



## การศึกษาเบื้องต้นเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยต่อระบบหัวใจของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาต้นแบบของยาทราสทูซูแมบในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น: การศึกษาแบบย้อนหลัง

ณัชชากรีย์ จันท์แจ่มกระจ่าง<sup>1</sup>, ศุภสุนันท์ การศักดิ์<sup>1</sup>, จารุกมล คันธวงศ์<sup>2</sup>, บัณฑิตาภรณ์ ศิริจันทร์ชื่น<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

<sup>2</sup> งานบริหารเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ เชียงใหม่

<sup>3</sup> ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

\* ติดต่อผู้พิมพ์: buntitabhon.s@cmu.ac.th

### บทคัดย่อ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงของยาทราสทูซูแมบยังไม่พบการศึกษาในประเทศไทย การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงเปรียบเทียบกับยาต้นแบบของยาทราสทูซูแมบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังนี้รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 ได้รับการรักษาด้วยยาทราสทูซูแมบต้นแบบหรือยาชีววัตถุคล้ายคลึงเป็นครั้งแรก ในช่วงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2564 ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ผลลัพธ์หลัก คือ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจเป็นระยะเวลา 1 ปีและอัตราการตอบสนอง โดยมีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 54 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มยาต้นแบบ 30 ราย (ร้อยละ 55.6) และกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง 24 ราย (ร้อยละ 44.4) ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นเพศหญิงอายุเฉลี่ย 57.5 ปี ในกลุ่มยาต้นแบบ และ 51.8 ปี ในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร AC (adriamycin, cyclophosphamide) + ยาเคมีบำบัดกลุ่ม taxane ทุก 3 สัปดาห์ ทั้งกลุ่มยาต้นแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีอัตราการตอบสนองใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 93.3 และ 90.9 ตามลำดับ โดยพบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจล้มเหลวหลังได้รับยาทราสทูซูแมบจำนวน 2 รายในกลุ่มยาต้นแบบและไม่พบในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายอยู่ที่ร้อยละ -6.2 และ -0.4 ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาเบื้องต้นนี้แสดงให้เห็นแนวโน้มว่าการรักษาด้วยยาทราสทูซูแมบทั้งยาต้นแบบและยาชีววัตถุคล้ายคลึงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 ไม่แตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจ

**คำสำคัญ:** ยาทราสทูซูแมบ, ยาต้นแบบ, ยาชีววัตถุคล้ายคลึง, มะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น, การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย

รับต้นฉบับ: 3 พฤษภาคม 2566; แก้ไข: 11 สิงหาคม 2566; ตอรับตีพิมพ์: 12 สิงหาคม 2566

# THE PRELIMINARY REPORT ON COMPARATIVE EFFICACY AND CARDIAC SAFETY OF TRASTUZUMAB BIOSIMILARS TO THE ORIGINATOR IN EARLY BREAST CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY

Nutcharee Junjamkrajang<sup>1</sup>, Supasunun Kansak<sup>1</sup>, Jarukamol Khanthawong<sup>2</sup>,  
Buntitabhon Sirichanchuen<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Care, Division of Pharmacy, Maharaj Nakorn, Chiang Mai Hospital, Chiang Mai

<sup>3</sup> Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai

\* Corresponding author: buntitabhon.s@cmu.ac.th

## ABSTRACT

Due to limited research in Thailand, this study was conducted to compare the efficacy and safety of trastuzumab biosimilars to the prototype in the treatment of early breast cancer. Data was collected from electronic medical records of patients with HER2-positive early breast cancer who were first treated with trastuzumab biosimilars or the prototype between 1 August 2019 and 1 October 2021 at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. The primary outcomes of a one-year follow up were cardiotoxicity and response rate. Of the 54 patients included in the study, 30 were in the prototype group (55.6%) and 24 in the biosimilar group (44.4%). All patients were women with an average age 57.5 years in the prototype group and 51.8 years in the biosimilar group. Most patients received trastuzumab with paclitaxel every 3 weeks following the regimen of adriamycin and cyclophosphamide. The response rate for both groups was similar with 93.3% in the prototype and 90.9% in the biosimilar. During the trastuzumab treatment, two patients in the prototype group were diagnosed with heart failure, while none in the biosimilar group received this diagnosis. The mean change of the left ventricular ejection fraction (LVEF) from baseline was greater, but was not anymore significant in the prototype group than that of the biosimilar group; -6.2% vs -0.4%. This pilot study showed that the trastuzumab biosimilars revealed a similar efficacy and cardiotoxicity compared with that of the prototype group in treating HER2-positive early breast cancer.

**Keywords:** trastuzumab, originator, biosimilar, early breast cancer, left ventricular ejection fraction

Received: 3 May 2023; Revised: 11 August 2023; Accepted: 12 August 2023

## บทนำ

โรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับแรกในผู้หญิง คือ โรคมะเร็งเต้านม โดยส่วนใหญ่มักเกิดในช่วงอายุ 35-70 ปี<sup>1</sup> มีอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี สูงถึงร้อยละ 90.3<sup>2</sup> โรคมะเร็งเต้านมจะมีการตรวจหาตัวรับ human epidermal growth factor type 2 receptor (HER2/neu) หากผู้ป่วยรายใดมีเซลล์มะเร็งที่จำนวนตัวรับ HER2 บนผิวเซลล์มากกว่าเซลล์ทั่วไป จะจัดผู้ป่วยรายนั้นเป็น HER2 positive (HER2+) โดยเซลล์มะเร็งที่มี HER2 positive มีแนวโน้มที่จะเจริญเติบโตและแบ่งตัวเร็วกว่าเซลล์มะเร็ง HER2 negative จากสถิติพบว่าประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมักจะตรวจพบ HER2 positive<sup>3</sup>

ทราสทูซูแมบเป็นยาชีววัตถุที่พัฒนาจาก โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ซึ่งจัดเป็นการรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) มีข้อบ่งใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นและระยะแพร่กระจายที่มี HER2 positive<sup>4</sup> โดยการออกฤทธิ์ของทราสทูซูแมบ คือ เมื่อยาจับกับ HER2 receptor แล้วจะยับยั้งไม่ให้เกิดการ dimerization ระหว่าง HER2 receptor กับ EGFR receptor ตัวอื่น ๆ ดังนั้นจึงเป็นการยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PI3K/Akt pathway และ RAS/MAPK pathway ผลคือเกิดการยับยั้งกระบวนการต่าง ๆ ได้แก่ การเจริญเติบโต (growth) ของเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ (proliferation) การเกิด apoptosis (program cell death) ของเซลล์จึงทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถมีชีวิตต่อไปได้ และอีกกลไกหนึ่งคือ เมื่อยาทราสทูซูแมบจับกับ HER2 receptor แล้วยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ได้แก่ กระบวนการ antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) และ complement-dependent cytotoxicity (CDC) โดยส่วน Fc-gamma receptor บนผิว natural killer cells (NK cells) จะจับกับส่วน Fc-domain ของตัวยาจากนั้น NK cell จะปล่อย cytokines ต่าง ๆ มาทำลายเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการแตกของเซลล์มะเร็ง

บริเวณที่ยาทราสทูซูแมบไปจับกับ HER2 receptor<sup>5</sup> จากการศึกษาทางคลินิก เช่น HERA trial<sup>6</sup> หรือ BCIRG-006<sup>7</sup> พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มี HER2 positive พบว่าการให้ทราสทูซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดสามารถลดอัตราการกลับมาเป็นซ้ำและอัตราการเสียชีวิตได้มากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว<sup>6,7</sup> โดยเพิ่มระยะเวลาอยู่รอดโดยโรคสงบได้ร้อยละ 10 และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตใน 10 ปี ได้ถึงร้อยละ 9<sup>8</sup> แต่เนื่องด้วยราคา ยาต้นแบบของทราสทูซูแมบที่สูงในปัจจุบันจึงมีพัฒนา ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (biosimilar) เพื่อเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยเข้าถึงยามากขึ้น สำหรับประเทศไทย สำนักคณะกรรมการอาหารและยาได้อนุมัติให้ใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงของทราสทูซูแมบเมื่อปี พ.ศ. 2561 เป็นครั้งแรก ได้แก่ ogivri<sup>9</sup> และ herzuma<sup>10</sup>

การศึกษาของ Rugo HS และคณะ<sup>11</sup> ในปี 2017 เพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองของยาต้นแบบ herceptin<sup>®</sup> และยาชีววัตถุคล้ายคลึง MYL-14010 (ogivri<sup>®</sup>) ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่มี HER2 เป็นบวกจำนวน 458 ราย พบว่าประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ยาต้นแบบกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่แตกต่างกัน แต่เนื่องจากการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย จึงยังไม่สามารถคาดการณ์ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยเต้านมระยะเริ่มต้นได้ อีกทั้งในปัจจุบันยังไม่พบงานวิจัยที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาต้นแบบของยาทราสทูซูแมบในประเทศไทย

ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา ประสิทธิภาพจากอัตราการตอบสนองในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น และศึกษาความปลอดภัยโดยพิจารณาจากอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจของยาชีววัตถุคล้ายคลึง เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ ณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยข้อมูลที่ได้นี้จะทำให้ทราบข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาชีววัตถุคล้ายคลึงทราสทูซูแมบ

แบบในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นแทนการใช้ยาต้นแบบ

## วิธีการศึกษา

### รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคล้ายคลึงกับยาต้นแบบของยา trastuzumab โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 และได้รับการรักษาด้วยยา trastuzumab ต้นแบบ คือ herceptin® หรือชีววัตถุคล้ายคลึง คือ ogivri® และ herzuma® เป็นครั้งแรก ในช่วงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2564 โดยเก็บข้อมูลของผู้ป่วยคนสุดท้ายไม่เกินวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ ประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยผลลัพธ์หลักเรื่องประสิทธิภาพติดตามจากอัตราการตอบสนอง และผลลัพธ์หลักเรื่องความปลอดภัยติดตามจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจ เช่น การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หรือ การเปลี่ยนแปลงการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) ภายในระยะเวลา 1 ปีของการใช้ยา และงานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เมื่อวันที่ 27 กันยายน 2565 (เอกสารเลขที่ 333/2565)

### กลุ่มตัวอย่าง

หากคำนวณกลุ่มตัวอย่างตาม estimated sample size for two-sample comparison of proportions (non-inferiority) อ้างอิงอัตราการตอบสนองที่ร้อยละ 72.89 จากการศึกษาของ Rugo HS<sup>11</sup> เมื่อค่า alpha = 0.05 (one-sided), beta = 0.80 และ delta = 0.13 จะได้กลุ่มตัวอย่าง 145 รายต่อกลุ่ม รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 290

ราย แต่เนื่องจากการสำรวจข้อมูลผู้เสียชีวิตวัตถุประสงค์ของยา trastuzumab ทั้งหมดของโรงพยาบาลพบว่าไม่ถึงจำนวนที่กำหนด ดังนั้นการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาเบื้องต้นที่ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 และได้รับการรักษาด้วยยา trastuzumab ตามแนวทางการกำกับการใช้ยา trastuzumab ตามการกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2)<sup>12</sup> หรือหลักเกณฑ์การเบิกจ่ายค่ารักษาพยาบาลสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งและโลหิตวิทยาซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาที่มีค่าใช้จ่ายสูง (ว 1342)<sup>13</sup> ทุกราย เป็นครั้งแรก ในช่วงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2564 ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โดยยาต้นแบบ คือ herceptin® หรือยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ ogivri® และ herzuma®

โดยเกณฑ์การคัดเข้า คือ ผู้ป่วยหญิงที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 และได้รับการรักษาด้วยยา trastuzumab ตามแนวทางการพิจารณา อย่างน้อย 1 รอบการรักษาหลังการผ่าตัดเพื่อรักษามะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น (adjuvant chemotherapy) และมีการประเมินการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram, ECHO) อย่างน้อย 1 ครั้งก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา trastuzumab แต่หากผู้ป่วยมีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์หรือไม่เพียงพอที่จะนำมาวิเคราะห์ข้อมูล ผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการทุนวิจัย ผู้ป่วยที่ได้รับยา pertuzumab และผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแผนการรักษาข้ามกลุ่มระหว่างยาต้นแบบและยาชีววัตถุ จะถูกคัดออกจากการศึกษา

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ น้ำหนัก สิทธิการรักษา ประเภทการผ่าตัด ระยะเวลาก่อนเริ่มยา trastuzumab ครั้งแรกหลังได้รับการผ่าตัดเต้านม ประวัติการใช้ยาทั้งสูตรยาเคมีบำบัดหรือยาต้านฮอร์โมนที่เคยได้รับ สถานะตัวรับฮอร์โมน ระดับการแสดงออกของ HER2 ระยะโรคมะเร็ง ECOG Performance Status และ

โรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว เช่น โรคไขมันในเลือดสูง, โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคไทรอยด์สูงหรือต่ำ และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว โดยจะเก็บข้อมูลดังกล่าวเพียง 1 ครั้งก่อนเริ่มการรักษา

**ข้อมูลการใช้ยาทราสทูซูแมบ** ได้แก่ ขนาดยา จำนวนรอบการรักษา เหตุผลของการหยุดยาก่อนครบกำหนดหรือการหยุดยาชั่วคราว

**ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ** คือ อัตราการตอบสนองพิจารณาจากการกลับมาเป็นซ้ำ จากการบันทึกของแพทย์ หากไม่มีการบันทึกของแพทย์จะประเมินจากผลแมมโมแกรม (mammogram) ที่ติดตามผลครั้งล่าสุดที่มีบันทึกไว้ในเวชระเบียนหลังจากเริ่มใช้ยาทราสทูซูแมบครั้งแรกและจะพิจารณาว่าผู้ป่วยมีการกลับมาเป็นซ้ำเมื่อค่า breast imaging recording and data system (BI-RADS) ระดับ 4 หรือ 5 โดยผู้ป่วยแต่ละรายติดตามประสิทธิภาพการรักษาอย่างน้อย 1 ปี โดยวันที่สิ้นสุดการศึกษา คือ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2565

**ข้อมูลด้านความปลอดภัย** คือ อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจ ได้แก่ ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายก่อนเริ่มยา ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายของเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 หลังเริ่มยาทราสทูซูแมบ โดยคลาดเคลื่อนจากวันนัดไม่เกิน 1 เดือน และการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามการวินิจฉัยของแพทย์หลังได้รับยาทราสทูซูแมบ

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม STATA (14.0) โดยข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยาทราสทูซูแมบ ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัย จะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ความถี่ (ร้อยละ) หรือ ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) แล้วแต่ลักษณะของข้อมูล ส่วนความแตกต่างระหว่างกลุ่มวิเคราะห์ด้วย chi-square, Fisher's exact test, t-test หรือ Mann Whitney U test ขึ้นอยู่กับการกระจายตัว

และลักษณะของข้อมูล และมีความแตกต่างทางสถิติเมื่อกำหนดค่าระดับนัยสำคัญ (alpha level) ที่ 0.05

#### ผลการศึกษา

##### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดเข้าจำนวน 92 ราย แต่ถูกคัดออก 38 ราย เนื่องจากมีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ 18 ราย มีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยอื่น 6 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา pertuzumab 11 ราย และมีผู้ป่วยที่เปลี่ยนกลุ่มยาต้นแบบกับยาชีววัตถุคล้ายคลึงระหว่างการรักษา 3 ราย ทำให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษามีจำนวนทั้งสิ้น 54 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มยาต้นแบบ 30 ราย (ร้อยละ 55.6) กลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง 24 ราย (ร้อยละ 44.4) โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะใกล้เคียงกัน จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ตารางที่ 1) พบว่าผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษาทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี โดยอายุเฉลี่ยของกลุ่มยาต้นแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ  $57.5 \pm 9.5$  ปี และ  $51.8 \pm 10.0$  ปี ตามลำดับ และน้ำหนักเฉลี่ยของกลุ่มยาต้นแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ  $56.9 \pm 8.9$  กิโลกรัม และ  $59.2 \pm 9.0$  กิโลกรัม ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มยาต้นแบบใช้สิทธิเบิกจ่ายตรง และในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงร้อยละ 62.5 ใช้สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า ร้อยละ 37.5 ใช้สิทธิประกันสังคม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการผ่าตัดเต้านมแบบ modified radical mastectomy (MRM) คือ การตัดเต้านมทั้งหมดและตัดต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ คิดเป็นร้อยละ 100 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้นแบบและร้อยละ 87.5 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ระยะเวลาก่อนเริ่มยาทราสทูซูแมบครั้งแรกหลังได้รับการผ่าตัดเต้านมในกลุ่มยาต้นแบบคือ  $128.9 \pm 74.8$  วัน และในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงคือ  $109.2 \pm 56.6$  วัน สูตรยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ที่ได้รับร่วมกับยาทราสทูซูแมบคือ adriamycin, cyclophosphamide (AC) + ยาเคมีบำบัดกลุ่ม taxane ทุก 3 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 96.7 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้นแบบและร้อยละ 95.8 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมากกว่าร้อยละ 50

ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัด คิดเป็นร้อยละ 56.7 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและร้อยละ 66.7 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยร้อยละ 50.0 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการแสดงออกตัวรับฮอร์โมนเป็นบวก และผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษามีการแสดงออกของ HER2 จากผล IHC เป็น 3+ คิดเป็นร้อยละ 80.0 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและร้อยละ 75.0 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเต้านมระยะ 2 (early stage invasive cancer) คิดเป็นร้อยละ 70.0 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและร้อยละ 62.5 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ก่อนเริ่มยาทราสทูซูแมบครั้งแรกผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบทุกรายและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงร้อยละ 95.8 มีค่าการทำงานของร่างกาย (ECOG) เท่ากับ 0 ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมากกว่าร้อยละ 50 ไม่มีโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งได้แก่ โรคไขมันในเลือดสูง, โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคไตเรื้อรังหรือไตต่ำ และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว คิดเป็นร้อยละ 56.7 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและร้อยละ 62.5 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง

### ประสิทธิภาพ

ประสิทธิภาพติดตามจากอัตราการตอบสนอง ผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่พบผลการประเมิน BI-RADS หลังเริ่มยาทราสทูซูแมบจึงไม่ถูกนำมาประเมินอัตราการตอบสนอง พบว่าอัตราการตอบสนองใกล้เคียงกันในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ ร้อยละ 93.3 และ 90.9 ตามลำดับ ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยกลับมาเป็นซ้ำจำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.7 ในกลุ่มผู้ป่วยยาต้านแบบ และร้อยละ 9.1 ในกลุ่มผู้ป่วยยาชีววัตถุคล้ายคลึงโดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงคือ 616 (20.3 เดือน) และ 559 (18.4 เดือน) ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

### ความปลอดภัย

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจ พบว่าค่าเฉลี่ยของจำนวนรอบการรักษาด้วยยาทราสทูซูแมบเท่ากับ 16 รอบ ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและ 15 รอบในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง โดยผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.3) กลุ่มยาต้านแบบ และ 2 ราย (ร้อยละ 9.1) กลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง มีการชะลอการให้ยา 1 เดือนเนื่องจากค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 50 โดยทั้ง 3 รายต้องชะลอการรับยาในรอบที่ 18 ออกไป 1 เดือน

ผู้ป่วยที่ต้องหยุดการรักษาก่อนครบแผนการรักษาเนื่องจากมีค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 50 เป็นผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 3.3) ในกลุ่มยาต้านแบบ ในการได้รับยาทราสทูซูแมบรอบที่ 13 และ 1 ราย (ร้อยละ 4.6) ในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ในการได้รับยาทราสทูซูแมบรอบที่ 12 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจล้มเหลวหลังได้รับยาทราสทูซูแมบจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มยาต้านแบบในการได้รับยาทราสทูซูแมบรอบที่ 4 และ 7 และไม่พบในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบทุกรายมีผลตรวจค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายระหว่างการรักษา ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 8.3) ในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงไม่มีผลตรวจค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายระหว่างการรักษา (ตารางที่ 3)

ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายก่อนเริ่มยาทราสทูซูแมบครั้งแรกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 67.9 ในผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบและร้อยละ 66.4 ในผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง ผู้ป่วยกลุ่มยาต้านแบบมีการเปลี่ยนแปลงค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายครั้งสุดท้ายก่อนครบแผนการรักษาเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มยาเท่ากับร้อยละ -6.2 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่มีการลดลงร้อยละ -0.4 โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) ค่าเฉลี่ยการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายหลังได้รับยาทราสทูซูแมบที่

## ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	ยาต้นแบบ (n=30)	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (n=24)	p-value
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	57.53±9.53	51.75±10.04	0.081
น้ำหนัก (กิโลกรัม), ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	56.92±8.87	59.17±8.97	0.361
สิทธิการรักษา, จำนวน (ร้อยละ)			0.000 <sup>a</sup>
บัตรประกันสุขภาพถ้วนหน้า	0 (0.00)	15 (62.50)	
เบิกจ่ายตรง	30 (100.00)	0 (0.00)	
ประกันสังคม	0 (0.00)	9 (37.50)	
ประเภทการผ่าตัด, จำนวน (ร้อยละ)			0.082 <sup>b</sup>
MRM*	30 (100.00)	21 (87.50)	
Breast conserved	0 (0.00)	3 (12.50)	
ระยะเวลาก่อนเริ่มยาทราสทูซูแมบครั้งแรกหลังได้รับการผ่าตัด เต้านม (วัน), ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	128.90±74.82	109.20±56.58	0.291
ยาเคมีบำบัดที่ได้รับร่วมด้วย, จำนวน (ร้อยละ)			1.000 <sup>b</sup>
AC + taxane ทุก 3 สัปดาห์	29 (96.67)	23 (95.83)	
AC + taxane ทุก 1 สัปดาห์	1 (3.33)	1 (4.17)	
ฮอร์โมนบำบัด, จำนวน (ร้อยละ)			0.454 <sup>a</sup>
ได้รับ	13 (43.33)	8 (33.33)	
ไม่ได้รับ	17 (56.67)	16 (66.67)	
สถานะตัวรับฮอร์โมน, จำนวน (ร้อยละ)			1.000 <sup>a</sup>
ER และ PR negative	15 (50.00)	12 (50.00)	
ER และ/หรือ PR positive	15 (50.00)	12 (50.00)	
ระดับการแสดงออกของ HER2, จำนวน (ร้อยละ)			0.661 <sup>a</sup>
Equivocal (2+)	6 (20.00)	6 (25.00)	
Positive (3+)	24 (80.00)	18 (75.00)	
ระยะโรคมะเร็ง, จำนวน (ร้อยละ)			0.561 <sup>a</sup>
2 (early stage, invasive cancer)	21 (70.00)	15 (62.50)	
3 (advanced stage, invasive cancer)	9 (30.00)	9 (37.50)	
ECOG Performance Status, จำนวน (ร้อยละ)			0.444 <sup>b</sup>
0	30 (100.00)	23 (95.83)	
1	0 (0.00)	1 (4.17)	
จำนวนโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว, จำนวน (ร้อยละ)			0.730 <sup>b</sup>
ไม่มี	17 (56.67)	15 (62.50)	
1	6 (20.00)	4 (16.67)	
ตั้งแต่ 2 ขึ้นไป	7 (23.33)	5 (20.83)	

\* MRM (modified radical mastectomy) คือ การผ่าตัดเอาเต้านม และต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ออก, <sup>a</sup> Chi-square, <sup>b</sup> Fisher's exact test

โรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ โรคไขมันในเลือดสูง, โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, โรคไตเรื้อรังหรือต่ำ และภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว

AC คือ adriamycin และ cyclophosphamide

### ตารางที่ 2 อัตราการตอบสนองและระยะเวลาการติดตาม

ผลลัพธ์ทางคลินิก	ยาต้นแบบ (n=30)	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (n=22)	p-value
อัตราการตอบสนอง, จำนวน (ร้อยละ)	28 (93.33)	20 (90.91)	1.000 <sup>b</sup>
จำนวนคนกลับมาเป็นซ้ำ, จำนวน (ร้อยละ)	2 (6.67)	2 (9.09)	
ระยะเวลาในการติดตาม (วัน), ค่ามัธยฐาน (IQR)	616 (554)	559 (364)	0.689 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> t-test, <sup>b</sup> Fisher's exact test

### ตารางที่ 3 การใช้ยาทราสทูซูแมบ

ลักษณะ/ผลลัพธ์ทางคลินิก	ยาต้นแบบ (n=30)	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (n=24)	p-value
จำนวนรอบการรักษา, ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	16.07±3.98	15.42±4.49	0.535 <sup>a</sup>
การใช้ยาทราสทูซูแมบ, จำนวน (ร้อยละ)			
ได้รับครบแผนการรักษา (18 รอบ)	24 (80.00)	19 (79.17)	0.607 <sup>b</sup>
ชะลอการให้ยา 1 เดือน	1 (3.33)	2 (9.09)	0.570 <sup>b</sup>
หยุดการรักษาก่อนครบแผนการรักษา			
ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายน้อยกว่าร้อยละ 50	1 (3.33)	1 (4.55)	1.000 <sup>b</sup>
เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว	2 (6.67)	0 (0.00)	0.499 <sup>b</sup>
ผลตรวจค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายระหว่างการรักษา, จำนวน (ร้อยละ)			
มีผลตรวจ	30 (100.00)	22 (91.67)	0.193 <sup>b</sup>
ไม่มีผลตรวจ	0 (0.00)	2 (8.33)	

<sup>a</sup> t-test, <sup>b</sup> Fisher's exact test

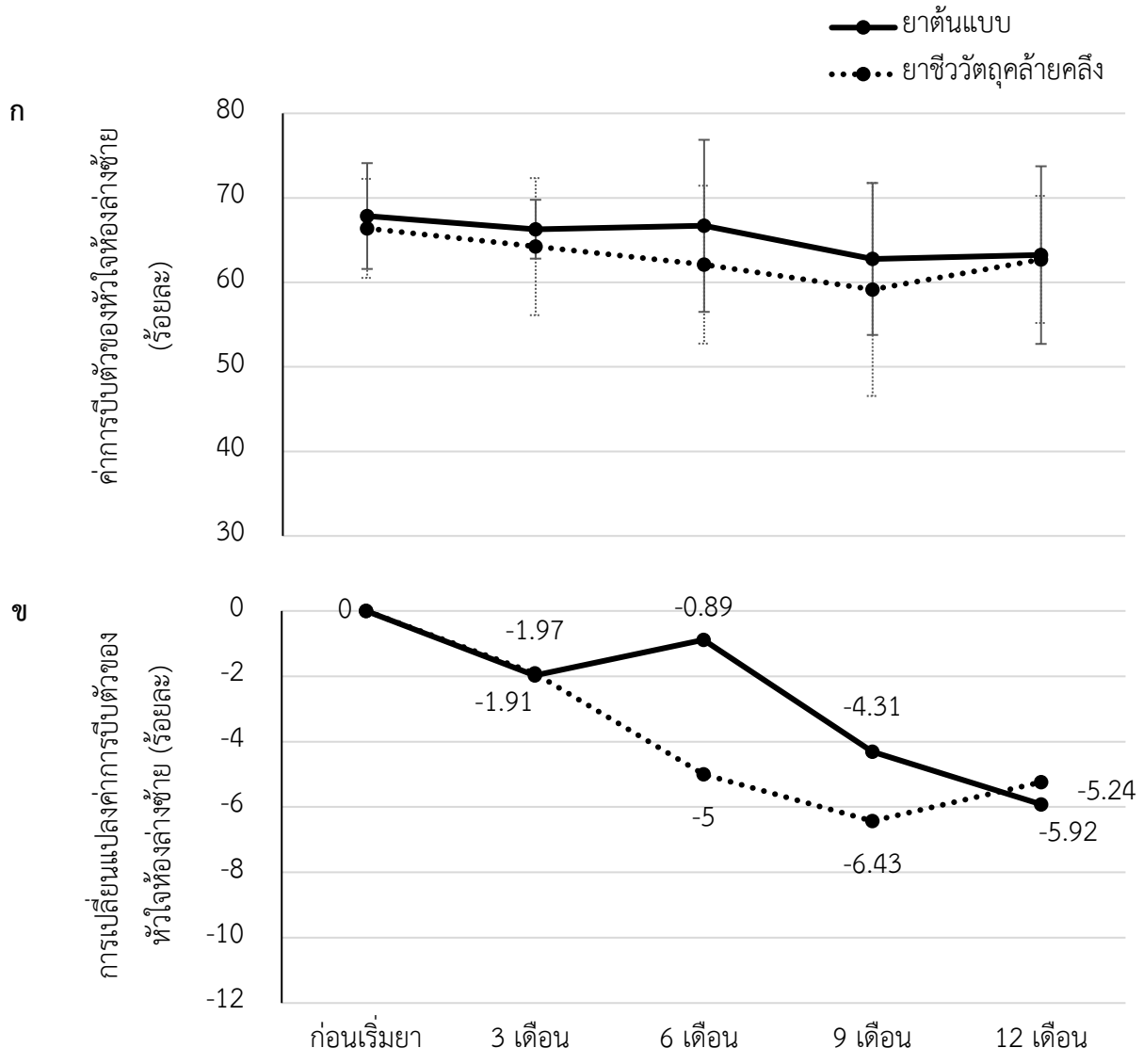
### ตารางที่ 4 ค่าการทำงานของหัวใจ

ลักษณะ/ผลลัพธ์ทางคลินิก	ยาต้นแบบ (n=30)	ยาชีววัตถุคล้ายคลึง (n=22)	p-value
ค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย, ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน			
ก่อนเริ่มยาทราสทูซูแมบ	67.85±6.26	66.39±5.86	0.385 <sup>a</sup>
ครั้งสุดท้ายก่อนหยุดยาทราสทูซูแมบ	62.13±10.26	63.13±11.42	0.740 <sup>a</sup>
การเปลี่ยนแปลงค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายครั้งสุดท้ายก่อนครบแผนการรักษาเปรียบเทียบกับก่อนเริ่มยา			
ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	-6.00±12.06	-3.55±10.94	0.508 <sup>a</sup>
ค่ามัธยฐาน (IQR)	-6.15 (12.4)	-0.40 (13.1)	
จำนวนผู้ป่วยที่มีค่า LVEF ลดลงมากกว่า 10%			
จำนวน (ร้อยละ)	9 (30%)	6 (27%)	0.772 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> t-test

3, 6, 9 และ 12 เดือน ในกลุ่มยาต้นแบบมีค่าเท่ากับร้อยละ 66.3, 66.7, 62.8 และ 63.2 ตามลำดับ ในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีค่าเท่ากับร้อยละ 64.2, 62.1, 59.2 และ 62.7 ตามลำดับ โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 1 ก) ค่าการเปลี่ยนแปลงของค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายหลังได้รับทราสทูซูแมบที่

3, 6, 9 และ 12 เดือน ในกลุ่มยาต้นแบบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ ร้อยละ -2.0, -0.9, -4.3 และ -5.9 ตามลำดับ ในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงมีค่าเท่ากับร้อยละ -1.9, -5.0, -6.4 และ -5.2 ตามลำดับ โดยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 1 ข)



จำนวนผู้ป่วยที่มีผลตรวจ (ราย)	
ยาต้นแบบ	30      15      21      17      12
ยาชีววัตถุคล้ายคลึง	22      9      13      12      11

**รูปที่ 1** แสดงการบีบตัวของหัวใจ (ก) แสดงค่าเฉลี่ยการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายในเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 หลังได้รับยาทราสทูซูแมบ (ข) แสดงการเปลี่ยนแปลงค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายในเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 หลังได้รับยาทราสทูซูแมบ

## อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยหญิงมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของ HER2 โดยพบว่าอายุเฉลี่ยของกลุ่มยาต้นแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ 57.5 ปี และ 51.8 ปี ตามลำดับ และส่วนใหญ่ได้รับยาทราสทูซูแมบร่วมกับยาเคมีบำบัดทุก 3 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 1 ปี ซึ่งลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษานี้สอดคล้องกับอายุของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในประเทศไทยที่ส่วนใหญ่มักเกิดในช่วงอายุ 40-75 ปี<sup>1</sup> จึงน่าจะเป็นตัวแทนของประชากรได้ แต่จำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้มีเพียง 54 ราย เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ต้องถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดออกถึง 38 ราย แม้จำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนไม่มากแต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาเบื้องต้นที่แสดงให้เห็นแนวโน้มของประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาทราสทูซูแมบซึ่งอาจมีการขยายระยะเวลาการติดตามหรือจำนวนโรงพยาบาลที่เป็นแหล่งเก็บข้อมูลเพื่อให้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพียงพอตามที่ต้องการต่อไป

จากงานวิจัยของ Rugo HS<sup>14</sup> ที่ทำการติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยในการศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี พบอัตราการตอบสนองในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกัน สอดคล้องกับผลการศึกษาของผู้วิจัยที่พบอัตราการตอบสนองใกล้เคียงกันในกลุ่มยาต้นแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ ร้อยละ 93.3 และ 90.9 ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยกลุ่มยาต้นแบบและกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึง คือ 616 วัน และ 559 วัน ตามลำดับ แต่เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นมีอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบอยู่ที่ 5 ปี สูงถึงร้อยละ 80.3<sup>15</sup> อีกทั้งผู้ป่วยบางรายในการศึกษาได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนบำบัดซึ่งสามารถเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคได้ จึงอาจทำให้พบการกลับมาเป็นซ้ำหรือการเกิดการดำเนินไปของโรคในการศึกษานี้ได้น้อย ดังนั้นหากสามารถขยายผลการศึกษาโดยติดตามอย่างน้อย 5 ปี อาจจะทำให้เห็นผลการศึกษาได้ชัดเจนขึ้น

การทำงานของหัวใจพิจารณาจากค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเนื่องจากเป็นค่าที่ใช้ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวได้<sup>16</sup> ผลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจจากการใช้ยาทราสทูซูแมบพบว่ายาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาต้นแบบมีผลต่อการทำงานของหัวใจไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายของผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ลดลงอยู่ในระดับที่ทำให้ต้องมีการหยุดยาหรือเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว และการเปลี่ยนแปลงของค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงไม่เกินร้อยละ 10 จากค่าเริ่มต้น

นอกจากข้อจำกัดเรื่องกลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนน้อย การศึกษานี้ยังเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงอาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วน โดยผู้ป่วยบางรายในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่ได้รับการตรวจค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายระหว่างรับการรักษาด้วยยาทราสทูซูแมบอาจส่งผลให้การประเมินการลดลงของค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายหลังได้รับยาน้อยกว่าความเป็นจริง อีกทั้งผู้ป่วยบางรายในการศึกษาได้รับทราสทูซูแมบไม่ครบ 18 รอบ ต้องหยุดการรักษาก่อนครบกำหนดเนื่องจากดุลพินิจของแพทย์ซึ่งไม่มีการระบุสาเหตุและไม่เกี่ยวข้องกับความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของยาจึงทำให้ผู้วิจัยไม่สามารถติดตามข้อมูลบางส่วนได้ อีกทั้งยาชีววัตถุคล้ายคลึงที่ใช้ในการเปรียบเทียบในกลุ่มยาชีววัตถุคล้ายคลึงมี 2 ชื่อการค้า (ogivri<sup>®</sup> และ herzuma<sup>®</sup>) ซึ่งหากมีการแยกวิเคราะห์แต่ละชื่อการค้า อาจทำให้ข้อมูลชัดเจนมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาแต่ละชื่อการค้ามีจำนวนน้อย หากแยกวิเคราะห์อาจส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของข้อมูลได้ นอกจากนี้ ขนาดของการใช้ยาเคมีบำบัดก่อนการใช้ยาทราสทูซูแมบ หรือ ชนิดและขนาดของการยาต้านฮอร์โมนที่ใช้ อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาได้ ดังนั้นหากมีการศึกษาเพิ่มเติม ควรเพิ่มข้อมูลในส่วนขนาดการใช้ยาเคมีบำบัด นอกเหนือจากเฉพาะสูตรยาเคมีบำบัดก่อนการใช้ยาทราสทูซูแมบ

## สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาเบื้องต้นเพื่อติดตามประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจจากการใช้ยาทราสทูซูแมบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้น ณ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาทราสทูซูแมบ ในช่วงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ถึง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2564 ติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี มีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด 54 ราย พบว่าการรักษาด้วยยาทราสทูซูแมบในผู้ป่วยหญิงมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นที่มีการแสดงออกของ HER2 ยาวีวตฤคัลล่ายคลึงกับยาต้นแบบมีแนวโน้มไม่แตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ต่อหัวใจ ดังนั้นผลลัพธ์ของการศึกษานี้อาจเป็นประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ ทำให้ทราบแนวโน้มของประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาชีววัตถุคลึงยาลายคลึงทราสทูซูแมบในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มต้นแทนยาต้นแบบ

## การพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยในคน

การศึกษานี้ได้รับรองจริยธรรมการวิจัยในคน โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มีองค์ประกอบและดำเนินการตามหลักจริยธรรมตามแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (ICH GCP) และแนวทางจริยธรรมสากล (ได้รับการรับรองเมื่อวันที่ 27 กันยายน 2565)

## กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียน โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ทุกท่านที่กรุณาเอื้อเฟื้อและอำนวยความสะดวกตลอดระยะเวลาในการเข้าเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ผศ.ดร.ภญ. นราวดี เนียมหุ่น ที่ให้ข้อเสนอแนะในการเขียนบทความวิจัย และคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่สนับสนุนงบประมาณในการทำวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Medical Digital Division, National Cancer Institute. Hospital-based cancer registry [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 25]. Available from: [https://www.nci.go.th/e\\_book/hosbased\\_2564/index.html](https://www.nci.go.th/e_book/hosbased_2564/index.html) (in Thai)
2. American Cancer Society. Survival rates for breast cancer [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 12]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>
3. American Cancer Society. Breast cancer HER2 status [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html>
4. Genentech Inc. Highlights of prescribing information [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 18]. Available from: [https://www.gene.com/download/pdf/herceptin\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/herceptin_prescribing.pdf)
5. Tewthanom K, Cherachat C, Sukkasem C, Somwangprasert C, Pombunjerd S. Breast cancer therapy and cardiotoxicity of trastuzumab in breast cancer patients. Veridian E-J Silpakorn Univ. 2017;4:1-18.
6. Cameron D, Piccart-Gebhart M, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Lancet. 2017;389(10075):1195-205.
7. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2011;365(14):1273-83.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(10):1194-220.
9. National Drug Information. Drug information of Ogivri [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 18]. Available from: [https://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_detail/index/?rctype=1C&rcno=6115026&register=MUMgMTUwMjYvNjEoTkJKQKQ=](https://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?rctype=1C&rcno=6115026&register=MUMgMTUwMjYvNjEoTkJKQKQ=) (in Thai)
10. National Drug Information. Drug information of Herzuma [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 18]. Available from:

- [https://ndi.fda.moph.go.th/drug\\_detail/index/?rctype=1C&rcno=6100003&register=MUMgMy82MShOQLMp](https://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?rctype=1C&rcno=6100003&register=MUMgMy82MShOQLMp) (in Thai)
11. Rugo HS, Barve A, Waller CF, Hernandez- Bronchud M, Herson J, Yuan J, et al. Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)- positive metastatic breast cancer: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(1):37-47.
  12. Ministry of Public Health of Thailand. Guidelines for the use of trastuzumab for early breast cancer [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 18]. Available from: [https://saraban-law.cgd.go.th/easinetimage/inetdoc?id=show\\_CGD.A.22493\\_18\\_BCS\\_16\\_pdf](https://saraban-law.cgd.go.th/easinetimage/inetdoc?id=show_CGD.A.22493_18_BCS_16_pdf) (in Thai)
  13. Drug and Medical Supply Information Center. Revising the criteria for reimbursement of high- cost medicines for cancer and hematology patients (V 1342) [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 18]. Available from: <https://dmsic.moph.go.th/index/detail/9106> (in Thai)
  14. Rugo HS, Pennella EJ, Gopalakrishnan U, Hernandez- Bronchud M, Herson J, Koch HF, et al. Final overall survival analysis of the phase 3 HERITAGE study demonstrates equivalence of trastuzumab-dkst to trastuzumab in HER2- positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(2):369-77.
  15. Soimadee S. Overall survival and prognostic factors for breast cancer patients at Vachira Phuket Hospital. *Thai Cancer J*. 2017;37(2):62-71. (in Thai)
  16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.