

การศึกษาย้อนหลังของผลการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ ด้วยยาิริทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง

ชวภา ปิยะบุญญานนท์¹ พิมพ์ใจ นิการักษ์² และ นรมน อีระอัมพรพันธุ์²

¹กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า นนทบุรี 11000

²คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10400

บทคัดย่อ การรักษาหลักของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ คือให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี CD20 ชื่อยาิริทูซิแมบ (Rituximab) ซึ่งยาต้นแบบมีราคาสูง จึงพัฒนายาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีผลการรักษาไม่ต่างจากยาต้นแบบ ทำให้ผู้วิจัยสนใจศึกษาอัตราการตอบสนอง (response rate) อัตราการอยู่รอด (survival rate) และผลข้างเคียง (side effect) ของยาิริทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar rituximab) ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ในประเทศไทย การศึกษาเป็นเชิงพรรณนาจากผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ จำนวน 84 คน ค่ามัธยฐานอายุเท่ากับ 65 ปี (25-88 ปี) ให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาิริทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 ในโรงพยาบาลรามาธิบดีและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ผลขึ้นเนื้อเป็นชนิด double expressor ร้อยละ 59.5 มีผู้ป่วยก่อนมะเร็งขนาดใหญ่ร้อยละ 63 มีผู้ป่วยระดับแลคเตทไฮโดรจีเนส (lactate dehydrogenase; LDH) สูงกว่าปกติร้อยละ 69 หลังการรักษา 5 ปี พบว่าผลตอบสนองโรคสงบร้อยละ 84.5 ตอบสนองบางส่วนร้อยละ 3.6 และไม่ตอบสนองร้อยละ 11.9 ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 50 เดือน ระยะเวลาปลอดโรคเฉลี่ย 53 เดือน พิจารณาตามคะแนน IPI ตั้งแต่ 0-4 พบระยะเวลารอดชีวิต 45, 56, 48, 47 และ 29 เดือน ตามลำดับ (p -value < 0.001) ผลข้างเคียงพบแบบไม่รุนแรงร้อยละ 9.5 และไม่พบผลข้างเคียงร้อยละ 90.5 จากการศึกษาพบว่าการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ด้วยยาิริทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงร่วมกับยาเคมีบำบัดมาตรฐานให้ผลการรักษาที่ดีและมีผลข้างเคียงน้อย

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์, ยาิริทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง, ประสิทธิภาพ

Corresponding author E-mail: joe_chavada@hotmail.com

Received: 18 August 2023

Revised: 17 October 2023

Accepted: 31 October 2023

บทนำ

ยา rituximab (Rituximab) เป็นยาแอนติบอดี (therapeutic antibodies) ชนิด IgG ที่ออกฤทธิ์จับกับแอนติเจน (antigen) CD20 บนผิวเม็ดเลือดขาวชนิดบีเซลล์ (B-lymphocyte)⁽¹⁻⁴⁾ ได้รับการอนุมัติให้ใช้ทางการแพทย์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1997 สำหรับการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์โดยให้ผลการรักษาและอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่เหนือกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว^(5,6) จากผลศึกษาการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดใหญ่ (diffuse large B-cell lymphoma) ด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน (standard CHOP chemotherapy) ซึ่งประกอบด้วยยา Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine และ Prednisolone เทียบกับการให้ยา rituximab ร่วมกับยาเคมีบำบัด R-CHOP (Rituximab with CHOP chemotherapy) พบผลตอบสนองอัตราการรอดชีวิตที่ 6 ปี เท่ากับร้อยละ 80 และร้อยละ 90 ตามลำดับ อัตราปลอดโรคที่ 6 ปี เท่ากับร้อยละ 56 และร้อยละ 74 ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยตอบสนองโรคสงบ (complete remission; CR) ร้อยละ 68 และร้อยละ 86 ตามลำดับ⁽⁵⁾ ในผู้ป่วยสูงอายุ 60-80 ปี ที่ได้ CHOP เปรียบเทียบกับ R-CHOP พบว่าผู้ป่วยตอบสนองโรคสงบ ร้อยละ 63 และร้อยละ 76 ตามลำดับ⁽⁷⁾

MabThera™ (Roche, USA) เป็นยา rituximab ต้นแบบที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย มีราคาสูง ทำให้ผู้ป่วยในประเทศกำลังพัฒนาบางรายที่มีข้อจำกัดไม่สามารถเข้าถึงได้⁽⁸⁾ บริษัทหลายแห่งได้พัฒนายา rituximab ชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar rituximab)⁽⁹⁻¹³⁾ เช่น Reditux™ (Dr. Reddy's Laboratories, India), Truxima™ (Celltrion, South Korea), Rixathon™ (Sandoz, a Novartis division, Germany) เป็นยาทางเลือกที่ช่วยลดต้นทุนค่ายา rituximab และทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้มากขึ้น ยา rituximab ชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงได้รับอนุมัติใช้ในอเมริกาและยุโรปในปี ค.ศ. 2017 มีการศึกษาที่เป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ของยา rituximab ชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงเพื่อยืนยันความคล้ายคลึงกับยาต้นแบบทั้งจากการวิเคราะห์คุณภาพ การศึกษาในสัตว์ทดลอง การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์/เภสัช

พลศาสตร์ การศึกษาการกระตุ้นปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และการศึกษาทางคลินิก⁽¹⁴⁾

การศึกษาการใช้ยา rituximab ชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศเนเธอร์แลนด์ พบว่าอัตราการรอดชีวิต 3 ปี อยู่ที่ร้อยละ 73 เท่ากับยา rituximab ต้นแบบที่มีอัตราการรอดชีวิต 3 ปี อยู่ที่ร้อยละ 73 เช่นกัน⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา rituximab ชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงในประเทศไทยน้อย จึงเป็นที่มาของการศึกษาย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียน เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ อัตราการตอบสนอง อัตราโรคสงบ ระยะเวลาการรอดชีวิต ระยะเวลาปลอดโรคกลับเป็นซ้ำ และผลข้างเคียงจากยา rituximab ชนิดคล้ายคลึงในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ในโรงพยาบาลรามาริบัติและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า จำนวน 84 ราย

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย

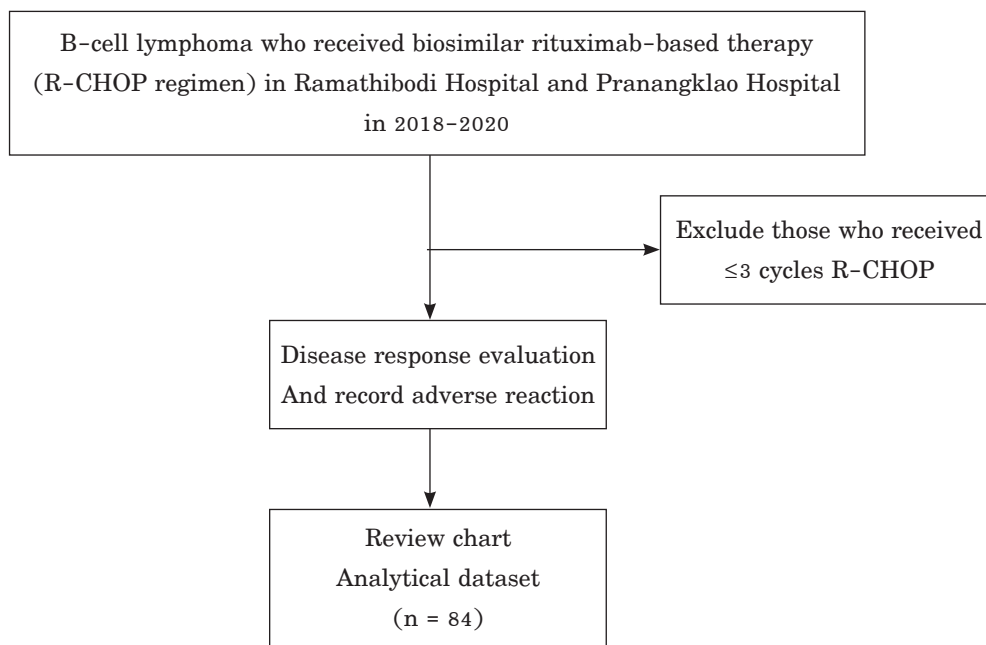
เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนโดยเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ (B-cell lymphoma) ในโรงพยาบาลรามาริบัติและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า โดยศึกษาข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 84 ราย จากโรงพยาบาลรามาริบัติ จำนวน 64 ราย และจากโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า จำนวน 20 ราย ซึ่งผู้ป่วยโรคหลักที่เข้าร่วมในการศึกษานี้คือ ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดใหญ่ จำนวน 80 ราย รวมทั้งกลุ่มโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ขนาดใหญ่ (large B-cell lymphoma) ตำแหน่งอื่นได้แก่ ผู้ป่วย primary mediastinal B-cell lymphoma จำนวน 2 ราย ผู้ป่วย primary CNS B-cell lymphoma จำนวน 1 ราย และผู้ป่วย intravascular large B-cell lymphoma จำนวน 1 ราย โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาตรฐานสูตร R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) อย่างน้อย 3 รอบเคมีบำบัดขึ้นไป

เกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป

ที่ได้รับการรักษาด้วยยาไรตักซิมับชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง สูตร R-CHOP มากกว่า 3 รอบเคมีบำบัด ในโรงพยาบาล รามาธิบดีและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาไรตักซิมับชนิดชีววัตถุ คล้ายคลึง สูตร R-CHOP น้อยกว่า 3 รอบเคมีบำบัด

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้วิธีอ้างอิงจากการ ศึกษาท่อน้ำ ซึ่งใช้ขนาดตัวอย่าง จำนวน 84 คน เก็บ ข้อมูลแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูล ประวัติผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียน ค้นประวัติสำคัญ เช่น การวินิจฉัยโรค ผลชิ้นเนื้อ สูตรยาที่ได้รับ ผลข้างเคียง ผลการตอบสนอง โดยบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล ผู้ป่วย ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 การดำเนินงานวิจัย (Protocol flow chart)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลผู้ป่วยด้านอายุ เพศ ระยะโรค (Ann arbor stage) จำนวนตำแหน่งโรคนอกต่อมน้ำเหลือง ผลเลือด ระดับ lactate dehydrogenase (LDH) สมรรถภาพ ผู้ป่วย ECOG performance score (eastern cooperative oncology group) คะแนนพยากรณ์โรค IPI score (international prognosis index) จำนวนรอบยา เคมีบำบัด ระดับการตอบสนองต่อการรักษา และการเกิด โรคกลับ ได้ถูกบันทึกไว้และวิเคราะห์ด้วยสถิติโดยใช้ โปรแกรม STATA เวอร์ชัน 16.1 (StataCorp, College Station, TX) ใช้ pearson chi-square (χ^2) test เพื่อเปรียบเทียบกลุ่มอายุและใช้วิธี Kaplan-Meier เพื่อประเมินผลการรักษา ระยะเวลารอดชีวิต overall

survival (OS) และใช้สถิติ log-rank test เพื่อ ประเมินความแตกต่างของอัตราการตอบสนองต่อการ รักษาของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ใช้ผลจากการวิเคราะห์ด้วย cox regression เพื่อคำนวณค่าความเสี่ยง hazard ratio โดยช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% confidence intervals (CIs) โดยแต่ละตัวแปรในการศึกษานี้ใช้ค่าความเชื่อมั่น p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการ พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาล พระนั่งเกล้า อนุมัติเมื่อวันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ตามเอกสารหมายเลข EC11/2564 และโรงพยาบาล

รามาริบดี อนุมัติเมื่อวันที่ 4 มิถุนายน พ.ศ. 2564
ตามเอกสารหมายเลข COA. MURA2021/504

ผล

จากข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์
ในโรงพยาบาลรามาริบดีและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด R-CHOP อย่างน้อย
3 รอบเคมีบำบัดขึ้นไป ในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม
พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ทั้งหมด
จำนวน 84 ราย ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและข้อมูลเกี่ยวกับโรค
ดังแสดงในตารางที่ 1 และข้อมูลผลการรักษา ดังแสดง
ในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ที่ได้รับการรักษาด้วย
ยาิริทุชีแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง

Characteristic	Rituximab biosimilar (N = 84)	
	Number	%
Disease subtype		
Diffuse large B-cell lymphoma	80	95.2
Primary mediastinal B-cell lymphoma	2	2.4
Primary CNS B-cell lymphoma	1	1.2
Intravascular B-cell lymphoma	1	1.2
Sex		
Female	44	52.4
Male	40	47.6
Age, year [median (range)]	65 (25–88)	
Age, year		
≤ 60	27	32.1
> 60	57	67.9
Ann Arbor stage		
I	6	7.1
II	30	35.7
III	11	13.1
IV	37	44
Lactate dehydrogenase (LDH)		
Normal	26	31
Elevated	58	69

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลเกี่ยวกับโรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา ไรทุซิมับชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง (ต่อ)

Characteristic	Rituximab biosimilar (N = 84)	
	Number	%
ECOG performance status		
0	43	51.2
1	29	34.5
2	11	13.1
3	1	1.2
Bulky		
Bulky	53	63.1
Non-Bulky	31	36.9
Pathology		
GCB	23	27.4
Non-GCB	57	67.9
NA	4	4.7
Double expressor lymphoma; DEL		
DEL	50	59.5
Non DEL	34	40.5
International prognostic index; IPI score		
0	5	6
1	21	25
2	22	26.2
3	19	22.6
4	16	19
5	1	1.2

ตารางที่ 2 ข้อมูลผลการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ด้วยยา ไรทุซิมับชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง

Characteristic	Rituximab biosimilar (N = 84)	
	Number	%
Median OS (month)	50	(0-71)
Response		
Complete remission; CR	71	84.5
Partial response; PR	3	3.6
Progressive disease; PD	10	11.9
Stable disease	0	0

ตารางที่ 2 ข้อมูลผลการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ด้วยยาไรทุซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง (ต่อ)

Characteristic	Rituximab biosimilar (N = 84)	
	Number	%
Relapse		
Relapse in 2 year	18	21.4
No relapse	53	63.1
NA/Missing data	13	15.5
Adverse reaction		
Mild infusion-related reaction	8	9.5
No adverse reaction	76	90.5

อัตราการตอบสนองต่อการรักษา

ผลการรักษาได้โรคสงบ จำนวน 71 ราย คิดเป็นร้อยละ 84.5 โรคตอบสนองบางส่วน (partial remission; PR) จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.6 และโรคไม่ตอบสนองหรือเป็นมากขึ้น (progressive disease; PD) จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.9 ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อการรักษาที่ใกล้เคียงกับยาไรทุซิแมบต้นแบบ⁽⁵⁾

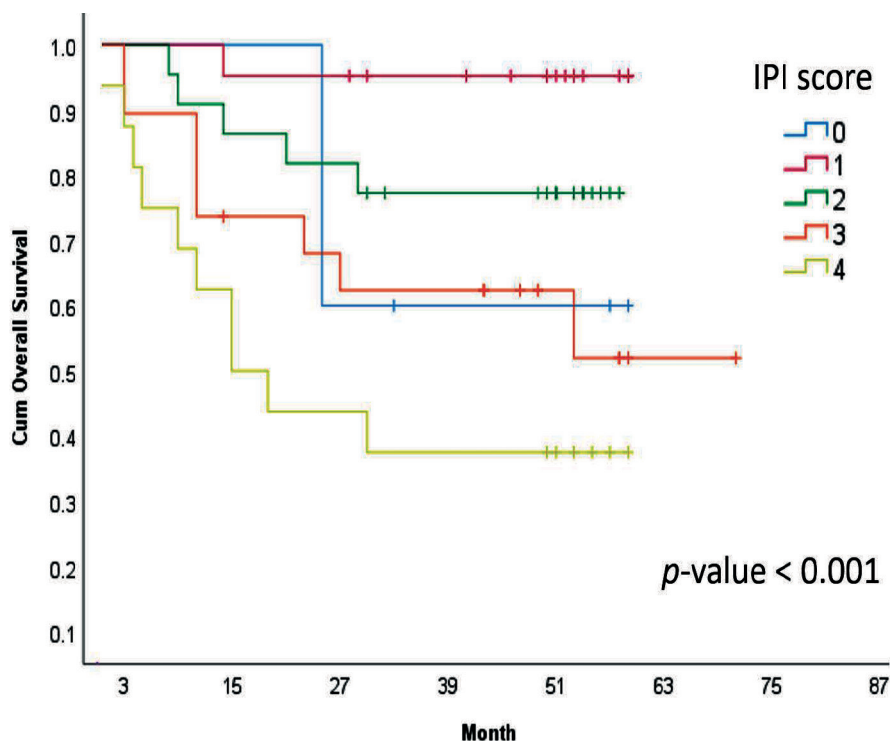
ระยะเวลารอดชีวิต

ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ในโรงพยาบาลรามธิบดีและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด R-CHOP คือ 52.7 เดือน

เมื่อพิจารณาแยกตามคะแนน IPI score ตั้งแต่ 0-4 พบว่ามีระยะเวลารอดชีวิตที่ 45, 56, 48, 47 และ 29 เดือน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3 และมีค่า p -value < 0.001 ดังแสดงในภาพที่ 2

ตารางที่ 3 ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์แยกตาม IPI score

IPI	Estimate	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound
0	45.400	7.449	30.800	60.000
1	56.857	2.091	52.758	60.956
2	48.500	3.820	41.013	55.987
3	47.283	6.520	34.504	60.063
4	29.063	6.039	17.227	40.898
Overall	52.653	2.969	46.833	58.473



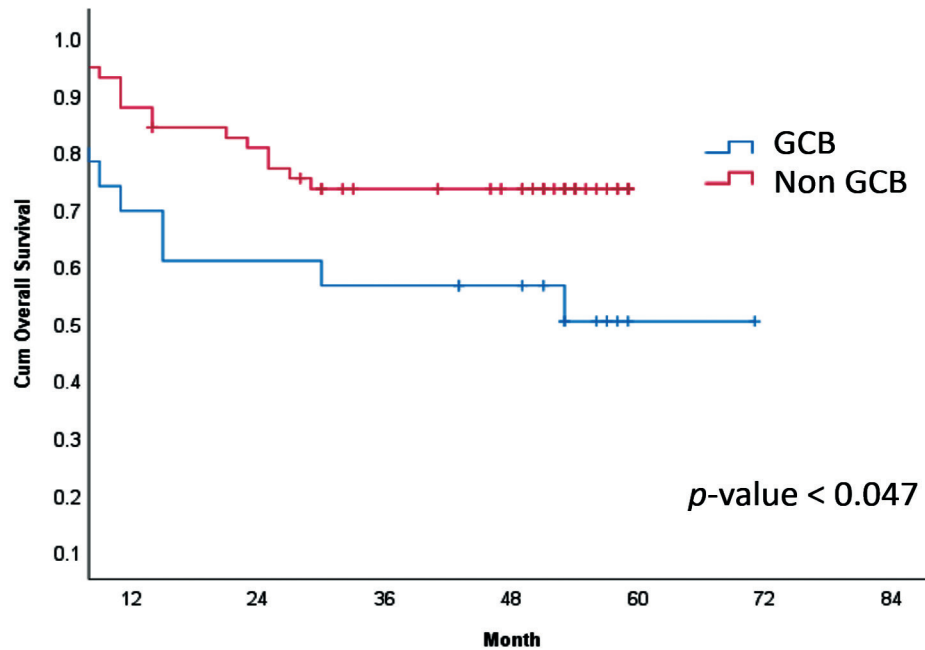
ภาพที่ 2 ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์แยกตาม IPI score

เมื่อพิจารณาแยกตามชนิดเซลล์ germinal center B-cell lymphoma (GCB subtype) และเซลล์ชนิดที่ไม่ใช่ germinal center B-cell (non-GCB subtype)

พบว่าระยะเวลารอดชีวิตแตกต่างกันที่ 43 และ 47 เดือนตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4 และมีค่า $p\text{-value} < 0.047$ ดังแสดงในภาพที่ 3

ตารางที่ 4 ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์แยกตามชนิดเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง GCB และ non-GCB

Subtype	Estimate	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound
GCB	43.174	6.341	30.745	55.603
Non-GCB	47.420	2.627	42.271	52.568
Overall	52.385	3.063	46.381	58.389



ภาพที่ 3 ระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์แยกตามชนิดเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง GCB และ non-GCB

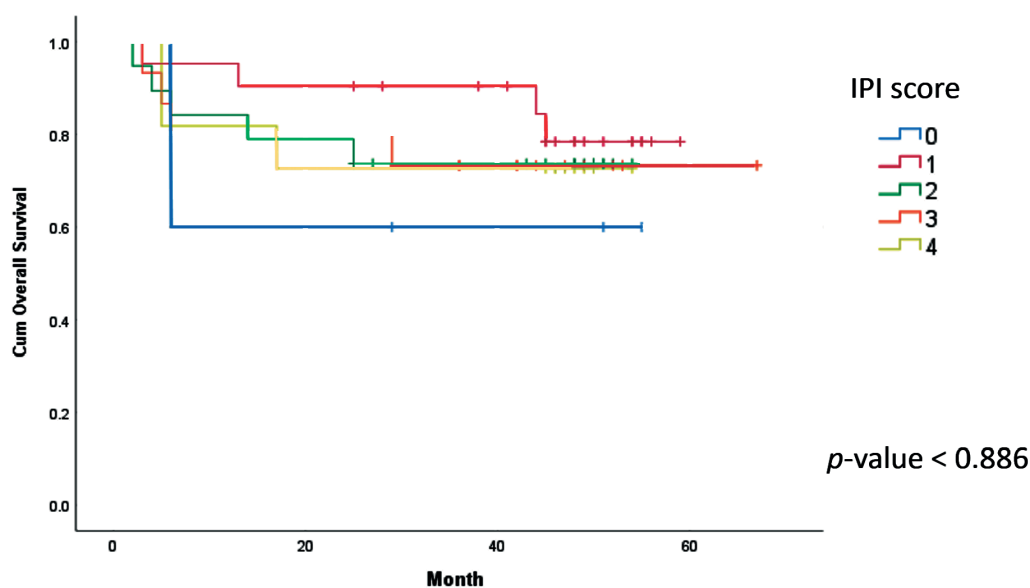
ระยะเวลาปลอดโรค

ระยะเวลาที่ผู้ป่วยปลอดโรคกลับเป็นซ้ำเฉลี่ยของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด R-CHOP คือ 53.1 เดือน

เมื่อพิจารณาแยกตามคะแนน IPI score ตั้งแต่ 0-4 พบว่ามีระยะเวลาที่โรคมะเร็งกลับมาเป็นซ้ำที่ 35, 52, 42, 52 และ 41 เดือน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5 และมีค่า p -value < 0.886 ดังแสดงในภาพที่ 4

ตารางที่ 5 ระยะเวลาปลอดโรคกลับของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์แยกตาม IPI score

IPI score	Estimate	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound
0	35.400	10.735	14.359	56.441
1	52.394	3.364	45.799	58.988
2	42.474	4.535	33.585	51.362
3	52.000	6.576	39.111	64.889
4	41.727	6.108	29.756	53.699
Overall	53.140	2.903	47.449	58.830



ภาพที่ 4 ระยะเวลาปลอดโรคกลับของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์แยกตาม IPI score

เมื่อพิจารณาแยกตามชนิดเซลล์ germinal center B-cell lymphoma (GCB subtype) และเซลล์ชนิดที่ไม่ใช่ germinal center B-cell (non-GCB subtype) พบว่ามีระยะเวลาโรคมาเป็นซ้ำเฉลี่ยแตกต่างกันที่ 51 และ 47 เดือน ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 6 และมีค่า p -value < 0.694 ดังแสดงในภาพที่ 5

อัตราการเกิดโรคกลับ

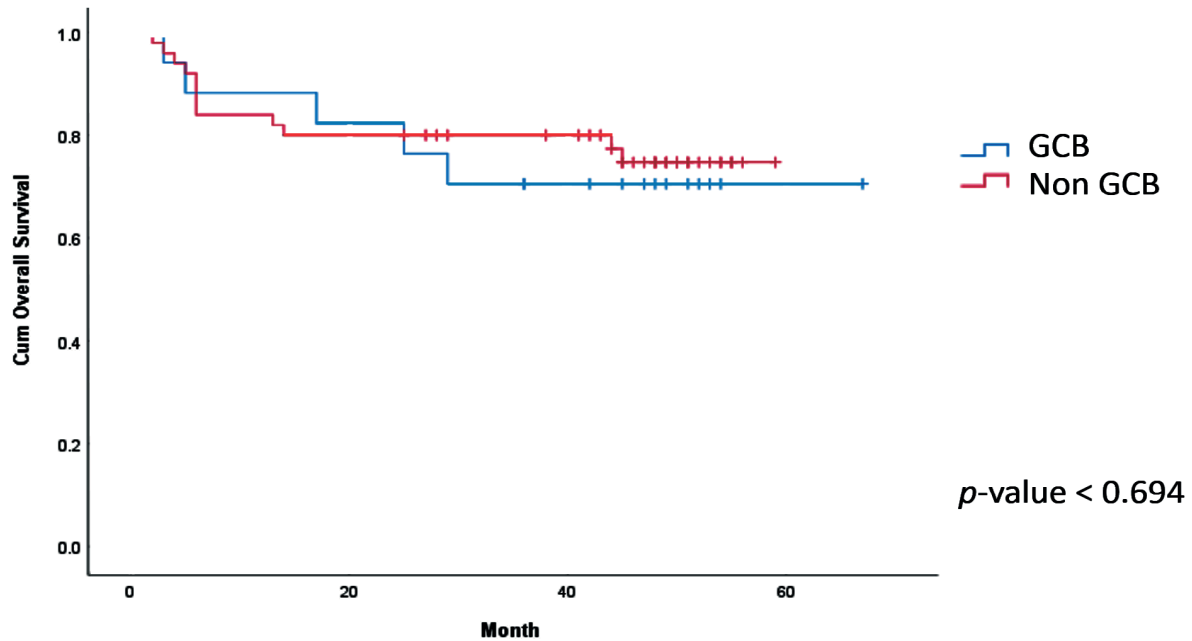
พบผู้ป่วยที่โรคกลับเป็นซ้ำภายใน 2 ปี จำนวน 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.4 และผู้ป่วยที่ยังไม่มีโรคกลับเป็นซ้ำใน 2 ปี จำนวน 53 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.1

อัตราการเกิดผลข้างเคียง

พบผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงขณะให้ยาทั้งหมดจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.5 โดยผลข้างเคียงเป็นอาการผื่นคันขณะให้ยา (infusion-related reaction, IRR) ที่สามารถให้ยาต่อได้ โดยเพิ่มระยะเวลาให้ยาลดอัตราเร็วในการให้ยา และเพิ่มยาลดอาการแพ้กลุ่มสเตียรอยด์และยาแอนติฮีสตามีน โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจนถึงขั้นต้องหยุดให้ยา

ตารางที่ 6 ระยะเวลาปลอดโรคกลับของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ แยกตามชนิดเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง GCB และ non-GCB

Subtype	Estimate	Standard error	95% CI lower bound	95% CI upper bound
GCB	51.941	5.821	40.532	63.351
Non-GCB	47.739	2.972	41.915	53.563
Overall	53.220	2.971	47.396	59.044



ภาพที่ 5 ระยะเวลาปลอดโรคกลับของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ แยกตามชนิดเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง GCB และ non-GCB

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับผล การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ ของผู้ป่วย ในโรงพยาบาลรามาริบัติและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า จำนวน 84 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP อย่างน้อย 3 รอบขึ้นไป เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงที่สำคัญของยาไรทีนิบิแมบชนิดชีววัตถุ คล้ายคลึง ซึ่งเป็นยาหลักในการรักษาโรคมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ทั่วโลกในปัจจุบัน เนื่องจาก ยาไรทีนิบิแมบต้นแบบเป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่มีราคาแพง เมื่อมีการพัฒนายาไรทีนิบิแมบชนิดชีววัตถุ คล้ายคลึงจึงเริ่มนำมาใช้รักษาผู้ป่วยอย่างแพร่หลาย มากขึ้น เพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาและเพิ่ม การเข้าถึงยาไรทีนิบิแมบมากขึ้น โดยประมาณค่าใช้จ่าย ในการรักษาผู้ป่วย 1 ราย ด้วยยาไรทีนิบิแมบชนิดชีววัตถุ คล้ายคลึงในประเทศไทย คิดเป็น 73,600 บาท เปรียบเทียบกับ 193,456 บาท เมื่อใช้ยาไรทีนิบิแมบต้นแบบ⁽¹⁶⁾

การศึกษาลักษณะการรักษาระยะยาว โดยศึกษาอัตราการตอบสนองต่อการรักษา ติดตามระยะเวลาที่ผู้ป่วย รอดชีวิตและระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่โดยปลอดโรคกลับ เป็นซ้ำ รวมถึงศึกษาผลข้างเคียงที่สำคัญของยาไรทีนิบิ

เนื่องจากประชากรในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า (20 ราย) มีสัดส่วนน้อยกว่าโรงพยาบาลรามาริบัติ (64 ราย) โดยมี baseline characteristic ใกล้เคียงกันมากและ เป็นโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดเซลล์แบบเดียวกัน ได้รับยาเดียวกันทั้งหมด จึงได้ทำการวิเคราะห์ผลรวมกัน

การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ ด้วย ยาไรทีนิบิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง พบว่าผลการรักษา โรคสงบ มีจำนวน 71 ราย คิดเป็นร้อยละ 84.5 ซึ่งจาก ผลการศึกษาในต่างประเทศพบว่าอัตราโรคสงบหลังได้ ยาไรทีนิบิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงอยู่ที่ร้อยละ 72 เทียบกับ ยาไรทีนิบิแมบต้นแบบที่ให้การตอบสนองโรคสงบ ร้อยละ 74⁽⁵⁾

ผู้ป่วยโรคตอบสนองบางส่วน จำนวน 3 ราย คิดเป็น ร้อยละ 3.6 และโรคไม่ตอบสนองหรือเป็นมากขึ้น จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.9 ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อการ รักษาที่ใกล้เคียงกับยาไรทีนิบิแมบต้นแบบ⁽⁵⁾

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ที่ได้ รับยาไรทีนิบิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง ประกอบในสูตรยา มาตรฐาน มีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 52.7 เดือน มีผู้ป่วย ที่โรคกลับเป็นซ้ำภายใน 2 ปี จำนวน 18 ราย คิดเป็น ร้อยละ 21.4 และผู้ป่วยที่ยังไม่มีโรคกลับเป็นซ้ำใน 2 ปี

จำนวน 53 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.1 จากการศึกษา พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ที่ได้รับยา ไรทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึงมีผลข้างเคียงทั้งหมด 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.5 โดยผลข้างเคียงเป็นอาการผื่นคัน ขณะให้ยาที่สามารถให้ยาต่อได้ โดยไม่มีผู้ป่วยรายใด เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจนถึงขั้นต้องหยุดให้ยา ซึ่งพบ อัตราการเกิดผลข้างเคียงน้อย เมื่อเทียบกับการศึกษา ก่อนหน้านี้ที่พบผลข้างเคียง infusion-related reaction ในการให้ยาไรทูซิแมบครั้งแรกได้ร้อยละ 15.9⁽¹⁷⁾

สรุป

การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ ด้วยยาไรทูซิแมบชนิดชีววัตถุคล้ายคลึง ประกอบในสูตรยาเคมีบำบัดมาตรฐาน ให้ผลการรักษาที่ดี มีผลข้างเคียงน้อย ให้ระยะเวลารอดชีวิตและระยะเวลาปลอดโรคกลับเป็นซ้ำที่ยาวนาน และช่วยลดต้นทุนค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดบีเซลล์ในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณาจารย์หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล และหน่วยเคมีบำบัด โรงพยาบาลพระนั่งเกล้าที่ให้การสนับสนุนการเก็บข้อมูลผู้ป่วยและให้คำแนะนำการวิเคราะห์ข้อมูล ตลอดจนเจ้าหน้าที่พยาบาลและเภสัชกรของโรงพยาบาลรามาธิบดีและโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าที่ช่วยอำนวยความสะดวกในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Boross P, Leusen JH. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res* 2012; 2(6): 676-90.
2. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol* 2010; 47(2): 115-23.
3. Feugier P. A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas.

Future Oncol 2015; 11(9): 1327-42.

4. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther* 2017; 34(10): 2232-73.
5. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2011; 12(11): 1013-22.
6. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105(4): 1417-23.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235-42.
8. Intragumtornchai T, Bunworasate U, Siritanaratkul N, Khuhapinant A, Nawarawong W, Norasetthada L, et al. Inferior progression-free survival for Thai patients with diffuse large B-cell lymphoma treated under Universal Coverage Scheme: the impact of rituximab inaccessibility. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 83-9.
9. Jurczak W, Długosz-Danecka M. Rituximab biosimilars in clinical practice. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(7): 1523-24.
10. Gota V, Karanam A, Rath S, Yadav A, Tembhare P, Subramanian P, et al. Population pharmacokinetics of Reditux™, a biosimilar Rituximab, in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78(2): 353-9.
11. Roy PS, John S, Karankal S, Kannan S, Pawaskar P, Gawande J, et al. Comparison of the

- efficacy and safety of Rituximab (Mabthera™) and its biosimilar (Reditux™) in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemo-immunotherapy: a retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013; 34(4): 292-8.
12. Kim WS, Coiffier B, Buske C, Ogura M, Kwak L, Jurczak W, et al. CT-P10 versus reference rituximab in combination with CVP in advanced-stage follicular lymphoma: Phase 3, double-blind, randomized trial. *Ann Oncol* 2017; 28: 94.
 13. Rioufol C, Salles G. Biosimilar monoclonal antibodies in lymphoma: a critical appraisal. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15(5): 569-78.
 14. สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย. คำแถลงฉันทามติการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงในการรักษาโรครูมาติกและออโตอิมมูน ฉบับที่ 4. กรุงเทพฯ: สมาคมรูมาตีสซึมแห่งประเทศไทย; 2566. หน้า 6-7.
 15. Brink M, Kahle XU, Vermaat JSP, Zijlstra JM, Chamuleau M, Kersten MJ, et al. Impact of rituximab biosimilars on overall survival in diffuse large B-cell lymphoma: a Dutch population-based study. *Blood Adv* 2021; 5(15): 2958-64.
 16. กลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่องกำหนดราคากลางยา พ.ศ. 2562. [ออนไลน์]. 2562; [สืบค้น 1 กรกฎาคม 2566]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้จาก: URL: https://ndi.fda.moph.go.th/drug_value/index.
 17. Ding J, Leng Z, Gu H, Jing X. A novel prednisone premedication protocol significantly decreases infusion-related reactions of rituximab in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett* 2023; 25: 258. (7 pages).

Biosimilars of Rituximab-based Therapy for Treatment of B-cell Lymphoma: A Retrospective Analysis

Chavada Piyabun-yanon¹, Pimjai Niparuck² and Noramon Teeraumpornpunt²

¹Medicine unit, Pranangklaao Hospital, Nonthaburi 11000, Thailand

²Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

ABSTRACT Rituximab is a monoclonal anti-CD20 antibody used with chemotherapy to treat B-cell lymphoma. Rituximab with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP) is a standard chemoimmunotherapy regimen for treating diffuse large B-cell lymphoma worldwide. As original rituximab is still expensive, so biosimilar of rituximab has been developed and used widely in many countries. Our objectives were to study the efficacy and safety of biosimilar rituximab for treatment of B-cell lymphoma in Thailand. Retrospective descriptive study was conducted in 84 patients with B-cell lymphoma. the patients received biosimilar rituximab plus CHOP chemotherapy in Ramathibodi and Pranangklaao hospitals from January 2018 to December 2020. A total of 84 patients with B-cell lymphoma were evaluated and their mean age was 65 years (range, 25–88 years). Of all the patients, 59.5% had double expressor lymphoma expression, 63% had bulky disease, and 69% had high serum lactate dehydrogenase (LDH); and after 5 years of follow-up, 84.5% were found to have complete remission, 3.6% had partial remission and 11.9% had progressive disease. The median survival time was 50 months and the median progression-free survival was 53 months. Based on each IPI score 0–4, the overall survival periods were 45, 56, 48, 47 and 29 months, respectively (p -value < 0.001). Regarding adverse events, 9.5% had only mild infusion-related reactions and 90.5% had no adverse drug reactions. Thus, biosimilar rituximab and standard chemotherapy together are quite efficacious for treating B-cell lymphoma, causing just minor side effects.

Keywords: B-cell lymphoma, Biosimilar rituximab, Efficacy