

Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์

Asciminib: A New Approach for Chronic Myeloid Leukemia



การศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 2003-1-000-001-04-2567

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 1 เมษายน 2567

วันที่หมดอายุ : 31 มีนาคม 2568

สุวิชา สเวกกุลชล, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

e-mail: dsb35833@gmail.com

Suwitcha Sawekkulchol, B.Sc. in Pharm.

Pharmacy Department,

King Chulalongkorn Memorial Hospital

e-mail: dsb35833@gmail.com

บทคัดย่อ

Asciminib เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม ABL1 kinase inhibitor ที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 29 ตุลาคม ค.ศ. 2021 สำหรับการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ระยะเรื้อรังในผู้ป่วยที่ผ่านการรักษาด้วยยากลุ่ม tyrosine kinase inhibitor มาแล้วอย่างน้อย 2 ชนิดและเป็นผู้ป่วยที่พบ T315I mutation กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาจะไปยับยั้ง ABL1 kinase โดยไปจับกับ myristol pocket ซึ่งจากการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า ยามีผลต่อโปรตีน wild-type BCR-ABL1 และโปรตีนชนิดที่มีการกลายพันธุ์ต่าง ๆ รวมถึง T315I mutation จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดีและยามีข้อมูลความปลอดภัยสูง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน ปวดกล้ามเนื้อ และกระดูก อ่อนล้า คลื่นไส้ ผื่นขึ้น และท้องเสีย ส่วนผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อย ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ triglyceride, creatine kinase, alanine aminotransferase, lipase และ amylase รวมทั้งมีการลดลงของ hemoglobin จำนวน platelet และจำนวน neutrophils

Abstract

Asciminib is the first ABL1 kinase inhibitor being registered by the U.S. Food and Drug Administration on October 29, 2021, for the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. This treatment is intended for patients who have previously been treated with at least two other tyrosine kinase inhibitors, as well as patients who exhibit the T315I mutation. Mechanism of action is inhibiting the ABL1 kinase through its binding to the myristoyl pocket. Both in vitro and animal studies have demonstrated the drug effectiveness against the wild-type BCR-ABL1 protein and various mutated proteins, including the T315I mutation. Systematic review show that the drug is well-tolerated by patients and has a high safety profile. The most commonly reported adverse events include upper respiratory tract infections, musculoskeletal pain, fatigue, nausea, rash, and diarrhea. Additionally, there are increases in levels of triglyceride, creatine kinase, alanine aminotransferase,

รับบทความ: 2 กันยายน 2566

แก้ไข: 4 มีนาคม 2567

ตอบรับ: 7 เมษายน 2567

<i>lipase, and amylase, as well as decreases in levels of hemoglobin, platelet count, and the number of neutrophils.</i>	
คำสำคัญ: asciminib; ABL1 kinase inhibitor; โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ในระยะเรื้อรัง	Keyword: asciminib; ABL1 kinase inhibitor; chronic myeloid leukemia
การอ้างอิงบทความ: สุวิชา สเวกุลชล. Asciminib: ทางเลือกใหม่สำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2567;34(1):110-9.	Citation: Sawekkulchol S. Asciminib: a new approach for chronic myeloid leukemia. Thai J Hosp Pharm. 2024;34(1):110-9.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ asciminib ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. นำความรู้จากบทความมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยได้

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia; CML) พบประมาณร้อยละ 15 ของมะเร็งเม็ดเลือดขาวในผู้ใหญ่¹ มีลักษณะเฉพาะคือพบความผิดปกติของสารพันธุกรรมซึ่งเป็นผลจากการสลับตำแหน่งของยีนระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 เกิดเป็นโครโมโซมที่เรียกว่าฟิลาเดลเฟียโครโมโซม (Philadelphia (Ph) chromosome) ทำให้เกิดการรวมตัวของยีน BCR-ABL ขึ้น และส่งผลให้เกิดการสร้างสารกระตุ้นการผลิตเม็ดเลือดที่ผิดปกติไปจากเดิม

CML มีอุบัติการณ์การเกิดโรค 1-2 รายต่อประชากร 100,000 คน² ในประเทศแถบตะวันตกผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML ประมาณ 57 ปี โดยผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 20 มีอายุมากกว่า 70 ปี ส่วนจำนวนผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นมีจำนวนน้อยกว่าร้อยละ 5 ในขณะที่ประเทศแถบเอเชียและแอฟริกา มีอายุเฉลี่ยเมื่อได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML น้อยกว่า 50 ปี ซึ่งน้อยกว่าประเทศแถบตะวันตก ทั้งนี้ อายุของผู้ป่วยถือเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากส่งผลต่อระยะเวลารอดชีพ (overall survival; OS) โรคร่วมของผู้ป่วย และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของผู้ป่วย ส่วนเป้าหมายหลักในการรักษาผู้ป่วยคือ ผู้ป่วย

มีการตอบสนองระดับโมเลกุลที่คงที่โดยไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนยา กลุ่ม tyrosine kinase inhibitor (TKI) ในการรักษาให้เข้าสู่ภาวะ treatment-free remission (TFR) โดยผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่านั้นจะมีโอกาสที่จะมี TFR ที่ดีกว่า³

CML จะแบ่งเป็น 3 phase^{1,4} ได้แก่ chronic phase (CP), accelerated phase (AP) และ blastic phase (BP) ผู้ป่วย CML ที่อยู่ในระยะแรกหรือ chronic phase หากไม่ได้รับการรักษาจะเปลี่ยนเป็นระยะที่รุนแรงมากขึ้นเป็น accelerated phase ซึ่งเป็นระยะระหว่างกลาง และในที่สุดจะเปลี่ยนเป็น blastic phase แต่จะมีผู้ป่วยบางรายมาพบแพทย์เมื่อโรคอยู่ในระยะที่รุนแรงเลยได้เช่นกัน การจะวินิจฉัยว่าเป็น CML ในระยะใดนั้นต้องอาศัยการตรวจร่างกาย ผลการตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count; CBC) และผลการตรวจเซลล์ในไขกระดูกมาประกอบการวินิจฉัย¹

แนวทางการรักษาปัจจุบัน^{1, 4-5} ได้แก่

1. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (allogenic stem cell transplantation) เป็นวิธีที่ทำให้หายขาดจากโรคได้แต่มีข้อจำกัดในเรื่องของผู้บริจาคต้องเป็น matcher donor และต้องพิจารณาอายุของผู้ป่วย รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่อาจทำให้เสียชีวิตได้

2. การรักษาด้วยยา ยากลุ่ม TKI ได้แก่ imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib และ ponatinib โดยยาในกลุ่ม TKI จะไปจับกับเอนไซม์ BCR-ABL tyrosine kinase ส่งผลยับยั้งการสร้างเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว

จากแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา CML ของ NCCN (National Comprehensive Cancer Network) และ ESMO (European Society for Medical Oncology)⁶ ได้แนะนำไปในทางเดียวกันคือให้เริ่มใช้ imatinib, nilotinib, dasatinib และ bosutinib เป็น first-line therapy แต่ในกรณีเกิดการดื้อยาแล้วไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้ หรือมีการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I แนะนำให้ใช้ยา ponatinib รวมทั้งการใช้ยากลุ่มใหม่คือ asciminib ซึ่งเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม ABL1 kinase inhibitor⁶

สำหรับประเทศไทยนั้นตามแนวทางการรักษามะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ พ.ศ. 2561 ยากลุ่ม TKI ที่แนะนำให้ใช้ในการรักษา CML ได้แก่ imatinib, nilotinib และ dasatinib กรณีพบ mutation T315I ยังแนะนำให้ใช้ hydroxyuria⁷

เนื่องจากการตอบสนองระดับโมเลกุล (molecular response) ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นต่อการรักษาด้วย TKI ช่วยเพิ่มโอกาสความสำเร็จของ deep molecular response และช่วยเพิ่ม OS และ ระยะเวลาที่ปลอดโรค (progression-free survival, PFS) ของผู้ป่วย CML⁶ ดังนั้นการพิจารณาการรักษาด้วยวิธีทดสอบ leukemic burden และความจำเพาะต่อเป้าหมายของ molecular response จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง และแม้ว่านิยามของการตอบสนองที่เหมาะสมและการรักษาที่ล้มเหลวจะไม่สามารถสอดคล้องกันในแต่ละคำแนะนำ แต่โดยทั่วไปการพิจารณาว่าการดื้อต่อยากลุ่ม TKI จะพิจารณาจากระดับ BCR-ABL1 transcript ต้องมากกว่าร้อยละ 1 ในระยะเวลาการรักษา 12 เดือน ถ้าพบว่าการรักษาล้มเหลวจะต้องมีการวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain และเปลี่ยนแผนการรักษาเป็นยากลุ่ม TKI ตัวอื่นแทน หรือพิจารณาการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแทน โดย European Leukemia Net (ELN)³ แนะนำให้

พิจารณาเปลี่ยนแผนการรักษาเมื่อรักษาไปแล้วเป็นระยะเวลา 36 ถึง 48 เดือน แล้วพบว่าระดับ BCR-ABL1 transcript น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.1 ซึ่งหมายถึงการรักษาไม่ประสบความสำเร็จ

การเปลี่ยนแผนการรักษาในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย first-line therapy เนื่องจากเกิดการดื้อยากลุ่ม TKI มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง ควรมีการประเมินการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain ร่วมกับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและอันตรายระหว่างยา และควรมีการเปลี่ยนยากลุ่ม TKI เมื่อพบการกลายพันธุ์โดยการพิจารณาการรักษาจะขึ้นอยู่กับประวัติการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain ยากลุ่ม TKI ที่เป็น first-line therapy คือ imatinib และเมื่อผู้ป่วยดื้อต่อยา imatinib แล้วจะใช้ยากลุ่ม TKI ตัวอื่น ๆ ได้แก่ nilotinib, dasatinib และ bosutinib เป็น second-line therapy ในกรณีที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์อย่างเฉพาะเจาะจงของ kinase domain ทาง ELN³ แนะนำให้ใช้ ponatinib ซึ่งเป็น third-line therapy โดยการเลือกยาที่ห้ามใช้ในการรักษา CML ที่มีการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain และการตอบสนองต่อ TKI มีรายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ในผู้ป่วย CML การกระตุ้น tyrosine kinase อย่างต่อเนื่องเป็นสาเหตุทำให้เกิดโปรตีน BCR-ABL1 และทำให้สูญเสียการควบคุมในส่วน N-terminus ของ ABL1 ยากลุ่ม TKI รุ่นเก่าจะแย่งจับกับ ATP (adenosine 5'-triphosphate) ในส่วนของ active kinase domain หรือ inactive conformations ของ kinase domain การทำงานของ kinase จะถูกกดโดย inhibitors ที่ไปจับ allosteric manner ของ ABL1 ซึ่งเป็น ATP-binding site ในขณะที่ asciminib เป็น allosteric inhibitor ที่จำเพาะต่อโปรตีน BCR-ABL1 โดยเลือกจับกับ myristoyl pocket ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการสร้างโปรตีน BCR-ABL1 ที่ถูกกระตุ้นโดย myristate-binding site ที่ต่อกับ N-terminus ของ ABL1 ภายใต้อาณัติ และ

ยับยั้งการทำงานของ ABL1 ส่งผลยับยั้งการสร้างเซลล์
มะเร็งเม็ดเลือดขาว ดังแสดงในรูปที่ 1

ยาในกลุ่ม TKI รุ่นเก่ามีการจับกับเป้าหมายอย่างไม่
เฉพาะเจาะจงเนื่องจากไม่ได้จับกับโปรตีน BCR-ABL1

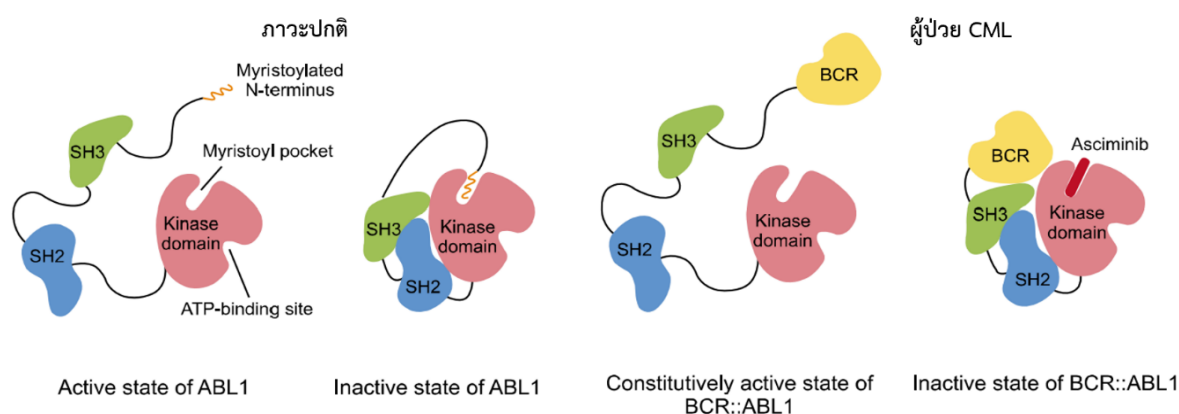
ตารางที่ 1 ยาที่ห้ามใช้รักษา CML ที่มีการกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain⁶

ยาที่ใช้รักษา	การกลายพันธุ์ที่ห้ามใช้ยารักษา
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C หรือ V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V หรือ F359V/C/I
Bosutinib	T315I, V299L, G250E หรือ F317L
Asciminib	A337T หรือ P465S
Ponatinib	ไม่มี

ตารางที่ 2 การกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 kinase domain และการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม TKI⁶

ยาที่ห้ามใช้ รักษา	BCR-ABL1 mutations	Bosutinib	Dasatinib		Nilotinib		Ponatinib
		MCyR	CCyR	MCyR	CCyR	MCyR	MCyR
Bosutinib	G250E	0/5 (0%)	20/60 (33%)	29/60 (48%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)	8/12 (67%)
Bosutinib และ dasatinib	F317L	1/7 (14%)	1/14 (7%)	2/14 (14%)	-	-	13/29 (45%)
	V299L	0/2 (0%)	-	-	-	-	3/8 (38%)
Nilotinib	E255K	-	6/16 (38%)	9/16 (56%)	0/7 (0%)	3/7 (43%)	8/13 (62%)
	E255V	-	4/11 (36%)	4/11 (36%)	-	-	1/4 (25%)
	F359C	1/2 (50%)	3/5 (60%)	3/5 (60%)	0/11 (0%)	1/11 (9%)	1/7 (14%)
	F359V	2/3 (67%)	14/27 (52%)	17/27 (63%)	-	-	11/20 (55%)
	F359I	2/2 (100%)	7/12 (58%)	10/12 (83%)	-	-	3/4 (75%)
	Y253H	5/6 (83%)	14/23 (61%)	15/23 (65%)	0/8 (0%)	1/8 (13%)	1/2 (50%)

CCyR = complete cytogenetic response; MCyR = major cytogenetic response



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ asciminib (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิง 6)

อย่างเฉพาะเจาะจงแต่ไปจับกับ tyrosine kinase อื่น ๆ รวมทั้ง PDGFR, c-KIT, CSF1R และ the Src family ในขณะที่ asciminib มีการจับอย่างไม่เฉพาะเจาะจงน้อยกว่าเนื่องจาก tyrosine kinase ที่มี myristate-binding site มีจำนวนจำกัด⁶ รวมทั้งเมื่อประเมินความหลากหลายในส่วน of human cancer cell lines, asciminib จะยับยั้งการแสดงออกของโปรตีน BCR-ABL1 อย่างเฉพาะเจาะจง แต่จะมีผลน้อยมากหรือไม่มีผลกับเซลล์อื่น ๆ ที่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีน BCR-ABL1

เภสัชพลศาสตร์

ความสัมพันธ์ของการตอบสนองกับขนาดยาที่ได้รับ (exposure-response relationships)⁸

การให้ asciminib ในขนาดที่มากกว่า 10 ถึง 200 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็น 0.25 ถึง 5 เท่า ของขนาดที่แนะนำ (80 mg วันละ 1 ครั้ง) พบว่าขนาดที่ได้รับน้อยกว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการลดลงของระดับ BCR-ABL1 และ major molecular response (MMR) ที่น้อยกว่า

การให้ asciminib ในขนาดที่มากกว่า 10 ถึง 280 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็น 0.25 ถึง 7 เท่า ของขนาดที่แนะนำ (80 mg วันละ 1 ครั้ง) พบว่าขนาดที่ได้รับมากกว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากกว่า ยกตัวอย่าง เช่น การเพิ่มขึ้นของระดับ lipase ≥ 3 การลดลงของระดับ hemoglobin ≥ 3 การเพิ่มขึ้นของระดับ ALT ≥ 2 การเพิ่มขึ้นของระดับ bilirubin ≥ 2 รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ lipase ในทุกระดับ

ผลต่อสรีระวิทยาไฟฟ้าหัวใจ⁸

Asciminib ไม่ทำให้เกิดค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นของ QTc interval มาก (> 20 msec) ที่ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำทางคลินิกคือ 200 mg วันละ 2 ครั้ง แต่จากข้อมูลการทดลองทางคลินิกพบว่ามีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของ QTc interval เล็กน้อย (< 10 msec)

เภสัชจลนศาสตร์⁸

เมื่อให้ขนาดระหว่าง 10 ถึง 200 mg วันละ 1 ถึง

2 ครั้ง (ขนาดเป็น 0.25 ถึง 5 เท่า ของขนาดที่แนะนำคือ 80 mg วันละ 1 ครั้ง) จะได้รับระดับ asciminib ในเลือดที่ steady-state (แสดงด้วยค่า AUC และ Cmax) เพิ่มขึ้นไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดที่เพิ่มขึ้น แต่เป็นค่าที่มากกว่าขนาดตามสัดส่วนเล็กน้อย

การดูดซึม⁸

ค่าเฉลี่ยของ Tmax คือ 2.5 ชั่วโมง (2-3 ชั่วโมง)

ผลของอาหารต่อยา⁸

AUC และ Cmax ของ asciminib จะลดลงร้อยละ 62 และ 68 ตามลำดับ เมื่อรับประทานร่วมกับมื้ออาหารที่มีไขมันสูง (1,000 แคลอรี ไขมันร้อยละ 50) แต่ AUC และ Cmax ของ asciminib จะลดลงร้อยละ 30 และ 35 ตามลำดับ เมื่อรับประทานร่วมกับมื้ออาหารที่มีไขมันต่ำ (400 แคลอรี ไขมันร้อยละ 25) ซึ่งเปรียบเทียบกับ การรับประทาน asciminib ในสภาวะอดอาหาร

ปริมาตรกระจายตัว (Volume of distribution; Vd)

Vd ที่ steady-state มีค่า 151 ลิตร (135%CV) และพบว่าร้อยละ 93 ของ asciminib ที่ให้จะไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือด

จากการศึกษาในหลอดทดลอง asciminib มีค่า protein binding ร้อยละ 97

การกำจัดยา⁸

ที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง และที่ขนาด 80 mg วันละ 1 ครั้ง ค่าการกำจัดยาอยู่ที่ 6.7 ลิตรต่อชั่วโมง (48%CV) ที่ขนาด 200 mg วันละ 2 ครั้ง ค่าการกำจัดยาอยู่ที่ 4.1 ลิตรต่อชั่วโมง (38%CV) ส่วนที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง และที่ขนาด 80 mg วันละ 1 ครั้ง ค่าครึ่งชีวิต (half-life; $t_{1/2}$) ของยาอยู่ที่ 5.5 ชั่วโมง (38%CV) ที่ขนาด 200 mg วันละ 2 ครั้ง ค่า $t_{1/2}$ ของยาอยู่ที่ 9.0 ชั่วโมง (33%CV)

การเปลี่ยนสภาพยา⁸

ยาถูกเปลี่ยนสภาพโดย CYP3A4-mediated oxidation, UGT2B17-mediated glucuronidation

การขจัดยา⁸

จากการศึกษาการให้ยาที่ขนาด 80 mg ครั้งเดียว

ของ radio-labeled asciminib พบว่าร้อยละ 80 (เป็นร้อยละ 57 ที่ไม่เปลี่ยนรูป) และร้อยละ 11 (เป็นร้อยละ 2.5 ที่ไม่เปลี่ยนรูป) ของขนาดยาที่ให้ ถูกพบในอุจจาระและปัสสาวะตามลำดับในอาสาสมัครสุขภาพดี นอกจากนี้ยังพบว่า ยาถูกขจัดออกโดยการหลั่งน้ำดีผ่านทาง breast cancer-resistant protein (BCRP)

อันตรกิริยาระหว่างยา⁸

ผลของยาอื่นต่อระดับของ asciminib ในเลือด

เนื่องจาก asciminib เป็น CYP3A4 substrate ดังนั้นการให้ยาร่วมกับ strong CYP3A4 inhibitor เช่น clarithromycin จะเพิ่มระดับของ AUC และ Cmax ของ asciminib ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

แต่ itraconazole ไม่มีผลต่อระดับของ AUC และ Cmax ของ asciminib ยกเว้น itraconazole ในรูปแบบยาน้ำรับประทานที่มีส่วนประกอบของ hydroxypropyl- β -cyclodextrin พบว่าสารนี้เป็น strong CYP3A4 inducer ดังนั้นเมื่อให้ร่วมกับ asciminib สารนี้จะมีผลทำให้ระดับของ AUC และ Cmax ของ asciminib ลดลงซึ่งอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาได้ ดังนั้นให้หลีกเลี่ยงการให้ร่วมกับ asciminib

ผลของ asciminib ต่อระดับของยาอื่นในเลือด

Asciminib เป็น CYP3A4 inhibitor, CYP2C9 inhibitor และ P-gp inhibitor ดังนั้นการให้ร่วมกับยาอื่นจะทำให้ AUC และ Cmax ของยาอื่นที่เป็น substrate ของ CYP3A4 (เช่น midazolam), CYP2C9 (เช่น warfarin) และ P-gp เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอื่นได้

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาในเฟส 1

มีการศึกษาที่ปรับเพิ่มขนาดยา (dose escalation study) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย CP CML จำนวน 141 รายและผู้ป่วย AP CML จำนวน 9 ราย ที่ดื้อต่อยาหรือเกิดผลข้างเคียงที่ไม่สามารถให้ยาต่อได้จากการใช้ยาในกลุ่ม

TKI อย่างน้อย 2 ชนิด รวมทั้งผู้ป่วยที่พบ T315I mutation ซึ่งได้รับยาในกลุ่ม TKI อย่างน้อย 1 ชนิด⁹ แล้วไม่มีการรักษาอื่นที่มีประสิทธิผล ส่วนอีกกลุ่มคือผู้ป่วย CP/AP CML ที่กลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา และเริ่ม combination therapy ด้วยยา asciminib และ imatinib, nilotinib, dasatinib หรือ ponatinib และผู้ป่วย BP CML ที่กลับมาเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือผู้ป่วยที่พบโครโมโซม Ph+ แบบเฉียบพลันและรุนแรง

การหาขนาดยาที่เหมาะสมและประสิทธิภาพของยา

การศึกษาให้ asciminib วันละ 2 ครั้ง ที่ขนาดยา 7 ระดับ (10, 20, 40, 80, 150, 160 และ 200 mg) และขนาดที่ให้วันละ 1 ครั้ง ที่ขนาดยา 3 ระดับ (80, 120 และ 200 mg) พบว่า ขนาดยาที่สูงขึ้นจะมีความเกี่ยวข้องกับการจำกัดขนาดยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป (grade ≥ 3 dose limiting toxicities) ที่มากขึ้น และ AUC และ Cmax จะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาของ asciminib ที่ให้ จากการศึกษา preclinical xenograft model แสดงให้เห็นว่าการให้ยาที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง หรือ 80 mg วันละ 1 ครั้ง นั้นมีค่าเกิน IC_{90} จากผลการศึกษานี้จึงนำไปสู่การคาดการณ์ทางเภสัชวิทยาว่าการให้ยาที่ขนาด 40 mg วันละ 2 ครั้ง จะรักษา IC_{90} ได้ในผู้ป่วยที่ไม่พบ T315I mutation

การตอบสนองทางระบบเลือดที่สมบูรณ์ (complete hematologic response) พบในผู้ป่วย CP CML ร้อยละ 92 ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีผลเลือดแสดงว่าการกลับมาเป็นซ้ำ และผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบ T315I mutation โดยพบผู้ป่วยที่มี complete cytogenetic response (CCyR) ร้อยละ 54 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา โดยมี CCyR ที่ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 24 สัปดาห์ และผู้ป่วยที่มี MMR และ BCR-ABL1 น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.1 ในเดือนที่ 6 และ 12 ร้อยละ 37 และ 48 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่มีค่า BCR-ABL1 ต่ำกว่าในการศึกษามีโอกาสที่มี MMR มากกว่าในผู้ป่วยที่ดื้อยาหรือมีอาการข้างเคียงที่ไม่สามารถใช้ ponatinib ต่อได้ พบว่า มี MMR ที่ 12 เดือนร้อยละ 57

(8 ใน 14 รายที่ไม่เคยได้รับ ponatinib มาก่อน) รวมทั้งพบผู้ป่วยหยุดยา asciminib จำนวน 17 ราย จากทั้งหมด 141 ราย เนื่องจากอาการของโรครุนแรงขึ้น แต่มีผู้ป่วยเพียง 4 รายที่มีการบันทึกว่า มีการตอบสนองเริ่มต้นต่อ asciminib (มีการลดลงของ BCR-ABL1 transcripts น้อยกว่า 1-log) และได้ถอนตัวออกจากการศึกษา โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตรวจพบ baseline kinase domain mutations และมีผู้ป่วย 6 ราย พบ T315I mutation และอีก 2 ราย พบ kinase domain mutations อื่น ๆ¹⁰

การศึกษาในเฟส 3

การศึกษา ASCEMBL ทำการเปรียบเทียบ asciminib กับ bosutinib¹¹ ในผู้ป่วย CP CML ที่ได้รับยา กลุ่ม TKI รุ่นเก่าตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป และรักษาล้มเหลวหรือไม่สามารถทนต่อยาได้ โดยมีระดับ BCR-ABL1 transcripts มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1 ในช่วงเวลาที่คัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาซึ่งภายหลังปรับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยใหม่ โดยในการศึกษาจะรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยาและมี BCR-ABL1 transcripts มากกว่าร้อยละ 0.1 ด้วยการพบ T315I หรือ V299L mutation ในผู้ป่วย อาจไม่เหมาะสมในการศึกษานี้เนื่องจาก bosutinib ไม่ใช่ทางเลือกที่มีประสิทธิภาพเพียงพอสำหรับผู้ป่วย ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มรับยาในอัตราส่วน 2 : 1 สำหรับการให้ asciminib 40 mg วันละ 2 ครั้ง (n = 157) หรือ bosutinib 500 mg วันละ 1 ครั้ง (n = 76) โดยพิจารณาจากการตอบสนองระดับเซลล์ที่ค่าพื้นฐาน การประเมินการกลายพันธุ์ที่ค่าพื้นฐานในผู้ป่วย 30 รายที่พบ kinase domain mutations ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 4 รายที่มี T315I mutation และผู้ป่วย 1 รายที่มี V299L mutation โดยจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทำให้ผู้ป่วย 5 รายหยุดเข้าร่วมการศึกษารั้งนี้ ในการศึกษาพบว่า อัตราประสบความสำเร็จของ MMR ที่ 24 สัปดาห์ของการรักษาของ asciminib และ bosutinib ได้แก่ ร้อยละ 25.5 และ 13.2 ตามลำดับ¹¹ ซึ่งอัตรานี้จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 29.3 และ 13.2 ในการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ของกลุ่มที่ได้รับ asciminib และ bosutinib ตามลำดับ¹² นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ในการตอบสนองระดับเซลล์ที่สมบูรณ์

(CCyR) พบว่า ที่ 48 สัปดาห์ อัตรา CCyR (เทียบเท่ากับ BCR-ABL1 transcripts น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 1) ของ asciminib (ร้อยละ 50.8) จะมากกว่า bosutinib (ร้อยละ 33.7)¹¹ อัตราการตอบสนองระดับโมเลกุล MR4 (BCR-ABL1 น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.01) ที่ 48 สัปดาห์ของ asciminib (ร้อยละ 14) จะมากกว่า bosutinib (ร้อยละ 6.6) พบผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการรักษาที่ระยะเวลา 48 สัปดาห์ตามนิยามของ ELN ในผู้ป่วยที่ได้รับ asciminib (ร้อยละ 48.4) น้อยกว่า bosutinib (ร้อยละ 80.3) และพบว่า ผู้ป่วยมีความทนต่อ asciminib ได้ดีกว่า และมีระดับความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าหรือเท่ากับ 3 น้อยกว่า bosutinib (ร้อยละ 54.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 67.1) รวมทั้งมีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดความเป็นพิษจาก asciminib (ร้อยละ 7.1) น้อยกว่า bosutinib (ร้อยละ 25)¹¹

การศึกษาความเป็นพิษของ asciminib

จากการศึกษาย้อนหลังแบบ multicenter ของ Pérez-Lamas และคณะ¹³ พบว่า ในผู้ป่วย CML จำนวน 77 ราย ที่ล้มเหลวจากการใช้ยาในกลุ่ม TKI รุ่นที่ 2 แล้วได้รับ asciminib พบว่า ค่าเฉลี่ยในการตรวจติดตามผล คือ 13.7 เดือน มีผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ 28.5) หยุดการรักษา โดยผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 32) ไม่สามารถทนต่อยาได้ และผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 45) เกิดการดื้อยา ผู้ป่วยร้อยละ 55 มีรายงานว่าพบอาการไม่พึงประสงค์จาก asciminib และร้อยละ 18 อยู่ในระดับ 3-4 อาการที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย (ร้อยละ 18) thrombocytopenia (ร้อยละ 17) โลหิตจาง (ร้อยละ 12) และปวดข้อ (ร้อยละ 12) แต่ไม่พบอาการที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดหัวใจหรือการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน (จากผู้ป่วยทั้งหมด 77 ราย) นอกจากนั้นพบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องปรับขนาดยาหยุดยาชั่วคราว และหยุดใช้ยา คิดเป็นร้อยละ 26, 25 และ 9 ตามลำดับ¹² เมื่อพิจารณาความเป็นพิษของ asciminib พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาในกลุ่ม TKI ในเรื่อง โลหิตจาง อาการที่เกี่ยวข้องกับหัวใจและหลอดเลือด ภาวะน้ำท่วมปอด ท้องเสียและอาการบวม สำหรับความเสี่ยงในการเกิด cross-toxicity พบว่า thrombocytopenia, neu-

tropenia โลหิตจาง อ่อนเพลีย คลื่นไส้ และดื่บอ่อนแอ-
เสบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี p -value เท่ากับการ
ให้ asciminib ร่วมกับยาตัวอื่น (combination therapy)

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ asciminib คือ
การยับยั้งการทำงานของโปรตีน BCR-ABL1 โดยสามารถ
ให้ร่วมกับยากกลุ่ม TKI รุ่นเดิมได้ ซึ่งจากการประเมินการ
ใช้ยาในการศึกษาเฟส 1 เพื่อพิจารณาให้ asciminib คู่
กับยากกลุ่ม TKI อาจช่วยเพิ่มการตอบสนองระดับโมเลกุล
ได้ จากข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า
asciminib ช่วยเพิ่มการยับยั้ง BCR-ABL1 เมื่อให้ร่วมกับ
imatinib, nilotinib หรือ dasatinib¹⁴ ในการศึกษาไม่
พบ myristoyl-site mutation หรือ kinase domain
mutation ในหลอดทดลองเมื่อให้ asciminib ร่วมกับ
nilotinib และอีกการศึกษาพบว่า การให้ asciminib ร่วม
กับ ponatinib ในหลอดทดลองที่เป็น murine models¹⁵
สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์เม็ดเลือด
ขาวที่มี T315I mutation ซึ่งมีการกลายพันธุ์มากกว่า
หรือเท่ากับ 2 ตำแหน่ง

ข้อบ่งใช้ผู้ป่วยผู้ใหญ่⁸

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase ซึ่งก่อน
หน้านี้นี้ได้รับยากกลุ่ม TKI มาอย่างน้อย 2 ชนิด

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase และพบ
T315I mutation

ขนาดยา⁸

ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase ซึ่ง
ก่อนหน้านี้นี้ได้รับยากกลุ่ม TKI มาอย่างน้อย 2 ชนิด

ขนาดที่แนะนำคือ 80 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง
ในเวลาเดียวกันของทุกวัน หรือ 40 mg รับประทานวัน-
ละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง แนะนำให้รับประทานยา
แยกกับอาหาร โดยรับประทานยาก่อนรับประทานอาหาร
2 ชั่วโมง หรือ หลังอาหาร 1 ชั่วโมง

กรณีลดขนาดยาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จาก
ยา ขนาดที่แนะนำครั้งแรกคือ 40 mg รับประทานวันละ

1 ครั้ง หรือ 20 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง แล้วใช้
จนกว่าผู้ป่วยจะไม่สามารถทนต่อยาได้จึงหยุดยา

**ผู้ป่วยที่มี Ph+ CML ใน chronic phase และ
พบ T315I mutation**

ขนาดที่แนะนำคือ 200 mg รับประทานวันละ 2
ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง แนะนำให้รับประทานยาแยก
กับอาหารโดยรับประทานยาก่อนรับประทานอาหาร 2
ชั่วโมง หรือ หลังอาหาร 1 ชั่วโมง

กรณีลดขนาดยาเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จาก
ยา ขนาดที่แนะนำครั้งแรกคือ 160 mg รับประทานวัน-
ละ 2 ครั้ง แล้วใช้จนกว่าผู้ป่วยจะไม่สามารถทนต่อยาได้
จึงหยุดยา

คำเตือนและข้อแนะนำในการใช้ยา⁸

1. การกดไขกระดูก อาจพบ thrombocytope-
nia และ neutropenia อย่างรุนแรงได้
2. ความเป็นพิษต่อดื่บอ่อน
3. ความดันโลหิตสูง
4. ภาวะภูมิไวเกิน
5. ความเป็นพิษต่อหัวใจ
6. ความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ ยาทำให้เกิด
อันตรายต่อทารกในครรภ์ ดังนั้นควรแนะนำให้คุมกำเนิด

อาการไม่พึงประสงค์⁸

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยมากกว่าหรือเท่า-
กับร้อยละ 20 ได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน
การปวดเมื่อยกระดูกและกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย
ผื่นขึ้น และท้องเสีย

ส่วนค่าความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อย
มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ได้แก่ จำนวน platelet,
neutrophils และ lymphocyte ลดลง hemoglobin
ลดลง triglyceride เพิ่มขึ้น creatine kinase เพิ่มขึ้น
ALT เพิ่มขึ้น และ uric acid เพิ่มขึ้น

ข้อห้ามใช้ยา⁸

ไม่มี

การติดตามการใช้ยา⁸

1. การตรวจติดตาม CBC อย่างสม่ำเสมอ
2. การตรวจติดตามค่า lipase และ amylase และควรประเมินตับอ่อนอักเสบเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของ lipase ร่วมกับอาการเกี่ยวกับทางเดินอาหาร
3. การตรวจติดตามความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอ
4. การตรวจติดตามสัญญาณและอาการเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดหัวใจ

สรุป

Asciminib ออกฤทธิ์จับกับ ABL myristoyl pocket อย่างเฉพาะเจาะจง ซึ่งแตกต่างกับยาในกลุ่ม TKI ที่ออกฤทธิ์จับที่ ATP binding-site ของ BCR-ABL จึงทำให้ asciminib มีประสิทธิภาพโดยรวมดีกว่า สามารถใช้

รักษาผู้ป่วย CML ที่เกิดการดื้อยาในกลุ่ม TKI และผู้ป่วยที่พบ T315I mutation ได้ รวมทั้งมีข้อได้เปรียบทั้งประสิทธิผลที่น้อยกว่าด้วย asciminib สามารถใช้ได้ทั้ง monotherapy และ combination therapy อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยและควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดคือภาวะการกดไขกระดูก ความเป็นพิษต่อด้านอ่อน และความดันโลหิตสูง นอกจากนั้นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงอีกเรื่องคือ อันตรกิริยาระหว่าง asciminib กับยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้อยู่ เนื่องจากยาเปลี่ยนสภาพที่ตับและมีอันตรกิริยากับยาหลายตัว สำหรับประเทศไทยยาดังนี้ยังไม่ได้มีการขึ้นทะเบียนโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้น asciminib จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา CML ในอนาคตเมื่อยาได้รับการรับรองให้นำมาใช้ในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. แสงสุริย์ จูฑา, อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์, ชีรยา พัววิไล, ต้นตัญญี นำบุญจพล, วีระศักดิ์ นาวารวงศ์, อานูภาพ เลชะกุล, และคณะ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดมัยอีลอยด์ พ.ศ. 2554 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2554 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก http://www.tsh.or.th/files_news/newsFile_20110509164226.pdf
2. เอกรัฐ รัฐฤทธิ์ธารัง. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย; 2562 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก: <http://www.tsh.or.th/Knowledge/Details/67>
3. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv41-51. doi: 10.1093/annonc/mdx219.
5. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatta R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(10):1385-415. doi: 10.6004/jnccn.2020.0047.
6. Choi EJ. Asciminib: the first-in-class allosteric inhibitor of BCR::ABL1 kinase. *Blood Res*. 2023;58(S1):S29-36. doi: 10.5045/br.2023.2023017.
7. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานสนับสนุนคุณภาพและมาตรฐานหน่วยบริการ. คู่มือแนวทางการรักษาโรคมะเร็งโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่พ.ศ.2561เพื่อขอรับค่าบริการสาธารณสุขในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2561 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.ย. 2566]. สืบค้นจาก https://www.nhso.go.th/storage/files/shares/PDF/Protocol_UC02.pdf
8. Novartis Pharmaceuticals Corporation. SCEMBLIX® (asciminib) tablets, for oral use [Internet]. East Hanover (New Jersey): Novartis Pharmaceuticals Cor-

- poration; 2021 [cited 2023 Sep 1]. Available from: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/scemblx.pdf
9. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Rea D, DeAngelo DJ, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-26. doi: 10.1056/NEJMoa1902328.
 10. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
 11. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031-41. doi: 10.1182/blood.2020009984.
 12. Mauro MJ, Minami Y, Rea D, Hochhaus A, Lomaia E, Voloshin S, et al. Efficacy and safety results from assembl, a multicenter, open-label, phase 3 study of asciminib, a first-in-class STAMP inhibitor, vs bosutinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after ≥ 2 prior tyrosine kinase inhibitors: update after 48 weeks. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):310. doi: 10.1182/blood-2021-152561.
 13. Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C, Xicoy B, Giraldo P, Pérez López R, et al. Toxicity of asciminib in real clinical practice: analysis of side effects and cross-toxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1045. doi: 10.3390/cancers15041045.
 14. Wylie AA, Schoepfer J, Jahnke W, Cowan-Jacob SW, Loo A, Furet P, et al. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. *Nature*. 2017;543(7647):733-7. doi: 10.1038/nature21702.
 15. Eide CA, Zabriskie MS, Savage Stevens SL, Antelope O, Vellore NA, Than H, et al. Combining the allosteric inhibitor asciminib with ponatinib suppresses emergence of and restores efficacy against highly resistant BCR-ABL1 mutants. *Cancer Cell*. 2019;36(4):431-43: e5. doi: 10.1016/j.ccell.2019.08.004.

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 ซึ่งข้อมูล
ดังกล่าวนี้จะถูกส่งเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลของสภาเภสัชกรรม ท่านสามารถตรวจสอบคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
ได้ทันที หากตอบคำถามได้ไม่ครบตามเกณฑ์ ท่านสามารถเข้ามาทำแบบทดสอบของบทความนี้ได้อีกจนกว่าจะผ่าน
เกณฑ์