



การใช้ยา ponatinib ในโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3.00 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

อาจารย์ เกษักร ตรัย ธารพานิช วท. BCOP

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงสาเหตุของการเกิดโรค CML
2. เพื่อให้ทราบถึงเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา ponatinib ในการรักษาโรค CML
3. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ponatinib ในการรักษาโรค CML
4. เพื่อให้ทราบถึงหลักการในการบริหารยา อันตรกิริยาของยาและการปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษของยา ponatinib ในการรักษาโรค CML

บทคัดย่อ

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia; CML) ในปัจจุบันแนะนำยาต้านไทโรซีนไคเนส (tyrosine kinase inhibitors; TKIs) ชนิด BCR-ABL1 แบบรับประทานเป็นยามาตรฐานในการรักษาหลัก ซึ่งมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิตและสามารถควบคุมการดำเนินไปของโรคได้เมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาในโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาอื่นๆ อย่างไรก็ตามยา ponatinib นี้ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยแล้วและเริ่มมีการนำไปใช้กับผู้ป่วยมากขึ้น โดยมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อการรักษาหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยามาตรฐานสูตรแรก โดยสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยดื้อต่อการรักษาคือการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I ซึ่งยา ponatinib เป็นยาเพียงตัวเดียวที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ชนิดดังกล่าวได้ ดังนั้นเภสัชกรจึงควรทราบข้อมูลของยาดังกล่าวเพื่อจะให้การบริบาลทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

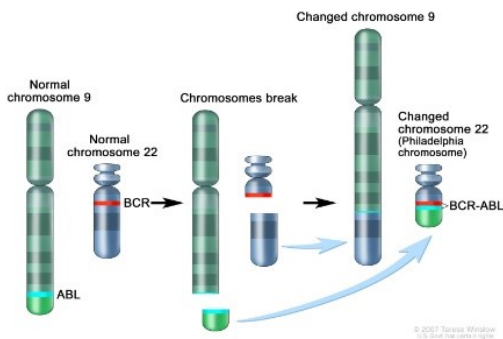
คำสำคัญ : Ponatinib, Chronic myeloid leukemia, T315I, Tyrosine kinase inhibitors และ Resistance

บทนำ

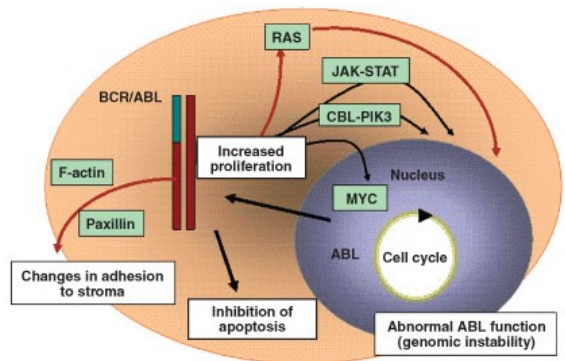
ในปัจจุบันในรายงานจำนวนผู้ป่วย CML อยู่ที่ 1 ถึง 2 คน ต่อแสนประชากร¹ โดยแนวทางการรักษาปัจจุบันแนะนำให้ยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 ชนิดรับประทาน ซึ่งมีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคได้เป็นอย่างดีและทำให้อัตรการเสียชีวิตต่ำลงมากหากเทียบกับโรคทางโลหิตวิทยาอื่นๆ² อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีการติดต่อกับการรักษามาตรฐานสูตรแรกหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้^{3,4,5,6} ซึ่งสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยติดต่อกับการรักษาคือการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I โดยมียา ponatinib เพียงชนิดเดียวที่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ชนิด T315I⁷ ที่เริ่มมีใช้ในประเทศไทยเมื่อไม่นานมานี้ บทความนี้จะอธิบายเกี่ยวกับยา ponatinib ในทราบดีถึงเภสัชพลศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก ผลข้างเคียง การบริหารยา อันตรกิริยาของยา และ การปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษที่สำคัญ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ (Chronic myeloid leukemia; CML)

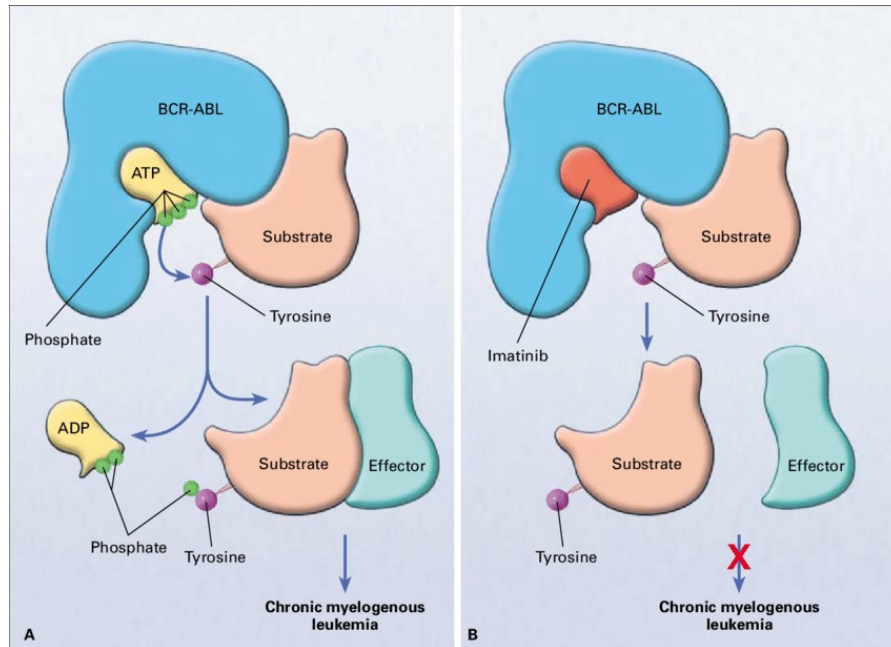
โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบมัยอีลอยด์ เป็นโรคที่ความผิดปกติที่มีลักษณะเฉพาะคือพบการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม ซึ่งเป็นผลมาจากการสลับตำแหน่งของยีนระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 เกิดเป็นโครโมโซมเรียกว่า Philadelphia (Ph) chromosome เป็นผลทำให้เกิดการรวมตัวของยีน BCR-ABL ทั้งนี้ความผิดปกติดังกล่าวจะทำให้เกิดการรวมตัวกันของยีน BCR-ABL ขึ้นและส่งผลให้เกิดการสร้างสารกระตุ้นการผลิตเม็ดเลือดความที่ผิดปกติไปจากเดิม (ดังรูปที่ 1 และ 2) จึงเป็นที่มาของการแนะนำให้ใช้ยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 เป็นยาสูตรมาตรฐานในการรักษาโรค CML ในปัจจุบัน โดยยา TKI หลายชนิด BCR-ABL1 จะไปแทนที่ตัวรับของ adenosine triphosphate (ATP) บนไทโรซีนไคเนส ชนิด BCR-ABL1 เพื่อยับยั้งการส่งสัญญาณ เพื่อยับยั้งการแบ่งเซลล์ และยังสามารถกระตุ้นให้เซลล์ตายได้อีกด้วย⁸ (ดังรูปที่ 3)



รูปที่ 1 กลไกความผิดปกติของ Philadelphia chromosome³¹



รูปที่ 2 กลไกที่ BCR-ABL1 กระตุ้นให้เกิดความผิดปกติในเซลล์เม็ดเลือด⁸



รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยา TKIs ชนิด BCR-ABL1³⁰

แนวทางในการรักษาโรค CML ในปัจจุบัน ตาม NCCN clinical practice guideline in oncology chronic myeloid leukemia version 2.2020 และ chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines 2018 ได้แนะนำไปในทางเดียวกันคือให้ใช้ยา imatinib dasatinib nilotinib หรือ bosutinib เป็นยามาตรฐานสูตรแรก แต่ในกรณีที่ต้องการรักษาตามมาตรฐานโดยไม่สามารถใช้ยาตัวอื่น ๆ ได้ เช่น ยา imatinib dasatinib nilotinib หรือ bosutinib และ/หรือ มีการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I แนะนำให้ใช้ยา ponatinib^{9,10}

กลไกการติดต่อยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 7,11

กลไกที่ผู้ป่วยติดต่อยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 ในโรค CML มี 2 กลไกหลักได้แก่

1. กลไกเกิดจาก BCR-ABL1 kinase

- มีการกลายพันธุ์โดยการเปลี่ยนแปลงลำดับของกรดอะมิโน (missense mutation) ส่งผลให้เปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับของ ATP บน BCR-ABL1 kinase มีผลทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ลดลง หรือ ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้เลย โดยประเมินจากค่าความเข้มข้นของยาที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้ง BCR-ABL1 kinase ได้ร้อยละ 50 (half-maximal inhibitory concentration; IC50) ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับ BCR-ABL1 kinase ที่ไม่กลายพันธุ์ของยาต่าง ๆ ในแต่ละชนิดของยีนกลายพันธุ์ ดังแสดงตามตารางที่ 1⁷
- มีการเพิ่มจำนวนของ BCR-ABL1 kinase¹¹

ตารางที่ 1 ตารางสรุปค่า IC₅₀ ของยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 ต่อ การกลายพันธุ์ของ BCR-ABL1 ชนิดต่าง ๆ⁷

		IC50-fold increase (WT = 1)					
		Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib	Ponatinib	DCC-2036
P-loop	Parental WT	10.8	38.3	568.3	38.4	570.0	13.1
	M244V	0.9	0.9	2.0	1.2	3.2	0.8
	L248R	14.6	22.9	12.5	30.2	6.2	0.4
	L248V	3.5	3.5	5.1	2.8	3.4	1.3
	G250E	6.9	4.3	4.4	4.6	6.0	3.0
	Q252H	1.4	0.8	3.1	2.6	6.1	2.1
	Y253F	3.6	1.0	1.6	3.2	3.7	2.3
	Y253H	8.7	0.6	2.6	36.8	2.6	2.7
	E255K	6.0	9.5	5.6	6.7	8.4	3.5
	E255V	17.0	5.5	3.4	10.3	12.9	2.1
C-helix	D276G	2.2	0.6	1.4	2.0	2.1	4.5
	E279K	3.6	1.0	1.6	2.0	3.0	6.5
	E292L	0.7	1.1	1.3	1.8	2.0	1.0
ATP binding region	V299L	1.5	26.1	8.7	1.3	0.6	0.3
	T315A	1.7	6.0	58.9	2.7	0.4	0.4
	T315I	17.5	45.4	75.0	39.4	3.0	0.7
	T315V	12.2	29.3	736.8	67.0	2.1	0.6
	F317L	2.6	2.4	4.5	2.2	0.7	1.1
	F317R	2.3	33.5	114.8	2.3	4.9	21.1
	F317V	0.4	11.5	21.3	0.5	2.3	6.6
SH2-contact	M343T	1.2	1.1	0.9	0.8	0.9	1.0
	M351T	1.8	0.7	0.9	0.4	1.2	2.2
Substrate binding region	F359I	6.0	2.9	3.0	16.3	2.9	0.7
	F359V	2.9	0.9	1.5	5.2	4.4	0.9
A-loop	L384M	1.3	0.5	2.2	2.3	2.2	0.9
	H396P	2.4	0.4	1.1	2.4	1.4	1.5
	H396R	3.9	0.8	1.6	3.1	5.9	0.7
C-terminal lobe	F486S	8.1	2.3	3.0	1.9	2.1	0.5
	L248R + F359I	11.7	39.3	13.7	66.2	17.7	1.0
Sensitive		1-2					
Moderately resistant		2.1-4					
Resistant		4.1-10					
Highly resistant		10					

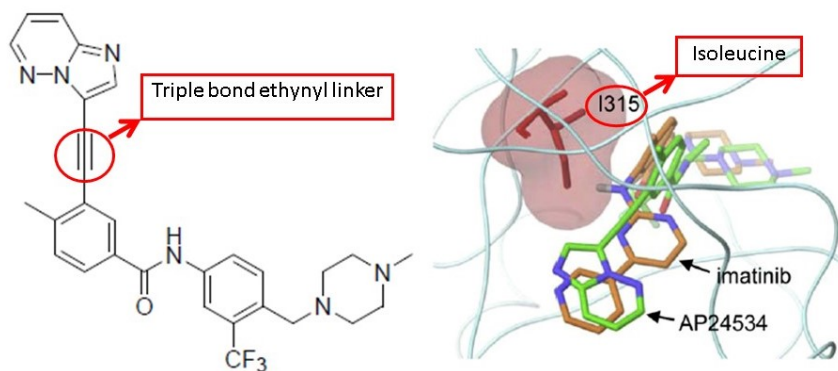
For each mutant the relative IC₅₀ increase over wild type BCR/ABL was calculated. Results represent the average of at least three independent experiments.

2. กลไกที่ไม่ขึ้นกับ BCR-ABL1 kinase ได้แก่¹¹

- ลดความเข้มข้นของยาภายในเซลล์จากการลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ หรือ เพิ่มการขับยาออกจากเซลล์
 - i. Organic cation transporter type1 (OCT-1) เป็นตัวรับที่มีหน้าที่นำยา Imatinib เข้าเซลล์ ซึ่งมีรายงานว่า ถ้ามีการทำงานของ OCT-1 ที่ลดลงจะมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา imatinib ที่ลดลง
 - ii. Multidrug-resistance protein subfamily B (ABCB1 หรือ อีอิกซี อีหนึ่ง ว่า Multidrug resistance gene1; MDR1) อยู่ในกลุ่มของ P-glycoprotein มีหน้าที่ในการขับยาออกนอกเซลล์ซึ่งหากตรวจพบการเพิ่มจำนวนของตัวรับชนิดนี้จะมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของยา nilotinib ที่ลดลง
- มีความผิดปกติของ centrosome (centrosome aberrations)
- เกิดการวิวัฒนาการที่เกิดมาจากเซลล์เดียวหรือตำแหน่งเดียว (clonal evolution)
- มีการเปลี่ยนการส่งสัญญาณภายในเซลล์โดยไม่ผ่าน BCR-ABL pathways

เภสัชพลศาสตร์

จากกลไกการดื้อยาที่กล่าวมาข้างต้นยา ponatinib (AP24534) มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่ตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I ซึ่งจากตารางที่ 1 พบว่ายาตัวอื่นในกลุ่มไม่สามารถใช้ได้ เพราะยา T315I เป็นการแทนที่หมู่ threonine ที่ตำแหน่ง 315 ด้วย isoleucine ซึ่ง isoleucine จะทำให้โครงสร้างของตัวรับ ATP ที่ยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 มาจับเปลี่ยนไป โดยจะไปขัดขวางการจับของยาทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลง ซึ่งยา ponatinib มีส่วนหนึ่งในโครงสร้างเป็น triple bond ethynyl linker ซึ่งสามารถจับกับโครงสร้างของตัวรับ ATP ในชนิดการกลายพันธุ์ T315I^{12,13} ตามรูปที่ 4¹³



รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของยา Ponatinib และ รูปแบบการจับของยาPonatinibกับ ATP binding site ชนิดยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I¹³

การทดลองประสิทธิภาพของยา ponatinib ในหลอดทดลองพบว่ายา ponatinib สามารถยับยั้งการทำงานของ BCR-ABL kinase ที่ไม่มีการกลายพันธุ์โดยมี IC₅₀ เท่ากับ 0.37 nmol/L BCR-ABL kinase ที่มีการกลายพันธุ์ชนิด T315I โดยมี IC₅₀ อยู่ที่ 2.0 nmol/L และ BCR ABL kinase ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดอื่นๆโดยมี IC₅₀ ระหว่าง 0.30 ถึง 0.44 nmol/L นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้ง kinase ตัวอื่นๆ ได้แก่ FLT3, KIT, RET และ TIE2 มากกว่านั้นยับยั้งกลุ่มตัวรับชนิด ephrin (EPH) ได้แก่ FGFR, PDGFR, SRC และ VEGFR tyrosine kinas โดยมี IC₅₀ ทั้งหมดต่ำกว่า 20 nmol/L แต่ไม่สามารถยับยั้งกลุ่ม aurora kinase, insulin receptor และ cyclin dependent kinase 2/cyclin E (IC₅₀ >1000 nmol/L) ดังตารางที่ 2¹³

ในการตรวจความสามารถของยา ponatinib ในการยับยั้งการทำงานของเซลล์ CML ในเซลล์ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ได้ IC₅₀ เท่ากับ 0.5 nmol/L และเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ชนิดต่างๆ 14 ชนิดโดยมี IC₅₀ อยู่ระหว่าง 1.1 ถึง 36 nmol/L พบว่าการกลายพันธุ์ 3 ชนิดที่ยา ponatinib มีประสิทธิภาพน้อยที่สุดคือ T315I, E255K และ E255V โดยมี IC₅₀ เท่ากับ 11, 14 และ 36 nmol/L ตามลำดับ การศึกษาความสามารถในการยับยั้งเซลล์ที่ถูกชักนำให้กลายพันธุ์พบว่าที่ความเข้มข้นยา ponatinib 40 nmol/L สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ได้ทุกชนิด ในทางกลับกัน หากนำเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ชนิด T315I แล้วนำมาชักนำให้มีการกลายพันธุ์อีกตำแหน่ง พบว่าต้องใช้ความเข้มข้นยา ponatinib ถึง 640 nmol/L ถึงจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ได้ทุกชนิด¹³

เภสัชจลนศาสตร์

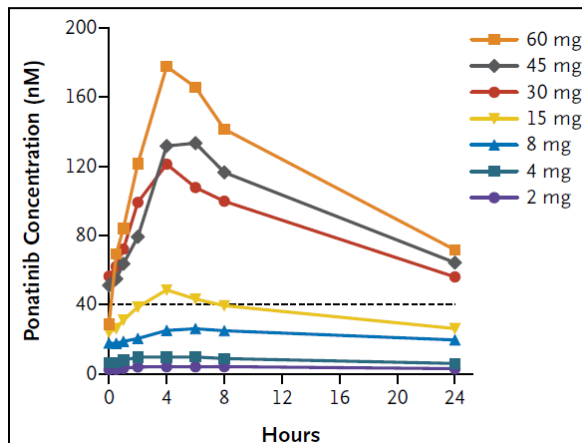
เภสัชจลนศาสตร์ของยา ponatinib จะมีข้อมูลอยู่ในช่วงขนาดยา 15 ถึง 60 mg ซึ่งค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน^{14,15,16} ในภาวะท้องว่างในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาพบระยะเวลาที่มีค่าความเข้มข้นของยาสูงสุด (T_{max}) อยู่ที่ 4 ถึง 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยทั่วไปจะพบระดับยาในสภาวะคงที่หลังจากให้ยาอย่างต่อเนื่องไปประมาณ 1 สัปดาห์ ในสภาวะคงที่จะได้ค่าเฉลี่ยของ area under the concentration- time curve (AUC) และ ค่าความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) เท่ากับ 1,296 ng*h/mL และ 77 ng/mL ตามลำดับ แล้วนอกจากนี้พบอีกว่าปริมาณยาที่อยู่ในร่างกายผู้ป่วยมากกว่าที่ผู้ป่วยรับประทานยาครั้งแรก 1.5 เท่า^{15,16}

การศึกษา phase I แบบ dose-escalation เพื่อประเมินหาค่าเภสัชจลนศาสตร์ ในผู้ป่วย 61 รายที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มี Ph chromosome พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา ponatinib ชนิดรับประทานในขนาดมากกว่าเท่ากับ 30 mg วันละ 1 ครั้งในสภาวะระดับยาคงที่จะได้ขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 40 nmo/L ตามรูปที่ 5¹⁷ ซึ่งเป็นขนาดยาต่ำที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ที่มีการกลายพันธุ์ได้ทุกชนิด¹³ เภสัชจลนศาสตร์ของการรับประทานยา ponatinib ครั้งเดียวไม่เปลี่ยนแปลงในสภาวะที่ท้องว่าง มีอาหารในกระเพาะอาหารชนิดไขมันต่ำ และ ไขมันสูง จากการศึกษาแบบ randomized, open-label และ crossover ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 22 ราย อายุอยู่ในช่วง 24 ถึง 53 ปี โดยสุ่มให้รับประทานยา ponatinib ขนาด 45 mg ในสภาวะที่ท้องว่าง หรือ 30 นาทีหลังรับประทานอาหาร ชนิดไขมันต่ำ และ ไขมันสูง อัตราส่วนร้อยละ 90 ของช่วงความเชื่อมั่นของค่า AUC ช่วง zero ถึง infinities ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) และค่าความเข้มข้นสูงสุด อยู่ในช่วง 0.80 ถึง 1.25¹⁸ นอกจากนี้ยังพบว่ายา Ponatinib ขนาด 45 mg มีค่าการกระจายตัว (volume of distribution; Vd) อยู่ที่มากกว่าเท่ากับ 1,101 L ซึ่งอาจจะคาดการณ์ได้ว่ายา ponatinib น่าจะแพร่เข้าเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี^{14,16} สุดท้ายมีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา ponatinib มีร้อยละการจับกับโปรตีนในกระแสเลือดสูงมากโดยมีค่าอยู่ที่มากกว่าร้อยละ 99 และค่า blood:plasma ratio เท่ากับ 0.96¹⁶

ยา ponatinib ถูกเปลี่ยนแปลง ผ่าน cytochrome 450 CYP3A4 (หลัก) และ (รอง) CYP2C8, CYP2D6 และ CYP3A5 โดยเปลี่ยนไปเป็น N-desmethyl metabolite ซึ่งออกฤทธิ์น้อยกว่ายา Ponatinib 4 เท่า โดยพบสารที่เปลี่ยนรูปของยา ponatinib ทั้งสองชนิดในกระแสเลือดอยู่ที่ ร้อยละ 58 และ 2 ของยา ponatinib ตามลำดับ จากการศึกษาโดยให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยา ponatinib ที่ติดสารกัมมันตภาพรังสีพบว่าสามารถตรวจพบสารกัมมันตภาพรังสีอยู่ที่ร้อยละ 87 และ 5 ของขนาดยาทั้งหมด ในอุจจาระและปัสสาวะ ตามลำดับ ยา ponatinib ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 24 และน้อยกว่า 1 ของขนาดยาทั้งหมด ที่อุจจาระและปัสสาวะ ตามลำดับ^{14,16} จากการศึกษาให้ยา ponatinib ขนาด 45 mg ชนิดรับประทาน ได้อัตราการขับออกที่สภาวะระดับยาคงที่ และ ค่าครึ่งชีวิตของยา อยู่ที่ 35 L/h และ 22 ชั่วโมง ตามลำดับ¹⁶

ตารางที่ 2 ตารางแสดงค่า IC₅₀ ของยา Ponatinib ต่อไทโรซีนไคเนสชนิดต่าง ๆ¹³

Kinase	IC ₅₀ (nM)
ABL	0.37
ABL ^{T315I}	2.0
ABL ^{Q252H}	0.44
ABL ^{Y253F}	0.30
ABL ^{M351T}	0.30
ABL ^{H396P}	0.34
c-SRC	5.4
LYN	0.24
c-KIT	12.5
VEGFR2	1.5
FGFR1	2.2
PDGFR α	1.1
IR	>1000
IGF-1R	>1000
Aurora A	>1000
CDK2/Cyclin E	>1000



รูปที่ 5 ภาพระดับยา ponatinib หลังผู้ป่วยรับประทานยาขนาดต่างๆ ติดต่อกัน 29 วัน¹⁷

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษา PACE โดย Cortes และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาหลักของ ponatinib เป็น phase II, open label, multicenter ทำการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ ≥ 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML ที่มีการตรวจพบ Ph chromosome (Ph⁺ ALL) ที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงต่อยา ยา dasatinib หรือ nilotinib หรือ มีการ

ตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I ทั้งระยะเรื้อรัง (CP-CML) ระยะลุกลาม (AP-CML) หรือ ระยะรุนแรง (BP-CML) ใช้ขนาดยา ponatinib เริ่มต้นที่ 45 mg/day ให้ยาจนกระทั่งมีหลักฐานว่ามีการดำเนินไปของโรคหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ โดยผลลัพธ์คือจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนองแบบ major cytogenetic response (MCyR) คือ ตรวจพบ Ph chromosome อยู่ในช่วงระหว่าง 0 ถึง ร้อยละ 35 ที่เวลาใด ๆ ใน 12 เดือนแรกที่เริ่มการรักษาในผู้ป่วย CP-CML และ จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนองแบบ major hematologic response (MHR; มีค่าทางห้องปฏิบัติการโลหิตวิทยาอยู่ในค่าปกติ) ที่เวลาใด ๆ ใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษาในผู้ป่วย CML ระยะลุกลาม ระยะรุนแรง และ Ph⁺ ALL¹⁹

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย CP-CML ร้อยละ 56 ได้รับการตอบสนองแบบ MCyR ณ เวลาใดๆ ใน 12 เดือนแรกที่เริ่มการรักษา โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น ร้อยละ 51 เป็นผู้ป่วยที่ดื้อ หรือ ไม่สามารถทนผลข้างเคียงต่อยา dasatinib หรือ nilotinib และ ร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I และยังคงพบผู้ป่วยร้อยละ 91 สามารถคงระดับการตอบสนองที่ MCyR อย่างน้อย 12 เดือน และ ไม่มีการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา ponatinib

ในกลุ่มผู้ป่วย CP-CML ร้อยละ 55 ได้รับการตอบสนองแบบ MHR และ ร้อยละ 39 ได้รับการตอบสนองแบบ MCyR ใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วย CML ระยะรุนแรง ร้อยละ 31 ได้รับการตอบสนองแบบ MHR และ ร้อยละ 23 ได้รับการตอบสนองแบบ MCyR ใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วย ALL ที่มีการตรวจพบ Ph chromosome ร้อยละ 41 ได้รับการตอบสนองแบบ MHR และ ร้อยละ 47 ได้รับการตอบสนองแบบ MCyR ใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษา¹⁹

ต่อมา Cortes และคณะ ได้ติดตามผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา PACE trial หลังติดตามมา 5 ปี โดยเน้นที่มีผู้ป่วย CP-CML ที่ยังอยู่ในการศึกษาจำนวน 267 รายติดตามระยะเวลาเฉลี่ย 56.8 เดือนพบว่ายังมีผู้ป่วยที่ยังสามารถคงระดับในการตอบสนองแบบ MCyR ร้อยละ 60 และยังสามารถคงระดับในการตอบสนองแบบ complete cytogenetic response (CCyR; ตรวจไม่พบ Ph chromosome) ร้อยละ 54 และยังคงพบผู้ป่วยที่ได้ deep molecular response (MR4.5) ร้อยละ 24 พบระยะเวลาที่ไม่มีการดำเนินไปของโรค (progression free survival; PFS) และ อัตราการรอดชีวิต (overall survival; OS) ร้อยละ 53 และร้อยละ 73 ตามลำดับ พบผู้ป่วยที่เปลี่ยนระยะจาก CP-CML เป็น AP-CML หรือ BP-CML ร้อยละ 3 มีรายงานเทียบผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาต่างๆ ที่ให้ maintenance กับ ประสิทธิภาพของการรักษา พบว่าเมื่อผ่านไป 5 ปีมีผู้ป่วย 145 รายที่ยังอยู่ในการศึกษา เป็นผู้ป่วย 69 ราย พบว่ามีการลดขนาดยา 66 ราย (ร้อยละ 96) ยังคงได้ MCyR หลังลดขนาดยา ในส่วนการตอบสนองแบบ MMR ก็เป็นไปในทิศทางเดียวกันพบว่าผู้ป่วย CP-CML ร้อยละ 90 (47 รายใน 52 ราย)²⁰

การศึกษา EPIC โดย Lipton และคณะ ทำการศึกษาแบบ randomized, open-label, phase III เพื่อดู ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงโดยเปรียบเทียบระหว่างยา ponatinib กับ imatinib ในผู้ป่วย CML ที่ยังไม่เคยทำการรักษาด้วยยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 มาก่อนและมีการประเมินความเสี่ยงด้วย Sokal score (ความเสี่ยงต่ำคะแนนน้อยกว่า 0.8, ความเสี่ยงปานกลางคะแนน 0.8 ถึง 1.2 และความเสี่ยงสูงคะแนนมากกว่า 1.2) ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ได้รับการวินิจฉัยภายใน 6 เดือน มีการตรวจพบ Ph chromosome มีการประเมินสภาวะร่างกายของผู้ป่วยโดยมีค่า eastern cooperative oncology group performance (ECOG) status อยู่ในช่วง 0 ถึง 2 ทำให้ผู้ป่วย 307 รายโดยสุ่มแบบ 1 ต่อ 1 ให้ยา ponatinib 45 mg (155 ราย) เทียบกับยา imatinib 400 mg (152 ราย) แบบรับประทานวันละ 1 ครั้งโดยให้ยาจนกระทั่งตรวจพบการดำเนินไปของโรคหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงได้²¹

ผลลัพธ์หลักคือจำนวนผู้ป่วยที่ได้ MMR ที่ 12 เดือน ประเมินผลข้างเคียงในผู้ป่วยทุกรายที่รับประทานยาและทำการวิเคราะห์แบบ per protocol การศึกษานี้สิ้นสุดก่อนกำหนดเนื่องจากมีความกังวลเรื่องผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบหลอดเลือดของยา ponatinib ที่เกิดจากการศึกษาอื่นๆ ในช่วงเวลานั้น จึงทำให้มีผลกระทบต่อการประเมินผลลัพธ์หลักคือพบผู้ป่วยแค่ 13 รายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา imatinib และ 10 รายที่ได้รับยา ponatinib ที่เข้าเกณฑ์ในการประเมินในช่วงเวลาที่หยุดการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตอบสนองแบบ major molecular response (MMR; ตรวจพบโปรตีน BCR-ABL1 ร้อยละ 0.1 หรือมีจำนวนลดลงเท่ากับ 3-log) ที่ 12 เดือนมีจำนวน 8 ใน 10 ราย (ร้อยละ 80) ของกลุ่มที่ได้ยา ponatinib และ 5 ใน 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยา imatinib ซึ่งไม่แตกต่างกัน ($p=0.074$) แต่ถ้าดูจำนวนผู้ป่วยที่ได้ MMR ที่เดือน 3, 6 และ 9 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้ยา ponatinib จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้ยา imatinib อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 3 เดือน ร้อยละ 31 เทียบกับ ร้อยละ 3; $p<0.0001$, ที่ 6 เดือน ร้อยละ 62 เทียบกับ ร้อยละ 22; $p<0.0001$ และ ที่ 9 เดือน ร้อยละ 86 เทียบกับ ร้อยละ 33; $p=0.00031$ ตามลำดับ) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทั้ง 3 ระดับผู้ป่วยที่ได้ยา ponatinib มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้ MMR มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยา imatinib ในทุกช่วงเวลาเป็นไปในทิศทางเดียวกันทั้ง 3 กลุ่มเสี่ยงคือ ความเสี่ยงต่ำ ร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 18; $p<0.0031$, ความเสี่ยงปานกลาง ร้อยละ 39 เทียบกับ ร้อยละ 20; $p<0.028$ และความเสี่ยงสูง ร้อยละ 37 เทียบกับ ร้อยละ 10; $p<0.044$)

ขนาดยาที่เหมาะสม

จากการศึกษา PACE trial ซึ่งเป็นการศึกษาหลักของ ponatinib ที่ขออนุมัติขึ้นทะเบียนในการรักษา CML PACE trial ใช้ขนาดยา ponatinib ที่ 45 mg/day แต่มีรายงานเรื่องการลดขนาดยา หรือ หยุดยา พบว่า median relative dose intensity เท่ากับ 0.86 และมีผู้ป่วยถึง ร้อยละ 55 ที่ลดขนาดยา (โดยมี median ของระยะเวลาที่เริ่มลดขนาดยาเท่ากับ, 2.3 เดือน; ช่วงเวลา 1 วัน ถึง 19 เดือน), และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 67 ที่มีการหยุดยาช่วงหนึ่งเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงยา¹⁹ และจาก EPIC trial ในผู้ป่วย CML ที่ยังไม่เคยได้รับยา TKIs ชนิด BCR-ABL1 มาก่อน โดยเริ่มขนาดยา ponatinib ที่ 45 mg/day และสามารถลดขนาดยาลดเป็น 30 mg และ 15 mg ตามลำดับ หากเกิดผลข้างเคียงตามดุลยพินิจของแพทย์เจ้าของไข้ พบว่าผู้ป่วยที่ลดขนาดยา ponatinib 115 รายจากทั้งหมด 154 ราย (ร้อยละ 75) ซึ่งแตกต่างจากยา imatinib ซึ่งพบแค่ ร้อยละ 7²¹ หากพิจารณาจากข้อมูลทั้งสองการศึกษาข้างต้น จะพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนมากพอสมควรที่มีการปรับลดขนาดยาลงเนื่องจากไม่เกิดผลข้างเคียงจากยา จึงมีความสนใจที่จะเริ่มใช้ ponatinib ที่ 30 mg/day แทน พบว่ามีหลายการศึกษาที่ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการ เช่น OPTIC²², OPTIC-2L²³, Opus GIMENA²⁴ และ PONS trial²⁵ เป็นต้น

จากการศึกษา pre-clinical trial ของยา ponatinib พบว่าความเข้มข้นยาเท่ากับ 40 nM เป็นความเข้มข้นยาที่ต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ CML cell line ที่มี T315I mutation¹³ ประกอบกับการศึกษา phase 1 ของยา ponatinib พบว่าการให้ยา ponatinib ขนาด 60, 45 และ 30 mg/day ติดต่อกัน 29 วัน สามารถทำให้ได้ระดับยาที่สูงกว่า 40 nM¹⁷ สามารถอนุมานได้ว่า 30 mg/day น่าจะมีประสิทธิภาพที่เทียบเท่ากับ 45 mg/day ตามรูปที่ 5 มีข้อมูลการรายงานผลของ PACE trial หลังติดตามมา 5 ปี มีรายงานเทียบผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาต่างๆ ที่ให้ maintenance กับประสิทธิภาพของการรักษา พบว่าเมื่อผ่านไป 5 ปีมีผู้ป่วย 145 รายที่ยังอยู่ในการศึกษา เป็นผู้ป่วย CP-CML 69 ราย พบว่า

มีการลดขนาดยา 66 ราย (ร้อยละ 96) ยังคงได้การตอบสนองแบบ MCyR หลังลดขนาดยา การตอบสนองแบบ MMR ก็เป็นไปในทิศทางเดียวกันพบว่าผู้ป่วย CP-CML มีการตอบสนองแบบ MMR ร้อยละ 90 (47 รายใน 52 ราย)²¹

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยา ponatinib ในขนาดที่ต่ำกว่า 45 mg/day ในเวชปฏิบัติ รายงาน case series ที่ประเทศอิตาลีของ Iurlo A. และคณะ ได้เริ่มขนาดยา ponatinib ในขนาด 15 mg/day ในผู้ป่วย CP-CML จำนวน 7 ราย โดยทั้งหมดไม่สามารถทนต่อ 1st line BCR-ABL1 TKIs ได้ หลังจากติดตามไป 9.9 เดือน (ช่วงระหว่าง 4.9 ถึง 24 เดือน) พบว่ามีการตอบสนองแบบ MMR จำนวน 5 รายและได้การตอบสนองแบบ MR4 จำนวน 2 ราย ทั้งหมดไม่มีผลข้างเคียงที่ต้องหยุดยา²⁶ และข้อมูลจาก chart review ที่โรงพยาบาล Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ประเทศสหรัฐอเมริกา ของ Mauro M. และคณะ รายงานประสิทธิภาพและผลข้างเคียงให้ยา ponatinib ในผู้ป่วย CP-CML ที่ได้ขนาดยาต่ำกว่า 45 mg/day (เฉลี่ย 22.4 mg/day 15 ราย) และใกล้เคียง 45 mg/day (เฉลี่ย 43.2 mg/day จำนวน 20 ราย) โดยทั้งสองกลุ่มพบจำนวนผู้ป่วยที่ได้การตอบสนองแบบ MMR ($p = 0.344$) และ MCyR ($p = 0.625$) ไม่แตกต่างกัน และผลข้างเคียงก็ไม่แตกต่างกัน²⁷

โดยสรุปยา ponatinib 45 mg/day ยังคงเป็นขนาดยาเริ่มต้นมาตรฐานแต่ถ้าดูจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากที่ลดขนาดยาหรือหยุดยาจากการทนผลข้างเคียงไม่ได้ โดยแนะนำให้ลดขนาดยาเหลือ 30 mg/day เนื่องจากข้อมูลจาก phase 1 ที่สามารถทำให้ได้ระดับยาที่ใกล้เคียงกับ 45 mg/day และ ประกอบกับมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพอาจจะเท่ากันกับการให้ขนาดยา 45 mg/day ในขณะที่ผลข้างเคียงอาจจะลดลง อย่างไรก็ตามถ้าจะให้มั่นใจก็ยังคงต้องรอการศึกษาวิจัยเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและผลข้างเคียงต่อไป อีกหนึ่งประเด็นคือการเริ่มรักษาโดยการลดขนาดยาเหลือ 15 mg/day ไม่แนะนำเพราะว่าไม่มีการศึกษาวิจัยที่หนักแน่นพอที่จะสนับสนุนและตาม phase 1 ยังไม่สามารถทำให้ได้ระดับยาในเลือดที่มากกว่า 40 nM จึงอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับผลการรักษาที่ควรจะเป็น

ผลข้างเคียง

จากการศึกษา PACE พบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องลดขนาดยาถึงร้อยละ 55 ค่าเฉลี่ยเวลาที่รับยาจนถึงที่ลดขนาดยาอยู่ที่ 2.3 เดือน ผู้ป่วยร้อยละ 67 ที่ต้องมีการหยุดยาช่วงหนึ่ง และ พบผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากทนต่อผลข้างเคียงไม่ได้อยู่ที่ ร้อยละ 13 ร้อยละ 11 ร้อยละ 16 และ ร้อยละ 6 ในกลุ่มผู้ป่วย CP-CML AP-CML BP-CML และ โรค ALL Ph⁺ ตามลำดับ จากระยะเวลาเฉลี่ยที่ติดตามผู้ป่วยในการศึกษา 1 ปี ใน CP-CML และ AP-CML และ 3 เดือนใน BP-CML และ ALL Ph⁺ ผลข้างเคียงที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดพบได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 20) ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ผื่น ปวดท้อง เหนื่อยเพลีย ปวดศีรษะ ผิวแห้ง ท้องผูก ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ คลื่นไส้ และ ไข้ ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดที่พบได้บ่อย (มากกว่า ร้อยละ 10) คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และ ภาวะโลหิตจาง ผลข้างเคียงที่รุนแรง (ระดับที่ 3 และ 4) ที่นำไปสู่การหยุดยาของผู้ป่วยคือ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะตับอ่อนอักเสบ myelodysplastic syndrome ภาวะปอดติดเชื้อ และ ติดเชื้อในกระแสเลือด^{20,21}

ภาวะเอนไซม์เอลลีเอสและอะไมเลสสูงกว่าค่าปกติพบได้ ร้อยละ 41 และ 3 ตามลำดับ ผู้ป่วยได้ยา ponatinib ที่ติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี ใน CP-CML และ AP-CML และติดตาม 3 เดือนในกลุ่มผู้ป่วย BP-CML และ ALL Ph⁺ ถ้าดู

เฉพาะระยะที่ 3 และ 4 พบ ร้อยละ 15 และ น้อยกว่าร้อยละ 1 รายงานระยะเวลาเฉลี่ยที่เกิดหลังได้ยาอยู่ที่ 14 วัน และ ร้อยละ 69 และ 17 เกิดขึ้นในเดือนที่ 1 และ เดือนที่ 2 หลังเริ่มยา ผู้ป่วยส่วนมากอาการกลับมาเป็นปกติใน 1 สัปดาห์หลังหยุดยา^{20,21}

ผลข้างเคียงเรื่อง arterial occlusive events พบในผู้ป่วยที่ได้ยา ponatinib ร้อยละ 7 (11 ใน 154 ราย) และผู้ป่วยที่ได้ยา imatinib ร้อยละ 2 (3 ใน 152 ราย) ($p=0.052$) และเป็น arterial occlusive events ชนิดรุนแรง ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ponatinib มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยรับยา imatinib (ร้อยละ 6 เทียบกับ ร้อยละ 1; $p=0.01$)

บุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องติดตาม ค่าการทำงานของตับ, ค่าเอนไซม์ไลเปสและอะไมเลส, การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด, คลื่นไฟฟ้าหัวใจ, ประวัติโรคตับอ่อนอักเสบและประวัติโรคหัวใจ โรคหลอดเลือดอุดตันก่อนเริ่มยาหรือระหว่างให้ยา ponatinib เพื่อให้ผู้ป่วยใช้ยา ponatinib อย่างปลอดภัย

อันตรกิริยาของยาและการปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

ยา ponatinib ถูกเปลี่ยนแปลง ผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก และ CYP2C8, CYP2D6 และ CYP3A5 แบบรอง โดยเปลี่ยนเป็นรูปแบบที่มีฤทธิ์น้อยกว่ายา ponatinib ทำให้ต้องระวังในการใช้ยา ponatinib ร่วมกับยาที่ถูกเปลี่ยนรูปผ่าน CYP3A4 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 (CYP3A4 inhibitors) และ ยาที่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ CYP3A4 (CYP3A4 inducers)^{14,16} มีการศึกษาอันตรกิริยาของยา ponatinib กับ ketoconazole ในอาสาสมัครสุขภาพดี ให้รับประทานยา Ponatinib 15 mg อย่างเดียว หรือให้ร่วมกับ ketoconazole 400 mg วันละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 5 วัน พบว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่รับประทานยา ponatinib ร่วมกับยา ketoconazole มีค่าเฉลี่ยของ $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ สูงกว่ากลุ่มที่รับประทานยา ponatinib อย่างเดียวร้อยละ 78 จึงมีคำแนะนำให้ขนาดยาเริ่มต้น 15 mg เมื่อให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4²⁸

ยา ponatinib ขับออกจากร่างกายทางอุจจาระเป็นหลักร้อยละ 87 จึงเป็นข้อกังวลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง มีการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของตับบกพร่องแบ่งเป็น Child- Pugh A, B และ C จำนวน 6, 6 และ 4 รายตามลำดับ ให้รับประทานยา ponatinib 30 mg ครั้งเดียว และติดตามระดับยาในเลือดติดต่อกัน 5 วัน ผลการศึกษาพบว่า $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ในกลุ่มอาสาสมัคร Child- Pugh A, B และ C เปลี่ยนแปลงเฉลี่ย เพิ่มขึ้นร้อยละ 26 ลดลงร้อยละ 14 และ ลดลงร้อยละ 24 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญ จึงมีคำแนะนำให้เริ่มยา ponatinib 30 mg/day ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องชนิด Child- Pugh A, B และ C และแนะนำให้การปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แสดงดังตารางที่ 3 ^{16,29}

ตารางที่ 3 คำแนะนำในการปรับขนาดยาให้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง^{16,29}

รายละเอียดของการทำงานของตับบกพร่อง	แนวทางการปฏิบัติ
ค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าของค่าปกติ	ให้หยุดยาจนค่า ASL และ ALT ลดมาต่ำกว่า 3 เท่าของค่าปกติ แล้วลดขนาดยาจากขนาดยาเดิม 15 mg
ค่า AST และ ALT เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าของค่าปกติ ร่วมกับ ค่า bilirubin และ alkaline phosphatase สูง > 2 เท่าของค่าปกติ	ให้หยุดยาถาวร

ยา ponatinib จัดกลุ่มยาตามความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์ (pregnancy Category) กลุ่ม D คือ การศึกษาการใช้ยาในหญิงมีครรภ์ พบว่ามีหลักฐานที่แสดงว่ายามีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์แต่อาจมีความจำเป็นต้องใช้ยาในระหว่างตั้งครรภ์และยังไม่มีการศึกษาที่เข้มแข็งพอในผู้ป่วยเด็ก จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเด็ก^{14,16}

บทสรุป

ยา ponatinib ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค CML หรือโรค Ph⁺ ALL ที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงต่อยา dasitinib หรือ nilotinib หรือมีการตรวจพบยีนกลายพันธุ์ชนิด T315I ทั้ง CP-CML, AP-CML หรือ BP-CML ใช้ขนาดยา ponatinib เริ่มต้นที่ 45 mg/day ให้ยาจนกระทั่งมีหลักฐานว่ามีการดำเนินไปของโรคหรือผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ ยานี้สามารถรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ความดันโลหิตสูง ผื่น ปวดท้อง เหนื่อยเพลีย ปวดศีรษะ ผิวแห้ง ท้องผูก ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ คลื่นไส้ และ ไข้ ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดที่พบได้บ่อย คือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และ ภาวะโลหิตจาง ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่นำไปสู่การหยุดยาของผู้ป่วยคือ ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจขาดเลือด ภาวะตับอ่อนอักเสบ myelodysplastic syndrome ภาวะปอดติดเชื้อ และ ติดเชื้อในกระแสเลือด ต้องระมัดระวังเมื่อใช้ยา ponatinib ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 และยาที่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ CYP3A4 และต้องปรับขนาดยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย and Thai Society of Hematology. "การศึกษาระบาดวิทยาและผลการรักษาของผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคมะเร็งโลหิตวิทยาในประเทศไทย." 2004.
2. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20;34(24):2851-7
3. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: the Dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2333-40.
4. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Longterm benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1044-54.
5. Shah NP, Rousset P, Schiffer C, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016 Sep;91(9):869-74.
6. Hochhaus A, Giles F, Apperely J, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study [abstract]. *Haematologica*. 2009; 94(suppl 2):256. Abstract 0631.
7. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87(11):E125-E128.
8. Cortes J, Goldman JM, Hughes T. Current issues in chronic myeloid leukemia: monitoring, resistance, and functional cure. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2012;10(Suppl 3):S1–13.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia (version 2.2020). 2020. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf. Accessed 20 April 2020
10. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv261.
11. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at ponatinib: A Review 805 high risk of disease progression. *J Clin Oncol*. 2008;26(29): 4806–13.
12. Zhou T, Parillon L, Li F, et al. Crystal structure of the T315I mutant of Abl kinase. *Chem Biol Drug Des*. 2007;70(3):171-181.
13. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-412.
14. Ariad Pharmaceuticals Inc. Iclusig (ponatinib) tablets for oral use: prescribing information; 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203469s007s008lbl.pdf. Accessed 20 April 2020.
15. European Medicines Agency. Iclusig (ponatinib): summary of product characteristics; 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf. Accessed 20 April 2020
16. European Medicines Agency. Assessment report: Iclusig (ponatinib); 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002695/WC500145648.pdf. Accessed 20 April 2020..

17. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-2088.
18. Narasimhan NI, Dorer DJ, Niland K, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of ponatinib in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(6):440-444.
19. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-2088.
20. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
21. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, et al. ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):612-621.
22. A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of ponatinib in Patients With Resistant Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia to Characterize the Efficacy and Safety of a Range of Doses. Identification No. NCT02467270. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467270>
23. A Randomized, Open-label Study of ponatinib Versus Nilotinib in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following Resistance to Imatinib. Identification No. NCT02627677. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627677>
24. Optimizing ponatinib Use (OPUS). A GIMEMA Phase 2 Study of the Activity and Risk Profile of ponatinib, 30 mg Once Daily, in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Chronic Phase (CP) Patients Resistant to Imatinib. Identification No. NCT02398825. Retrieved from <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02398825>
25. Phase 2 Clinical Trial With ponatinib as a Second Line Therapy for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Resistant or Intolerant to Prior First Line Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. Identification No. NCT03807479. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03807479>
26. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N. Low-Dose ponatinib in Intolerant Chronic Myeloid Leukemia Patients: A Safe and Effective Option. *Clin Drug Investig*. 2018 May;38(5):475-476.
27. Mauro M, McGarry L, Inguilizian A, et al. A chart review of lower dosing of ponatinib in patients with chronic myeloid leukemia (CML): preliminary findings. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 16(Suppl. 2): S57-S58.
28. Narasimhan NI, Dorer DJ, Niland K, et al. Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics of ponatinib in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(9):974-981.
29. Narasimhan NI, Dorer DJ, Davis J, et al. Evaluation of pharmacokinetics and safety of ponatinib in subjects with chronic hepatic impairment and matched healthy subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(2):341-348.
30. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. 2002;346(9):683-693.
31. PDQ Adult Treatment Editorial Board. Chronic Myelogenous Leukemia Treatment (PDQ®): Patient Version. 2020 Apr 24. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. [Figure, Philadelphia chromosome. A piece of...] Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65740/figure/CDR0000258006__158/