

Duvelisib...PI3K inhibitor ชนิดใหม่สำหรับรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

ข่าวประชาสัมพันธ์ที่ 1 เดือน มกราคม พ.ศ. 2562 โดย หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Phosphoinositide 3-kinase หรือ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการเจริญของเซลล์, การเคลื่อนที่, การดำรงชีพ, intracellular trafficking ฯลฯ ซึ่งสิ่งเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งด้วย หากกระตุ้นการทำงานของ PI3K จะเกิดการปลุกฤทธิ์ protein kinase B หรือ Akt (มาจากคำว่า Ak strain transforming) ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น mammalian target of rapamycin (mTOR) ตามมา ซึ่ง PI3K/Akt/mTOR pathway นี้เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นมะเร็งชนิดก้อน (solid tumors) หรือมะเร็งเม็ดเลือด (hematological malignancies) ดังนั้นการยับยั้ง PI3K จึงเป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยาต้านโรคมะเร็ง PI3K มีหลายกลุ่ม ที่รู้จักกันดีคือ PI3K class I, class II และ class III ซึ่งเอนไซม์ใน class I แบ่งย่อยออกเป็น class IA มีไอโซฟอร์ม (isoform) ชนิด 945: (alpha), 946: (beta) และ 948: (delta) และ class IB มีไอโซฟอร์มชนิด 947: (gamma) (ดูรูป) ในจำนวนนี้เอนไซม์ class IA เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งในคนมากที่สุด ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง PI3K (PI3K inhibitors) ทั้งชนิดที่มีจำหน่ายแล้ว ได้แก่ idelalisib, copanlisib และ duvelisib (ยาเหล่านี้ใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว) และชนิดที่อยู่ระหว่างการศึกษาก็เช่น taselelisib, buparlisib, alpelisib, umbralisib (บางชนิดอาจวางจำหน่ายในอีกไม่ช้า) ล้วนออกฤทธิ์ต่อ PI3K ใน class IA โดยเฉพาะอย่างยิ่งไอโซฟอร์ม 948: นอกจากนี้ยาบางชนิดยับยั้ง PI3K ใน class IB (ไอโซฟอร์ม 947;) ได้แก่ duvelisib, buparlisib สำหรับ buparlisib นั้นยับยั้งเอนไซม์ได้ทุกไอโซฟอร์มที่กล่าวมา Duvelisib เป็นยาใหม่ที่วางจำหน่ายเมื่อไม่นานมานี้ ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้ง PI3K 948: และ PI3K 947: (เป็น PI3K 948:/PI3K 947: inhibitor) มีข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่สำหรับรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) และ follicular lymphoma ที่เป็นซ้ำหรือดื้อต่อการรักษาอย่างน้อย 2 วิธีการรักษา ผลดีในรูปยาแคปซูลสำหรับรับประทาน ความแรง 25 และ 15 มิลลิกรัม ขนาดยาที่แนะนำคือ 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง การรักษารอบละ 28 วัน ผู้ที่ทนต่อขนาดยาดังกล่าวไม่ได้ให้ปรับลดขนาดลง การที่ยานี้ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ข้างต้นเนื่องจากการศึกษาทางคลินิกมาสนับสนุน การศึกษาแรกเป็นแบบ randomized, multicenter, open-label trial ทำในผู้ป่วย CLL/SLL จำนวน 196 คน ที่โรคดื้อต่อการรักษาอย่างน้อย 2 วิธีการรักษา ให้ยา duvelisib ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง ให้ยาจนกว่าโรคจะลุกลาม (ยาใช้ไม่ได้ผล) หรือทนต่ออาการพิษไม่ได้ โดยเปรียบเทียบกับ ofatumumab ที่ให้เข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่แนะนำสำหรับรักษาโรคดังกล่าว ให้ยา 7 รอบ รวมเวลานาน 6 เดือน การศึกษานี้พบว่า duvelisib ให้ผลดีในการรักษา โดย progression-free survival มีค่ากลาง 16.4 เดือนในกลุ่ม duvelisib เทียบกับ 9.1 เดือนในกลุ่ม ofatumumab ส่วนการศึกษาที่สองเป็นแบบ single-arm, multicenter trial ทำในผู้ป่วย follicular lymphoma จำนวน 83 คน ที่โรคดื้อต่อการรักษาด้วย rituximab และการรักษาอย่างอื่นซึ่งอาจเป็นเคมีบำบัดหรือ radioimmunotherapy (เป็นยา monoclonal antibody ที่ติดสารกัมมันตรังสี) ผลการศึกษาพบว่า duvelisib ขนาด 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีในการรักษา โดยมีอัตราการตอบสนอง (overall response rate) 42% และค่ากลางของระยะเวลาที่ได้รับยาคือ 5 เดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ เช่น ท้องเดิน ลำไส้อักเสบ นิวโทรฟิลต่ำ ผื่นขึ้น อ่อนล้า มีไข้ ไอ คลื่นไส้

ติดตามในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดอักเสบ ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก โลหิตจางอ้างอิงจาก(1) Copiktra (duvelis). Highlights of prescribing information. Reference ID: 4324951, revised: 9/2018.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211155s000lbl.pdf; (2) Blair HA. Duvelisib: first global approval. *Drugs* 2018;78:1847-53; (3) Curigliano G, Shah RR. Safety and tolerability of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors in oncology. *Drug Saf* 2019. doi: 10.1007/s40264-018-0778-4; (4) Greenwell IB, Ip A, Cohen JB. PI3K inhibitors: understanding toxicity mechanisms and management. *Oncology* 2017;31:821-8.

Reference:

-

Link:

-