

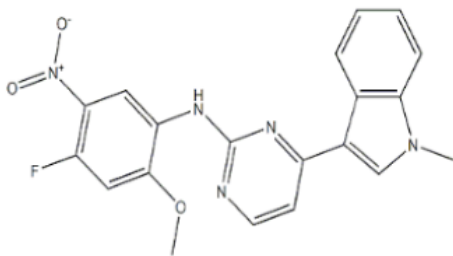
ยานำรู้

Osimertinib

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: January 7, 2021 Revised: May 13, 2021 Accepted: June 2, 2021

สูตรโครงสร้าง (structural formula) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Chemical structure of favipiravir (T - 705)

ชื่อสามัญทางยา (generic name): Osimertinib¹

ชื่อการค้า (trade name): Tagrisso[®]

รูปแบบของยา (dosage form): Tablet [40 และ 80 mg]

ประเภทของยา (pharmacologic category): Targeted cancer therapy

ข้อบ่งใช้ (use):

1) ใช้เป็น First line therapy ในผู้ป่วยที่เป็น Non - small cell lung cancer (มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก) ระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน Epidermal growth factor receptor (EGFR) โดยตำแหน่งที่พบบ่อยคือ Exon 19 deletion (ร้อยละ 45) หรือ Exon 21 L858R mutation (ร้อยละ 40)

2) ใช้ในผู้ป่วยที่เป็น On - small cell lung cancer ระยะแพร่กระจายที่มีการกลายพันธุ์ของยีน EGFR T790M ที่เกิดการลุกลาม (progress) หรือไม่ตอบสนองต่อยากลุ่ม EGFR TKIs (tyrosine kinase inhibitor-based therapy) ที่เป็นยาลำดับแรก ได้แก่ Erlotinib, Gefitinib และ Afatinib

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยับยั้งที่ Epidermal growth factor receptor โดยยับยั้งทั้ง EGFR mutation ทั่วไป และ T790M mutation แบบผันกลับไม่ได้ (irreversible)

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

การดูดซึม (absorption) Tmax (ระยะเวลาที่ยาถูกดูดซึมสูงสุด): 6 ชั่วโมง (3 - 24 ชั่วโมง) โดยอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา (AUC และ Cmax ไม่ต่างกัน)

การกระจายยา (distribution): มี Protein binding สูง (ร้อยละ 95) และมีปริมาตรการกระจายตัว (Vd 997 - 2280 L)

การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or metabolism): ยาถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน CYP 3A4 และ Dealkylation ที่ดับเป็นหลัก ได้สารออกฤทธิ์ คือ AZ7550 และ AZ5104 เป็น CYP1A2 inducer และ P - glycoprotein inhibitor

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination): ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางอุจจาระ (ร้อยละ 68) และ ทางไต (ร้อยละ 14) มีค่าครึ่งชีวิตของการถูกกำจัด 48 ชั่วโมง

ขนาดยา (dose) รับประทาน 80 mg วันละครั้ง ต่อเนื่องจนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยาได้ หากจำเป็นแพทย์ที่ทำการรักษาอาจลดขนาดยาลงเป็นขนาด 40 mg วันละ 1 เม็ด

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับหรือไต

กรณี Renal impairment (CrCl 15 - 89 ml/min): ไม่ต้องปรับขนาดยา และยังไม่มีการศึกษาขนาดยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย (ESRD; CrCl < 15 ml/min)

กรณี Hepatic impairment (mild or moderate, child pudge A หรือ B, total bilirubin ≤ ULN แต่มี AST > ULN หรือมี Total bilirubin 1 - 3 เท่าของ ULN ที่ระดับ AST ใดๆ): ไม่ต้องปรับขนาดยา และยังไม่มีการศึกษาขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะ Severe hepatic

impairment (child pudge C, ระดับ total bilirubin 3 - 10 เท่าของ ULN ที่ระดับ AST ใดๆ)

กรณีให้ร่วมกับยาที่เป็น Strong CYP3A4 inducer: ปรับเพิ่มขนาดยา เป็น 160 mg วันละครั้ง (กรณีจำเป็นต้องให้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน) และสามารถกลับมาให้ขนาด 80 mg วันละครั้งได้หลังจากหยุดยาที่เป็น CYP3A inducer เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์

วิธีบริหารยา (drug administration)

กรณีผู้ป่วยสามารถรับประทานยาเองได้: รับประทานขนาด 80 mg วันละ 1 ครั้ง (with or without food)

กรณีผู้ป่วยไม่สามารถกลืนเม็ดยาได้: ละลายยา 1 เม็ดในน้ำ 60 ml และดื่มทันที (ห้ามบดหรือให้ความร้อน) ควรเติมน้ำเพิ่มประมาณครึ่งแก้ว เพื่อให้แน่ใจว่าไม่มีเศษยาตกค้าง ไม่ควรเติมของเหลวอื่นๆ

ข้อห้ามใช้ (contraindications)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อยาสำคัญ [โอสิเมอทิบ (ในรูปเกลือมีโซเลท)] หรือส่วนประกอบอื่น และไม่ควรใช้ St.John's wort ร่วมกับ TAGRISSOTM

ข้อควรระวัง (warnings/precautions)

1) เนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (interstitial lung disease, ILD): การศึกษาทางคลินิก พบภาวะเนื้อเยื่อในปอดอักเสบที่รุนแรง (ILD) ซึ่งอันตรายจนถึงแก่ชีวิต หรืออาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (เช่น

pneumonitis) ในผู้ป่วยที่ได้รับ TAGRISSOTM ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการดีขึ้นหรือหายดีเมื่อได้รับการรักษา ผู้ป่วยที่มีอาการทางเดินหายใจเกิดขึ้นฉับพลันหรือมีอาการเลวลงโดยไม่สามารถอธิบายได้ ควรได้รับการประเมินอย่างระมัดระวังเพื่อคัดแยก ILD ควรหยุดการรักษาด้วยยานี้ในระหว่างรอการตรวจวินิจฉัย

2) QTc interval prolongation: อาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Ventricular tachyarrhythmias (เช่น torsade de pointes) หรือการเสียชีวิตฉับพลัน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ TAGRISSOTM ในผู้ป่วยที่มีภาวะ QT ยาวตั้งแต่กำเนิด (congenital long QT syndrome) ควรทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและอิเล็กโตรไลต์เป็นระยะในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ระดับอิเล็กโตรไลต์ผิดปกติ การรักษาควรหยุดยาในผู้ป่วยที่เกิด QT ยาวมากกว่า 500 ms

3) Keratitis โดยมีรายงานการเกิดกระจกตาอักเสบ (keratitis) เกิดขึ้นร้อยละ 0.7 (n = 8) จากผู้ป่วย 1,142 รายที่ได้รับ TAGRISSOTM จากการศึกษา FLAURA และ AURA ผู้ป่วยที่มีสัญญาณและอาการแสดงของกระจกตาอักเสบ เช่น เกิดตาอักเสบ (eye inflammation) ภาวะน้ำตาไหลมากกว่าปกติ (lacrimation) ภาวะแพ้แสง (light sensitivity) ตามัว (blurred vision) ปวดตา หรือตาแดง (eye pain and/or red eye) ควรได้รับการส่งตัวไปพบจักษุแพทย์ทันที

อาการข้างเคียง (adverse reactions)

Common ADR	Serious ADR
Dermatologic: Dry skin (23% - 36%), Nail changes (22% - 35%), Rash (34% - 58%)	CVS: Cardiomyopathy (2.6%), Decrease cardiac ejection fraction (3.9%), Prolong QT interval (0.9% - 10%)
GI tract: Decrease in appetite (18% - 20%), Diarrhea (41% - 58%)	Hematologic: Leukopenia, Lymphocytopenia, Neutropenia, Thrombocytopenia, Grade 3 or 4 (0.7% - 8.2%)
Hematologic: Leukopenia, Lymphocytopenia, Neutropenia, Thrombocytopenia, All grades (27% - 63%)	Ophthalmic: Keratitis (0.7%)
	Respiratory: Interstitial Lung Disease, ILD

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug interactions)

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic interactions)

I สารเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรงสามารถลดปริมาณ TAGRISSOTM ได้: แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้สารเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่แรง (เช่น phenytoin, rifampicin และ carbamazepine) ร่วมกับ TAGRISSOTM สารเหนี่ยวนำ CYP3A4 ปานกลาง (เช่น efavirenz, etravirine) อาจลดปริมาณ TAGRISSOTM และควรใช้อย่างระมัดระวังหรือหลีกเลี่ยงหากเป็นไปได้ ห้ามใช้ร่วมกับ St. John's wort

II TAGRISSOTM อาจเพิ่มปริมาณของสารตั้งต้นของ BCRP และ P - glycoprotein (P - gp): TAGRISSOTM เป็นสารยับยั้ง BCRP แบบแข่งขัน (competitive) การให้ TAGRISSOTM ร่วมกับ Rosuvastatin (sensitive BCRP substrate) จะเพิ่ม AUC และ Cmax ของ Rosuvastatin ร้อยละ 35 และ 72

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (storage and stability)

เก็บไว้ในภาชนะบรรจุเดิมตามที่ได้รับมา เก็บยาในที่แห้ง อย่าให้โดนแสงโดยตรง ควรเก็บที่อุณหภูมิ < 30° C ไม่เก็บยาในที่ร้อนชื้น เช่น ในรถ ห้องน้ำ ห้องครัว และเก็บยาให้พ้นมือเด็ก

อายุของยา (shelf - life): 3 ปี

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)**งานวิจัยที่ 1²**

ประเภทของงานวิจัย (trial design): Randomized, International, Double - blind, Phase 3 trial

มีกลุ่มควบคุมหรือไม่: มี

Absolute risk reduction c.f. control: HR 0.46

Statistically significant ($p < 0.05$) หรือไม่: $p < 0.001$

95% Confidence Interval: 95% CI 0.37 - 0.57

✓ ในคนไข้ทั้งหมด

a) Median duration of PFS = 18.9 months in TAGRISSOTM vs 10.2 months in standard EGFR - TKIs (HR 0.46; 95%CI 0.37 - 0.57; $p < 0.001$)

b) Objective response rate = 80% in TAGRISSOTM (95%CI 75 - 85) vs 76% in standard

EGFR - TKIs (95%CI 70 - 81) (odds ratio, 1.27; 95% CI, 0.85 to 1.90; $p = 0.24$)

✓ ในคนไข้ที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่สมอง (CNS)

c) Median duration of PFS = 15.2 months in TAGRISSOTM vs 9.6 months in standard EGFR - TKIs (HR 0.47; 95%CI 0.30 - 0.74)

งานวิจัยที่ 2³

ประเภทของงานวิจัย (trial design): Randomized, International, Open - label, Phase 3 trial

มีกลุ่มควบคุมหรือไม่: มี

Absolute risk reduction c.f. control: HR 0.30

Statistically significant ($p < 0.05$) หรือไม่: $p < 0.001$

95% Confidence Interval: 95%CI 0.23 - 0.41

✓ ในคนไข้ทั้งหมด

d) Median duration of PFS = 10.1 months in TAGRISSOTM vs 4.4 months in Platinum + Pemetrexed (HR 0.30; 95%CI 0.23 - 0.41; $p < 0.001$)

e) Objective response rate = 71% in TAGRISSOTM (95%CI 65 - 76) vs 31% in Platinum + Pemetrexed (95%CI 24 - 40%) (odds ratio 5.39; 95%CI 3.47 - 8.48; $p < 0.001$)

✓ ในคนไข้ที่มีการแพร่กระจายของโรคไปที่สมอง (CNS)

f) Median duration of PFS = 8.5 months in TAGRISSOTM vs 4.2 months in Platinum + Pemetrexed (HR 0.32; 95%CI 0.21 - 0.49;)

เอกสารอ้างอิง

1. AstraZeneca Pharmaceuticals. Tagrisso™ (osimertinib) tablet, for oral use [Internet]. 2015 [cited 2019 June 20]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208065s000lbl.pdf
2. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378:113-25.
3. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum - pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-40.