

Rituxiamb subcutaneous

มานิตย์ แซ่เตียว

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

บทคัดย่อ

Rituximab เป็นยาในกลุ่ม humanized monoclonal antibody ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งกลุ่ม B-cell แต่อาจทำให้เกิด infusion reaction ทำให้จำเป็นต้องให้ยาอย่างช้าๆ ทำให้เกิดความไม่สะดวกแก่ผู้ป่วยหรือสถานพยาบาล นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายที่เกิดอาการรุนแรงอาจไม่สามารถใช้ยาต่อได้ Rituximab แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) สำหรับการรักษาโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด follicular lymphoma และ diffuse large B-cell lymphoma ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา rituximab หยดทางหลอดเลือดดำ 1 รอบและสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ โดยให้ยาในขนาด 1,400 มิลลิกรัม ปริมาตร 11.7 ml ฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) บริเวณหน้าท้องนานมากกว่า 5 นาที ผลการศึกษาทางคลินิกที่พบว่า rituximab subcutaneous มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างจากการให้ยา rituximab แบบเดิม และเพิ่มความพึงพอใจของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามในการเลือกให้ยา rituximab subcutaneous จำเป็นต้องมีการพิจารณาปัจจัยอื่นประกอบด้วยได้แก่ ค่าใช้จ่ายในการรักษา สถานที่ให้บริการ และยาทางเลือกชนิดอื่น เพื่อให้เกิดความเหมาะสมกับสถานพยาบาลแต่ละแห่ง

คำสำคัญ

Rituximab subcutaneous, Infusion reaction, Rituximab rapid infusion, Follicular lymphoma, Diffuse large B-cell lymphoma

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ในการจัดการ infusion reaction จากการให้ยา rituximab
2. เพื่อให้ความรู้ในการให้ยา rituximab แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

บทนำ

Rituximab เป็นยาในกลุ่ม humanized monoclonal antibody ที่จับกับตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ ซึ่งพบได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวกลุ่ม B-cell กระตุ้นให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์มะเร็ง (apoptosis) ผ่าน 3 กลไกได้แก่

- Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) คือ การจับของ rituximab และเซลล์มะเร็งจากนั้นเกิดกระบวนการกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย macrophage, monocyte หรือ natural killer cell
- Complement-dependent cytotoxicity (CDC) คือ การจับของ rituximab และเซลล์มะเร็งจากนั้นเกิดกระบวนการกระตุ้นการทำลายเซลล์มะเร็งด้วย complement
- การจับที่เซลล์มะเร็งและทำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis)

Rituximab ได้รับการรับรองในปี ค.ศ.1997 มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็งในกลุ่ม B-cell (B-cell malignancies) ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ ได้แก่ Chronic lymphocytic leukemia (CLL) และ non-Hodgkin lymphoma (NHL) และในโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune diseases) แม้ว่าข้อมูลการศึกษาการใช้ยา rituximab ในผู้ป่วยจะพบว่ามีความปลอดภัยที่ดี อย่างไรก็ตามยังอาจพบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse reaction) ได้แก่ การติดเชื้อ พิษต่อไตและระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังพบ infusion reaction ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำที่พบได้บ่อยและอาจรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ดังนั้นในการให้ยา rituximab ทางหลอดเลือดดำโดยเฉพาะในครั้งแรกจึงจำเป็นต้องให้ยาอย่างช้าๆ และเพิ่มอัตราเร็วขึ้นหากผู้ป่วยไม่เกิด infusion reaction ขนาดยา rituximab ที่แนะนำสำหรับการรักษาโรคมะเร็งคือ 375 mg/m² หรือ 500 mg/m² สำหรับ CLL หยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous infusion) ผสมและเจือจางยาด้วย 0.9% sodium chloride หรือ 5% dextrose in water ให้มีความเข้มข้นสุดท้ายอยู่ในช่วง 1-4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (Genentech, 2016)

- การให้ยาในครั้งแรก ให้ยา rituximab ในอัตราเร็วเริ่มต้น 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- การให้ยาในครั้งต่อไป อาจให้ยาในอัตราเร็วเช่นเดียวกับการให้ยาในครั้งแรกหรือให้ยา rituximab ในอัตราเร็วเริ่มต้น 100 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หากไม่เกิดอาการแพ้ยาสามารถเพิ่มอัตราเร็วในการให้ยาขึ้นอีก 100 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ทุก 30 นาที (อัตราเร็วในการให้ยาสูงสุดไม่เกิน 400 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง)
- ให้สอบถามอาการของ infusion reaction จากยา rituximab ทุกครั้งก่อนการให้ยา กรณีที่มีภาวะ infusion reaction จากยา rituximab ให้ทำการปรับอัตราเร็วในการให้ยาลงหรือหยุดการให้ยาชั่วคราว

การให้ยา rituximab เพื่อป้องกันการเกิด infusion reaction ทำให้ต้องให้ยาเป็นเวลานาน (ตารางที่ 1) จึงทำให้เกิดความไม่สะดวกสำหรับสถานพยาบาลที่มีผู้ป่วยเข้ารับบริการจำนวนมาก

แนวทางในการแก้ปัญหาดังกล่าวแบ่งออกได้ 2 วิธี ได้แก่ 1) การปรับเปลี่ยนวิธีการให้ยาเป็นแบบ rapid infusion 2) การเปลี่ยนไปใช้ rituximab แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous)

Rituximab rapid infusion

Rituximab rapid infusion เป็นการให้ยา rituximab ในอัตราเร็วที่มากกว่าการให้ยาแบบปกติสามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วย follicular lymphoma (FL) และ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ที่เคยได้รับยา rituximab หยตทางหลอดเลือดดำในรอบแรกและไม่เกิด infusion reaction หรือเกิดอาการในระดับที่ไม่รุนแรง (grade 1-2) Rituximab rapid infusion จะมีระยะเวลาการให้ยารวม 90 นาที แบ่งเป็น 2 ช่วง 1) 30 นาทีแรกให้ยา rituximab ร้อยละ 20 ของขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับทั้งหมด 2) 60 นาทีต่อมาจะให้ยา rituximab ร้อยละ 80 ของขนาดยาที่ผู้ป่วยจะได้รับทั้งหมด

การศึกษาของ Dakhil และคณะ (Dakhil, 2014) ซึ่งเป็น phase 3 single-arm trial ในผู้ป่วย FL และ DLBCL 425 คน ให้การรักษาด้วยยา rituximab หยตทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาเคมีบำบัด CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) สำหรับ DLBCL และ CVP (cyclophosphamide, vincristine และ prednisolone) สำหรับ FL โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา rituximab แบบปกติในรอบแรก ผู้ป่วยจำนวน 363 คนที่ไม่เกิด infusion reaction ใน grade 3-4 ในการรับยาในรอบแรกได้รับการรักษาต่อด้วย rituximab rapid infusion ในรอบที่ 2-8 พบว่ามีผู้ป่วย 230 คน เกิด infusion reaction ซึ่งส่วนใหญ่มีอาการไม่รุนแรง (grade 1-2) มีผู้ป่วยเพียง 10 รายที่เกิด infusion reaction grade 3-4

Indication	BSA (dose)	First dose IV (all patients)	Subsequent IV	Rapid IV	Rituximab subcutaneous
FL, DLBCL	1.5 (375 mg/m ²)	180-210 min	120-150 min	90 min	5 min
CLL	1.5 (500 mg/m ²)	210-240 min	150-180 min	-	7 min
FL, DLBCL	2.0 (375 mg/m ²)	210-240 min	150-180 min	90 min	5 min
CLL	2.0 (500 mg/m ²)	240-270 min	180-210 min	-	7 min
FL, DLBCL	1.5 (375 mg/m ²)	240-270 min	180-210 min	90 min	5 min
CLL	2.0 (500 mg/m ²)	270-300 min	210-240 min	-	7 min

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบระยะเวลาการให้ยา rituximab (Yelvington, 2018)

Rituximab subcutaneous (Rituximab and hyaluronidase human)

Rituximab แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous)

มีความแตกต่างจากยาในรูปแบบหยดทางหลอดเลือดดำโดยการเพิ่ม human hyaluronidase เข้าไปในตำรับซึ่งช่วยในการสลาย hyaluronan ใน extracellular matrix ของชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านยา (permeability) จนทำให้สามารถฉีดยาในปริมาตรที่เพิ่มขึ้นจนถึง 15 ml มากกว่าการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แบบปกติที่สามารถฉีดยาในปริมาตรเพียง 1-2 ml (Frost, 2007)

Rituximab subcutaneous ได้รับการรับรองจาก US Food and Drug Administration (FDA) ในเดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 2017 ให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิด follicular lymphoma (FL), Chronic lymphocytic leukemia (CLL) และ Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ (Genentech, 2017)

ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา rituximab subcutaneous ที่ใช้ในการรักษาไม่ได้คำนวณตามพื้นที่ผิวของร่างกายผู้ป่วย (body surface area; BSA) แต่จะกำหนดขนาดยาคงที่ (fixed dosing หรือ flat dosing) ตามข้อบ่งชี้ในการรักษา

เนื่องจากการกำหนดขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกายผู้ป่วยเป็นวิธีการคำนวณขนาดยาสำหรับยาเคมีบำบัดทั่วไปที่มีช่วงการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic window)

ซึ่งมีโอกาสเกิดพิษจากยาได้ง่ายหากขนาดยาไม่เหมาะสม ส่วนยาในกลุ่ม monoclonal antibody เช่น rituximab มีความปลอดภัยมากกว่าเนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง (targeted therapy) จึงเป็นยาที่มีช่วงการรักษาที่กว้าง (wide therapeutic window)

จึงสามารถกำหนดขนาดยาแบบคงที่ได้ (fixed dosing หรือ flat dosing)

การศึกษาของ Wang และคณะ (Wang, 2009) ทำการเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาในกลุ่ม monoclonal antibody 12 ชนิด

พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการกำหนดขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) หรือการให้ยาในขนาดคงที่ (fixed dosing หรือ flat dosing)

นอกจากนี้ความแปรปรวนของปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกาย (AUC) และความเข้มข้นของยาสูงสุด (Cmax) ภายในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มก็มีความใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 2)

Intersubject variability	BSA-based dosing	Fixed dosing
AUC	44.2%	42.4%
Cmax	30.3%	30.1%

ตารางที่ 2

ความแปรปรวนของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ภายในกลุ่มผู้ป่วยระหว่างการกำหนดขนาดยาตามพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) หรือการให้ยาในขนาดคงที่ (fixed dosing หรือ flat dosing) (Wang, 2009)

ผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วยยา rituximab subcutaneous ทุกรายต้องเคยได้รับการรักษาด้วยยา rituximab หยดทางหลอดเลือดดำ 1 รอบโดยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ก่อนเริ่มใช้ยา rituximab subcutaneous ในรอบถัดไป ขนาดยา rituximab subcutaneous สำหรับการรักษา FL และ DLBCL คือ 1,400 mg (hyaluronidase 23,400 unit) ปริมาตร 11.7 ml ฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) บริเวณหน้าท้องนานมากกว่า 5 นาที ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการติดตาม infusion reaction อย่างน้อย 15 นาทีภายหลังจากให้ยา แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาจะพบว่า rituximab subcutaneous สามารถให้ได้อย่างปลอดภัยโดยไม่จำเป็นต้องให้ premedication แต่บริษัทผู้ผลิตก็แนะนำให้สามารถให้ premedication ด้วย paracetamol, antihistamine และ glucocorticoid 15 นาทีก่อนให้ยา rituximab subcutaneous (Genentech, 2017)

ผลการศึกษาทางคลินิก

Follicular lymphoma (FL)

การศึกษา SABRINA ของ Davies และคณะ (Davies, 2017) ซึ่งเป็น phase 3 randomized controlled trial ในผู้ป่วย FL ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ อายุมากกว่า 18 ปี จำนวน 410 คน เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย rituximab subcutaneous 1,400 mg หรือ rituximab หยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ขนาด 375 mg/m² โดยในการให้ยาครั้งแรกผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ rituximab หยดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับร่วมกับยาเคมีบำบัดทุก 3 สัปดาห์ในสูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) จำนวน 6-8 รอบ หรือ CVP (cyclophosphamide, vincristine และ prednisolone) จำนวน 8 รอบ ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะได้รับยา rituximab ทุก 8 สัปดาห์ต่อไปอีกเป็นเวลา 2 ปี พบว่า

- ความเข้มข้นของยาเฉลี่ยต่ำสุดในซีรัม (Geometric mean serum trough concentration) ของยา rituximab subcutaneous มีค่า 134.58 mcg/mL ไม่ด้อยกว่า rituximab หยดทางหลอดเลือดดำที่มีค่า 83.13 mcg/mL

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab subcutaneous มีอัตราการตอบสนองโดยรวม (overall response) ร้อยละ 84.4 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ rituximab
 หยุดทางหลอดเลือดดำที่มีอัตราการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 84.9
- กลุ่มที่ได้รับยา rituximab subcutaneous พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 96 (Grade 3-4 ร้อยละ 56) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ rituximab
 หยุดทางหลอดเลือดดำที่พบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 95 (Grade 3-4 ร้อยละ 55)
 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ rituximab subcutaneous
 คือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และ infusion reaction
 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่รุนแรง (grade 1-2) (ตารางที่ 3)

Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)

การศึกษา MabEase ของ Lugtenburg และคณะ (Lugtenburg, 2017) ซึ่งเป็น phase 3b randomized controlled trial ในผู้ป่วย DLBCL ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ อายุ 18-80 ปี จำนวน 576 คน เปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย rituximab subcutaneous 1,400 mg หรือ rituximab หยุดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ขนาด 375 mg/m² โดยในการให้ยาครั้งแรกผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ rituximab หยุดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับร่วมกับยาเคมีบำบัดในสูตร CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisolone) ทุก 14-21 วัน จำนวน 6-8 รอบ พบว่า

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab subcutaneous มีอัตราการตอบสนองแบบ complete response ร้อยละ 50.6 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ rituximab
 หยุดทางหลอดเลือดดำที่มีอัตราการตอบสนองแบบ complete response ร้อยละ 42.4 (P=0.076)
- กลุ่มที่ได้รับยา rituximab subcutaneous พบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 91.3 (Grade 3-4 ร้อยละ 58.3) ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ rituximab
 หยุดทางหลอดเลือดดำที่พบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 90.4 (grade 3-4 ร้อยละ 54.3)
 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ rituximab subcutaneous
 คือภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ภาวะ febrile neutropenia
 และติดเชื้อในปอด (pneumonia) (ตารางที่ 3)

Adverse events	SABRINA (FL)		MabEase (DLBCL)	
	SC (N=197)	IV (N=210)	SC (N=369)	IV (N=188)

Overall adverse events (%)	189(96)	199(95)	337(91)	170(90)
Grade≥3 adverse events (%)	111(56)	116(55)	215(58)	102(54)
Serious adverse events (%)	73(37)	72(34)	141(38)	62(33)
Administration related reaction (%)	95(48)	73(35)	77(21)	40(21)
Nausea (%)	62(31)	46(22)	51(14)	30(16)
Neutropenia (%)	63(32)	57(27)	96(26)	45(24)
Febrile neutropenia (%)	15(8)	13(6)	46(13)	13(7)
Pneumonia (%)	21(11)	9(4)	20(5)	4(2)
Injection site reaction (%)	26(13)	0(0)	21(6)	0(0)

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ rituximab subcutaneous (Davies, 2017; Lugtenburg, 2017)

ข้อควรพิจารณาในการใช้ rituximab subcutaneous

ยา rituximab subcutaneous

แม้ว่าจะสามารถลดระยะเวลาในการให้ยาได้เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาแบบหยดทางหลอดเลือดดำและมีภา
รศึกษาทางคลินิกที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาแต่มีข้อควรพิจารณาในการเลือกให้
ได้แก่ ค่าใช้จ่ายในการรักษา สถานที่ให้การรักษา ความพึงพอใจของผู้ป่วย และยาทางเลือกชนิดอื่น

ค่าใช้จ่ายในการรักษา (cost)

ขนาดยา rituximab subcutaneous ที่ใช้ในการรักษา FL, DLBCL เท่ากับ 1,400 mg
โดยไม่ขึ้นกับพื้นที่ผิวของผู้ป่วย (body surface area; BSA) ส่วน rituximab
แบบหยดให้ทางหลอดเลือดดำขนาดยาจะขึ้นอยู่กับพื้นที่ผิวของผู้ป่วย (body surface area; BSA)
ดังนั้นการใช้ยา rituximab subcutaneous
ในผู้ป่วยตัวเล็กที่มีพื้นที่ผิวน้อยอาจมีค่าใช้จ่ายสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ rituximab
แบบหยดให้ทางหลอดเลือดดำ ส่วนในผู้ป่วยตัวเล็กที่มีพื้นที่ผิวมากขึ้นการใช้ rituximab subcutaneous
อาจมีค่าใช้จ่ายที่ใกล้เคียงกับการใช้ rituximab แบบหยดให้ทางหลอดเลือดดำมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้
rituximab subcutaneous ก็ยังสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นจากการผสมยา เช่น normal
saline, 5% dextrose water, IV set รวมถึงค่าใช้จ่ายในการจัดการสำหรับผู้ป่วยในได้

สถานที่ให้การรักษา (treatment setting)

ยา rituximab subcutaneous

นอกจากจะลดระยะเวลาในการให้ยาแล้วยังสามารถลดระยะเวลาในการเตรียมผสมยาอีกด้วย

จึงอาจมีความเหมาะสมในสถานพยาบาลที่มีผู้ป่วยเข้ารับบริการจำนวนมาก การศึกษาของ De Cock และคณะ (De Cock, 2016) ที่รวบรวมข้อมูลการใช้ยา rituximab subcutaneous จาก 8 ประเทศ พบว่า rituximab subcutaneous

สามารถลดระยะเวลาในการให้ยาและลดระยะเวลาในการให้บริการของบุคลากรทางการแพทย์ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ponzetti และคณะ (Ponzetti, 2016)

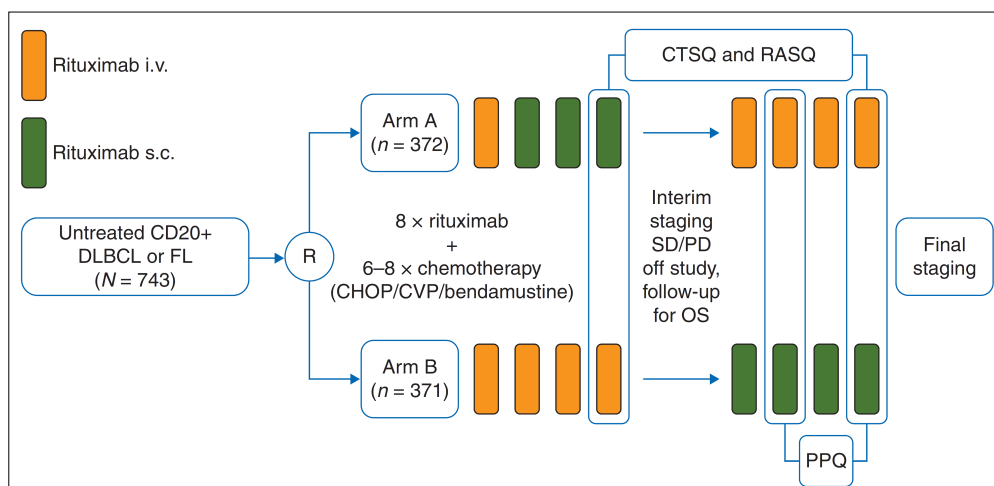
ที่รวบรวมข้อมูลการใช้ยาจากโรงพยาบาล 17 แห่งในประเทศอิตาลีที่พบว่าการใช้ rituximab subcutaneous สามารถลดระยะเวลาในการเตรียมและให้ยาแก่ผู้ป่วยได้เฉลี่ย 3.3 ชั่วโมง

ความพึงพอใจของผู้ป่วย (patient preference)

การศึกษา PrefMab ของ Rummel และคณะ (Rummel, 2017) ซึ่งเป็น phase 3b randomized crossover trial ในผู้ป่วย DLBCL หรือ FL ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ อายุ 18-80 ปี จำนวน 743 คน ให้การรักษาในรอบแรกด้วย rituximab หยอดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ขนาด 375 mg/m² หลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม (รูปที่ 1)

- กลุ่มที่ 1 ให้การรักษาด้วย rituximab subcutaneous 1,400 mg จำนวน 3 รอบ จากนั้นสลับให้การรักษาด้วย rituximab หยอดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) อีก 4 รอบ
- กลุ่มที่ 2 ให้การรักษาด้วย rituximab หยอดทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ขนาด 375 mg/m² จำนวน 3 รอบ จากนั้นสลับให้การรักษาด้วย rituximab subcutaneous จำนวน 4 รอบ

(ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP, CVP หรือ bendamustine จำนวน 6-8 รอบ)



รูปที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา PrefMab (Rummel, 2017)

ผลการศึกษาพบว่าภายหลังรับการรักษาครบ 8 รอบผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 81) พึงพอใจกับการได้รับ rituximab subcutaneous ความพึงพอใจต่อการใช้จ่าย rituximab ที่ประเมินด้วย Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ) ผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab subcutaneous มีค่าคะแนนเฉลี่ยสูงกว่า rituximab หยอดทางหลอดเลือดดำในด้านผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน ความสะดวกสบาย และความพึงพอใจโดยรวม (ตารางที่ 4)

Domain	RASQ Median (IQR)	
	Rituximab subcutaneous	Rituximab intravenous
Physical impact	83.3 (75.0-91.7)	83.3 (75.0-91.7)
Psychological impact	87.7 (75.0-95.0)	80.0 (70.0-90.0)
Activity of daily living impact	83.3 (83.3-100.0)	58.3 (41.7-83.3)
Convenience	83.3 (75.0-91.7)	58.3 (41.7-75.0)
Satisfaction	87.5 (75.0-100.0)	75.0 (62.5-87.5)

ตารางที่ 4 Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ) จากการศึกษา PrefMab (Rummel, 2017)

การศึกษา MabEase ของ Lugtenburg และคณะ (Lugtenburg, 2017) ซึ่งเป็น phase 3b randomized controlled trial ในผู้ป่วย DLBCL ที่ตรวจพบตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ จำนวน 576 คน พบว่าความพึงพอใจต่อการใช้จ่าย rituximab ที่ประเมินด้วย Rituximab Administration Satisfaction Questionnaire (RASQ) ผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab subcutaneous มีค่าคะแนนเฉลี่ย 89.6 ซึ่งมีความพึงพอใจมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ rituximab หยอดทางหลอดเลือดดำที่มีค่าคะแนนเฉลี่ย 77.4

อย่างไรก็ตามแม้ว่าผลการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่จะพบว่า rituximab subcutaneous จะสามารถเพิ่มความพึงพอใจให้กับผู้ป่วย การตัดสินใจปรับเปลี่ยนการให้ยา rituximab แบบฉีดทางหลอดเลือดดำเป็นฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ยังจำเป็นต้องพูดคุยทำความเข้าใจเพื่อให้ผู้ป่วยมีส่วนร่วมในการตัดสินใจก่อนเสมอเนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจไม่ต้องการใช้ rituximab subcutaneous จากเหตุผลอื่น เช่น กลัวเข็มฉีดยา (needle phobia) เป็นต้น ยาทางเลือกชนิดอื่น (alternative agents)

การรักษาโรคมะเร็งชนิดที่ rituximab subcutaneous มีข้อบ่งใช้ในปัจจุบันมียาทางเลือกอื่นที่มีประสิทธิภาพในการรักษาเช่นเดียวกัน เช่น obinutuzumab

เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ที่จับกับตัวรับ CD20 ที่ผิวเซลล์ ซึ่งมีผลการศึกษา GALLIUM ของ Marcus และคณะ (Marcus, 2017) ในผู้ป่วย FL 1,202 คน พบว่า obinutuzumab สามารถเพิ่มระยะเวลาการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival; PFS) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา rituximab แต่พบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์ในระดับรุนแรงและเกิด infusion reaction ได้มากกว่า

บทสรุป

Rituximab subcutaneous (rituximab และ hyaluronidase human)

เป็นยาทางเลือกแทนการให้ยา rituximab แบบฉีดทางหลอดเลือดดำเพื่อเพิ่มความสะดวกสบาย ความพึงพอใจของผู้ป่วยและลดระยะเวลาในการให้ยา ข้อมูลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า rituximab subcutaneous ไม่ด้อยกว่ารูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำทั้งในด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วยยา rituximab subcutaneous ทุกรายต้องเคยได้รับการรักษาด้วยยา rituximab หยดทางหลอดเลือดดำ 1 รอบโดยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ การตัดสินใจเปลี่ยนมาใช้ rituximab subcutaneous จำเป็นต้องพิจารณาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสถานพยาบาล เช่น ค่าใช้จ่าย สถานที่ให้การรักษายาทางเลือกชนิดอื่น และปัจจัยจากความพึงพอใจของผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อให้สามารถให้ยาได้อย่างเหมาะสมและเกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษา

Reference

Dakhil S, Hermann R, Schreeder MT, Gregory SA, Monte M, Windsor KS, et al. Phase III safety study of rituximab administered as a 90-minute infusion in patients with previously untreated diffuse large B-cell and follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(10):2335-40.

De Cock E, Kritikou P, Sandoval M, Tao S, Wiesner C, Carella AM, et al. Time Savings with Rituximab Subcutaneous Injection versus Rituximab Intravenous Infusion: A Time and Motion Study in Eight Countries. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157957.

Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Celigny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line

treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4(6):e272-e282.

Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007;4(4):427-40.

Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, Ilhan O, Marolleau JP, Nagler A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study. *Haematologica.* 2017;102(11):1913-1922.

Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1331-1344.

Ponzetti C, Canciani M, Farina M, Era S, Walzer S. Potential resource and cost saving analysis of subcutaneous versus intravenous administration for rituximab in non-Hodgkin's lymphoma and for trastuzumab in breast cancer in 17 Italian hospitals based on a systematic survey. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:227-33.

Rummel M, Kim TM, Aversa F, Brugger W, Capochiani E, Plenteda C, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol.* 2017;28(4):836-842.

Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(9):1012-24.

Yelvington BJ. Subcutaneous Rituximab in Follicular Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(5):530-534.

Genentech Inc. Rituxan (rituximab) package insert [cited 2019 September 10]. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf; 2016.

Genentech Inc. Rituxan Hycera (rituximab and hyarulonidase human) package insert [cited 2019 September 10]. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_hycela_prescribing.pdf; 2017.

