [Internet]. กระทรวงสาธารณสุข. 2015 [cited 2015 Sep 25]. Available from: http://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?p=1&type=3&s=3&id=drug_normal.
74. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):e328-e46.
75. Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, et al. Estimating the costs of therapy in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a model framework. *American health & drug benefits*. 2015;8(4):204.
76. Chen W, Yang Y, Chen Y, Du F, Zhan H. Cost-effectiveness of bortezomib for multiple myeloma: a systematic review. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2016;8:137.
77. Organization WH. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). World Health Organization. 2014.
78. Bagust A, Haycox A, Mujica-Mota R, Dhawan R, Dubois D. PCN3 COST-EFFECTIVENESS OF BORTEZOMIB (VELCADE) FOR RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Value in Health*. 2004;7(6):670.
79. Mehta J, Duff SB, Gupta S. Cost effectiveness of bortezomib in the treatment of advanced multiple myeloma. *Managed care interface*. 2004;17:52-61.
80. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *European journal of haematology*. 2010;85(6):484-91.
81. Liwing J, Gjönnnes L, Sandberg I, Renlund M, Aschan J, Lothgren M, et al. PCN86 THE COST-EFFECTIVENESS OF BORTEZOMIB FOR RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA—A NORDIC COMPARISON. *Value in Health*. 2009;12(7):A273.
82. Félix J, Almeida J, Vandewalle B. PCN58 A Comprehensive Cost-Effectiveness Analysis of Lenalidomide for Multiple Myeloma Patients who Have Received at Least One Prior Therapy. *Value in Health*. 2012;15(4):A218.
83. Fragoulakis V, Kastiris E, Psaltopoulou T, Maniadakis N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Manag Res*. 2013;5:37-48.
84. Jiang Y, Spencer M, Gauthier A, Pacou M. PCN101 A Cost-Effectiveness Analysis for Second-Line Treatment of Relapsed/Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM) in the United Kingdom. *Value in Health*. 2011;14(7):A452.
85. Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *Journal of medical economics*. 2011;14(6):690-7.
86. อูชา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. นนทบุรี: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2556.

87. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, สิริพร คงพิทยาศัย, เนติ สุขสมบูรณ์, และบรรณาธิการ. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. : โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ; 2550.

11. คำอธิบายท้ายตาราง

ตารางที่ 4 สูตรยาสำหรับผู้ป่วย RRMM

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Clinical trials: NCCN believes that the best management for any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ตารางที่ 5 Response Criteria for Multiple Myeloma (Revised based on the new criteria by International Myeloma Working Group)

For MRD assessment, the first bone marrow aspirate should be sent to MRD (not for morphology) and this sample should be taken in one draw with a volume of minimally 2 mL (to obtain sufficient cells), but maximally 4–5 mL to avoid haemodilution. IMWG=International Myeloma Working Group. MRD=minimal residual disease. NGF=next-generation flow. NGS=next-generation sequencing. FLC=free light chain. M-protein=myeloma protein. SPD=sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions. CRAB features=calcium elevation, renal failure, anemia, lytic bone lesions. FCM=flow cytometry. SUVmax=maximum standardised uptake value. MFC=multi parameter flow cytometry. ¹⁸F-FDG PET=¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. ASCT=autologous stem cell transplantation.

*All response categories require two consecutive assessments made any time before starting any new therapy; for MRD there is no need for two consecutive assessments, but information on MRD after each treatment stage is recommended (e.g., after induction, high-dose therapy/ASCT, consolidation, maintenance). MRD tests should be initiated only at the time of suspected complete response. All categories of response and MRD require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. However,

radiographic studies are not required to satisfy these response requirements except for the requirement of FDG PET if imaging MRD-negative status is reported.

†Sustained MRD negativity when reported should also annotate the method used (e.g., sustained flow MRD-negative, sustained sequencing MRD-negative). ‡Bone marrow MFC should follow NGF guidelines.³⁰ The reference NGF method is an eight-colour two-tube approach, which has been extensively validated. The two-tube approach improves reliability, consistency, and sensitivity because of the acquisition of a greater number of cells. The eight-colour technology is widely available globally and the NGF method has already been adopted in many flow laboratories worldwide. The complete eight-colour method is most efficient using a lyophilised mixture of antibodies which reduces errors, time, and costs. 5 million cells should be assessed. The FCM method employed should have a sensitivity of detection of at least 1 in 10⁵ plasma cells.

§DNA sequencing assay on bone marrow aspirate should use a validated assay such as LymphoSIGHT (Sequentia).

¶Criteria used by Zamagni and colleagues,⁸⁵ and expert panel (IMPetUs; Italian Myeloma criteria for PET Use).^{81,97} Baseline positive lesions were identified by presence of focal areas of increased uptake within bones, with or without any underlying lesion identified by CT and present on at least two consecutive slices. Alternatively, an SUVmax=2.5 within osteolytic CT areas >1 cm in size, or SUVmax=1.5 within osteolytic CT areas ≤1 cm in size were considered positive. Imaging should be performed once MRD negativity is determined by MFC or NGS.

||Derived from international uniform response criteria for multiple myeloma. Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues. When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a ≥90% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extramedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response.

**All recommendations regarding clinical uses relating to serum FLC levels or FLC ratio are based on results obtained with the validated Freelite test (Binding Site, Birmingham, UK).

††Presence/absence of clonal cells on immunohistochemistry is based upon the κ/λ ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry requires a minimum of 100

plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of $>4:1$ or $<1:2$. ¶¶Special attention should be given to the emergence of a different monoclonal protein following treatment, especially in the setting of patients having achieved a conventional complete response, often related to oligoclonal reconstitution of the immune system. These bands typically disappear over time and in some studies have been associated with a better outcome. Also, appearance of monoclonal IgG κ in patients receiving monoclonal antibodies should be differentiated from the therapeutic antibody.

§§Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD.

¶¶Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival.

||||In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (e.g. a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.