



อนาคตของการรักษามะเร็งยุคใหม่: โมโนโคลนอลแอนติบอดีแบบจำเพาะ The Future of Cancer Therapy: Targeted Monoclonal Antibodies

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-001-01-2569

จำนวน 3 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 20 มกราคม 2569

วันที่หมดอายุ 19 มกราคม 2570

โดย อ.ภญ.ธัญญลักษณ์ โชติกุลพัฒน์¹, ภญ.ชนาภัทร อินทบุญ², ภญ.ปารวดี แจ้จู้³, ผศ.พิชญ์จิรา สงวนบุญญพงษ์⁴

¹กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

²โรงพยาบาลเกาะสมุย จังหวัดสุราษฎร์ธานี สังกัด สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

³โรงพยาบาลสตูล จังหวัดสตูล สังกัด สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข

⁴กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์: อ.ภญ.ธัญญลักษณ์ โชติกุลพัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
85 ถ.สถลมารค ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190; E mail: thanyalak.c@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์และข้อบ่งใช้ของยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้
2. ทราบอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้
3. สามารถป้องกันและจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีได้
4. ทราบถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อโรคมะเร็งได้

บทคัดย่อ (Abstract)

ปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งมีการพัฒนาเพิ่มขึ้นโดยมุ่งเน้นความจำเพาะต่อกลไกการเกิดโรค เพื่อเพิ่มประสิทธิผลทางคลินิกและลดผลกระทบต่อเซลล์ปกติของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการใช้ยาใหม่จำเป็นต้องมีการตรวจสอบขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ รวมถึงติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิดเพื่อจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย เช่น ปฏิกิริยาภูมิไวเกินหลังให้ยา ภาวะเม็ดเลือดต่ำ และอาการทางผิวหนัง เป็นต้น บทความฉบับนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลด้านกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย รวมถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ของยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ได้แก่ ยากลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อตัวรับ CD20 (anti-CD20 antibody monoclonal antibodies; anti-CD20 mAbs) คือ obinutuzumab ยากลุ่ม antibody-drug conjugates (ADCs) ได้แก่ trastuzumab deruxtecan (T-DXd) และ polatuzumab vedotin (PV) และ ยากลุ่ม bispecific monoclonal antibodies (bsAbs) คือ amivantamab

คำสำคัญ: โมโนโคลนอลแอนติบอดีแบบจำเพาะ, แอนติบอดี-ดริคคอนจูเกต, Bispecific monoclonal antibodies, การจัดการอาการไม่พึงประสงค์

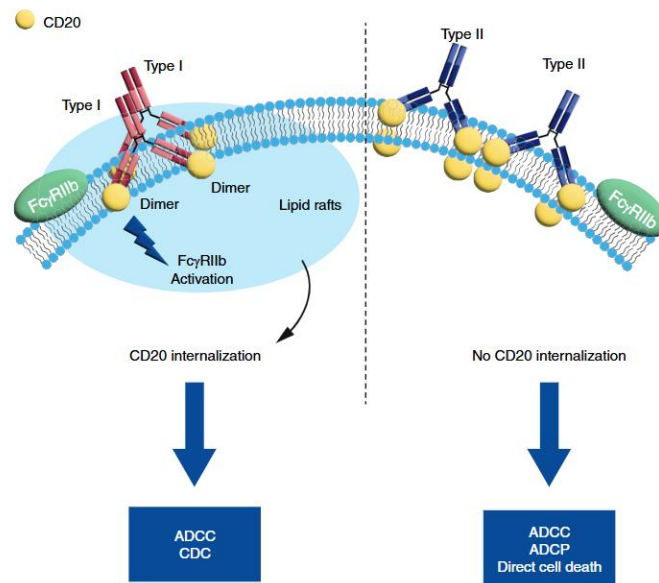


บทนำ (Introduction)

โรคมะเร็งเป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การเกิดโรคและอุบัติการณ์การเสียชีวิตที่สูง ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งจึงมุ่งเน้นการพัฒนาในการรักษาให้มีความจำเพาะเจาะจงต่อกลไกการเกิดโรคมามากยิ่งขึ้น ปัจจุบันได้มีการพัฒนายาใหม่ๆ เช่น ยามุ่งเป้า (targeted therapy) ยาภูมิคุ้มกันบำบัด (immunotherapy; IO) ยาในกลุ่มแอนติบอดี-ดริคคอนจูเกต (antibody-drug conjugate; ADC) ซึ่งยากกลุ่ม ADC นี้จะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่มุ่งเป้าจำเพาะต่อกลไกการเกิดโรคและมีการผสมผสานกับยาเคมีบำบัด (drug payload) ส่งผลให้มีการกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะเจาะจงพร้อมทั้งลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อเซลล์ปกติได้ (Fong et al., 2025) อย่างไรก็ตามยังคงมีการพัฒนายาอย่างต่อเนื่องจึงทำให้เกิดยาในกลุ่มใหม่อีก คือ Bispecific monoclonal antibodies (bsAbs) ซึ่งถูกพัฒนามาให้การออกฤทธิ์นั้นมีความจำเพาะเจาะจงกับกลไกการเกิดโรคได้ 2 กลไก (Herrera et al., 2024) ส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งได้มากขึ้น โดยบทความนี้รวบรวมข้อมูลของยาใหม่ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งไว้ดังนี้ 1. ยากลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อตัวรับ CD20 (anti-CD20 antibody monoclonal antibodies; anti-CD20 mAbs) คือ ยา obinutuzumab 2. ยากลุ่ม ADC คือ ยา trastuzumab deruxtecan (T-DXd) และยา polatuzumab vedotin (PV) และ 3. ยากลุ่ม bsAbs คือ ยา amivantamab

1. ยากลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อตัวรับ CD 20 (anti-CD 20)

ยากลุ่ม anti-CD20 mAbs จัดเป็นยากลุ่ม monoclonal antibodies ที่เฉพาะเจาะจงต่อ CD20 antigen ซึ่งเป็นตัวรับบริเวณผิวเซลล์ของ B cell ที่พบได้ร้อยละ 95 โดยยา obinutuzumab เป็นยาในกลุ่ม anti-CD20 mAbs ชนิดที่ 2 มีความแตกต่างจากยา rituximab ที่เป็น anti-CD20 mAbs ชนิดที่ 1 (Davies et al., 2022) คือ obinutuzumab มีการปรับเปลี่ยนตรงบริเวณ Fc domain โดยใช้วิธี glycoengineering เพื่อเพิ่มการทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งผ่านการกระตุ้นการทำงานของ antibody dependent cellular cytotoxicity- effector immune cell (ADCC) และ antibody- dependent cellular phagocytosis (ADCP) ได้มากกว่า rituximab (Davies et al., 2022) และทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งผ่านคอมพลีเมนต์ (complement dependent cytotoxic; CDC) น้อยกว่า rituximab จากกลไกดังที่กล่าวมาข้างต้น ส่งผลให้ obinutuzumab มีความสามารถทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายผ่าน NK cell ได้มากกว่า rituximab (Freeman et al., 2018) ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ความแตกต่างระหว่าง Rituximab และ Obinutuzumab (Davies et al., 2022)

ยา obinutuzumab ได้รับการรับรองจาก U.S. Food and Drug Administration (U.S.FDA) มีข้อบ่งชี้ คือ 1. โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรังชนิดลิมโฟไซต์ (chronic lymphocytic leukemia; CLL) และ 2. โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด follicular (follicular lymphoma; FL) ระยะที่ 2 ที่มีก้อนขนาดใหญ่ (bulky disease) หรือ ระยะที่ 3 หรือ 4 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และโรคที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา rituximab (U.S.FDA, 2022)

1.1 กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ยา obinutuzumab จับกับตัวรับ CD-20 บริเวณผิวเซลล์ของ B-cell และกระตุ้นให้เกิดการทำลายของเซลล์มะเร็งผ่านกลไก คือ 1. กระตุ้นให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็งผ่าน ADCC/ADCP 2. กระตุ้นให้เกิดการทำลายของเซลล์มะเร็งโดยกระตุ้นผ่านระบบ CDC และ 3. ทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรง (direct cell death) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง (Robak et al., 2011)

1.2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของการรักษาด้วยยา obinutuzumab

1.2.1 การศึกษาใน chronic lymphocytic leukemia

การศึกษาของ Goede และคณะ (Goede et al., 2014) เป็นการศึกษาในรูปแบบ phase 3 open label three arm randomized parallel group comparative ทำการศึกษาในผู้ป่วย CLL จำนวน 781 คน ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน มีวัตถุประสงค์การศึกษา คือ เปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย obinutuzumab ร่วมกับ chlorambucil กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับ chlorambucil และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย chlorambucil เพียงอย่างเดียว ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรค (progression free survival; PFS) และผลลัพธ์รองการศึกษา คือ อัตราการรอดชีวิต (overall survival rate; OS) และข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย obinutuzumab ร่วมกับ chlorambucil มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรค (median progression free survival; mPFS) เท่ากับ 26.7 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย chlorambucil เพียงชนิดเดียวที่มี



mPFS เท่ากับ 11.1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับ chlorambucil พบว่ามี mPFS เท่ากับ 16.3 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย chlorambucil เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย obinutuzumab ร่วมกับ chlorambucil ลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย chlorambucil เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio (HR) 0.41; 95% confident interval (CI) 0.23 – 0.74; p -value = 0.002) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย obinutuzumab ร่วมกับ chlorambucil สามารถลดอัตราการดำเนินไปของโรคได้ร้อยละ 69 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับ chlorambucil อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.39; 95% CI 0.31 – 0.49; p -value < 0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าพบปฏิกิริยาหลังจากการให้ยา (infusion related reaction; IRR) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) พบได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ร่วมกับ chlorambucil

1.2.2 การศึกษาใน Follicular Lymphoma

การศึกษาของ Marcus และคณะ (Marcus et al., 2017) ซึ่งเป็นการศึกษาในรูปแบบ phase 3 open label randomized trial ทำการศึกษาในผู้ป่วย advanced follicular lymphoma ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จำนวน 1,202 คน มีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย obinutuzumab ขนาด 1,000 mg (วันที่ 1 วันที่ 8 และวันที่ 15 ของ cycle1 และวันที่ 1 ของ cycle ถัดไป) ร่วมกับยาเคมีบำบัด กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab ขนาด 375 mg/m² วันที่ 1 ของแต่ละ cycle จำนวน 6-8 cycle ร่วมกับยาเคมีบำบัด โดยสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ร่วมกับ anti-CD20 mAbs มี 3 สูตรได้แก่ สูตร CHOP (ประกอบด้วยยา cyclophosphamide ยา doxorubicin ยา vincristine และยา prednisone) สูตร CVP (ประกอบด้วยยา cyclophosphamide ยา vincristine และยา prednisone) และ bendamustine หากได้รับยา induction phase ครบและผลการรักษาอยู่ในภาวะโรคสงบและผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (objective response rate; ORR) พิจารณาให้การรักษาในระยะ maintenance phase ด้วย anti-CD20 mAbs ชนิดเดียวกับที่ได้ใน induction phase ขนาดเดิมต่ออีกทุก 2 เดือน เป็นเวลา 2 ปี หรือจนกว่าจะมีการดำเนินไปของตัวโรค (progression disease; PD) หรือทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ไม่ได้ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ PFS และผลลัพธ์รองการศึกษา คือ OS และข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ obinutuzumab มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรคที่ 3 ปี (3-years progression free survival; 3-yr PFS) ร้อยละ 80 สูงกว่ากลุ่มที่ได้ rituximab ที่มี 3-yr PFS ร้อยละ 73.3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio for progression, relapse, or death, 0.66; 95% CI , 0.51 to 0.85; p -value = 0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย obinutuzumab พบภาวะการติดเชื้อ (infection) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ปฏิกิริยาหลังจากการให้ยา และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา rituximab



1.3 การตรวจติดตามทางคลินิก (Clinical monitoring)

ตารางที่ 1 แสดงการตรวจติดตามทางคลินิกของยา obinutuzumab

การติดตามทางคลินิก	ความถี่ในการติดตาม
CBC	
Renal function	ก่อนเริ่มยาและแต่ละรอบของการให้รับยา
การคัดกรอง Hepatitis B	ก่อนเริ่มยา
IRR sign and symptoms	อาการมักจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังรับยา เช่น bronchospasm, dyspnea, hypotension, rash และ chill

2. ยาในกลุ่มแอนติบอดี-ดริคคอนจูเกต (antibody-drug conjugate; ADC)

Antibody-drug conjugate (ADC) เป็นยากลุ่มใหม่ที่มีการออกฤทธิ์ที่มุ่งเป้าจำเพาะต่อกลไกการเกิดโรคและมีการผสมผสานกับยาเคมีบำบัด (drug payload) ส่งผลให้มีการกำจัดเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะ พร้อมทั้งลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อเซลล์ปกติได้ ในที่นี้จะกล่าวถึงยา 2 ชนิด คือยา trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) และ polatuzumab vedotin (PV)

2.1 Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd)

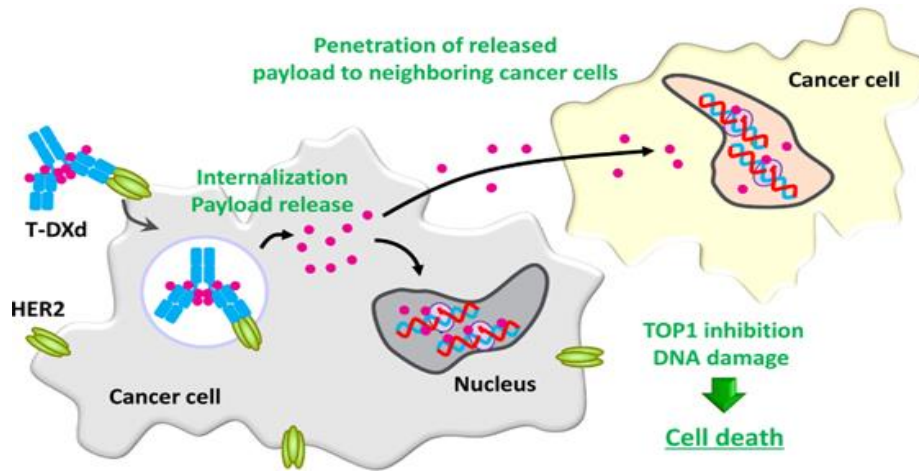
ยา T-Dxd ออกฤทธิ์จำเพาะกับ Human Epidermal Growth Factor Receptors-2 (HER-2) (Nguyen et al., 2021) โดยโครงสร้างของยาประกอบไปด้วย 3 ส่วน คือ 1. trastuzumab เป็น antibody-HER-2 ชนิด humanized immunoglobulin (Ig) ชนิด IgG1 2. Drug payload คือ ยาเคมีบำบัดอนุพันธ์ deruxtecan (Dxd) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ topoisomerase I และ 3. Linker ทำหน้าที่เชื่อมระหว่างโมโนโคลนอลแอนติบอดีกับยาเคมีบำบัดเข้าด้วยกัน โดยยา T-Dxd เป็นชนิด cleavable linker (Tamura et al., 2019) โดยยา T-Dxd ได้รับการรับรองจาก U.S.FDA ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มีการติดตัวรับ HER-2 (HER-2 positive) และมีการติดตัวรับ HER-2 ระดับต่ำ (low level HER-2) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ Immunohistochemistry (IHC) score 1+ หรือ 2+ และมีผล Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) เป็นลบ (U.S.FDA, 2024) และได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทย ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER-2 positive และ low level HER-2 มะเร็งปอดที่มี activating HER2 (ERBB2) mutation และมะเร็งกระเพาะอาหารที่มี HER-2 positive (ThaiFDA, 2025)

2.1.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยา T-Dxd ออกฤทธิ์จำเพาะกับเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER-2 หลังจากที่ยาเข้าจับกับตัวรับ HER-2 แล้วยาจะถูกนำเข้าสู่ภายในเซลล์ (endocytosis) จากนั้นตัวเชื่อมจะถูกทำลายผ่านกระบวนการย่อยสลายของไลโซโซม (lysosomal degradation) ผ่านการทำงานของเอนไซม์ cathepsins B กับ L ที่อยู่ภายในเซลล์มะเร็ง ส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาเคมีบำบัด Dxd และยาเคมีบำบัดจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ topoisomerase I ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง และเหนี่ยวนำให้เกิดการแตกของเซลล์มะเร็งในที่สุด (apoptosis) (Ogitani et al., 2016) นอกจากนี้พบว่า Dxd มีคุณสมบัติที่ซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้สูง ทำให้ Dxd สามารถแทรกซึมผ่านผิวเซลล์ไปยังเซลล์มะเร็งข้างเคียงที่ไม่มีตัวรับ



HER-2 เรียกคุณสมบัตินี้ว่า bystander effect (Modi et al., 2022) ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 คุณสมบัติ bystander effect ของยา Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (Nakada, 2021)

2.1.2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของการรักษาด้วยยา T-DXd ในโรคมะเร็งเต้านม

การศึกษาของ Cortes และคณะ (Cortes et al., 2022) เป็นการศึกษาในรูปแบบ phase 3 multicenter randomized controlled trial open-label ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ติดตัวรับ HER-2 ที่มีการกลับเป็นซ้ำหลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม anti-HER2 antibody และ taxane จำนวน 524 คน มีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd ขนาดยา 5.4 mg/kg บริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย trastuzumab emtansine (T-DM1) ขนาดยา 3.6 mg/kg บริหารยาผ่านทางหลอดเลือดดำ ทุก 3 สัปดาห์ จนกว่าจะมีการดำเนินไปของโรค ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ PFS ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ OS และข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรคที่ 1 ปี (1-year progression free survival; 1-yr PFS) เท่ากับร้อยละ 75.8 สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย T-DM1 ที่มี 1-yr PFS เท่ากับร้อยละ 34.1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio 0.55; 95% CI, 0.36 to 0.86; p-value <0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะคลื่นไส้อาเจียน ภาวะอ่อนเพลีย และภาวะ interstitial lung disease

การศึกษาของ Modi และคณะ (Modi et al., 2022) เป็นการศึกษาในรูปแบบ phase 3 randomized open label phase 3 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี low level HER-2 ระยะแพร่กระจายที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน มีวัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd ขนาด 5.4 mg/kg ทุก 21 วัน จนกว่าจะมีการดำเนินไปของโรคกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐาน คือ ยา capecitabine ยา eribulin ยา gemcitabine ยา paclitaxel หรือยา nab-paclitaxel ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ PFS ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ OS ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd มี mPFS เท่ากับ 9.9 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่มี mPFS เท่ากับ 5.1 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio for disease progression or death, 0.50; p-value<0.001) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย T-DXd มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิต (median overall survival; mOS) เท่ากับ 23.4 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา



เคมีบำบัดสูตรมาตรฐานที่มี mOS เท่ากับ 16.8 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio for death, 0.64; p-value=0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย T-Dxd พบภาวะโลหิตจาง (anemia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และภาวะ interstitial lung disease

2.1.3 การตรวจติดตามทางคลินิก (Clinical monitoring)

ตารางที่ 2 แสดงการตรวจติดตามทางคลินิกของยา trastuzumab deruxtecan

การติดตามทางคลินิก	ความถี่ในการติดตาม
CBC	
Renal function	ก่อนเริ่มยาและแต่ละรอบของการให้รับยา
Echocardiogram	ก่อนเริ่มยาและเมื่อมีอาการบ่งชี้
Pulmonary test by radiographic imaging	เมื่อสงสัย interstitial lung disease

2.2 Polatuzumab vedotin (PV)

การรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันพิจารณาการให้ยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP ประกอบด้วยยา rituximab ยา cyclophosphamide ยา doxorubicin ยา vincristine และยา prednisone อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 40 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา คือ polatuzumab vedotin (Tilly et al., 2021)

ยา PV เป็นยาในกลุ่ม ADC มีองค์ประกอบ 3 ส่วน คือ 1. monoclonal antibody ที่จำเพาะกับตัวรับ CD79b ซึ่งมีการแสดงออกอยู่บนผิวเซลล์ของมะเร็งชนิด B cell 2. ส่วนที่เป็นสาร monomethyl auristatin E (MMAE) เป็นยาเคมีบำบัดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผ่านการยับยั้งการทำงานของ microtubule และ 3. ตัวเชื่อม คือ maleimidocaproyl-valine-citrulline-p-aminobenzyloxycarbonyl (mc-vc-PAB) ซึ่งเชื่อมตัวยากับโมโนโคลนอลแอนติบอดีเข้าไว้ด้วยกัน (Deeks, 2019) โดยยา PV ได้รับการรับรองจาก U.S.FDA ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL (U.S.FDA, 2019)

2.2.1 กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ยา PV จะออกฤทธิ์จำเพาะกับเซลล์ที่มีตัวรับ CD79b ซึ่งพบได้มากบนผิวเซลล์ของ B - cell หลังจากที่ยา PV จับกับเซลล์ที่มีตัวรับ CD79b แล้วยาจะถูกนำเข้าสู่ภายในเซลล์จากนั้นตัวเชื่อมระหว่างโมโนโคลนอลแอนติบอดีกับยาจะถูกทำลายผ่านกระบวนการย่อยสลายของไลโซโซมส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยตัวยาเคมีบำบัด คือ MMAE ออกมาและออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของวัฏจักรเซลล์ในระยะ G2/M ส่งผลให้มีการหยุดการทำงานของเซลล์และเหนี่ยวนำให้เกิดการแตกของเซลล์มะเร็ง (Sawalha et al., 2020)

2.2.2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของการรักษาด้วยยา PV ในโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL

การศึกษาของ Tilly และคณะ (Tilly et al., 2022) เป็นการศึกษาในรูปแบบ phase 3 double-blind randomized placebo-controlled ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PV ขนาด 1.8 mg/kg ร่วมกับ R-CHOP (สูตร Pola-R-CHP ประกอบด้วยยา polatuzumab vedotin ยา rituximab ยา cyclophosphamide ยา doxorubicin ยา vincristine และยา prednisone) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน คือ R-CHOP บริหารยา 21 วัน จำนวน 6 รอบการรักษา ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ PFS ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ OS และข้อมูลด้านความปลอดภัย ผลการศึกษา



พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PV มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากการดำเนินไปของโรคที่ 2 ปี (2-years progression free survival; 2-yr PFS) เท่ากับร้อยละ 76.7 สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย R-CHOP ที่มี 2-yr PFS เท่ากับร้อยละ 70.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (stratified hazard ratio for progression, relapse, or death, 0.73 by Cox regression; 95% CI, 0.57 to 0.95; p-value=0.02) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย PV มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2-years overall survival; 2-yr OS) ร้อยละ 88.7 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย R-CHOP ที่มี 2-yr OS เท่ากับร้อยละ 88.6 (hazard ratio for death, 0.94; 95% CI, 0.65 to 1.37; p-value=0.75) สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) และภาวะปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) ไม่แตกต่างกัน

การศึกษาของ Sehn และคณะ (Sehn et al, 2020) ทำการศึกษารูปแบบ randomly assigned cohort study phase 2 ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด DLBCL ที่มีโรคกลับเป็นซ้ำหรือไม่สามารถรับการปลูกถ่ายได้ รวมทั้งจำกัดต่อการรักษา มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ polatuzumab vedotin และ bendamustine ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา pola-BR ซึ่งประกอบด้วยยา polatuzumab vedotin ยา bendamustine และยา rituximab เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา BR ซึ่งประกอบด้วยยา bendamustine และยา rituximab ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ การตอบสนองโดยสมบูรณ์ (complete response; CR) ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ PFS และ OS ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา pola-BR มี CR เท่ากับร้อยละ 40 สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา BR เท่ากับร้อยละ 17.5 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.026) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา pola-BR พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ และภาวะปลายประสาทอักเสบ

2.2.3 การตรวจติดตามทางคลินิก (Clinical monitoring)

ตารางที่ 3 แสดงการตรวจติดตามทางคลินิกของยา polatuzumab vedotin

การติดตามทางคลินิก	ความถี่ในการติดตาม
CBC	ก่อนเริ่มยาและแต่ละรอบของการให้รับยา
Renal function	

3. ยากลุ่ม Bispecific monoclonal antibodies (bsAbs)

ยา amivantamab มีโครงสร้างเป็น fully humanized bispecific monoclonal antibody ที่ได้รับการรับรองจาก U.S.FDA และคณะกรรมการอาหารและยาแห่งประเทศไทยเพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung cancer; NSCLC) ที่มีการกลายพันธุ์ของ EGFR ตำแหน่ง exon 20 insertion (ex20ins) exon 19 deletion (ex19del) และ exon 21 L858R substitution (ex21L858R) (U.S.FDA, 2024) (ThaiFDA, 2025)



3.1 กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ยา amivantamab ออกฤทธิ์โดยการจับอย่างจำเพาะต่อ Epidermal growth factor receptor (EGFR) และ Mesenchymal-epithelial transition factor (MET) ที่บริเวณนอกเซลล์ ส่งผลให้เกิดการขัดขวางการจับของลิแกนด์กับตัวรับสัญญาณ ส่งผลยับยั้งการส่งสัญญาณในการกระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์ของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้พบว่ามีการกระตุ้นให้เกิดระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายต่อเซลล์มะเร็งผ่านกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ ADCC ADCP Antibody dependent cytokine release (ADCR) และ Antibody-dependent cellular trogocytosis (ADCT) ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็ง (Cho et al., 2022)

3.2 หลักฐานเชิงประจักษ์ของการรักษาด้วยยา amivantamab ในโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก

การศึกษาของ Park และคณะ (Park et al., 2021) เป็นการศึกษาในรูปแบบ two-part phase 1 open-label multicenter ในผู้ป่วย advanced NSCLC ที่มี ex20ins ที่มีการดำเนินไปของโรคหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแบบ platinum-based โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ส่วน มีวัตถุประสงค์หลักของส่วนที่ 1 เพื่อหาขนาด amivantamab สูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้และนำขนาดยานั้นไปใช้ในส่วนที่ 2 ต่อไป (recommended phase II dose; RP2D) และมีวัตถุประสงค์หลักของส่วนที่ 1 เพื่อดูประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการทนต่อยาที่ RP2D ในกลุ่มการศึกษาที่แตกต่างกันตามการกลายพันธุ์ของ EGFR และ MET ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ ขนาดยาสูงสุดที่ทำให้เกิดพิษจากยา (dose-limiting toxicity) และ ORR ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ ระยะเวลาการตอบสนอง (duration of response; DoR), อัตราผลประโยชน์ทางคลินิก (clinical benefit rate; CBR), PFS, OS และข้อมูลด้านความปลอดภัย ผลการศึกษาพบว่า RP2D ของยา amivantamab คือ 1,050 mg (1,400 mg ในผู้ป่วยที่น้ำหนัก ≥ 80 kg) และมี ORR อยู่ที่ 40% (95% CI, 29 - 51) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย amivantamab พบผื่น (rash) ปฏิกริยาหลังจากการให้ยา และการติดเชื้อที่เล็บ (paronychia)

การศึกษาของ Zhou และคณะ (Zhou et al., 2023) ทำการศึกษาในรูปแบบ phase 3 international randomized trial ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มี ex20ins ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาใดมาก่อน มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ amivantamab ร่วมกับ carboplatin และ pemetrexed กับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ PFS ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ ORR, OS, DoR, ระยะเวลาก่อนเริ่มใช้ทางเลือกการรักษารอง (time to subsequent therapy; TST), ระยะเวลาที่อยู่รอดโดยปราศจากโรคหลังจากใช้ทางเลือกการรักษารอง (progression-free survival after first subsequent therapy; PFS2), ระยะเวลาก่อนที่จะเกิดอาการที่แสดงถึงการดำเนินไปของโรค (time to symptomatic progression; TTSP) และข้อมูลด้านความปลอดภัย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย amivantamab ร่วมกับยาเคมีบำบัดมี mPFS เท่ากับ 11.4 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวที่มี mPFS เท่ากับ 6.7 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio for disease progression or death, 0.40; 95% CI, 0.30 to 0.53; p-value < 0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย amivantamab ร่วมกับยาเคมีบำบัด พบการติดเชื้อที่เล็บ ผื่น และผื่นคล้ายสิว (acneiform rash)



การศึกษาของ Passaro และคณะ (Passaro et al., 2024) ทำการศึกษารูปแบบ global phase 3 randomized ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มี ex19del และ ex21L858R ที่เคยได้รับการรักษาด้วย osimertinib แล้วมีการดำเนินไปของโรค มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัย ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab ยา lazertinib ยา pemetrexed และยา carboplatin กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab ร่วมกับยาเคมีบำบัด และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ PFS ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ ORR, DoR, OS, PFS2, ระยะเวลาที่อยู่รอดโดยปราศจากอาการของโรค (symptomatic PFS), ระยะเวลาที่อยู่รอดโดยปราศจากการลุกลามของโรคที่สมอง (intracranial PFS) และข้อมูลด้านความปลอดภัย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab ยา lazertinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด มี mPFS เท่ากับ 8.3 เดือน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab ร่วมกับยาเคมีบำบัด มี mPFS เท่ากับ 6.3 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวที่มี mPFS เท่ากับ 4.2 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio for disease progression or death 0.48 and 0.44, respectively; p-value < 0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab ยา lazertinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด พบผื่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Venous thromboembolism) และภาวะ interstitial lung disease

การศึกษาของ Cho และคณะ (Cho et al., 2024) และการศึกษาของ Rosenfeld (Resenfeld, 2025) ทำการศึกษารูปแบบ phase 3 international randomized trial ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลามเฉพาะที่หรือระยะแพร่กระจายที่มี ex19del หรือ L858R ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาใดมาก่อน มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัย ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab และยา lazertinib กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib เพียงอย่างเดียว ผลลัพธ์หลักการศึกษา คือ mPFS ผลลัพธ์รองการศึกษา คือ OS, ORR, DoR และข้อมูลด้านความปลอดภัย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab และยา lazertinib มี mPFS เท่ากับ 23.7 เดือน สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib เพียงอย่างเดียวที่มี mPFS เท่ากับ 16.6 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio for disease progression or death, 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.85; p-value < 0.001) ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab และยา lazertinib พบติดเชื้อที่เล็บ ผื่น ปฏิกิริยาหลังจากการให้ยา ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ โดยหลังจากการติดตามที่ยาวนานขึ้น (median, 31.1 months) พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการรักษาในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab และยา lazertinib เท่ากับ 10% สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา osimertinib เพียงอย่างเดียวที่พบเท่ากับ 3% โดยมีระยะเวลาก่อนที่จะหยุดการรักษา (time to treatment discontinuation) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา amivantamab และยา lazertinib สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio, 0.80; P=0.01)



3.3 การตรวจติดตามทางคลินิก (Clinical monitoring)

ตารางที่ 4 แสดงการตรวจติดตามทางคลินิกของยา amivantamab

การติดตามทางคลินิก	ความถี่ในการติดตาม
CBC	ก่อนเริ่มยาและแต่ละรอบของการให้รับยา
Renal function	
IRR sign and symptoms	อาการมักจะเกิดภายใน 24 ชั่วโมงหลังรับยา เช่น bronchospasm, dyspnea, hypotension, rash และ chill

4. การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี

การจัดการอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง มีแนวทางการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ตามระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้น โดยสามารถประเมินระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ตาม Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) โดยมีแนวทางการจัดการดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของยาแต่ละชนิด

อาการไม่พึงประสงค์	obinutuzumab	T-DXd	PV	amivantamab	การจัดการ
Infusion-related reactions	/			/	การป้องกัน: ให้ยาแก้แพ้ ยาลดไข้ และยาเสตี-รอยด์ก่อนการบริหารยา Grade 1-3: หยุดยาและติดตามอาการ หากอาการดีขึ้นพิจารณาให้ยาซ้ำอีกครั้ง โดยลดอัตราการบริหารยาลง 50% ร่วมกับให้ยาแก้แพ้ หรือ สเตียรอยด์เพิ่มเติม Grade 4 หรือ 3 ที่เป็นซ้ำ: หยุดยาและให้การรักษาที่จำเป็น โดยไม่กลับมาใช้ยาอีก
Hepatitis B reactivation	/				ในผู้ป่วยที่มี HBcAb เป็นบวก HBsAg เป็นลบ และ HBV DNA undetectable ต้องได้รับการติดตาม HBV DNA level ตลอดจนจบการรักษาและตามต่ออีก 1 ปี หากผู้ป่วยเกิด Hepatitis B reactivation จะต้องหยุดการรับยา
Neutropenia	/	/	/		Grade 3: ANC < 1000-500 หยุดการให้ยาจนกว่าจะกลับมา มีระดับ ANC ≤ grade 2 แล้วสามารถกลับมาใช้ยาขนาดเดิมได้ Grade 4: ANC < 500 หยุดการให้ยาจนกว่าจะกลับมา มีระดับ ANC ≤ grade 2 แล้วลดขนาดยาลง 1 ระดับ
Thrombocytopenia	/	/	/		Grade 3: Plt < 50,000-25,000 หยุดการให้ยาจนกว่าจะกลับมา มีระดับเกล็ดเลือด



อาการไม่พึงประสงค์	obinutuzumab	T-Dxd	PV	amivantamab	การจัดการ
					<p>≤ grade 1 แล้วสามารถกลับมาใช้ยาขนาดเดิมได้</p> <p>Grade 4: Plt < 25,000</p> <p>หยุดการให้ยาจนกว่าจะกลับมามีระดับเกล็ดเลือด ≤ grade 1 แล้วลดขนาดยาลง 1 ระดับ</p>
Febrile neutropenia		/	/		<p>การป้องกัน: ใช้ G-CSF ระยะเวลา 7-14 วัน</p> <p>Grade 3: ANC < 1000 และมีไข้ > 38.3°C หรือ มีแนวโน้มที่จะ ≥ 38.0°C ภายใน 1 ชั่วโมง หยุดการให้ยาจนกว่าจะกลับมาเป็นปกติ แล้วสามารถกลับมาใช้ยาขนาดเดิมได้</p> <p>Grade 4: เกิดอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วย จำเป็นต้องรับการรักษาอย่างเร่งด่วน หยุดการให้ยาจนกว่าจะกลับมาเป็นปกติ แล้วลดขนาดยาลง 1 ระดับหรือหลีกเลี่ยงการใช้ยา</p>
Interstitial lung disease or pneumonitis		/		/	<p>Grade 1: หยุดการให้ยาจนกว่าอาการจะหาย หากอาการทุเลาภายใน 28 วัน สามารถใช้ยาในขนาดเดิมต่อได้ หากอาการทุเลามากกว่า 28 วัน ให้ลดขนาดยาลง 1 ระดับ โดยพิจารณาให้สเตียรอยด์ทันทีเมื่อสงสัยว่ามีอาการ</p> <p>Grade 2 ขึ้นไป: หยุดการให้ยาและห้ามกลับมาใช้ซ้ำอีก โดยพิจารณาให้สเตียรอยด์ทันทีเมื่อสงสัยว่ามีอาการ</p>
Left ventricular dysfunction		/			<p>การป้องกัน: ระดับ LVEF ก่อนเริ่มยาต้อง ≥ 50%</p> <p>LVEF ≥ 45% และลดลงจาก baseline 10-20%: ใช้ยาต่อขนาดเดิม</p> <p>LVEF 40-45% และลดลงจาก baseline <10%: ใช้ยาต่อและตรวจ LVEF ซ้ำภายใน 3 สัปดาห์</p> <p>LVEF 40-45% และลดลงจาก baseline 10-20%: หยุดการให้ยาและตรวจ LVEF ซ้ำภายใน 3 สัปดาห์ โดยหาก LVEF ดีขึ้นไม่ถึง 10% จาก baseline ให้หยุดยาถาวร และหาก LVEF ดีขึ้นถึง 10% ใช้ยาต่อได้ในขนาดเท่าเดิม</p> <p>LVEF < 40% หรือ ลดลงจาก baseline >20%: หยุดการให้ยาและตรวจ LVEF ซ้ำภายใน 3 สัปดาห์ หาก LVEF <40% หรือลดลงจาก baseline >20% ให้หยุดยาถาวร</p> <p>มีภาวะหัวใจล้มเหลวแบบแสดงอาการ:</p>



อาการไม่พึงประสงค์	obinutuzumab	T-Dxd	PV	amivantamab	การจัดการ
					หยุดการให้ยาถาวร
Peripheral neuropathy			/		Grade 2-3: หยุดการให้ยาจนกว่าความรุนแรงจะ \leq grade 1 และลดขนาดยาลง 1 ระดับ Grade 4: หยุดยาและให้การรักษาที่จำเป็น โดยไม่กลับมาใช้ยาอีก
Skin rash				/	<p>การป้องกัน : หลีกเลี่ยงการอาบน้ำร้อน การใช้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์หรือสารก่อระคายเคือง และการสัมผัสแสงแดดที่มากเกินไป เลือกใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นที่ปราศจากแอลกอฮอล์ และครีมกันแดดที่มี SPF \geq15 หรือใช้สเตียรอยด์ชนิดทาที่มีความแรงต่ำถึงปานกลาง</p> <p>Grade 1-2: ไม่จำเป็นต้องหยุดยา สามารถให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยสเตียรอยด์ชนิดทาที่มีความแรงต่ำถึงปานกลาง ร่วมกับยาปฏิชีวนะชนิดทาหรือยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน โดยนัดติดตามอาการอีกครั้งที่ 2 สัปดาห์ หากอาการไม่ดีขึ้นพิจารณาลดขนาดยาได้</p> <p>Grade \geq3: หยุดยาจนกว่าผื่นจะกลับเป็น \leq grade 1 และให้การรักษาเพิ่มเติมด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เช่น Prednisolone 0.5-1 mg/kg นาน 7 วัน นัดติดตามอาการอีกครั้งที่ 2 สัปดาห์ หากอาการดีขึ้นพิจารณาลดขนาดยาลง 1 ระดับ หากอาการไม่ดีขึ้นห้ามกลับมาใช้ยาซ้ำอีก</p>
Acneiform rash				/	
Paronychia				/	<p>การป้องกัน: แนะนำเลือกใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นบริเวณเล็บมือ/เท้า</p> <p>Grade 1: ใช้ผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้นบริเวณเล็บ</p> <p>Grade 2: หยุดผลิตภัณฑ์เพิ่มความชุ่มชื้น ล้างด้วยน้ำสะอาดและสบู่ อาจพิจารณาใช้สเตียรอยด์ชนิดทาที่มีความแรงสูงร่วมกับปิดแผลด้วยฟิล์มกึ่งซึมผ่านได้ (semi-permeable film) ในเวลากลางคืน และทำแผลแบบแห้งในเวลากลางวัน หากไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาการบำบัดด้วยความเย็นและลดขนาดยา</p> <p>Grade \geq3: หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็น \leq grade 1 โดยใช้วิธีการรักษาเดียวกับ grade 2 การผ่าตัดสามารถทำได้หากการรักษาก่อนหน้านี้ไม่ได้ผล</p>



อาการไม่พึงประสงค์	obinutuzumab	T-Dxd	PV	amivantamab	การจัดการ
Nausea		/	/		การป้องกัน: รับประทานยาต้านอาเจียนเพื่อป้องกันการอาเจียนก่อนและหลังการให้ยาเคมีบำบัด
Vomiting		/	/		
Constipation	/	/			รักษาได้ด้วยการให้ยาระบาย เช่น lactulose หรือ senna หรือหากเป็นรุนแรงควรเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล
Diarrhea	/	/	/		รักษาได้ด้วยการให้ยาหยุดถ่าย เช่น loperamide หรือ octreotide หรือหากเป็นรุนแรงควรเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล
Stomatitis		/		/	การป้องกัน: ดูแลช่องปากให้สะอาด Grade 1-2: ไม่จำเป็นต้องหยุดยา สามารถให้การรักษาด้วยน้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของยาฆ่าเชื้อ ยาเคลือบแผลในปาก ยาชา และยาแก้ปวด หรือน้ำยาบ้วนปากที่มีส่วนผสมของยาชา ยาฝาดสมาน และยาเคลือบแผลในปาก Grade ≥ 3 : หยุดยาจนกว่าจะกลับเป็น \leq grade 1 โดยใช้วิธีการรักษาเดียวกับ grade 1-2
Venous thromboembolism*				/	Grade 2-3: หยุดยาและให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด หากอาการหายดีพิจารณาให้ยาซ้ำอีกครั้งได้ในขนาดเดิม Grade 4 หรือ Grade 2-3 ที่เป็นซ้ำ: หยุดยาและให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด ไม่กลับมาให้ยา amivantamab ซ้ำอีก (กรณีให้ร่วมกับ lazertinib ให้หยุด lazertinib ด้วย และสามารถให้ lazertinib ซ้ำได้)

HBcAb = Hepatitis B core antibody, HBsAg = Hepatitis B surface antigen, ANC = Absolute

Neutrophil Count, Plt = Platelet, G-CSF = Granulocyte Colony-Stimulating Factor, LVEF = Left

Ventricular Ejection Fraction

*VTE ที่รายงานในตารางนี้เป็นรายงานจากการศึกษาที่ใช้ amivantamab ร่วมกับ lazertinib

บทสรุป

ยากุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันถูกพัฒนาเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เพื่อเพิ่มความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งของผู้ป่วย เกสซ์กรเป็นหนึ่งในบุคลากรทางการแพทย์ที่มีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำในสำหรับการใช้ยา การติดตามอาการทางคลินิก และการจัดการอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถพบได้บ่อยของยา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถได้รับยาอย่างเหมาะสมและปลอดภัย



เอกสารอ้างอิง

Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J-S, et al. Amivantamab plus Lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *NEJM*. 2024;391(16):1486–1498.

Cho BC, Simi A, Sabari, Vijayaraghavan S, Moores S, and Spira A. Amivantamab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) and mesenchymal-epithelial transition factor (MET) bispecific antibody, designed to enable multiple mechanisms of action and broad clinical applications. *Clinical Lung Cancer*. 2022;24(2):89-97.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. CTCAE [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 31]. Available from: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7>

Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park Y-H, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *NEJM*. 2022;386(12):1143–54.

Davies A, Kater A, Sharman J, Stilgenbauer S, Vitolo U, Klein C, et al. Obinutuzumab in the treatment of B-cell malignancies: A comprehensive review. *Future Oncology*. 2022;18(26):2943–66.

Deeks ED. Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(13):1467-75.

Fong JY, Phuna Z, Chong DY, Heryanto CM, Low YS, Oh KC, et al. Advancements in antibody-drug conjugates as cancer therapeutics. *J Natl Cancer Cent*. 2025;5(4):362-78.

Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Thailand. Rybrevant (Amivantamab) 350 mg concentrate for solution for infusion: Summary of product characteristics [Internet]. Bangkok: Ministry of Public Health; 2025. [cited 2025 Dec 03]. Available from: https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1274/327dd39fd4051af15f80b466e322c74f-a1.pdf

Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Thailand. Enhertu 100 mg powder for concentrate for solution for infusion: Summary of product characteristics [Internet]. Bangkok: Ministry of Public Health; 2025. [cited 2025 Dec 03]. Available from: https://ndi.fda.moph.go.th/uploads/drug_detail_corporation/doc/word/1281/9cdaf4bdf40124bdbe73d6978ebc8324-a1.pdf

Freeman C, Sehn L. A tale of two antibodies: Obinutuzumab versus rituximab. *British Journal of Haematology*. 2018;182(1):29–45.

Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *NEJM*. 2014;370(12):1101–10.

Herrera M, Pretelli G, Desai J, Garralda E, Siu LL, Steiner TM, et al. Bispecific antibodies: advancing precision oncology. *Trends Cancer*. 2024;10(10):893-919.

Janssen Biotech Inc. RYBREVANT (amivantamab-vmjw) injection, for intravenous use: US prescribing information. 2021. [cited 2025 Jul 10]. Available from:



https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761210s000lbl.pdf

Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *NEJM*. 2017;377(14):1331–44.

Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *NEJM*. 2022;387:9-20.

Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol*. 2019;6:e254-e265.

Nakada T. Discovery research and translation science of trastuzumab deruxtecan, from non-clinical study to clinical trial. *Translational and Regulatory Sciences*. 2021;3(2):65–71.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Diffuse Large B-Cell Lymphoma (version 5. 2022) [Internet]. [cited 2025 July 11]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.

Nguyen X, Hooper M, Borlagdan JP, Palumbo A. A Review of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-nxki in HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Pharmacother*. 2021;55:1410-8.

Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, Naito H, Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016;107:1039-46.

Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol*. 2021;39:3391-402.

Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol*. 2024;35:77-90.

Product Information: POLIVY(TM) intravenous injection, polatuzumab vedotin-piiq intravenous injection. Genentech Inc (per FDA), South San Francisco, CA, 2019.

Product Information: POLIVY(R) intravenous injection, polatuzumab vedotin-piiq intravenous injection. Genentech Inc (per manufacturer), South San Francisco, CA, 2023.

Robak T, Robak E. New anti-cd20 monoclonal antibodies for the treatment of B-cell lymphoid malignancies. *BioDrugs*. 2011;25(1):13–25.

Rosenfeld R. Amivantamab plus Lazertinib in previously untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *NEJM*. 2025;392(6):619-620.

Sawalha Y, Maddocks K. Profile of polatuzumab vedotin in the treatment of patients



with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: a brief report on the emerging clinical data. *Onco Targets Ther.* 2020;13:5123–33.

Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, Millan AM, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155-65.

Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(6):816-26.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *NEJM.* 2022;386(4):351-63.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves amivantamab-vmjw, carboplatin, and pemetrexed for non-small cell lung cancer with EGFR Exon 19 deletions. *FDA* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-amivantamab-vmjw-carboplatin-and-pemetrexed-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-19>.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves amivantamab-vmjw for EGFR exon 20 insertion-mutated non-small cell lung cancer indications. *FDA* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 11]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-amivantamab-vmjw-egfr-exon-20-insertion-mutated-non-small-cell-lung-cancer-indications>

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves obinutuzumab (GAZYVA®). *FDA* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jul 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2022/125486s029lbl.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (ENHERTU®) for injection. *FDA* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 30]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves polatuzumab vedotin-piiqfor injection, for intravenous use. *FDA* [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 29]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121Orig1s003lbl.

Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *NEJM.* 2023;389:2039-51.