



ได้รับอนุญาต  
จาก ศ.น.พ.

CME  
PLUS  
CONTINUING MEDICAL EDUCATION

# Trastuzumab Emtansine (T-DM1): The first antibody-drug conjugate for evolving therapy and improving outcomes in advanced breast cancer

เรียบเรียงโดย รศ.นพ.วิเชียร ศรีมนิทรนิมิต

รหัส 3-3220-000-9301/160802

## วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. นำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับยากลุ่มใหม่คือ Antibody-Drug Conjugate (ADC) เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive advanced breast cancer
2. นำเสนอความรู้ใหม่ที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา T-DM1 จากรายงานการศึกษาวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3

ปัจจุบันมะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในผู้หญิงทั่วโลก ทั้งนี้ประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมจะมีการแสดงออกของโปรตีน Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) มากผิดปกติหรือที่เรียกว่าเป็นโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการดำเนินของโรคที่รุนแรง ตลอดจนการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี แม้ว่าในปัจจุบันผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive จะดีขึ้นกว่าในอดีตมาก ตั้งแต่มีการค้นพบยาในกลุ่มการรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy) คือ Trastuzumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ HER2 receptor ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการกระตุ้นการเจริญของเซลล์มะเร็งโดยตรง และในการรักษาผู้ป่วยยังคงพบปัญหาโรคมะเร็งติดต่อ การรักษา หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ จากสูตรการรักษามาตรฐาน ซึ่งประกอบด้วยยาเคมีบำบัด สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ล้วนเป็นอุปสรรคต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยในระยะแพร่กระจายที่เคยผ่านการรักษาอื่น ๆ มาก่อนที่ไม่ตอบสนองต่อยา Trastuzumab และไม่สามารถทน

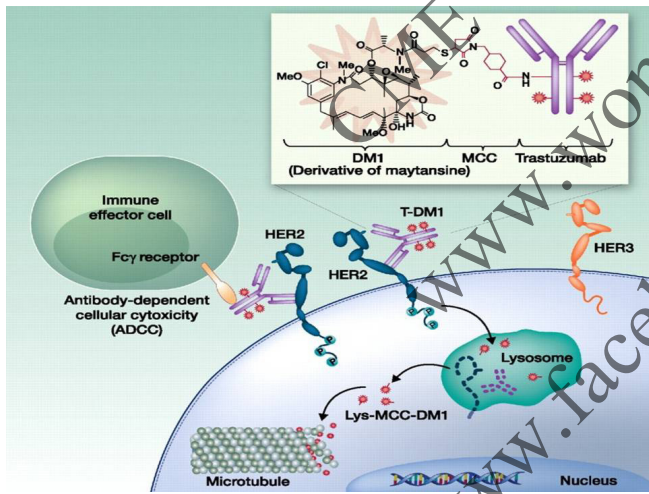
ต่อผลข้างเคียงต่าง ๆ จากยาเคมีบำบัดได้ นักวิทยาศาสตร์จึงได้มีความพยายามแก้ไขปัญหาดังกล่าว โดยหนึ่งในแนวทางที่ประสบความสำเร็จคือ การพัฒนายา T-DM1 โดยใช้หลักการของ Antibody-Drug Conjugate (ADC)

## โครงสร้างโมเลกุล และกลไกการออกฤทธิ์

T-DM1 จัดเป็นยาในกลุ่ม Antibody-Drug Conjugate (ADC) ซึ่งประกอบด้วย ส่วนของยา Trastuzumab ซึ่งเป็น Monoclonal antibody เชื่อมต่อกับ Cytotoxic agent คือ Emtansine (DM1) ผ่าน Thioether linker โดยที่ Emtansine เป็นสารกลุ่ม Maysantinoid ซึ่งเป็น Maytansine derivative ตัวหนึ่งที่มีคุณสมบัติเป็น Cytotoxic anti-microtubule agent ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่ายา Paclitaxel 24-270 เท่า และมีฤทธิ์แรงกว่า Doxorubicin 2-3 เท่า โดย DM1 สามารถจับกับ Microtubule ภายในเซลล์และยับยั้งกระบวนการ Polymerization นำไปสู่การหยุดการแบ่งเซลล์และการตายของเซลล์ในที่สุด

T-DM1 จะออกฤทธิ์โดยการจับกับ HER2 receptor

บนเซลล์มะเร็งเช่นเดียวกันกับ Trastuzumab และยังคงคุณสมบัติในการยับยั้งเซลล์มะเร็งของ Trastuzumab ทุกประการ ไม่ว่าจะเป็นการยับยั้งการส่งสัญญาณกระตุ้นเซลล์มะเร็งของ HER2 หรือการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มาทำลายเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการ Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) และหลังจากที่ T-DM1 จับกับ HER2 ที่ผิวเซลล์มะเร็งแล้ว จะเกิดกระบวนการ Endocytosis นำทั้งโมเลกุลของ T-DM1 และ HER2 receptor เข้าสู่ภายในเซลล์มะเร็ง ตามมาด้วยการย่อยสลาย HER2 receptor และโมเลกุลของ T-DM1 โดย Lysosome ปลดปล่อยตัว DM1 ซึ่งเป็น Cytotoxic agent เข้าสู่ภายในเซลล์มะเร็งไปยับยั้งการทำงานของ Microtubule ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแบ่งตัวได้และตายในที่สุด จากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวทำให้ T-DM1 มีประสิทธิภาพที่ดีและมีผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดต่อเซลล์ปกติอื่น ๆ ของร่างกายลดลง เนื่องจาก Cytotoxic agent จะถูกนำไปสู่เซลล์มะเร็งเป้าหมายซึ่งมี HER2 receptor เท่านั้น<sup>1</sup> โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ T-DM1 แสดงในรูปที่ 1

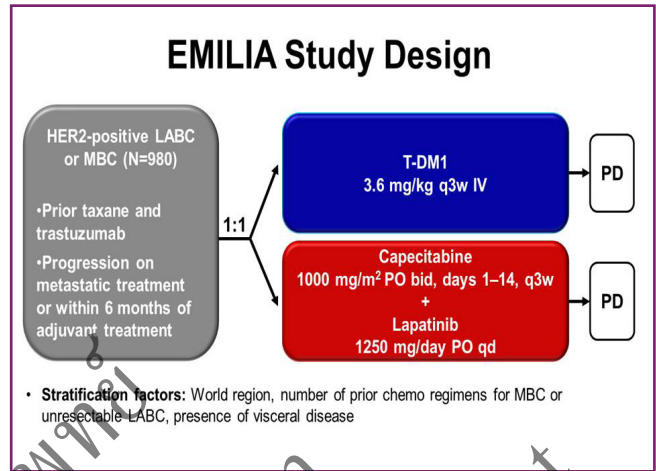


รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ T-DM1<sup>1</sup>

### การศึกษากาคลินิก

การศึกษาที่สำคัญคือ **EMILIA trial**<sup>2</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่มระยะที่ 3 ในหลายศูนย์วิจัยทั่วโลกแบบเปิดเผยผลิตภัณฑ์เพื่อเปรียบเทียบการให้ยา T-DM1 กับการรักษามาตรฐานคือ การให้ยา Capecitabine ร่วมกับยา Lapatinib ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive

ระยะลุกลามเฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (Locally advanced) หรือระยะแพร่กระจายซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยา Trastuzumab และยากลุ่ม Taxane มาก่อน ซึ่งรูปแบบการวิจัยของ EMILIA trial แสดงในรูปที่ 2



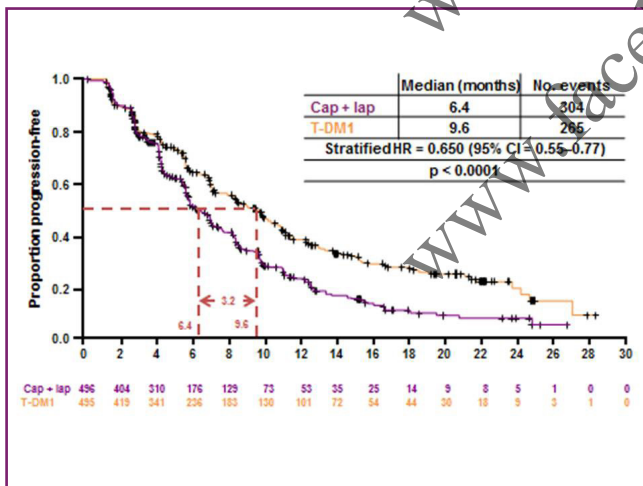
รูปที่ 2 สรุป Study design ของการศึกษา EMILIA

ผลลัพธ์หลัก (Primary endpoint) ของการศึกษามีดังนี้ (1) Progression Free Survival (PFS) ซึ่งประเมินโดยกลุ่มคณะกรรมการอิสระ, (2) Overall Survival (OS) และ (3) ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา สำหรับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่วิจัยกล่าวโดยสรุปคือ ผู้ป่วยต้องเป็นมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ซึ่งมีการลุกลามของโรคในระหว่างหรือหลังการได้รับการรักษาสำหรับโรคมะเร็งระยะลุกลาม หรือระยะแพร่กระจายครั้งล่าสุด หรือโรคกลับมาใหม่ภายใน 6 เดือนหลังจบการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (Adjuvant therapy) ผู้ป่วยทุกคนต้องเคยผ่านการรักษาด้วยยากลุ่ม Taxane และ Trastuzumab มาก่อน และผู้ป่วยต้องมีค่า Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) ตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองซึ่งไม่มีอาการ และไม่ได้รับการรักษาในส่วนของ การแพร่กระจายดังกล่าวภายใน 2 เดือนที่ผ่านมาสามารถเข้าร่วมการศึกษา EMILIA ได้

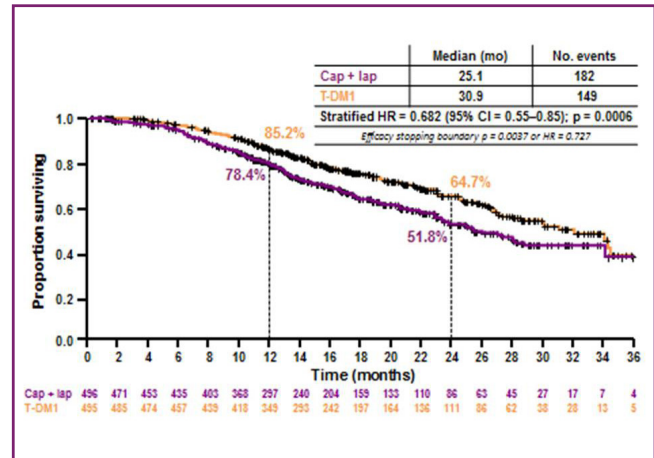
ผู้ป่วยทั้งสิ้น 991 ราย จาก 26 ประเทศเข้าร่วมในการศึกษานี้ ผู้ป่วยถูกสุ่มเพื่อแยกรับการรักษาเป็น 2 กลุ่มด้วยกัน โดยผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มควบคุมจะได้รับการรักษาด้วยยา Lapatinib ร่วมกับยา Capecitabine ตามสูตรและขนาดการรักษามาตรฐาน ส่วนผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มทดลองได้รับ

การรักษาด้วยยา T-DM1 ในขนาดยาเริ่มต้น 3.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำ ซึ่งในระหว่างได้รับยา T-DM1 หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา สามารถปรับลดขนาดยา T-DM1 ลงเหลือ 3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามลำดับ แต่หากผู้ป่วยยังคงได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาอยู่นั้น อาจพิจารณาให้หยุดยา ทั้งนี้หากมีการปรับลดขนาดยาลงแล้วไม่สามารถปรับขนาดยากลับขึ้นมาอีกได้

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ T-DM1 มีค่า PFS ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ค่า Median PFS เท่ากับ 9.6 เดือน เทียบกับ 6.4 เดือน ( $p < 0.001$ ) ดังแสดงในรูปที่ 3 ยิ่งไปกว่านั้นจาก Second interim analysis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ T-DM1 มี Median OS ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 30.9 เดือน เทียบกับ 25.1 เดือน และมีค่า HR ของการตายจากทุกสาเหตุเท่ากับ 0.68 (95% CI 0.55-0.85;  $p < 0.001$ ) ดังแสดงในรูปที่ 4 ซึ่งจากกราฟแสดงผลการประเมินการติดตามการรักษาที่ระยะเวลา 1 ปี พบว่าอัตราการรอดชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยา T-DM1 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Lapatinib ร่วมกับยา Capecitabine เท่ากับร้อยละ 85.2 (95% CI 82.0-88.5) และร้อยละ 78.4 (95% CI 74.6-82.3) ตามลำดับ และในปีที่ 2 มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 64.7 (95% CI 59.3-70.2) และร้อยละ 51.8 (95% CI 45.9-57.7) ตามลำดับ<sup>2</sup>

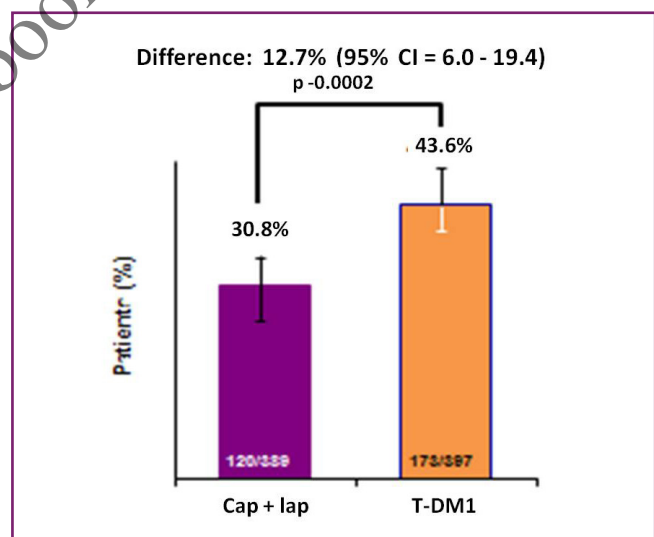


รูปที่ 3 Kaplan-Meier curves แสดง PFS ซึ่งประเมินโดยกลุ่มคณะกรรมการอิสระ Independent review committee



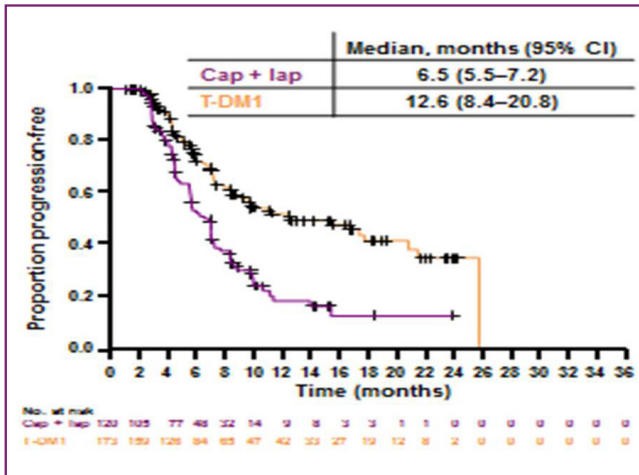
รูปที่ 4 Kaplan-Meier curves แสดง OS ของการศึกษา EMILIA ซึ่งเป็น Second interim analysis

ในส่วน of ผลการศึกษาที่เป็นผลลัพธ์รอง (Secondary endpoint) คือผลของค่าอัตราการตอบสนอง (Objective response rate) โดยประเมินตาม Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ T-DM1 มีการตอบสนองที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ Lapatinib-Capecitabine [ร้อยละ 43.6 (95% CI 38.6-48.6) และร้อยละ 30.8 (95% CI 26.3-35.7) ตามลำดับ] รวมไปถึงค่าระยะเวลาการตอบสนอง (Duration of response) ในกลุ่มแรกให้ผลที่สูงกว่ากลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน [12.6 เดือน (95% CI 8.4-20.8) และ 6.5 เดือน (95% CI 5.5-7.2) ตามลำดับ] ดังแสดงในรูปที่ 5 และ 6



รูปที่ 5 สรุปผลการศึกษา Secondary endpoint ในเรื่องของ Objective response rate





รูปที่ 6 สรุปผลการศึกษา Secondary endpoint ในเรื่องของ Duration of response

จากที่กล่าวมาข้างต้นแล้วว่าผู้ป่วยที่เป็นการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองที่ยังไม่แสดงอาการ และไม่ได้รับการรักษาในส่วนของ การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมอง ภายใน 2 เดือนที่ผ่านมา สามารถเข้าร่วมการศึกษา EMILIA ได้ จึงมีการทำ Retrospective exploratory analysis ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผลการวิเคราะห์พบว่าอาสาสมัครในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองตั้งแต่เข้าโครงการวิจัยมีอัตราเสี่ยงของการลุกลามในสมอง (Absolute risk of CNS progression) สูงกว่าอาสาสมัครกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองตั้งแต่เข้าโครงการวิจัย โดยไม่ขึ้นกับสูตรยาที่ได้รับ และหากพิจารณาเฉพาะในกลุ่มที่ไม่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองตั้งแต่เข้าร่วมโครงการวิจัย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ T-DM1 และ Lapatinib-Capecitabine จะเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมอง ร้อยละ 2.0 และร้อยละ 0.7 ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมองอยู่แล้ว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ T-DM1 และ Lapatinib-Capecitabine จะเกิดการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังสมอง ร้อยละ 22.2 และร้อยละ 16.0 ตามลำดับ

ประเด็นที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือ จากการพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่สมองที่ยังไม่แสดงอาการตั้งแต่เข้าโครงการวิจัย ซึ่งมีผู้ป่วยประเภทนี้อยู่ในกลุ่ม T-DM1 45 คน และ Lapatinib-Capecitabine 50 คน พบว่าผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ในแง่ของ OS ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ T-DM1 ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Lapatinib-Capecitabine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(HR = 0.38; 95% CI 0.18-0.80; p = 0.008) โดยค่า Estimated median OS เท่ากับ 26.8 เดือน และ 12.9 เดือน ในกลุ่มที่ได้รับ T-DM1 และ Lapatinib-Capecitabine ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างกันใน median PFS ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 2 regimen (5.9 เดือน และ 5.7 เดือน; HR = 1.00; 95% CI 0.54-1.84; p = 1.000)<sup>3</sup>

ในส่วนของข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้ยาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ T-DM1 มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (Serious adverse event) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีระดับความรุนแรงมาก (Adverse events grade  $\geq 3$ ) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Lapatinib ร่วมกับ Capecitabine (ร้อยละ 41 และร้อยละ 57 ตามลำดับ) สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีระดับความรุนแรงมาก (Adverse events grade  $\geq 3$ ) ที่พบในกลุ่มที่ได้รับ Lapatinib-Capecitabine ได้แก่ ท้องเสีย (ร้อยละ 20.7) และ Hand-foot syndrome (ร้อยละ 16.4) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ T-DM1 พบว่าค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น (ร้อยละ 4.3) และภาวะเกิดเลือดจาง (ร้อยละ 12.9) ที่มักพบในช่วง 2 ครั้งแรกของการได้รับยา ซึ่งสามารถจัดการด้วยการปรับระดับยาตามทีกล่าวข้างต้น โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงสามารถได้รับยา T-DM1 อย่างต่อเนื่อง<sup>2</sup>

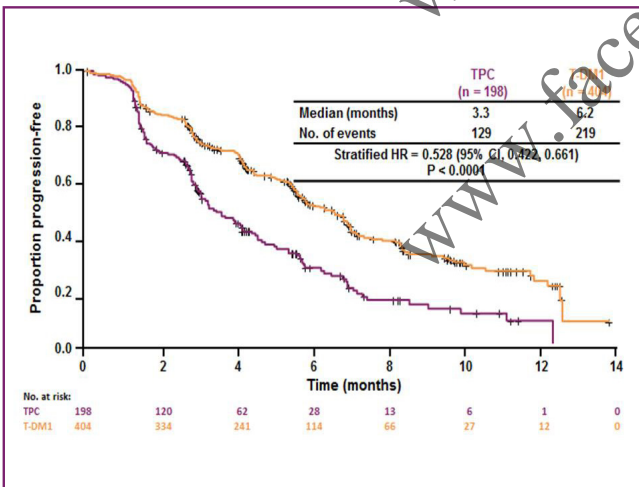
นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแยกเพื่อดูผลของ Patient-Reported Outcomes (PROs) โดยใช้ FACT-B Trial Outcome Index (TOI) ในการประเมินผล ซึ่งจะประเมินจาก 3 ปัจจัยด้วยกัน ได้แก่ physical well-being, functional well-being และ breast cancer-specific symptoms จากการศึกษานี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ T-DM1 สามารถยืดระยะเวลาของ time to TOI worsening ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ Lapatinib-Capecitabine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7.1 และ 4.6 เดือนตามลำดับ, HR = 0.796; p = 0.0121)<sup>4</sup>

โดยสรุปผลของการศึกษา EMILIA นี้คือ T-DM1 ที่ใช้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม HER2-positive ระยะลุกลามที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับการรักษาด้วย Taxane และ Trastuzumab มาก่อน ให้ผลของการรักษาในแง่ของ PFS, OS และความปลอดภัยในการใช้ยาได้ดีกว่าการใช้ Lapatinib ร่วมกับ Capecitabine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังมีอีกหนึ่งการศึกษาที่ชื่อว่า **TH3RESA trial**<sup>5</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ในหลายศูนย์วิจัยทั่วโลก แบบเปิดเผยผลผลิตทันทีเพื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วย T-DM1 และสูตรการรักษาที่แพทย์เลือกใช้ (Physician's choice) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด HER2-positive ที่เคยได้รับการรักษาด้วยสูตรยา HER2-directed อย่างน้อย 2 สูตรยา ซึ่งประกอบไปด้วย Trastuzumab, Lapatinib และ Taxane

ผู้ป่วยจำนวน 602 ราย ถูกสุ่มให้เข้ารับการรักษาดังกล่าวด้วย T-DM1 หรือ Physician's choice ในอัตราส่วน 2:1 นั่นคือผู้ป่วย 404 ราย ได้รับ T-DM1 3.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำทุก 3 สัปดาห์ และผู้ป่วยอีก 198 ราย จะได้รับการรักษาด้วยสูตรยาอื่น ๆ ได้แก่ เคมีบำบัดเดี่ยว, เคมีบำบัดร่วมกับ Trastuzumab, Lapatinib ร่วมกับ Trastuzumab, การรักษาด้วยฮอร์โมนร่วมกับ Trastuzumab และเคมีบำบัดร่วมกับ Lapatinib

Copriary endpoint คือ Investigator-assessed progression-free survival (PFS) และ Overall survival (OS) ในส่วนของ Secondary endpoint ดูผลในเรื่องของอัตราการตอบสนองซึ่งประเมินโดยผู้วิจัย (Investigator-assessed objective response), ระยะเวลาการตอบสนอง (Duration of response), อัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือน (6-month survival), อัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี (1-year survival) และความปลอดภัยของอาสาสมัคร



**รูปที่ 7** Kaplan-Meier curves แสดง Progression-free survival ซึ่งประเมินโดย Investigator ในการศึกษา TH3RESA

ผลการศึกษาพบว่า Median PFS ในกลุ่มที่ได้รับ T-DM1 มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Physician's choice อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั่นคือ 6.2 และ 3.3 เดือน ตามลำดับ HR = 0.528 (95% CI 0.422-0.661, p < 0.0001)<sup>5</sup> ดังแสดงในรูปที่ 7

สำหรับผลของ OS ใน Final analysis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ T-DM1 มี Median OS ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ Physician's choice อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ 22.7 เดือน เทียบกับ 15.8 เดือน และมีค่า HR ของการตายจากทุกสาเหตุเท่ากับ 0.68 (95% CI 0.54-0.85; p = 0.0007)<sup>6</sup> โดยภาพรวมแล้ว T-DM1 มีประโยชน์ทางคลินิกที่เหนือกว่า Physician's choice อย่างมีนัยสำคัญ และพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่า Physician's choice โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทุกระดับความรุนแรงที่พบมากกว่าใน T-DM1 ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 15) แต่กลุ่ม Physician's choice จะพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 22), ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 4) และท้องเสีย (ร้อยละ 22) มากกว่า มีข้อสังเกตว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดรับการรักษาหรือจำเป็นต้องปรับระดับขนาดยาลงนั้น จะพบมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Physician's choice

นอกจากเรื่องของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ T-DM1 ในการศึกษา TH3RESA นี้แล้ว ยังมีการติดตามผลในเรื่องของคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเช่นเดียวกับ EMILIA ผลการติดตามคุณภาพชีวิตผู้ป่วย โดยใช้ the European Organisation for Research of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 ในการประเมินพบว่า กลุ่มที่ได้รับ T-DM1 ให้ผลในการเพิ่ม global health status ได้ดีกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งอาการที่กระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยที่ได้รับ T-DM1 ได้แก่ อ่อนเพลียและอาการปวด<sup>6</sup>

โดยสรุปผลของการศึกษา TH3RESA พบว่าในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด HER2-positive ที่เคยได้รับ Trastuzumab, Lapatinib และ Taxane มาก่อนแล้วพบว่า การใช้ T-DM1 สามารถเพิ่ม PFS และ OS ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ Physician's choice รวมไปถึงการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่น้อยกว่า และเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยได้ดีกว่า

จากการศึกษาทางคลินิกทั้ง 2 การศึกษานี้ น่าจะสรุปได้ว่า การใช้ T-DM1 สามารถให้ประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด HER2-positive ทั้งที่เคยได้รับสูตรยา Trastuzumab และ Taxane หรือเคยได้รับ Trastuzumab, Lapatinib และ Taxane มาก่อน โดยให้ผลในการรักษาในแง่ของ PFS, OS, ความปลอดภัย รวมไปถึงคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าการรักษาตามมาตรฐานเดิม และควรได้รับการพิจารณาเป็นมาตรฐานใหม่ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด HER2-positive ที่เคยได้รับ Trastuzumab ± Lapatinib มาก่อน<sup>5</sup>

## ข้อบ่งใช้และวิธีการใช้ยา

T-DM1 ใช้รักษามะเร็งเต้านมระยะลุกลามชนิด HER2-positive เฉพาะที่ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผู้ป่วยระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับการรักษาด้วย Trastuzumab หรือ Taxane มาก่อน<sup>7</sup> การให้ยา T-DM1 นั้นเป็นการให้ยา

ตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยมีขนาดยาเริ่มต้นที่ 3.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำ ซึ่งในระหว่างได้รับยา T-DM1 อาจมีการปรับลดขนาดยาลงได้หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา โดยจะลดขนาดยาครั้งละ 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทั้งนี้หากมีการปรับลดขนาดยาแล้ว ไม่สามารถปรับขนาดยากลับขึ้นมาอีกได้ การให้ T-DM1 จะแตกต่างจาก Trastuzumab และ Pertuzumab ตรงที่ไม่มีให้ Loading dose ส่วนการให้ยาค้างแรกนั้นแนะนำให้ใช้เวลาให้ยา 90 นาที และเฝ้าระวังอีก 90 นาที การให้ยาค้างต่อ ๆ ไปจะใช้เวลาให้ยาเพียง 30 นาที และเฝ้าระวัง 30 นาที หากมีการไม่ได้รับยาตามแผนการรักษาที่กำหนด ควรให้ยาทันที ไม่จำเป็นต้องรอจนถึงกำหนดการให้ยาในรอบหน้า และให้มารับยาอีกครั้ง 3 สัปดาห์ถัดไป<sup>8</sup>

### References

- LoRusso P, Weiss D, Guardino E, et al. Trastuzumab Emtansine: A unique Antibody-Drug Conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clinical Cancer Research* 2011;17:6437-6447.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med* 2013;368:2442.
- Krop I, Lin N, Blackwell K, et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) versus Lapatinib plus Capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26:1113-1119.
- Welslau M, Dieras V, Sohn J, et al. Patient-Reported Outcomes (PROs) from EMILIA, a phase 3 study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) vs Capecitabine and Lapatinib (XL) in HER2-positive locally advanced or MBC.
- Krop I, Kim SB, Martin A, et al. Trastuzumab Emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:689-699.
- Bartley K, Wildiers H, Kim SB, et al. Patient-reported outcomes from TH3RESA, a phase 3 study of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) versus treatment of physician's choice in patients with pretreated HER2-positive advanced breast cancer. *ASCO-BCS* 2014. Abstract Number: 153
- Genetech. Ado-Trastuzumab Emtansine. 2015. [Accessed on 23 March 2015]. Available: <http://www.kadcyla.com/>
- Genetech. Ado-Trastuzumab Emtansine prescribing information. South San Francisco, CA: Genetech, Inc, 2013.
- Wildiers H, Kim SB, Martin A, et al. Final overall survival results from the phase 3 TH3RESA study. Trastuzumab Emtansine improves overall survival versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer. *SABCS* 2015. Publication Number: S5-05.

### 1. T-DM1 จัดเป็นยาในกลุ่มใด

- A. กลุ่ม monoclonal antibody
- B. กลุ่ม Antibody-Drug Conjugate (ADC) ประกอบด้วย monoclonal antibody 2 ชนิด
- C. กลุ่ม Antibody-Drug Conjugate (ADC) ประกอบด้วย monoclonal antibody และ cytotoxic agent
- D. กลุ่ม Antibody-Drug Conjugate (ADC) ประกอบด้วย cytotoxic agent 2 ชนิด

### 2. T-DM1 ออกฤทธิ์ด้วยวิธีการใด

- A. ออกฤทธิ์โดยการจับกับ HER2 receptor บนเซลล์มะเร็งเช่นเดียวกับ Trastuzumab
- B. ออกฤทธิ์โดยการจับกับ HER2 receptor ที่ domain 2 บนเซลล์มะเร็งเช่นเดียวกับ Pertuzumab
- C. ออกฤทธิ์โดยการจับกับ HER2 receptor แล้วเกิด endocytosis ยับยั้งการทำงานของ microtubule ทำให้เซลล์มะเร็งตายในที่สุด
- D. ออกฤทธิ์โดยการจับกับ HER2 receptor ที่ domain 2 และ 4

### 3. จากการศึกษา EMILIA เป็นการเปรียบเทียบการรักษา ระหว่าง T-DM1 และ Lapatinib ร่วมกับ Capecitabine ข้อใดถูกต้อง

- A. T-DM1 ดีกว่าในแง่ของ response rate และ PFS แต่ OS ไม่ต่างกัน
- B. T-DM1 ดีกว่าในแง่ของ response rate, PFS และ OS แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า
- C. T-DM1 ดีกว่าในแง่ของ response rate, PFS และ OS และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า
- D. T-DM1 มีประสิทธิภาพเท่ากับ Lapatinib ร่วมกับ Capecitabine

### 4. ข้อใดกล่าวถึงผลการรักษาของกลุ่มผู้ป่วยที่มี CNS metastasis ที่ baseline ซึ่งเข้าร่วมการศึกษา EMILIA ได้ถูกต้อง

- A. T-DM1 ดีกว่าในแง่ของ OS โดยมี PFS ไม่ต่างกัน
- B. T-DM1 ดีกว่าในแง่ของ PFS โดยมี OS ไม่ต่างกัน
- C. T-DM1 ดีกว่าทั้งในแง่ของ OS และ PFS
- D. T-DM1 มีประสิทธิภาพเท่ากับ Lapatinib ร่วมกับ Capecitabine

### 5. ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ T-DM1 คือ

- A. Neutropenia
- B. Thrombocytopenia
- C. Diarrhea
- D. Neuropathy

### 6. ผลจากการศึกษาเพื่อดูผลของ Patient-Reported Outcomes (PROs) โดยใช้ FACT-B Trial Outcome Index (TOI) ในการประเมินผลพบว่า

- A. T-DM1 สามารถยืดระยะเวลาของ time to TOI worsening ได้ไม่ต่างกัน
- B. T-DM1 สามารถยืดระยะเวลาของ time to TOI worsening ได้น้อยกว่า
- C. T-DM1 สามารถยืดระยะเวลาของ time to TOI worsening ได้ดีกว่า
- D. ไม่สามารถสรุปผลได้

### 7. ในการศึกษา TH3RESA ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม Physician's choice นั้นต้องเคยได้รับการรักษาด้วยยาอะไรบ้าง

- A. Trastuzumab
- B. Taxane
- C. Lapatinib
- D. ถูกทุกข้อ

### 8. หากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา การปรับลดขนาดยาลงโดยจะลดขนาดยาลงครั้งละเท่าไร

- A. 0.1 mg/kg
- B. 0.2 mg/kg
- C. 0.4 mg/kg
- D. 0.6 mg/kg

### 9. ควรใช้เวลาประมาณเท่าไรในการให้ยาครั้งแรก

- A. 30 นาที
- B. 60 นาที
- C. 90 นาที
- D. 120 นาที

### 10. จากการศึกษา TH3RESA ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย T-DM1 และ Physician's choice พบว่าผลของ T-DM1 ดีกว่า Physician's choice ในแง่ใดบ้าง

- A. Response rate
- B. Progression-free survival
- C. Response rate และ Progression-free survival
- D. Response rate, Progression-free survival และ Overall survival

Trastuzumab Emtansine (T-DM1): The first antibody-drug conjugate for evolving therapy and improving outcomes in advanced breast cancer

กระดาษคำตอบ

CONTINUING MEDICAL EDUCATION

CME PLUS

นพ.  พญ. เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี  
 สาขา.....ร.พ.....  
 ร.พ.รัฐบาล  ร.พ.เอกชน  คลินิก  อื่น ๆ.....ที่อยู่เลขที่.....  
 หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่.....  
 แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....  
 รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

	A	B	C	D
1	A	B	C	D
2	A	B	C	D
3	A	B	C	D
4	A	B	C	D
5	A	B	C	D
6	A	B	C	D
7	A	B	C	D
8	A	B	C	D
9	A	B	C	D
10	A	B	C	D

เรื่อง Trastuzumab Emtansine (T-DM1): The first antibody-drug conjugate for evolving therapy and improving outcomes in advanced breast cancer  
 รหัส 3-3220-000-9301/160802

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบ 1 ชุดมาตรฐาน จะต้องตอบถูก 6 ใน 10 ข้อ จะได้รับ 2 หน่วยกิตชั่วโมง ในกรณี 1 ชุด มี 10 ข้อ

ข้อเสนอแนะในการจัดทำ CME .....

.....

.....

.....

**โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่**

บริษัท สรรพสาร จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CME) ภายใน 3 เดือน 71/16 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700  
 โทร. 0-2435-2345 ต่อ 225, 109 แฟกซ์ 0-2435-4024