

Amivantamab และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก ระยะแพร่กระจาย

เฉลิมเกียรติ เล็กสาคร

ณัฐชนน สถาปนพิทักษ์กิจ

มยุรี เจนบดินทร์

บทคัดย่อ โรคมะเร็งปอดเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในหลายประเทศรวมถึงประเทศไทย โดยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งปอด ซึ่งปัจจัยเสี่ยงหลักของการสูบบุหรี่ amivantamab เป็น fully human bispecific monoclonal antibody ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงทั้งต่อ EGFR และ MET บริเวณนอกเซลล์ โดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ต่อยีนที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง exon 20 insertion (ex20ins) ส่งผลให้เกิดการรบกวนกระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง แนวทางการรักษา คือ การให้ยา amivantamab ขนาด 1,050 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม และ 1,400 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม โดยให้ยาสัปดาห์ละครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ยาทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ไม่สามารถทนได้ อาการไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่พบบ่อยที่สุด (อุบัติการณ์ $\geq 2\%$) ได้แก่ ลิ่มเลือดอุดตันในปอด ปอดอักเสบหรือเกิดผังผืดที่ปอด หอบเหนื่อย ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด (อุบัติการณ์ $\geq 20\%$) ได้แก่ ผื่น ท้องเสีย ขอบเล็บอักเสบ อ่อนแรง และหายใจลำบาก นอกจากนี้ยังไม่มีผลจำเป็นต้องปรับขนาดยา amivantamab ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่องในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แต่อย่างไรก็ดียังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตหรือตับบกพร่องระดับความรุนแรงมาก นอกจากนี้การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยสูงอายุ จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาเมื่อเทียบกับประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี นอกจากนี้ยา amivantamab ยังได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีข้อบ่งชี้ให้สามารถใช้เป็นยาแรกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins (วารสารโรคมะเร็ง 2565;42:181-190)

คำสำคัญ: amivantamab มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก Exon 20 insertion mutation

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 27/09/2565, วันที่แก้ไข 17/11/2565, วันที่ตอบรับบทความ 24/12/2565

ผู้รับผิดชอบบทความ :9chaleki@gmail.com

Amivantamab: New approval for metastatic non-small cell lung cancer

by Chaloeunkiat Leksakorn, Natchanon Sathapanapitakit , Mayuree Janbodin

Pharmacy Department Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand

Corresponding Author: 9chaleki@gmail.com

Abstract Lung cancer is one of the most public health problems in many countries, including Thailand. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. The most important risk factor of lung cancer is smoking. Amivantamab is a fully human bispecific monoclonal antibody directed against epidermal growth factor receptor (EGFR) and mesenchymal epithelial transition factor (MET). Amivantamab binds to the extracellular domains of both EGFR and MET, thereby blocks their interactions with the cognate ligands, resulting in the disruption of these signaling pathways. Amivantamab is being developed for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC harbouring EGFR Exon 20 insertion (Ex20ins) mutations, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy. The recommended dose of amivantamab is 1050 mg and 1400 mg in patients weighing < 80 kg and ≥ 80 kg, respectively, weekly for every 4 weeks, then every 2 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Serious adverse reactions reported in ≥ 2% of patients: pulmonary embolism, pneumonitis/ILD, dyspnea, musculoskeletal pain, pneumonia and muscular weakness. The most common (incidence ≥ 20%) adverse reactions were rash, infusion-related reaction, paronychia, musculoskeletal pain, dyspnea, and fatigue. Furthermore, there are unnecessary to adjust dose of amivantamab in patients with impaired renal and hepatic function in mild to moderate grade, but no study in severe grade. Moreover, age >65 years or <65 years are not affected on efficacy and safety in the current study trial. Amivantamab was approved by United States Food and Drug Administration as a first drug of choice in patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR Ex20ins mutation. (*Thai Cancer J* 2022;42:181-190)

Keyword: amivantamab , non-small cell lung cancer (NSCLC), exon 20 insertion , mutation

บทนำ

ในปัจจุบันโรคมะเร็งปอดเป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข จากข้อมูลของ GLOBALCAN ปี ค.ศ.2020 พบผู้ป่วยมะเร็งปอดรายใหม่ทั่วโลกมากถึง 2.2 ล้านราย และเสียชีวิต 1.8 ล้านราย โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มโรคมะเร็งปอด โดยพบมากถึงร้อยละ 80-85 ของมะเร็งปอดทั้งหมด¹ ในประเทศไทยจากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ปี พ.ศ.2563 พบโรคมะเร็งปอด

ในเพศชายร้อยละ 12.9 และในเพศหญิงร้อยละ 6.9² ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคมะเร็งปอด คือ การสูบบุหรี่ และร้อยละ 85 ของผู้ที่สูบบุหรี่ เสียชีวิตเนื่องจากโรคมะเร็งปอด แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษา พบว่าการหยุดสูบบุหรี่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งปอดลงได้³ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่นได้แก่ โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ประวัติโรคมะเร็งปอดในครอบครัว หรือประวัติการสัมผัสสารก่อมะเร็งปอดอื่น เช่น asbestos, arsenic, chromium และไอระเหยของน้ำมันดีเซล เป็นต้น³ ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้แบ่งโรคมะเร็งปอดตามผลทางพยาธิวิทยาเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็ก (small cell lung cancer; SCLC) และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) ซึ่งโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก แบ่งย่อยได้อีก 2 กลุ่ม คือ squamous carcinoma และ non-squamous carcinoma (ได้แก่ adenocarcinoma, large cell carcinoma และกลุ่มที่ไม่ใช่ squamous carcinoma) สำหรับ Adenocarcinoma เป็นชนิดของเซลล์ที่พบได้บ่อยที่สุดของ NSCLC โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่สูบบุหรี่⁴ การคัดกรองโรคมะเร็งที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดอัตราการตายได้ และการวินิจฉัยโรคมะเร็งปอดจำเป็นต้องยืนยันด้วยการตรวจผลชิ้นเนื้อ (biopsy) ซึ่งจะบอกชนิดและการลุกลามของโรคมะเร็งว่ามีสาเหตุจากปอดหรือจากการแพร่กระจายจากอวัยวะอื่น และยังใช้ระบุการหลงเหลือของรอยโรคหลังการผ่าตัด เพื่อประโยชน์ในการวางแผนการรักษาต่อไป

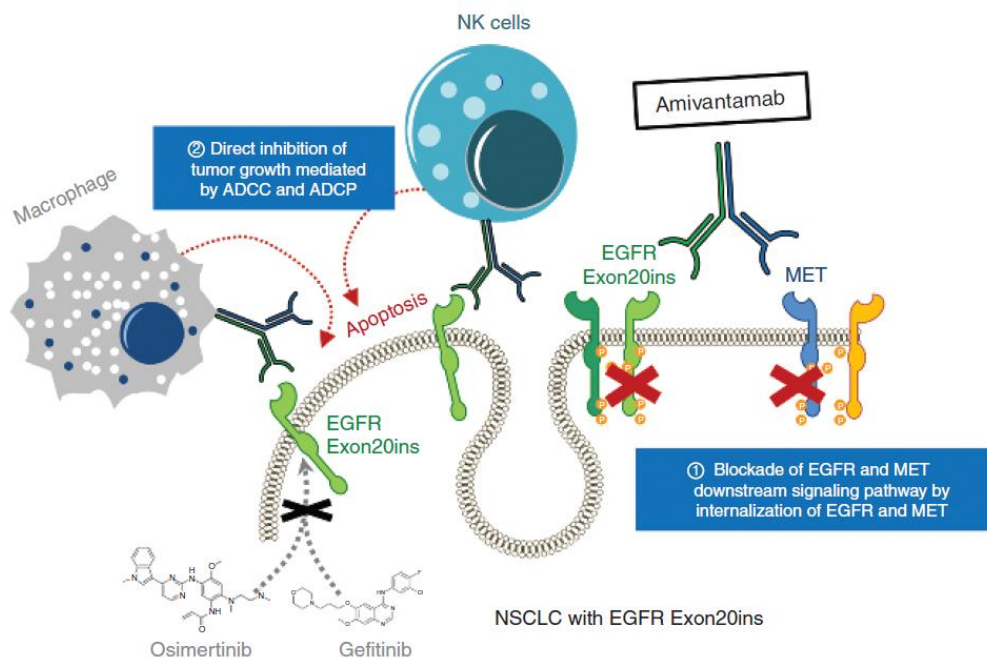
การใช้ยาเคมีบำบัดสำหรับผู้ป่วย NSCLC ตามแนวทางการรักษาของ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) แนะนำการใช้ยาเคมีบำบัด 2 ชนิด มากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียว โดยยาที่แนะนำให้ใช้ควรประกอบด้วยยากกลุ่มแพลทินัม (platinum-based chemotherapy) เช่น cisplatin หรือ carboplatin ร่วมกับยาเคมีบำบัดอีก 1 ชนิด นอกจากนั้นในปัจจุบันยังแนะนำให้ส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีน โดยในผู้ป่วย NSCLC สามารถตรวจพบยีนส์กระตุ้นการแบ่งเซลล์ (proto-oncogene) ได้หลายชนิด เช่น epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), mesenchymal-epithelial transition (MET), K-ras protein (KRAS) และ GTPase จึงมีความพยายามในการคิดค้นยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวางยีนที่ผิดปกติเหล่านี้เพื่อนำมาใช้เป็นทางเลือกในการรักษา NSCLC ต่อไป

Amivantamab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด fully human bispecific monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงทั้งต่อ EGFR และ MET บริเวณนอกเซลล์ โดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ต่อยีนที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง exon 20 insertion (Ex20ins) ที่พบได้ร้อยละ 9-11 ของการกลายพันธุ์ของ EGFR ทั้งหมด โดยจะส่งผลให้กระบวนการส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง amivantamab ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ได้รับการรับรองครั้งแรกในสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 21 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 สำหรับการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC แบบลุกลามเฉพาะที่หรือแบบแพร่กระจาย และยังคงมีการดำเนินของโรคอยู่หรือหลังจากการได้รับเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม ซึ่งพบการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่บริเวณ Ex20ins จากเครื่องมือที่ได้รับการรับรองขององค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา⁵

เภสัชพลศาสตร์

Amivantamab เป็นแอนติบอดีที่ผลิตโดยเทคนิคพันธุวิศวกรรมจากเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์และถูกทำให้มีกระบวนการ Fucosylation ในระดับต่ำเพื่อเพิ่มการจับของตัวยาต่อส่วน FcγR11a บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน และ

เพิ่มกระบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) ทำให้ amivantamab มีกลไกการออกฤทธิ์หลายกลไก คือ 1) Fc-independent ได้แก่ การเข้าจับกับ EGFR และ MET receptor ส่งผลยับยั้งสัญญาณภายในเซลล์ 2) Fc-mediated โดยส่วน Fc domain ของ amivantamab จะจับกับ Fc γ receptors บน natural killer cells ส่งผลให้เกิดกระบวนการ ADCC ร่วมกับ Fc γ receptors บน monocytes และ macrophages ซึ่งจะนำไปสู่การกระตุ้นการหลั่ง cytokine และกระบวนการ trogocytosis ซึ่งจะช่วยลดจำนวน EGFR และ MET receptor รวมทั้งลดสัญญาณจากกระบวนการต่างๆภายในเซลล์ที่ใช้เพื่อการอยู่รอด รวมถึงการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง จึงเชื่อว่าการเกิด trogocytosis นี้เป็นกลไกการออกฤทธิ์หลักของ amivantamab⁶ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แบบจำลองกลไกการออกฤทธิ์ของยา amivantamab ในผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins⁶

เภสัชจลนศาสตร์

จากการติดตามระดับยา amivantamab ทางหลอดเลือดดำ พบว่าระดับยาเพิ่มขึ้นตามสัดส่วนของยา ในช่วง 350 – 1,750 มิลลิกรัม โดยยาจะเข้าสู่สภาวะสมดุล (steady state) เมื่อได้รับยาทางหลอดเลือดดำในครั้งที่ 9 โดยมีค่าเฉลี่ยของปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution) คือ 5.13 ลิตร ค่าเฉลี่ยในการกำจัดยาออกจากร่างกาย (clearance) เท่ากับ 360 มิลลิลิตรต่อวัน และมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ที่ 11.3 วัน นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับยา amivantamab ในขนาดเดียวกัน ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาและค่าการกำจัดยาออกจากร่างกายจะเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัว ดังนั้นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัมที่ได้รับยาขนาด 1,400 มิลลิกรัม และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัมที่ได้รับยา 1,050 มิลลิกรัม จะทำให้ระดับยาในร่างกายใกล้เคียงกัน ทั้งนี้พบสำหรับเพศชายหรือหญิงช่วงอายุ 32-87 ปี ที่มีการกำจัดยาออกทางไต โดยมีค่า creatinine clearance (CrCl) อยู่ในช่วง 29-276 มิลลิลิตรต่อนาที หรือในภาวะการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อย [total bilirubin $\leq$ upper limit of the normal (ULN) และ AST $>$ ULN หรือ total bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN] ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา amivantamab อย่างไรก็ดีสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการ

ทำงานไตบกพร่องระดับรุนแรง (Clcr 15-29 mL/min) และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (total bilirubin 1.5-3 × ULN) ถึงรุนแรง (total bilirubin > 3 × ULN) ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา amivantamab⁵

การศึกษาทางคลินิก

ประสิทธิภาพของยา amivantamab ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่ หรือระยะแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนส์ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins จากการศึกษา CHRYSALIS⁷ phase I ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยที่มีการลุกลามระหว่างที่ได้รับยาเคมีบำบัด หรือหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum เป็นหลักมาก่อนแล้ว ส่วนผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่สมองที่ยังไม่ได้รับการรักษาและผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคพังผืดที่ปอด (Interstitial lung disease; ILD) ที่ต้องใช้ยาสเตียรอยด์ หรือใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นในการรักษาเป็นระยะเวลานาน จะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับขนาดยา ตามน้ำหนักตัว คือ 1,050 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม หรือ 1,400 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ยาต่อทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าผู้ป่วยจะไม่ได้ประสิทธิผลทางคลินิกจากการได้รับยาหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ไม่สามารถทนได้ โดยผลลัพธ์หลักของการรักษาในงานวิจัยนี้คือ อัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response rate ;ORR) ส่วนผลลัพธ์การรักษารอง คือ ระยะเวลาการตอบสนอง (duration of response rate; DOR) จากการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองโดยรวม (ORR) เท่ากับร้อยละ 40 (95% CI 29-51%) การตอบสนองอย่างสมบูรณ์ (complete response) มีค่าร้อยละ 3.7 การตอบสนองบางส่วน (partial response) มีค่าร้อยละ 36 ค่ามัธยฐานระยะเวลาการตอบสนอง (median DOR) อยู่ที่ 11.1 เดือน (95% CI 6.9 to not estimable) อีกทั้งร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมีระยะเวลาการตอบสนองมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (median progression free survival) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival) เท่ากับ 8.3 เดือน และ 22.8 เดือน ตามลำดับ

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

จากการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายจำนวน 302 ราย ที่ได้รับ amivantamab เป็นการรักษาเดี่ยว ในขนาดยาที่แนะนำ พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (มีอุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20) ได้แก่ ผื่น ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ขอบเล็บอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก หายใจลำบาก คลื่นไส้ บวม น้ำ ไอ อ่อนเพลีย เยื่อช่องปากอักเสบ ท้องผูก อาเจียน และอาการผื่นคัน⁵

จากการศึกษาในผู้ป่วย NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins ที่โรคลุกลามในระหว่าง หรือหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum เป็นหลักและได้รับการรักษาด้วย amivantamab จำนวน 129 ราย พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงระดับ 3 ถึง 4 ที่เกิดขึ้นได้บ่อย โดยอุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ได้แก่ ผื่น (ร้อยละ 3.9) ท้องเสีย (ร้อยละ 3.1) ขอบเล็บอักเสบ (ร้อยละ 3.1) อ่อนแรง (ร้อยละ 2.3) และหายใจลำบาก (ร้อยละ 2.3) นอกจากนี้ยังพบผลทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ ที่ระดับความรุนแรง 3 ถึง 4 (อุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2) ได้แก่ การลดลงของลิโพโซฟอสเฟต อัลบูมิน ฟอสเฟต โพแทสเซียม และโซเดียม และการเพิ่มขึ้นของน้ำตาลกลูโคส อัลคาไลน์ฟอสฟาเตส

และแถมมากลตามิลทรานเฟอเรส อาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาโดยต้องลดขนาดยาร้อยละ 15 พบได้ร้อยละ 78 และอาการไม่พึงประสงค์ที่ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาถาวร (ร้อยละ 11) ได้แก่ ภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อ เกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา หอบเหนื่อย เยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleural effusion) และผื่น อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง พบร้อยละ 30 ของผู้ป่วย ได้แก่ ลิ่มเลือดอุดตันในปอด ปอดอักเสบหรือเกิดพังผืดที่ปอด หอบเหนื่อย ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตพบในผู้ป่วย 2 ราย ได้แก่ รายที่ 1 เสียชีวิตจากอาการปอดอักเสบ และอีกรายเสียชีวิตกระทันหัน อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์ทางคลินิกที่พบน้อยกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ อาการพิษต่อตา ปอดอักเสบจากการเกิดพังผืดที่ปอด และอาการผื่นแพ้ยาอย่างรุนแรง (toxic epidermal necrolysis; TEN)⁵

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

Amivantamab จำหน่ายในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยมีลักษณะเป็นสารละลายใส มีตัวยาสำคัญ 350 มิลลิกรัมต่อปริมาตร 7 มิลลิลิตร บรรจุในขวดยาฉีดสำหรับการใช้เพียงครั้งเดียว โดยนำมาผสมในสารละลายโซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 0.9% หรือ สารละลายเดกซ์โทรสความเข้มข้น 5% ปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับสารละลายเท่ากับ 250 มิลลิลิตร โดยเมื่อคำนวณยา amivantamab ที่ต้องใช้ได้แล้ว ให้ดูดสารละลายโซเดียมคลอไรด์สำหรับฉีดความเข้มข้น 0.9% หรือ สารละลายเดกซ์โทรสความเข้มข้น 5% ออกจากภาชนะบรรจุตามปริมาตรที่คำนวณได้ จากนั้นดูดยา amivantamab ตามปริมาตรที่คำนวณได้ ใส่ในภาชนะบรรจุสารละลายด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อ เมื่อผสมยาลงในสารละลายแล้วควรพลิกกลับขึ้นมาเบาๆ ให้ยาและสารละลายผสมเป็นเนื้อเดียวกันโดยระมัดระวังการเกิดฟอง และห้ามเขย่า จากนั้นตรวจสอบด้วยตาเปล่าเพื่อดูให้แน่ใจว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่ผสมเสร็จเรียบร้อยแล้วมีอนุภาคแปลกปลอมปนเปื้อนอยู่หรือไม่ ในส่วนของการบริหารยานั้น ต้องบริหารยาโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำผ่านเครื่อง infusion pump โดยใช้ตัวกรองในสายชนิดที่จับกับโปรตีนน้อย (low protein binding in-line filter) ขนาด 0.22 ไมโครเมตร

โดยขนาดยาที่แนะนำของ amivantamab ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม คือ 1,050 มิลลิกรัม ส่วนในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำ คือ 1,400 มิลลิกรัม ตามลำดับ โดยให้สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ต่อเนื่อง หลังจากนั้นให้ยาต่อในทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าการรักษาจะไม่ได้ผลหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่สามารถยอมรับได้ สำหรับการรับยา amivantamab ครั้งแรก ควรแบ่งยาที่ควรจะได้รับเป็น 2 วันติดต่อกัน แสดงดังตารางที่ 1 และให้ยาป้องกันอาการแพ้ ได้แก่ diphenhydramine ขนาด 25-50 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทาน ร่วมกับ acetaminophen ขนาด 650-1,000 มิลลิกรัม รูปแบบรับประทาน และ dexamethasone ขนาด 10 มิลลิกรัมหรือ methylprednisolone ขนาด 40 มิลลิกรัม รูปแบบฉีด ก่อนให้ยา amivantamab 15-60 นาที เพื่อลดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา (infusion-related reactions) นอกจากนี้ amivantamab ยังได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการรักษา NSCLC ทั้งในยุโรป ออสเตรเลีย ญี่ปุ่น แคนาดา สวิตเซอร์แลนด์และจีน และในปัจจุบันมีการศึกษา phase III ใน NSCLC ทั่วโลก และยังอยู่ในขั้นตอนการพัฒนาสูตรเป็นรูปแบบฉีดใต้ผิวหนังในการศึกษา phase I ที่ประเทศอังกฤษ สหรัฐอเมริกา และเกาหลีใต้⁵

ตารางที่ 1 การบริหารยาทางหลอดเลือดดำตามขนาดยาที่แนะนำ

ขนาดยา 1,050 มิลลิกรัม (น้ำหนักตัวน้อยกว่า 80 กิโลกรัม)			
สัปดาห์	ขนาดยา (มิลลิกรัม) ปริมาตรสุดท้ายของยารวมกับ สารละลายเท่ากับ 250 มิลลิกรัม	อัตราเร็วในการหยดยาเริ่มต้น (มิลลิกรัม/ชั่วโมง)	อัตราเร็วในการหยดยา 2 ชั่วโมงถัดมา หากไม่เกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา (มิลลิกรัม/ชั่วโมง)
สัปดาห์ที่ 1 (แบ่งบริหารยา 2 วัน)			
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 1	350	50	75
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 2	700	50	75
สัปดาห์ที่ 2	1,050		85
สัปดาห์ที่ 3	1,050		125
สัปดาห์ที่ 4	1,050		125
สัปดาห์ถัดมา (ให้ทุก 2 สัปดาห์)	1,050		125
ขนาดยา 1,400 มิลลิกรัม (น้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 80 กิโลกรัม)			
สัปดาห์ที่ 1 (แบ่งบริหารยา 2 วัน)			
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 1	350	50	75
สัปดาห์ที่ 1 วันที่ 2	1,050	35	50
สัปดาห์ที่ 2	1,400	65	
สัปดาห์ที่ 3	1,400		85
สัปดาห์ที่ 4	1,400		125
สัปดาห์ถัดมา (ให้ทุก 2 สัปดาห์)	1,400		125

การปรับขนาดยา amivantamab

หากเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยาเล็กน้อยหรือปานกลาง (ระดับความรุนแรง 1 หรือ 2) ให้หยุดบริหารยาจนกระทั่งอาการดีขึ้น หลังจากนั้นลดอัตราเร็วในการหยดยาลงร้อยละ 50 ตลอดช่วงของการให้ยาเข้าหลอดเลือด หากไม่เกิดปฏิกิริยาภายใน 30 นาที ให้ค่อยๆปรับอัตราเร็วในการหยดยาเพิ่มขึ้นแสดงดังตารางที่ 1 และให้ยากลุ่มสเตียรอยด์ร่วมกับยาป้องกันอาการแพ้ในครั้งถัดไป แต่ถ้าเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ระดับความรุนแรง 3 ให้บริหารยาเหมือนเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารระดับความรุนแรง 1 หรือ 2 แต่หากยังเกิดปฏิกิริยาระดับ 3 ซ้ำอีกครั้งให้หยุดบริหารยาและเลิกใช้ยาอย่างถาวร กรณีที่เกิดปฏิกิริยาระดับ 4 ให้หยุดบริหารยาและเลิกใช้ยาอย่างถาวร⁵

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

amivantamab มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยานี้หรือส่วนประกอบอื่นๆที่อาจทำให้เสียชีวิต⁵

การให้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยเด็ก⁵

การให้ยาในผู้สูงอายุ

การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยสูงอายุ และไม่พบความแตกต่างในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาเมื่อเทียบกับประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี⁵

การให้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลการใช้ยา amivantamab ในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร

การให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

กรณีที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง ($\text{CrCl} > 29\text{-}276$ มิลลิลิตร/นาที) ไม่ต้องปรับขนาดยา และยังไม่มีการศึกษาในกรณีที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง ($\text{CrCl} 15\text{-}29$ มิลลิลิตร/นาที)

การให้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

กรณีที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อยถึงปานกลาง (total bilirubin และ AST เพิ่มขึ้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าปกติ) ไม่ต้องปรับขนาดยา และยังไม่มีการศึกษาในกรณีที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (total bilirubin และ AST เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติ)

การตอบสนองภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)

จากการศึกษา CHRYSALIS⁷ พบ 3 ใน 286 (ร้อยละ1) ของผู้ที่ได้รับยา amivantamab ที่ได้รับการรักษาแบบเร่งด่วน จากการเกิดแอนติบอดีต่อต้านยา (anti-drug antibodies ; ADA) แต่อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่มีนี้ ยังไม่เพียงพอต่อการพิจารณาผลกระทบของ ADA ทั้งในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพ ของยา amivantamab ในปัจจุบัน

การศึกษาทางคลินิกที่ยังดำเนินอยู่

การศึกษาแบบ open-label , randomized, multinational, Phase III ที่กำลังดำเนินอยู่ ได้แก่ การศึกษา PAPILLON⁹ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ amivantamab ร่วมกับยาเคมีบำบัด (carboplatin และ pemetrexed) กับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยให้เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins. และการศึกษา MARIPOSA¹⁰ ที่มีการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการให้ amivantamab ร่วมกับ lazertinib เทียบกับการให้ osimertinib เพียงอย่างเดียว และ lazertinib เพียงอย่างเดียว โดยให้เป็นการรักษาหลักของผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ในระยะลุกลาม นอกจากนั้นยังมีการดำเนินต่อของการศึกษา CHRYSALIS¹¹ และ phase I/Ib (CHRYSALIS-2) ซึ่งเป็นการประเมิน amivantamab ที่ให้ร่วมกับ lazertinib ในผู้ป่วย NSCLC ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ในระยะลุกลาม ที่ประเทศญี่ปุ่น และการศึกษา NCT04606381 เป็นการศึกษา Phase I ที่ประเมินการใช้ amivantamab ในรูปแบบฉีดใต้ผิวหนัง ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน¹²

สรุป

Amivantamab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีตัวแรกที่มีความจำเพาะทั้งต่อ EGFR และ MET โดยตรง ชนิด fully human bispecific monoclonal antibody directed against และได้รับการอนุมัติโดยองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อวันที่ 21 พฤษภาคม พ.ศ.2564 โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาผู้ป่วย NSCLC ในระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจาย ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ที่ตำแหน่ง Ex20ins และมีการดำเนินของโรครอยู่หรือหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่ม platinum โดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตโดยโรคสงบเท่ากับ 8.3 เดือนและอัตราการรอดชีวิตโดยรวม 22.8 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่น ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการบริหารยา ขอบเล็บอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก หายใจลำบาก คลื่นไส้ บวม ไอ อ่อนเพลีย เยื่อช่องปากอักเสบ ท้องผูก อาเจียน และคัน โดยจากแนวทางเวชปฏิบัติ National Comprehensive

Cancer Network (NCCN) version 3.2022 ยังคงแนะนำการใช้ amivantamab สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทางเลือกแรก (subsequent therapy)⁸

อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษา NSCLC ในอนาคต มีแนวโน้มที่จะใช้ยามุ่งเป้ามากขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้อย่างเฉพาะเจาะจง ยิ่งไปกว่านั้นการพัฒนาองค์ความรู้ด้านอณูชีววิทยาระดับโมเลกุล (molecular biology) ที่เพิ่มมากขึ้น จะส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งและช่วยให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตยาวนานขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel RL., Torre LA., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394–424.
2. หน่วยงานเวชระเบียนและฐานข้อมูลโรคมะเร็ง. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ. 2563. กรุงเทพมหานคร: กลุ่มงานดิจิทัลการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ; 2564.
3. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, Dement JM, Kushner M, Nicholson W, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. Environ Health Perspect. 1986;70:51-6.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-160.
5. Janssen Biotech Inc. RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use: US prescribing information. 2021. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/Drug/satfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf. Accessed 15 Jan 2022.
6. Yun J, Lee SH, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. Cancer Discov. 2020 Aug;10(8):1194-1209.
7. Park K, Haura EB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39 (30):3391-3402.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed AUG 16, 2022.

9. Agrawal T, Artis E, Xie J, et al. PAPILLON: randomized phase 3 study of amivantamab plus chemotherapy vs chemotherapy alone in EGFR Exon20ins NSCLC [abstract no. P76.74]. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S621.
10. Shreeve SM, Martinez M, Verheijen RB, et al. MARIPOSA: randomized phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib vs osimertinib vs lazertinib in EGFR-mutant NSCLC [abstract no.P76.73]. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S620–1.
11. Goto K, Hida T, Funami N, et al. A phase 1/1b study of Lazertinib as monotherapy and in combination with amivantamab in advanced EGFR-Mutated NSCLC [abstract no. P15.03]. J Thorac Oncol. 2021;16(3 Suppl):S344–5.
12. Syed Y.Y. Amivantamab: First Approval. Drugs 81, 1349–53 PMID: 34292533 DOI: 10.1007/s40265-021-01561-7.