

Luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ

Luspatercept: A Novel Targeting Agent in Ineffective Erythropoiesis



การศึกษาต่อเนื่อง
สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-004-12-2565

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 ธันวาคม 2565

วันที่หมดอายุ : 30 พฤศจิกายน 2566

เปียรยง รอดกำเหนิด ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: year.kcmh@gmail.com

Yearayong Rodkamnerd, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: year.kcmh@gmail.com

บทคัดย่อ

Luspatercept เป็นยาชนิดแรกในกลุ่ม erythroid maturation agent ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2562 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ผู้ป่วย myelodysplastic syndromes (MDS) ในปี พ.ศ. 2563 และได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป ในปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ผู้ป่วย MDS กลไกการออกฤทธิ์ของยา คือ เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะออกฤทธิ์โดยจับกับ transforming growth factor-beta ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง ผ่านการส่งสัญญาณของโปรตีนสื่อสัญญาณในเซลล์ที่ชื่อ SMAD 2/3 โดยการที่ยาไปจับกับ transforming growth factor-beta จะลดการส่งสัญญาณของ SMAD 2/3 ทำให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัยได้ดีขึ้นในกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงระยะหลัง ดังนั้น luspatercept จึงเป็นยาที่ช่วยป้องกันการกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพได้ จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่า ยามีประสิทธิภาพในการลดการให้เลือดในกลุ่มผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือดได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ lus-

Abstract

Luspatercept is the first erythroid maturation agent that is approved by the US Food and Drug Administration in the indication of beta-thalassemia associated anemia in 2019 and myelodysplastic syndromes (MDS) in 2020. The drug is also approved by the European Medicines Agency in 2020 in the indication of beta-thalassemia associated anemia and MDS. Its mechanism of action is binding to transforming growth factor-beta which regulates erythropoiesis through SMAD 2/3 signaling. This reduces SMAD 2/3 signaling that promotes late stage erythropoiesis in the process of differentiation of erythroblast to red blood cell. Therefore, luspatercept can prevent the ineffective erythropoiesis. Systematic review showed that the drug had higher efficacy than placebo in significantly decreasing the transfusion burden of transfusion-dependent beta-thalassemia patients. It had safety profile, but a higher risk of thromboembolic events was reported in patients treated with luspatercept.

รับบทความ: 19 กันยายน 2565

แก้ไข: 21 พฤศจิกายน 2565

ตอบรับ: 25 ธันวาคม 2565

patercept มีข้อมูลความปลอดภัยที่ดี แต่ยังมีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

คำสำคัญ: luspatercept; ยาที่ทำให้เม็ดเลือดแดงพัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัย

การอ้างอิงบทความ:

เยียรยง รอดกำเหนิด. Luspatercept: ยามุ่งเป้าในการป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(3):294-302.

Keyword: luspatercept; erythroid maturation agent

Citation:

Rodkamnerd Y. Luspatercept: a novel agent targeting in ineffective erythropoiesis. Thai J Hosp Pharm. 2022; 32(3):294-302.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายเกี่ยวกับ luspatercept ได้
2. เลือกใช้ luspatercept ตรงตามข้อบ่งใช้ได้
3. พิจารณาหยุดยาหรือลดขนาดยา luspatercept ได้

บทนำ

โรคโลหิตจาง thalassemia เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในการสร้างฮีโมโกลบินซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในเม็ดเลือดแดง โดยเม็ดเลือดแดงเป็นตัวนำออกซิเจนจากปอดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายและนำคาร์บอนไดออกไซด์มาส่งที่ปอด ผู้ป่วยโรคนี้จะสร้างโปรตีนฮีโมโกลบินไม่ได้หรือสร้างได้น้อยลง เม็ดเลือดแดงจึงเกิดพยาธิสภาพและถูกม้ามทำลาย ผู้ป่วยจะมีอาการโลหิตจางแต่กำเนิดและตาเหลือง นอกจากนี้ยังอาจพบการมีตับโต ม้ามโต หัวใจวายและมีอาการแทรกซ้อนอื่นได้ อุบัติการณ์โรคโลหิตจาง thalassemia ในประเทศไทยมีประมาณร้อยละ 1 โดยชนิดที่รุนแรงและพบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ Hb Bart's hydrops fetalis, homozygous beta-thalassemia และ beta-thalassemia/HbE¹

แนวทางการรักษา thalassemia เป็นดังต่อไปนี้

1. การให้เลือด เมื่อมีภาวะซีด หัวใจเต้นเร็ว และเหนื่อย
2. การให้ยาขับเหล็ก เมื่อมีภาวะเหล็กเกินจนทำให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ผิดปกติ เช่น หัวใจ ตับ

ต่อมไร้ท่อ ซึ่งยาขับเหล็กที่มีในปัจจุบันได้แก่ deferoxamine ที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง deferiprone และ deferasirox ที่ให้โดยการรับประทาน

3. การตัดม้าม เมื่อม้ามโตมากจนกดเบียดอวัยวะหรือเสี่ยงต่อการแตกของม้าม

4. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (haematopoietic stem cell transplantation) และพันธุกรรมบำบัด (gene therapy)

ผู้ป่วย thalassemia ที่มีการรับเลือดเป็นประจำคือ thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือด (transfusion dependent thalassemia) ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาใหม่ คือการรักษาด้วยยา ดังต่อไปนี้

1. การป้องกันการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ ยาที่ใช้รักษาในขั้นตอนนี้ได้แก่ ยากลุ่ม JAK1/JAK2 inhibitor คือ ruxolitinib ซึ่งยากลุ่มนี้ยังอยู่ในการวิจัยทางคลินิก และยากลุ่ม erythroid maturation agent คือ sotatercept และ luspatercept

2. การลดภาวะเหล็กเกิน ผู้ป่วย beta-thalassemia จะมีระดับ hepcidin ที่ต่ำ โดย hepcidin เป็นฮอร์โมนที่ผลิตขึ้นจากตับเพื่อควบคุมการกระจายตัวของ

ธาตุเหล็กในร่างกาย ดังนั้นระดับ hepcidin ที่ต่ำจะทำให้เกิดภาวะเหล็กเกินตามอวัยวะต่าง ๆ ได้ ยาที่ใช้รักษาในขั้นตอนนี้ได้แก่ minihepcidins, hepcidin analogs และ Tmprss inhibitors ซึ่งยากกลุ่มนี้ยังอยู่ในการวิจัยทางคลินิกระยะเริ่มต้น²⁻³

นอกจากโรคโลหิตจาง thalassemia แล้ว ยังมีโรคโลหิตจาง myelodysplastic syndromes (MDS) โดย MDS นี้เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเซลล์ต้นกำเนิดทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดที่ผิดปกติหรือไม่สมบูรณ์ ทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด กล่าวคือ การสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติทำให้เกิดภาวะซีดหรือโลหิตจาง การสร้างเม็ดเลือดขาวผิดปกติทำให้ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำและเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ การสร้างเกล็ดเลือดผิดปกติทำให้ระดับเกล็ดเลือดต่ำและมีภาวะเลือดออกง่ายแต่หยุดยาก โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีระดับเม็ดเลือดต่ำเพียงชนิดเดียวหรือต่ำทั้ง 2 หรือ 3 ชนิดก็ได้ แต่ที่พบบ่อยที่สุดคือ เม็ดเลือดแดงต่ำ อุบัติการณ์ของโรคโลหิตจาง MDS ที่รายงานในต่างประเทศพบประมาณ 3-5 รายต่อประชากร 1 แสนคน พบในผู้ชายบ่อยกว่าผู้หญิงเล็กน้อย ส่วนใหญ่พบในผู้สูงอายุ โดยเฉลี่ยประมาณ 70 ปี ดังนั้นอุบัติการณ์ในผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี จะสูงขึ้นเป็นประมาณ 20 รายต่อประชากร 1 แสนคน⁴

สำหรับโรคโลหิตจาง MDS ในผู้ป่วยที่มียีน *SF3B1* จะมีตัวอ่อนของเม็ดเลือดแดงเป็น ring sideroblasts (MDS-RS) มากกว่าร้อยละ 15 หรือ มากกว่าร้อยละ 5 เป็นโรคโลหิตจาง MDS ชนิดที่พบน้อยและไม่ค่อยพัฒนาไปเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน การรักษาด้วยยาทางเลือกแรก คือ erythropoietin หรือ darbepoetin ประสิทธิภาพของ erythropoietin จะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ granulocyte colony-stimulating factor และเมื่อการรักษาด้วยทางเลือกแรกล้มเหลว ผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องให้เลือดระยะยาวในที่สุด การรักษาด้วยยาทางเลือกที่สอง ได้แก่ anti-thymocyte globulin, hypomethylating agents, lenalidomide รวมทั้ง luspatercept⁵

บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลของ luspatercept

ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2562 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และในปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาผู้ป่วย MDS และได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรปในปี พ.ศ. 2563 ให้ใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย MDS

เภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

Luspatercept เป็นยาที่ช่วยกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงให้พัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัย (erythroid maturation agent) โดยยาเป็น recombinant fusion protein ซึ่งประกอบด้วย extracellular domain ของ activin receptor type IIB fusion protein และ Fc-part ของ human immunoglobulin G1 (IgG1) เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะออกฤทธิ์โดยจับกับ transforming growth factor-beta (TGF-beta) ทำให้ TGF-beta ไม่สามารถไปจับ activin receptor type IIB (ActRIIB) ได้ ซึ่ง TGF-beta จะทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดงผ่านการส่งสัญญาณของโปรตีนสื่อสัญญาณในเซลล์ที่ชื่อ SMAD 2/3 โดยการที่ยาไปจับกับ TGF-beta จะลดการส่งสัญญาณของ SMAD 2/3 ทำให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเซลล์ที่สมบูรณ์ได้ดีขึ้น ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ต้นกำเนิดในระยะหลังของกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก ดังนั้นยาจึงช่วยป้องกันกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพได้⁶⁻⁷

การส่งสัญญาณของโปรตีนสื่อสัญญาณ SMAD 2/3 ที่สูงผิดปกติจะพบได้ในกลุ่มโรคที่มีกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงที่ไม่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ beta-thalassemia และ MDS⁸

Luspatercept ส่งเสริมให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาเป็นเม็ดเลือดแดงที่สมบูรณ์ กล่าวคือ จากเซลล์ erythroid precursors (normoblasts) พัฒนาต่อไปเป็น basophilic erythroblast, polychromatic

erythroblast, orthochromatic erythroblast, reticulocyte และกลายเป็นเม็ดเลือดแดงในที่สุด

ยาในกลุ่ม erythroid maturation agent ที่ช่วยเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดงที่มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ luspatercept คือ sotatercept แต่จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 ของ sotatercept ไม่ได้มีการศึกษาต่อในผู้ป่วย beta-thalassemia เนื่องจากยาจับกับ activin A เป็นหลัก ส่วน luspatercept จับกับ activin B เป็นหลัก โดย ligands ที่อยู่ในกลุ่ม TGF-beta ที่จับกับ activin receptor type IIB แบบเฉพาะเจาะจง คือ activin B^{3,9}

ผลต่อระบบของร่างกาย

การเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินในผู้ป่วยที่มีการให้เลือดขนาดต่ำ ในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดน้อยกว่า 4 ยูนิต ภายใน 8 สัปดาห์ก่อนทำการศึกษา พบว่า ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นภายใน 7 วัน หลังจากได้ luspatercept ที่ขนาดเริ่มต้น และมีความสัมพันธ์กับเวลาที่ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด (maximum plasma concentration; Cmax) ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มสูงสุดหลังจากได้รับยาครั้งแรก เฉลี่ยประมาณ 0.75 g/dL ที่ขนาดยาระหว่าง 0.6-1.25 เท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ระดับฮีโมโกลบินเพิ่มสูงสุดหลังจากได้รับยาครั้งแรก เฉลี่ยประมาณ 1 g/dL ที่ขนาดยาระหว่าง 0.75-1.75 เท่าของขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในผู้ป่วย MDS ส่วนการให้ยาในครั้งถัดไปจะมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ระดับฮีโมโกลบินจะกลับสู่ค่าพื้นฐานประมาณ 6-8 สัปดาห์ หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายเมื่อให้ขนาดยาระหว่าง 0.6-1.75 mg/kg¹⁰

การเพิ่มขึ้นของระดับ luspatercept ในเลือด แสดงด้วยค่าพื้นที่ใต้กราฟระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the plasma concentration – time curve; AUC) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบินของผู้ป่วย beta-thalassemia และ MDS ที่มีค่าพื้นฐานในการรับเลือดน้อยกว่า 4 ยูนิต ภายใน 8 สัปดาห์ และการเพิ่มขึ้นของระดับ luspatercept ในเลือดสัมพันธ์กับความน่าจะเป็นที่จะไม่ต้องการรับเลือดเพิ่ม

ขึ้นเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ติดต่อกันสำหรับผู้ป่วย MDS ที่จำเป็นต้องรับเลือด มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต ภายใน 8 สัปดาห์¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของ luspatercept มีความสัมพันธ์แบบเส้นตรงกับขนาดของยา (linear pharmacokinetics) สำหรับผู้ป่วย beta-thalassemia ที่ขนาดยาระหว่าง 0.2-1.25 mg/kg และสำหรับผู้ป่วย MDS ที่ขนาดยาระหว่าง 0.125-1.75 mg/kg ระดับยาจะถึง steady state หลังให้ยาไปแล้ว 3 ครั้งเมื่อให้ยาทุก 3 สัปดาห์¹⁰

การดูดซึมยา

ค่าเวลามัธยฐานที่ถึงความเข้มข้นสูงสุด (time to maximum plasma concentration; Tmax) ของยา อยู่ที่ประมาณ 7 วัน หลังให้ยาครั้งสุดท้ายทั้งในผู้ป่วย beta-thalassemia และ MDS โดยการดูดซึมยาไม่ได้มีความแตกต่างกันที่ตำแหน่งฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ได้แก่ ต้นแขน ต้นขา และหน้าท้อง¹⁰

การกระจายตัวของยา

ค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; Vd) เฉลี่ยของยาอยู่ที่ 7.1 ลิตร ในผู้ป่วย beta-thalassemia และ 9.7 ลิตรในผู้ป่วย MDS¹⁰

การเปลี่ยนสภาพยา

คาดว่า luspatercept ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นกรดอะมิโน โดยกระบวนการสลายตัวของโปรตีนในเนื้อเยื่อ¹⁰

การกำจัดยา

ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) เฉลี่ยของยาอยู่ที่ 11 วัน และ ค่ากำจัดยาโดยรวม (clearance; CL) อยู่ที่ 0.44 ลิตรต่อวัน ในผู้ป่วย beta-thalassemia และ ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยาอยู่ที่ 13 วัน และ ค่ากำจัดยาโดยรวมอยู่ที่ 0.52 ลิตรต่อวัน ในผู้ป่วย MDS^{8,10}

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ luspatercept ร่วมกับ iron chelating agents

เนื่องจากยาเป็นโปรตีนขนาดใหญ่และไม่ได้เมแทบอลิซึมผ่าน CYP450^{8,10}

การศึกษาทางคลินิก

จากผลการศึกษา BELIEVE ในเฟสที่ 3¹¹ พบว่าผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือด ในปริมาณเลือดที่ได้รับระหว่าง 6-20 ยูนิต ในช่วง 24 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการวิจัยทั้งหมด 336 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ luspatercept 224 ราย ขนาดยาที่ 1-1.25 mg/kg และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 112 รายในช่วงแรกของการศึกษา โดยแต่ละกลุ่ม ได้รับ luspatercept หรือยาหลอกอย่างน้อย 48 สัปดาห์ ก่อนที่จะปรับมาให้ luspatercept ในช่วงหลังของการศึกษา เป้าหมายหลักของการศึกษา คือ หาสัดส่วนของผู้ป่วยที่ลดการรับเลือดลงได้อย่างน้อยร้อยละ 33 ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ หรือสัปดาห์ที่ 13-24 หลังได้รับยา เทียบกับช่วงก่อนเริ่มได้รับยา รวมทั้งการลดการรับเลือดลงอย่างน้อย 2 ยูนิต ในช่วง 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ luspatercept ลดการรับเลือดได้ตามเป้าหมาย 48 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.4 เทียบกับ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001)

เมื่อเปรียบเทียบในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่ลดปริมาณรับเลือดได้อย่างน้อยร้อยละ 33 พบว่า กลุ่มที่ได้รับ luspatercept ลดการรับเลือดได้ 158 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.5 เทียบกับ 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ใด ๆ และลดปริมาณการรับเลือดได้ 92 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.1 เทียบกับ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในช่วงเวลา 24 สัปดาห์ใด ๆ ดังนั้นยานี้จึงช่วยลดการรับเลือดได้อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ได้แก่ ปวดกระดูกชั่วคราว ปวดข้อ เวียนศีรษะ ความดันโลหิตสูง และกรดยูริกสูง¹¹

จากการทบทวนวรรณกรรมยังขาดข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับผลการใช้นานี้ในระยะยาว^{3,12}

ข้อบ่งใช้

Luspatercept มีชื่อการค้าคือ Reblozyl® ได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) สำหรับใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือด ในเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562 และใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำถึงปานกลางที่มี ring sideroblasts ซึ่งล้มเหลวจากการให้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงและจำเป็นต้องรับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ยูนิต เป็นระยะเวลามากกว่า 8 สัปดาห์ขึ้นไป ในเดือนเมษายน พ.ศ. 2563¹⁰ รวมทั้งยายังได้รับการขึ้นทะเบียนและรับรองจากองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (EMA) ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2563 สำหรับใช้รักษาภาวะโลหิตจางในผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย MDS⁸

ผู้ป่วยที่พิจารณาให้ยาได้ คือ ผู้ป่วย beta-thalassemia ชนิดพึ่งพาเลือดและมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ส่วนผู้ป่วยเด็กยังไม่แนะนำให้ใช้ luspatercept เนื่องจากยังขาดข้อมูลในเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา

ข้อจำกัดของการใช้ยา คือ ยาไม่สามารถนำมาใช้แทนการให้เลือดในผู้ป่วยโลหิตจางที่ต้องรักษาภาวะซีดอย่างเร่งด่วนได้¹²

ขนาดยา

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วย beta-thalassemia¹⁰

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 1 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 3 สัปดาห์ และแนะนำให้ทำการปรับขนาดยาในกรณีต่อไปนี้

1. กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา ให้เพิ่มขนาดยา

1.1 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับยาในขนาดเริ่มต้นไปแล้ว 2 ครั้งติดต่อกัน ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 1.25 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

1.2 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับยาในขนาด 1.25 mg/kg ไปแล้ว 3 ครั้งติดต่อกัน แนะนำให้หยุดยา

2. กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินสูงก่อนให้ยา หรือระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว มีคำแนะนำ ดังนี้

2.1 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน สูงกว่าหรือ เท่ากับ 11.5 g/dL ก่อนให้ยาโดยไม่มีการให้เลือด แนะนำ ให้หยุดยาก่อน และเริ่มให้ยาอีกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีระดับฮี-โมโกลบินไม่เกิน 11 g/dL

2.2 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้น มากกว่า 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ โดยไม่มีการให้เลือด ขนาดยาปัจจุบันได้แก่ 1.25 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg และ 0.6 mg/kg ให้ลดขนาดยาเป็น 1 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.6 mg/kg และหยุดยา ตามลำดับ

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วย MDS-RS ที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย^{8,10}

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 1 mg/kg โดยฉีดยาเข้าใต้ ผิวหนัง ทุก 3 สัปดาห์ และแนะนำให้ทำการปรับขนาดยา ในกรณีต่อไปนี้

1. กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา ให้เพิ่มขนาดยา

1.1 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับ ยาในขนาดเริ่มต้นไปแล้ว 2 ครั้งติดต่อกัน ให้เพิ่มขนาด ยาเป็น 1.33 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

1.2 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับ ยาในขนาด 1.33 mg/kg ไปแล้ว 2 ครั้งติดต่อกัน ให้เพิ่ม ขนาดยาเป็น 1.75 mg/kg ทุก 3 สัปดาห์

1.3 กรณีไม่มีการลดการให้เลือดหลังจากได้รับ ยาในขนาด 1.75 mg/kg ไปแล้ว 3 ครั้งติดต่อกัน แนะนำ ให้หยุดยา

2. กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินสูงก่อนให้ยา หรือระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ให้ขนาดยา ดังนี้

2.1 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน สูงกว่าหรือ เท่ากับ 11.5 g/dL ก่อนให้ยาโดยไม่มีการให้เลือด แนะนำ ให้หยุดยาก่อน และเริ่มให้ยาอีกครั้งเมื่อผู้ป่วยมีระดับฮี-โมโกลบินไม่เกิน 11 g/dL

2.2 กรณีผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบิน เพิ่มขึ้น มากกว่า 2 g/dL ภายใน 3 สัปดาห์ โดยไม่มีการให้เลือด

ขนาดยาปัจจุบันได้แก่ 1.75 mg/kg, 1.33 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg และ 0.6 mg/kg ให้ลดขนาดยาเหลือ เป็น 1.33 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.6 mg/kg และหยุดยา ตามลำดับ

ขนาดยาในกลุ่มประชากรเฉพาะ^{8,10}

ไม่มีคำแนะนำให้ปรับขนาดยาในกลุ่มประชากร เฉพาะ เนื่องจากไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัย-สำคัญในเภสัชจลนศาสตร์ของ luspatercept ซึ่งเก็บ ข้อมูลของผู้ป่วยเกี่ยวกับ อายุในช่วง 18-95 ปี เพศ เชื้อ-ชาติ ความบกพร่องของตับระดับอ่อนถึงรุนแรง ความ บกพร่องของไตระดับอ่อนถึงรุนแรง

นอกจากนี้ ผลของ luspatercept ต่อค่าเอนไซม์ ตับ AST หรือ ALT ที่มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ และ ผลต่อความบกพร่องของไตระดับรุนแรง eGFR น้อยกว่า 30 mL/min/1.73 m² ยังไม่มีข้อมูลที่แน่ชัด จึงไม่มีคำ แนะนำให้ปรับขนาดยา

การบริหารยา

บริหารยาโดยฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังบริเวณต้นแขน ต้นขา และหน้าท้อง^{8,10}

คำเตือนและข้อควรระวังในการใช้ยา

1. ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในเส้นเลือดดำ พบในผู้-ป่วย beta-thalassemia 8 ราย จาก 233 ราย คิดเป็น ร้อยละ 3.6 รวมทั้งยังมีรายงานเรื่องเส้นเลือดดำลึกอุดตัน และภาวะเส้นเลือดในสมอง โดยผู้ที่มีความเสี่ยงอยู่ เดิมอาจมีความเสี่ยงสูงขึ้นได้แก่ เคยได้รับการตัดม้าม ได้ รับฮอร์โมนทดแทน เป็นต้น¹⁰

2. ความดันโลหิตสูง พบในผู้ป่วย 61 ราย จาก 571 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.7 จากการศึกษาทางคลินิก พบอุบัติการณ์ความดันโลหิตสูง จากร้อยละ 1.8 เป็น ร้อยละ 8.6 ในผู้ป่วย beta-thalassemia ที่มีค่าความ ดันโลหิตพื้นฐานปกติ พบว่า systolic blood pressure (SBP) เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 130 mmHg ในผู้ป่วย ร้อยละ 6.2 และ diastolic blood pressure (DBP) เพิ่ม มากกว่าหรือเท่ากับ 80 mmHg ในผู้ป่วยร้อยละ 16.6

ส่วนในผู้ป่วย MDS ที่มีค่าความดันโลหิตพื้นฐานปกติ พบว่า SBP เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 130 mmHg ในผู้ป่วยร้อยละ 29.9 และ DBP เพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 80 mmHg ในผู้ป่วยร้อยละ 16.4¹⁰

3. ยาอาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์จากการศึกษาในหนูและกระต่ายพบว่า ตัวอ่อนของสัตว์ทดลองมีขนาดตัวเล็กลงเพิ่มอุบัติการณ์ของความผิดปกติทางกระดูกและเสียชีวิตได้ ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลกระทบของยาต่อการตั้งครรภ์ในมนุษย์ คำแนะนำคือหลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์โดยการคุมกำเนิดระหว่างการได้รับยา^{6,10}

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ถ่ายเหลว ไอ ปวดท้อง หายใจลำบาก ความดันโลหิตสูง กรดยูริกสูง และภาวะภูมิไวเกิน ส่วนผลข้างเคียงที่มีแนวโน้มจะเกิดในระดับเกรด 3 ขึ้นไป ได้แก่ อาการปวดกระดูก กรดยูริกสูง และความดันโลหิตสูง^{11,13,14}

ความเป็นพิษของยา

เนื่องจาก luspatercept มีค่าครึ่งชีวิตยาว ดังนั้นการพิจารณาให้ยาจึงควรมีการติดตามระดับฮีโมโกลบิน ในผู้ป่วย beta-thalassemia ขนาดยาไม่ควรเกิน 1.25 mg/kg และในผู้ป่วย MDS ที่มีความเสี่ยงต่ำ ขนาดยาไม่ควรเกิน 1.75 mg/kg เพื่อหลีกเลี่ยงความเป็นพิษสิ่งที่ต้องพิจารณาเป็นหลักคือ อาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่ ปวดกระดูก ความดันโลหิตสูง กรดยูริกสูง อ่อนเพลีย ท้องเสีย อ่อนแรง คลื่นไส้ และเวียนศีรษะ รวมทั้งต้องมีการตรวจสุขภาพร่างกายเป็นประจำด้วย¹³⁻¹⁵

ข้อห้ามในการใช้ยา

แม้ว่า luspatercept จะไม่มีข้อจำกัดในการใช้ยา แต่การไปกระตุ้นกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดงนั้นจะนำไปสู่ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และความดันโลหิตสูงได้ ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยที่

ให้ฮอร์โมนทดแทน ควรได้รับคำแนะนำก่อนให้ยา¹³

ในผู้ป่วยหญิงที่วางแผนมีบุตร การให้ยามีความเสี่ยงต่อการก่อกำเนิดทารกได้ ดังนั้นจำเป็นต้องแนะนำให้คุมกำเนิดระหว่างให้ยาอย่างน้อยที่สุด 3 เดือนหลังจากให้ยาครั้งสุดท้าย ส่วนในมารดาให้นมบุตรจำเป็นต้องแนะนำให้หยุดให้นมระหว่างให้ยาอย่างน้อยที่สุด 3 เดือนหลังจากให้ยาครั้งสุดท้าย¹⁰

การติดตามการใช้ยา

ก่อนการให้ยาจำเป็นต้องประเมินและทบทวนผลฮีโมโกลบิน และค่าการทำงานของตับก่อนทุกครั้งเพื่อให้แน่ใจว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่เหมาะสม

ก่อนการให้ยาควรมีการวัดความดันโลหิตก่อนทุกครั้ง เนื่องจากยาอาจทำให้ความดันโลหิตสูง³

การเตรียมยาก่อนบริหาร

ยาเป็นผงสีขาวบรรจุในขวดยาซึ่งมี 2 ความแรง ได้แก่ 25 mg และ 75 mg ยาต้องผสมด้วย sterile water for injection, USP เท่านั้น โดยขนาด 25 mg ผสม sterile water for injection 0.68 mL ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 25 mg/0.5 mL ขนาด 75 mg ผสม sterile water for injection 1.6 mL ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 75 mg/1.5 mL¹⁰

การเก็บรักษาและความคงตัวของยา

- ยาที่ผสมแล้วเก็บที่อุณหภูมิห้องที่ 20–25 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 8 ชั่วโมง¹⁰
- ยาที่ผสมแล้วเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2–8 องศาเซลเซียส มีความคงตัว 24 ชั่วโมง และห้ามนำยาเก็บในช่องแช่แข็ง¹⁰
- ยาที่ยังไม่ได้ผสมให้เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2–8 องศาเซลเซียส และป้องกันแสง¹⁰

สรุป

Luspatercept เป็นยากลุ่ม erythroid maturation agent ชนิดแรกที่สามารถเพิ่มการสร้างเม็ดเลือดแดง

ได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย myelodysplastic syndromes จากการรวบรวมข้อมูลเท่าที่มีในปัจจุบัน ยามีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดกระดูก กรดยูริกสูง และความดันโลหิตสูง ส่วนที่ต้องพิจารณาเมื่อมีการให้ยา คือ การติดตามระดับฮีโมโกลบิน การทำงานของตับ การวัดความดันโลหิตทุกครั้งก่อนให้ยา และภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ซึ่งมี

โอกาสเกิดขึ้นได้เนื่องจากยาไปกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดง จึงต้องระวังเป็นพิเศษในกลุ่มผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยที่ให้ฮอร์โมนทดแทน สำหรับประเทศไทย luspatercept จะเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย beta-thalassemia และผู้ป่วย myelodysplastic syndromes เมื่อยาได้รับการขึ้นทะเบียนจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. ระบาดวิทยา. ใน: จิตสุตา บัวขาว, ศิวพร สังรวม, สมธิกร เียนวัฒนา, ภัทรภรณ์ สมศรี, ลลิตา พนาคร, บุหลัน ภูสุตสูง, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในเวชปฏิบัติทั่วไป. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์ องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2560. หน้า 3-4.
2. Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):278-83. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.278.
3. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Management of transfusion dependent thalassemia (TDT): a short guide [Internet]. Nicosia: Thalassaemia International Federation; [cited 2022 November 18]. Available from: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-2022/>
4. เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธารัง. โรคเลือดจางเอ็มดีเอส [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2562 [สืบค้นเมื่อ 13 พ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <http://tsh.or.th/Knowledge/Details/54>
5. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(2):142-56. PMID: 33221366.
6. ศุภชัย เอกวัฒนกิจ. ความก้าวหน้าในวงการธาลัสซีเมีย. จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. 2563;45 (6):10-2.
7. Kubasch AS, Platzbecker U. Setting fire to ESA and EMA resistance: new targeted treatment options in lower risk myelodysplastic syndromes. Int J Mol Sci. 2019;20(16):3853. doi: 10.3390/ijms20163853.
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for RebzozyL. International non-proprietary name: luspatercept. Procedure No. EMA/CHMP/270924/2020 [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020 [cited 2022 Aug 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Madan U, Bhasin H, Dewan P, Madan J. Improving ineffective erythropoiesis in thalassemia: a hope on the horizon. Cureus. 2021;13(10):e18502. PMID: 34754662. doi: 10.7759/cureus.18502.
10. Celgene Corporation. RebzozyL's prescription information [Internet]. Summit: Celgene Corporation; 2022. [cited 2022 Aug 24]. Available from: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_reblozyl.pdf
11. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. N Engl J Med. 2020;382(13):1219-31. doi: 10.1056/NEJMoa1910182.
12. Farmakis D, Porter J, Taher A, Cappellini MD, Angastiniotis M, Eleftheriou A. 2021 Thalassaemia interna-

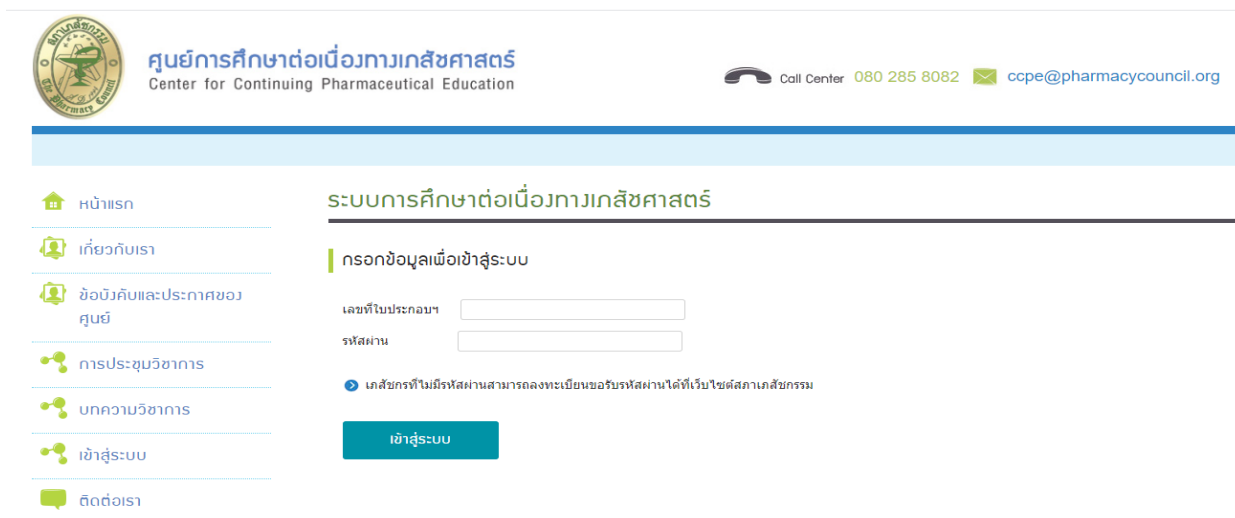
- tional federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassemia. *Hemasphere*. 2022;6(8):e732. PMID: 35928543. doi: 10.1097/HS9.0000000000000732.
13. Patel B, Moosavi L. Luspatercept. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 24]. PMID: 32809470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809470/>
14. Platzbecker U, Germing U, Götze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1338-47. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30615-0.
15. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2020; 382(2):140-51. doi: 10.1056/NEJMoa1908892.

คำชี้แจง

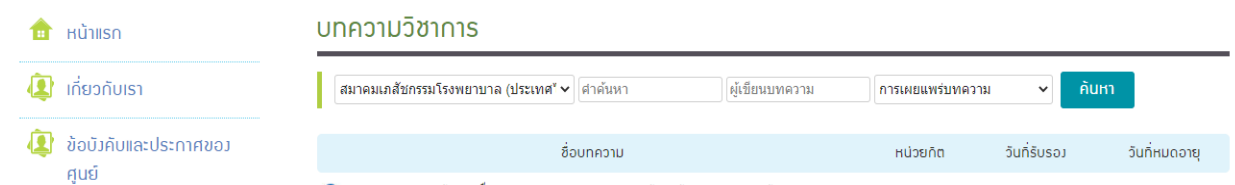
การเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความวิชาการในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล
ท่านต้องเป็นสมาชิกของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

สามารถสมัครสมาชิกได้ที่: <https://www.thaihp.org>

ท่านสามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ในเว็บไซต์
ของ ศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org โดยระบุเลขที่ใบประกอบวิชาชีพ
และ รหัสผ่านที่ได้รับจากสภาเภสัชกรรม (หากท่านจำรหัสผ่านไม่ได้ ให้ติดต่อเจ้าหน้าที่ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทาง
เภสัชศาสตร์ สภาเภสัชกรรม)



จากนั้นให้เข้าไปในหัวข้อ “บทความวิชาการ” และเลือกชื่อสถาบันหลักเป็น “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)” หรือพิมพ์ชื่อเรื่องบทความในช่องค้นหา



เมื่อพบบทความที่ท่านต้องการ ให้เข้าไปในรายละเอียดของบทความ ซึ่งท่านจะพบปุ่ม “เริ่มทำแบบทดสอบ” ที่
ส่วนล่างของหน้าเว็บไซต์ ให้กดปุ่มดังกล่าวเพื่อเข้าสู่การทำแบบทดสอบต่อไป



ท่านจะต้องตอบคำถามได้ถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป จึงจะได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่านเกณฑ์