Kyowa Kirin (Thailand) Co., Ltd.

Dynamic Treatment Decision for Adult cITP: Role of Romiplostim

ผู้บรรยาย:
ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ศ.คลินิก นพ.อภิชัย ลีละสิริ
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

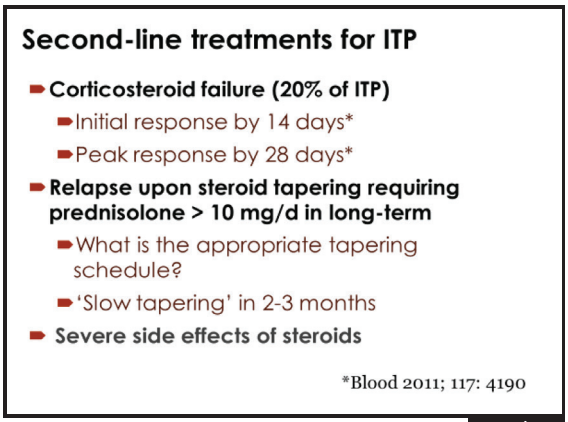
รศ.พ.อ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล
โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ อินเตอร์เนชั่นแนล

ผู้ดำเนินการบรรยาย:
ศ.นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ
โรงพยาบาลรามาธิบดี

Roles of Romiplostim in immune thrombocytopenia

ศ.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์

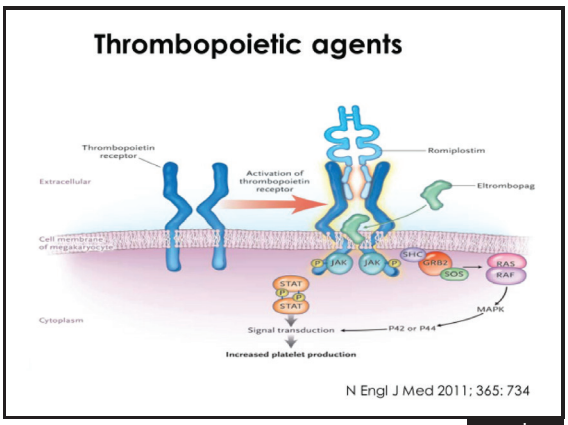
ถึงแม้ว่า corticosteroids จะเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรค immune thrombocytopenia (ITP) แต่มีผู้ป่วยประมาณ 20% ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids หรือเคยตอบสนองแล้ว แต่มีโรคกลับเป็นซ้ำในขณะที่ลดขนาดของยา หรือในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ corticosteroids ได้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยโรค ITP คือการป้องกันภาวะเลือดออก โดยอาจจะรักษาระดับเกล็ดเลือดอยู่ในระดับที่ปลอดภัย (ประมาณ $30x10^9/L$) นอกจากนี้ ยังต้องพิจารณาความเสี่ยงต่อเลือดออกและกิจกรรมที่ทำในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ผู้ป่วยที่เคยมีเลือดออกมาก หรือผู้ป่วยมีกิจกรรมที่มีการกระทบกระแทกมาก หรือผู้ป่วยที่จำเป็นจะต้องได้รับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยากันเลือดแข็งตัว อาจจะจำเป็นต้องได้รับการรักษาและเพิ่มระดับเกล็ดเลือด

เกล็ดเลือดต่ำในโรค ITP นั้นเกิดขึ้นได้จากหลายกลไก หนึ่งในนั้นคือผู้ป่วย ITP มักจะมีระดับของ thrombopoietin (TPO) ใน plasma ต่ำ รวมทั้งการที่มีแอนติบอดี (antibody) ไปจับทำลาย megakaryocyte ในไขกระดูกโดยตรง ดังนั้น จึงเป็นที่มาของการผลิตยาที่มีการกระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือด (thrombopoietic agents) ซึ่งในปัจจุบันมียาอยู่ 2 ชนิด ได้แก่ eltrombopag และ romiplostim (รูปที่ 2)



รูปที่ 2

Romiplostim เป็นโปรตีนที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น โดยมีลักษณะโครงสร้างของโมเลกุลคล้ายกับ peptibody โดยมีปลายด้านหนึ่งทำหน้าที่จับกับ TPO receptor ลักษณะโครงสร้างของ romiplostim นั้นจะแตกต่างกับ TPO ทำให้ไม่เกิดการสร้างแอนติบอดีมาทำลาย romiplostim หรือ TPO ของผู้ป่วยเอง romiplostim มีการบริหารยาแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยค่าครึ่งชีวิตของยาจะขึ้นกับระดับของเกล็ดเลือด หากมีปริมาณของเกล็ดเลือดหรือประมาณของ megakaryocyte สูง ค่าครึ่งชีวิตของยาจะสั้น โดยทั่วไป romiplostim มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-34 วัน โดยจะฉีดยาสัปดาห์ละ 1 ครั้ง เริ่มต้นที่ 1 ug/kg/week และปรับได้ถึง 10 ug/kg/week (รูปที่ 3)

Romiplostim: Double-blind Randomized control trial

- **Study design and patients:**
  - Two parallel prospective, multicenter, international phase III studies that were randomized, placebo-controlled, double-blind trials.
  - Splenectomized/non-splenectomized patients with ITP and mean of platelet count ≤30x10^9 /L were randomly assigned 2:1 to receive weekly SC. of Romiplostim or placebo for 24 weeks.
- **Primary endpoint: A durable platelet response**
  - Weekly platelet responses (platelet count ≥ 50× 10^9 /L) during 6 or more weeks of the last 8 weeks of treatment.
  - No rescue medication at any time during the study
- **Secondary endpoints:**
  - Overall platelet response defined as ≥4 weekly platelet response
  - The proportion of patients needing rescue drugs

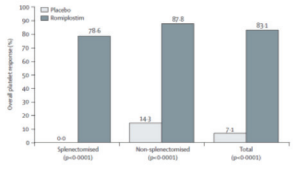
Lancet 2008; 371: 395-403

รูปที่ 3

มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ของการใช้ romiplostim ในผู้ป่วย ITP ที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30x10^9/L โดยสุ่มให้ได้รับ romiplostim ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์ หรือยาหลอก โดยให้การรักษาทั้งสิ้น 24 สัปดาห์ จะมีการปรับขนาดของ romiplostim ทีละ 1 ug/kg ไปจนกว่าเกล็ดเลือดจะอยู่ที่ 50-200x10^9/L ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้ romiplostim จะมีการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดในระดับที่ต้องการถึง 83% ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นเพียง 7% ของผู้ป่วย) โดยประสิทธิภาพของ romiplostim นั้นใกล้เคียงกันทั้งในกลุ่มที่เคยตัดม้าม และไม่เคยตัดม้าม (Lancet 2008;371:395-403) (รูปที่ 4) นอกจากนี้ ยังมีอีกการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ romiplostim จะพบภาวะเลือดออกที่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวันน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (15% เทียบกับ 34%) (JTH 2010;8:1372) (รูปที่ 5)

Romiplostim: Platelet responses

	Splenectomised		Non-splenectomised		Total	
	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=42)	Placebo (n=21)	Romiplostim (n=41)	Placebo (n=42)	Romiplostim (n=83)
Incidence rate as defined in the protocol*	0	16 (38%)	1 (5%)	25 (61%)	1 (2%)	41 (49%)
Incidence rate disregarding whether rescue drugs were received	1 (5%)	19 (45%)	3 (14%)	27 (66%)	4 (10%)	46 (55%)



Overall platelet response 83.1%

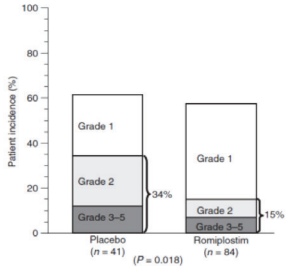
Lancet 2008; 371: 395-403

รูปที่ 4

RCT: Bleeding symptoms

Definitions of grade 1 through 5 bleeding events[5]

GRADE 1	Mild; aware of sign or symtom but tolerated it easily
GRADE 2	Moderate; causing enough discomfort to interfere with usual activity
GRADE 3	Severe; incapacitating, making it impossible to work or engage in usual activities
GRADE 4	Life-Threatening; patient is at risk of death at the time of the event
GRADE 5	Fatal

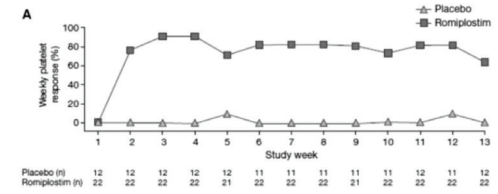


JTH 2010; 8: 1372

รูปที่ 5

มีการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นที่ให้ romiplostim โดยเริ่มจากขนาด 3 ug/kg/dose พบว่าเกล็ดเลือดมีการเพิ่มขึ้นตั้งแต่สัปดาห์แรก และสามารถรักษาระดับของเกล็ดเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการได้ โดยที่ผลข้างเคียงของยาไม่ได้แตกต่างกับการให้ยาในขนาดที่ต่ำกว่า (รูปที่ 6 และ 7)

RCT in Japanese patients



Overall platelet response 95%

Int J Hematol (2011) 94:71–80

รูปที่ 6

สำหรับผู้ป่วย ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อ romiplostim หรือ eltrombopag พบว่าหากมีการเปลี่ยนยาเป็นอีกชนิดหนึ่ง 50-60% ของผู้ป่วยจะมีการเพิ่มของเกล็ดเลือดมากกว่า 50x10^9/L (Int J Hematol 2015;101:255-263) ดังนั้น หากผู้ป่วยที่ไม่ได้ผลต่อยาชนิดหนึ่ง อาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยาอีกชนิดหนึ่งได้

ข้อควรระวังของการให้ยาในกลุ่ม TPO agonist ได้แก่ ผู้ป่วยจะมีระดับเกล็ดเลือดต่ำลงหากหยุดยา ผู้ป่วยมีระดับเกล็ดเลือดที่ไม่คงที่, ผู้ป่วยบางรายอาจมีการเกิด bone marrow fibrosis และผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้จะมีแนวโน้มการเกิดหลอดเลือดอุดตันเพิ่มสูงได้ (Med Clin (Barc) 2015;145:511)

Adverse Events

Adverse events occurring in at least 10% of patients in either treatment group*

	Kuter DJ (starting dose at 1 mcg/kg)		Shirasugi Y. (starting dose at 3 mcg/kg)	
	Placebo(n=41)	Romiplostim (n=84)	Placebo(n=12)	Romiplostim (n=22)
Nasopharyngitis	7 (17%)	7 (8%)	2 (17%)	9 (41%)
Headache	13 (32%)	29 (35%)	2 (17%)	7 (32%)
Pain in extremity	2 (5%)	11 (13%)	0 (0%)	3 (14%)
Contusion	10 (24%)	21 (25%)	2 (17%)	0 (0%)

Lancet 2008; 371: 395-403 Int J Hematol (2011) 94:71–80

รูปที่ 7

โดยสรุป การรักษา ITP ควรต้องคำนึงถึงการป้องกันภาวะเลือดออก ผลข้างเคียงจากการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในแต่ละรายก่อนที่จะตัดสินใจให้การรักษาใด ๆ โดย romiplostim ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (80%) มีการเพิ่มขึ้นของเกล็ดเลือดในระดับปลอดภัย โดยควรพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง หรือไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย corticosteroids ได้ หรือในผู้ป่วยที่เคยได้รับ eltrombopag และไม่ตอบสนอง จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า romiplostim เป็นยาที่มีความปลอดภัย แต่อาจจะต้องเฝ้าระวังเรื่องความเสี่ยงของการเกิดหลอดเลือดอุดตัน และ bone marrow fibrosis (รูปที่ 8)

KYOWA KIRIN

Summary

- Treatment of ITP should also concern about treatment toxicity and HRQoL.
- Romiplostim showed 80% overall platelet response in ITP.
- Starting dose of 1-3 µg/kg SC weekly with adjustment aiming platelet 50-200 x 10^9/L
- May be used after eltrombopag failure
- Romiplostim is relatively safe. Aware of the risks for thromnoembolism and myelofibrosis.

รูปที่ 8

Experience Case Study I

ศ.คลินิก นพ.อภิชัย ลีละสิริ

ผู้ป่วยหญิง อายุ 94 ปี ที่เป็นโรค ITP ผู้ป่วยรายนี้มีโรคร่วมหลายอย่าง ได้แก่ เบาหวาน ความจำเสื่อม โรคไตเรื้อรัง ความดันโลหิตสูง หลอดเลือดสมอง ขณะที่มารักษาผู้ป่วยนอนติดเตียง และให้อาหารทางสายยางที่ต่อเข้ากระเพาะอาหาร ได้ปรึกษาโลหิตแพทย์เพราะผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำ (38x10^9/L) ร่วมกับไอเป็นเลือด และมีจุดจ้ำเลือดตามตำแหน่งที่ฉีด insulin

ผู้ป่วยรายนี้ต้องเริ่มรักษา ITP เนื่องจากมีเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับมีภาวะเลือดออก แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีโรคร่วมหลายอย่าง การให้ corticosteroids มีอาจมีปัญหาเรื่องการให้ยาทางปากและการติดเชื้อแทรกซ้อน จึงได้เริ่มต้นการรักษาด้วย romiplostim 1 ug/kg/week เป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าเกล็ดเลือดมีระดับต่ำลงเหลือ 21x10^9/L ร่วมกับผู้ป่วยถ่ายเป็นเลือด ผลการส่องกล้องพบเป็น colonic polyp ขณะนั้นจึงได้เปลี่ยนการรักษาเป็น eltrombopag 25 mg/day ระดับของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นชั่วคราว แล้วลดลงเหลือ 28x10^9/L ในขณะที่ผู้ป่วยยังได้รับยาอยู่ ร่วมกับมีจุดจ้ำเลือดออกตามตัวมากขึ้น ผู้รักษาจึงได้เปลี่ยนการรักษาเป็น romiplostim 250 ug/week พบว่าเกล็ดเลือดค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเป็น 250x10^9/L โดยขนาดยาได้ถูกปรับตามระดับของเกล็ดเลือด จนกระทั่งเกล็ดเลือดอยู่ในระดับ 50-200x10^9/L

ข้อดีของการให้ romiplostim คือเป็นยาฉีด ไม่มีผลกับอาหารที่รับประทาน ให้เพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้ง และสามารถให้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาทางปากได้ แต่อย่างไรก็ตาม ข้อด้อยของ romiplostim คือยามีความคงที่ที่ 24 ชั่วโมงหลังผสม ไม่สามารถเก็บไว้ได้นาน ในผู้ป่วยที่ใช้ยาปริมาณน้อยอาจจะต้องสูญเสียยาจำนวนหนึ่งไป

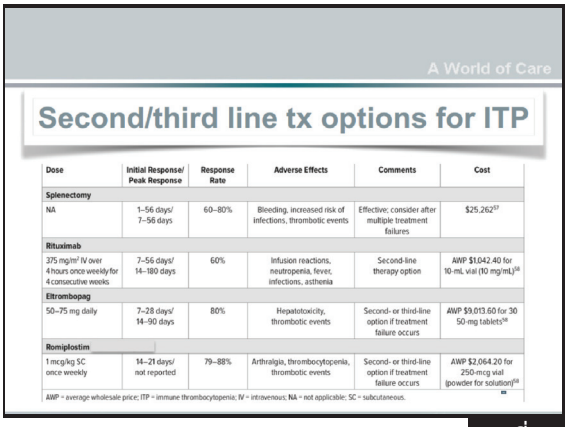
การรักษา ITP นั้นควรจะต้องดูที่อาการของผู้ป่วยเป็นหลัก ไม่ควรมุ่งเน้นที่ระดับของเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว และการให้ romiplostim ควรคำนึงการปรับขนาดยา หากเกล็ดเลือดไม่เพิ่มสูงขึ้น อาจจะต้องปรับขนาดยาขึ้น สุดท้ายคือการผสมยาควรปฏิบัติตามข้อแนะนำอย่างเคร่งครัด

Experience Case Study II

รศ.พ.อ.นพ.วิเชียร มงคลศรีตระกูล

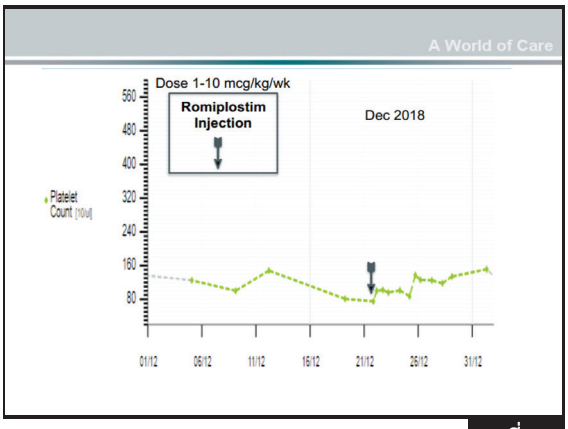
ผู้ป่วยชาย อายุ 59 ปี เป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารที่ได้รับการผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยส่งมาปรึกษาโลหิตแพทย์ด้วยเรื่องเกล็ดเลือดต่ำร่วมกับถ่ายเป็นเลือด การตรวจไขกระดูกไม่พบความผิดปกติใด ๆ จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น ITP ในผู้ป่วยรายนี้ควรมองหาสาเหตุของการเป็น secondary ITP ได้แก่ โรคทางภูมิคุ้มกัน (autoimmune disease) โรคติดเชื้อ (HIV, hepatitis C, *Helicobacter pylori*) ยา การฉีดวัคซีนและโรคมะเร็ง

การรักษา ITP นั้นอาจพิจารณาเริ่มต้นด้วย corticosteroids โดยผู้ป่วยจะมีการตอบสนอง 70-90% และการตอบสนองจะพบได้ประมาณ 2-28 วัน หลังเริ่มต้นด้วยการรักษา สำหรับการให้ IVIG อาจจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะฉุกเฉินโดยจะมีการตอบสนองที่เร็วกว่าการให้ corticosteroids เพียงอย่างเดียว หากการรักษาด้วย corticosteroids ไม่ได้ผลอาจจะพิจารณาให้การรักษาอื่น ๆ ได้แก่ การตัดม้าม rituximab, eltrombopag หรือ romiplostim (รูปที่ 9)



รูปที่ 9

ในผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาเรื่องหลังผ่าตัดกระเพาะอาหาร ไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้ ร่วมกับ performance status ที่ไม่ดีนัก ไม่เหมาะสมกับการให้ยากดภูมิคุ้มกัน จึงได้พิจารณาให้ romiplostim โดยปรับขนาดและความถี่ของการให้ romiplostim ขึ้นอยู่กับระดับของเกล็ดเลือดและอาการเลือดออกของคนไข้เป็นหลัก (รูปที่ 10)



รูปที่ 10

การรักษา ITP นั้นควรจะต้องดูที่อาการของผู้ป่วยร่วมด้วย ไม่ควรมุ่งเน้นที่ระดับของเกล็ดเลือดเพียงอย่างเดียว และการให้ romiplostim ควรคำนึงการปรับขนาดยา หากเกล็ดเลือดไม่เพิ่มสูงขึ้น อาจจะต้องปรับขนาดยาขึ้น สุดท้ายคือการผสมยาควรปฏิบัติตามข้อแนะนำอย่างเคร่งครัด

KYOWA KIRIN

KYOWA KIRIN

RMP04/19_13-12-2019