

## ซาลโครี XALKORI™

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ซาลโครี (XALKORI™)

### 2. ชื่อและความแรงของตัวยาสำคัญ

แต่ละแคปซูล ประกอบด้วยยา crizotinib 200 มก. และ 250 มก.

ส่วนประกอบ: Colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, sodium starch glycolate, magnesium stearate และแคปซูลเจลาติน โดยแคปซูลทึบสีชมพู มีส่วนประกอบ ดังนี้ เจลาติน titanium dioxide และ red iron oxide สำหรับแคปซูลทึบสีขาว มีส่วนประกอบ ดังนี้ เจลาติน และ titanium dioxide หมึกที่ใช้พิมพ์บนแคปซูล มีส่วนประกอบ ดังนี้ shellac, propylene glycol, strong ammonia solution, potassium hydroxide และ black iron oxide

### 3. ลักษณะของผลิตภัณฑ์

200 มก.: แคปซูลทึบเบอร์ 1 ฝาแคปซูลสีชมพู มีอักษร “Pfizer” สีดำ ตัวแคปซูลสีขาว มีอักษร “CRZ 200” สีดำ ภายในบรรจุผงยาสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน

250 มก.: แคปซูลทึบเบอร์ 0 ฝาแคปซูลสีชมพู ฝาแคปซูลมีอักษร “Pfizer” สีดำ ตัวแคปซูล มีอักษร “CRZ 250” สีดำ ภายในบรรจุผงยาสีขาวถึงสีเหลืองอ่อน

### 4. เกสัชพลศาสตร์/เภสัชจลนศาสตร์

#### 4.1 เกสัชพลศาสตร์

Crizotinib เป็นตัวยับยั้งสารโมเลกุลขนาดเล็กที่เฉพาะเจาะจงต่อ anaplastic lymphoma kinase (ALK) receptor tyrosine kinase (RTK) และ oncogenic variant ของ ALK receptor (กล่าวคือ เกิดการรวมตัวกับ ALK และการกลายพันธุ์ของ ALK ที่เฉพาะเจาะจง) crizotinib ยังเป็นตัวยับยั้งของ Hepatocyte

Growth Factor Receptor (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) และ Recepteur d'Origine Nantais (RON) RTKs จากการวิเคราะห์ทางชีวเคมีแสดงให้เห็นว่าการยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ kinase ของ ALK, ROS1 และ c-Met นี้ขึ้นกับความเข้มข้นของยา crizotinib และจากการวิเคราะห์ระดับเซลล์พบว่ายาที่มีการยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) และปรับเปลี่ยน kinase-dependent phenotypes ยา crizotinib แสดงให้เห็นฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตที่แรงและเฉพาะเจาะจง และเหนี่ยวนำกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) ในเซลล์มะเร็งที่มีการรวมตัวกับยีน ALK ผิดปกติ (ได้แก่ echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [EML4]-ALK และ nucleophosmin [NPM]-ALK) ที่มีการรวมตัวกับ ROS1 ผิดปกติ หรือที่มีการเพิ่มจำนวนของยีน ALK หรือ MET

ยา crizotinib แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการต้านเซลล์มะเร็ง รวมถึงฤทธิ์ในการลดจำนวนเซลล์มะเร็งอย่างชัดเจนในหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งที่มีการแสดงออกของ ALK fusion protein ในร่างกาย ประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งของ crizotinib ขึ้นกับขนาดยาและสัมพันธ์กับเภสัชพลศาสตร์ในการยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตของ ALK fusion protein (ได้แก่ EML4-ALK และ NPM-ALK) ในเซลล์มะเร็ง (*in vivo*) นอกจากนี้ crizotinib ยังแสดงให้เห็นถึงความสามารถในการต้านมะเร็งที่ชัดเจนในการศึกษาในหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง ซึ่งเซลล์มะเร็งได้ถูกสร้างขึ้นโดยใช้เซลล์ไลน์ NIH-3T3 ที่ถูกปรับแต่งพันธุกรรมให้แสดงออกโปรตีน ROS1 fusions ที่สำคัญ ซึ่งพบได้ในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ ประสิทธิภาพในการต้านเซลล์มะเร็งของ crizotinib นั้นขึ้นอยู่กับขนาดยาและได้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์กับการยับยั้ง ROS1 phosphorylation ในเซลล์มะเร็ง (*in vivo*)

### ประชากรเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ crizotinib ในผู้ป่วยเด็ก พบการสร้างกระดูกลดลงในกระดูกอ่อนยาวที่กำลังเจริญเติบโตในหนูที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็มวัยเมื่อได้ยาขนาด 150 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน (ประมาณ 3 เท่าของปริมาณที่มนุษย์ได้รับทางคลินิกโดยอิงจากค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลา [area under the plasma concentration-time curve; AUC]) ยังไม่มีการประเมินในสัตว์อายุน้อยถึงความสัมพันธ์อื่นๆที่กังวลว่ามีโอกาสเกิดกับผู้ป่วยเด็ก

### การศึกษาทางคลินิก

**โรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลาม (advance NSCLC) ที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวก ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน – การศึกษาที่ 1014 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม**

มีการศึกษาโดยใช้ crizotinib เพียงตัวเดียวสำหรับการรักษาเป็นอันดับแรกในผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีการแพร่กระจายไปยังสมอง ในการศึกษาที่ 1014 ซึ่งเป็นการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม เปิดฉลาก สหสถาบัน ในหลายประเทศ

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือ เพื่อแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย crizotinib ให้ผลดีกว่าการรักษาอันดับแรกตามมาตรฐานในการรักษาปัจจุบันโดยเคมีบำบัดสูตร platinum-based (pemetrexed-cisplatin หรือ pemetrexed-carboplatin) โดยการยืดระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (Progression-Free Survival [PFS]) ตามที่ได้รับการประเมินโดยคณะกรรมการพิจารณาอิสระด้านรังสีวิทยา (Independent Radiology Review [IRR]) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่การตรวจ ALK ให้ผลบวก ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาโรคมะเร็งระยะลุกลามมาก่อน วัตถุประสงค์รองคือ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพทางคลินิกในด้านต่างๆ อันได้แก่ อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม (Objective Response Rate [ORR]) ซึ่งประเมินโดย IRR ระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษา (Duration of Response [DR]) การรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย (Overall Survival [OS]) ระยะเวลาที่โรคลุกลามไปยังกะโหลกศีรษะ (Intracranial Time to Progression [IC-TTP] ซึ่งประเมินโดย IRR และผลที่ผู้ป่วยเป็นผู้รายงานเอง (Patient-Reported Outcomes [PRO])

การวิเคราะห์เต็มรูปแบบของการศึกษาที่ 1014 ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามจำนวน 343 ราย ที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกด้วยวิธี Fluorescence *In Situ* Hybridization (FISH) ก่อนที่จะทำการสุ่ม ทั้งนี้ผู้ป่วย 172 รายถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib (ผู้ป่วย 171 รายได้รับ crizotinib ขนาด 250 มิลลิกรัมโดยการรับประทาน วันละสองครั้ง) และผู้ป่วย 171 รายถูกสุ่มเข้ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (ผู้ป่วย 169 รายที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด จะมี 91 รายได้รับการรักษาด้วย pemetrexed/cisplatin และอีก 78 รายได้รับการรักษาด้วย pemetrexed/carboplatin) การให้ยาเคมีบำบัดที่ประกอบไปด้วย pemetrexed ขนาด 500 มก./ตร.ม.จะให้ร่วมกับ cisplatin ขนาด 75 มก./ตร.ม. หรือ carboplatin ที่ขนาดยาซึ่งได้รับการคำนวณแล้วว่าจะทำให้เกิดพื้นที่ไตกราฟที่ 5 หรือ 6 มก.·นาที่/มล. ซึ่งให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำทุกๆ 3 สัปดาห์สูงสุด 6 รอบ ค่ามัธยฐานของระยะเวลาของการรักษาคือ 47 สัปดาห์สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และ 18 สัปดาห์สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ผู้ป่วยสามารถรับการรักษาด้วย crizotinib ต่อไปหลังจากเวลาของการลุกลามของโรคตามที่กำหนดโดยเกณฑ์ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ซึ่งประเมินโดย IRR ตามดุลพินิจของผู้วิจัยว่าผู้ป่วยจะยังคงได้รับประโยชน์ทางคลินิกต่อไปอีกหรือไม่ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่ได้รับการรักษา 6 รอบแล้วจะยังคงอยู่ในการศึกษาต่อไปโดยไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติม แต่จะได้รับการประเมินเนื่องจากรายงานอาการต่อเนื่องจากจะถึงเวลาของการลุกลามของโรคตามเกณฑ์ RECIST ตามความเห็นของ IRR ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดซึ่งได้รับการประเมินว่ามีการลุกลามของโรคตามเกณฑ์ RECIST ซึ่งประเมินโดย IRR แล้วสามารถเลือกรับ crizotinib ได้ ผู้ป่วย 144 ราย (ร้อยละ 84) ได้รับ crizotinib หลังจากระยะสุ่ม (ผู้ป่วย 128 รายในขั้นตอนการข้ามสลับ และผู้ป่วย 16 รายได้รับการรักษาในระยะติดตามผล)

การสุ่มแบ่งเป็นชั้นภูมิตาม Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0-1 เทียบกับ 2) เชื้อชาติ (ผู้ที่เป็นชาวเอเชียเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย) และการแพร่กระจายไปยังสมอง (มีเทียบกับไม่มี)

ข้อมูลทางประชากรศาสตร์และลักษณะของโรคก่อนเริ่มโครงการมีความใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดในด้านของเพศ (เพศหญิง: ร้อยละ 61 เทียบกับร้อยละ 63 สำหรับการรักษาโดย crizotinib เมื่อเทียบกับเคมีบำบัดตามลำดับ) อายุมัธยฐาน (52 ปี เทียบกับ 54 ปี) เชื้อชาติ (ชาวผิวขาว: ร้อยละ 53 เทียบกับ ร้อยละ 50 และชาวเอเชีย: ร้อยละ 45 เทียบกับ ร้อยละ 47) สถานะการสูบบุหรี่ (ผู้ที่ยังสูบบุหรี่: ร้อยละ 6 เทียบกับ ร้อยละ 3 ผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้ว: ร้อยละ 33 เทียบกับ ร้อยละ 32 และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่: ร้อยละ 62 เทียบกับ ร้อยละ 65) โรคระยะแพร่กระจาย (ร้อยละ 98 ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม) จุลพยาธิวิทยาของเนื้องอก (มะเร็งชนิด adenocarcinoma: ร้อยละ 92 เทียบกับ ร้อยละ 93) ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG 0 หรือ 1: ร้อยละ 94 เทียบกับ ร้อยละ 95 และ ECOG 2: ร้อยละ 6 เทียบกับ ร้อยละ 5) และการแพร่กระจายไปยังสมอง (มี ร้อยละ 26 เทียบกับ ร้อยละ 28)

Crizotinib ยืดระยะเวลา PFS ออกไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับเคมีบำบัด ซึ่งประเมินโดย IRR ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib มี OS เพิ่มขึ้นในเชิงตัวเลข แม้ว่าการเพิ่มขึ้นนี้จะไม่มีความสำคัญทางสถิติก็ตาม สำหรับข้อมูลทางประสิทธิผลจากการศึกษาที่ 1014 ระยะที่ 3 แบบสุ่มนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 1 และกราฟ Kaplan-Meier สำหรับ PFS และ OS นั้นได้แสดงไว้ในภาพที่ 1 และ 2 ตามลำดับ

ตารางที่ 1. ผลการศึกษาประสิทธิผลในการศึกษาที่ 1014 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม (ประชากรในการวิเคราะห์เต็มรูปแบบ) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน\*

พารามิเตอร์การตอบสนอง	Crizotinib (N=172)	เคมีบำบัด (N=171)
<b>ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (พิจารณาตาม IRR)</b>		
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอุบัติการณ์, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
ค่ามัธยฐานของ PFS เป็นจำนวนเดือน (95% CI)	10.9 (8.3, 13.9)	7.0 <sup>a</sup> (6.8, 8.2)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.45 (0.35, 0.60)	
p-value <sup>c</sup>	<0.0001	
<b>การรอดชีวิตของผู้ป่วย<sup>d</sup></b>		
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต, n (%)	71 (41%)	81 (47%)

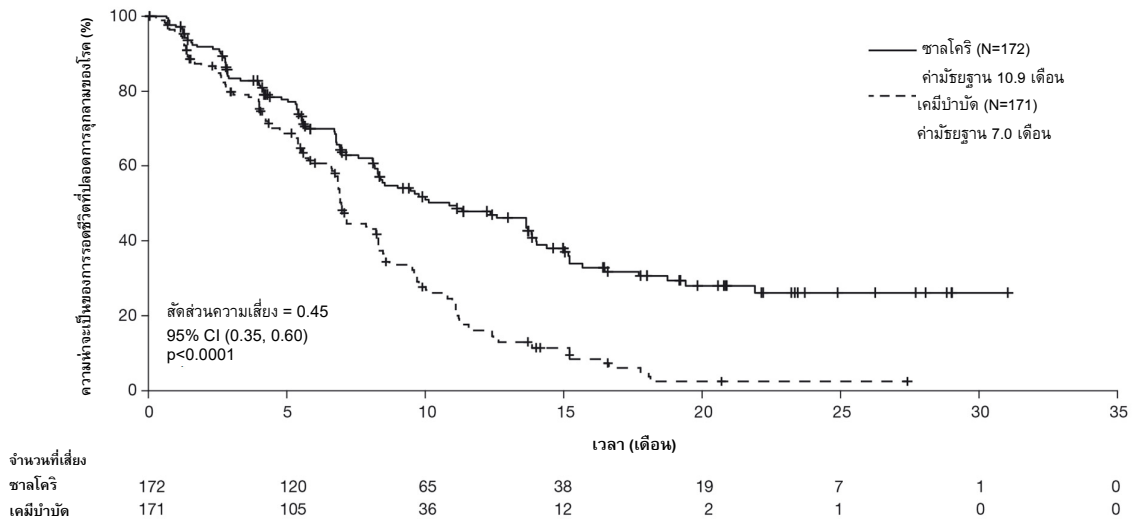
พารามิเตอร์การตอบสนอง	Crizotinib (N=172)	เคมีบำบัด (N=171)
ค่ามัธยฐานของ OS เป็นจำนวนเดือน (95% CI)	NR (45.8, NR)	47.5 (32.2, NR)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.76 (0.55, 1.05)	
p-value <sup>c</sup>	0.0489	
โอกาสการรอดชีวิต 12 เดือน, <sup>d</sup> % (95% CI)	83.5 (77.0, 88.3)	78.4 (71.3, 83.9)
โอกาสการรอดชีวิต 18 เดือน, <sup>d</sup> % (95% CI)	71.5 (64.0, 77.7)	66.6 (58.8, 73.2)
โอกาสการรอดชีวิต 48 เดือน, <sup>d</sup> % (95% CI)	56.6 (48.3, 64.1)	49.1 (40.5, 57.1)
<b>อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม (พิจารณาตาม IRR)</b>		
อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม % (95% CI)	74% (67, 81)	45% <sup>e</sup> (37, 53)
p-value <sup>f</sup>	<0.0001	
<b>ระยะเวลาการตอบสนอง</b>		
เดือน <sup>g</sup> (95% CI)	11.3 (8.1, 13.8)	5.3 (4.1, 5.8)

ตัวย่อ: N/n=จำนวนผู้ป่วย; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; HR=สัดส่วนความเสี่ยง; IRR=คณะกรรมการพิจารณาอิสระด้านรังสีวิทยา; NR=ไม่บรรลุเป้าหมาย; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค; OS=การรอดชีวิตของผู้ป่วย

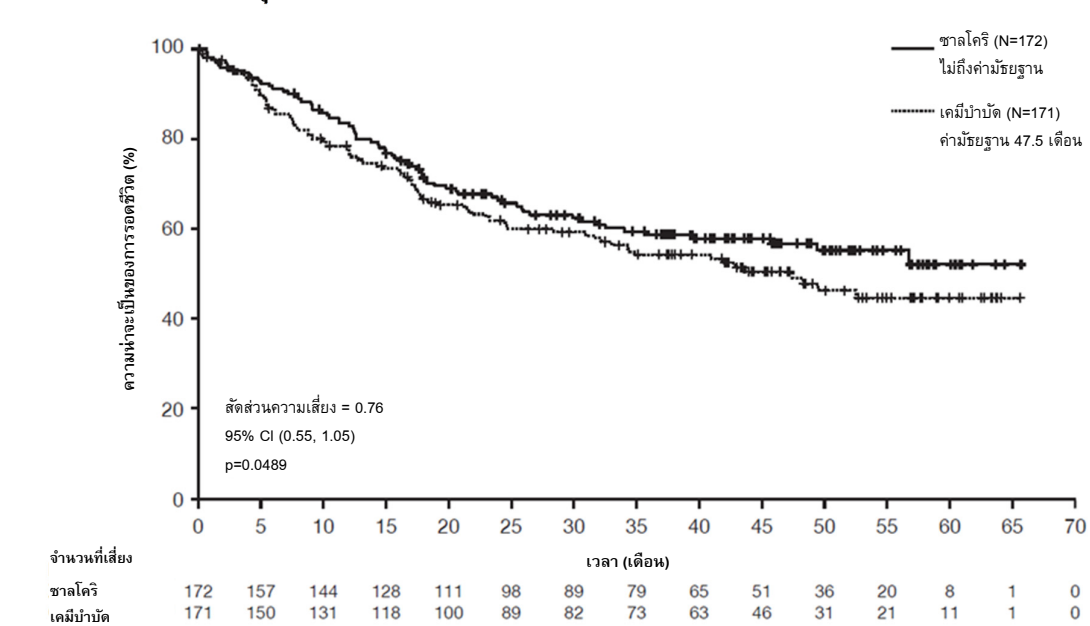
\* ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม และระยะเวลาการตอบสนองอิงมาจากวันที่ตัดข้อมูล นั่นคือวันที่ 30 พฤศจิกายน 2556; การรอดชีวิตของผู้ป่วยอิงมาจากวันที่ตรวจผู้ป่วยคนสุดท้าย นั่นคือวันที่ 30 พฤศจิกายน 2559 ซึ่งเป็นระยะเวลาดิตตามผลมัธยฐาน 46 เดือนโดยประมาณ

- ค่ามัธยฐานของ PFS อยู่ที่ 6.9 เดือน (95% CI: 6.6, 8.3) สำหรับ pemetrexed/cisplatin (HR=0.49; p-value <0.0001 สำหรับ crizotinib เมื่อเปรียบเทียบกับ pemetrexed/cisplatin) และ 7.0 เดือน (95% CI: 5.9, 8.3) สำหรับ pemetrexed/carboplatin (HR=0.45; p-value <0.0001 สำหรับ crizotinib เมื่อเปรียบเทียบกับ pemetrexed/carboplatin)
- พิจารณาตามการวิเคราะห์ Cox proportional hazards stratified analysis
- พิจารณาตามการทดสอบ stratified log-rank test (1-sided)
- ปรับปรุงข้อมูลให้เป็นปัจจุบันโดยอิงตามการวิเคราะห์ OS สุดท้าย ไม่มีปรับค่าการวิเคราะห์ OS ให้สะท้อนถึงปัจจัยซ่อนเร้นที่อาจเกิดจากการข้ามสลับ (ผู้ป่วย 144 ราย [ร้อยละ 84] ในกลุ่มที่รักษาด้วยเคมีบำบัดได้รับการรักษาด้วย crizotinib ในภายหลัง)
- อัตรา ORR อยู่ที่ร้อยละ 47 (95% CI: 37, 58) สำหรับ pemetrexed/cisplatin (p-value <0.0001 เมื่อเปรียบเทียบกับ crizotinib) และร้อยละ 44 (95% CI: 32, 55) สำหรับ pemetrexed/carboplatin (p-value <0.0001 เมื่อเปรียบเทียบกับ crizotinib)
- พิจารณาตามการทดสอบ stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (2-sided)
- ประมาณการโดยใช้วิธีการ Kaplan-Meier

**ภาพที่ 1. กราฟ Kaplan-Meier สำหรับระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (พิจารณาตาม IRR) ตามกลุ่มการรักษาในการศึกษาที่ 1014 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม (ประชากรในการวิเคราะห์เต็มรูปแบบ) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน**



**ภาพที่ 2. กราฟ Kaplan-Meier สำหรับการรอดชีวิตโดยรวมตามกลุ่มการรักษาในการศึกษาที่ 1014 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม (ประชากรในการวิเคราะห์เต็มรูปแบบ) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน**

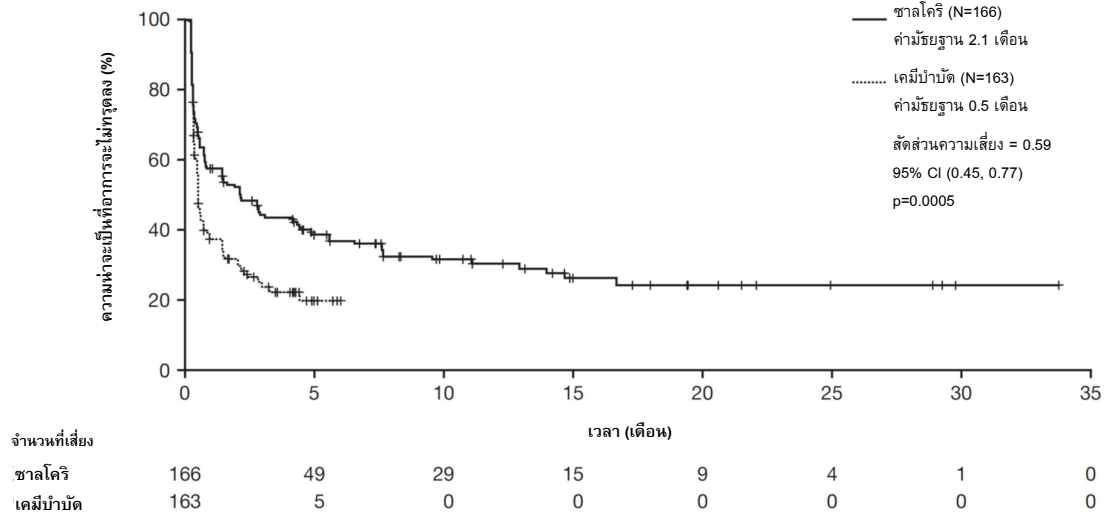


จากการประเมิน IRR พบผู้ป่วยที่มีการลุกลามของรอยโรคในกะโหลกศีรษะหรือมีรอยโรคใหม่ภายในกะโหลกศีรษะในกลุ่มการรักษาที่ใช้ crizotinib จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 23.1) จากผู้ป่วยทั้งหมด 39 ราย และในกลุ่มการรักษาที่ใช้เคมีบำบัดจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 30.0) จากผู้ป่วยทั้งหมด 40 รายในการรักษา มะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังสมองมาก่อน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา มะเร็งที่แพร่กระจายไปยัง สมองมาก่อน ค่ามัธยฐานของ IC-TTP คือ 15.7 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และ 12.5 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (HR=0.45 [95% CI: 0.19, 1.07]; 1-sided p-value=0.0315) และพบว่ามีรอยโรคเกิดใหม่ภายในกะโหลกศีรษะในผู้ป่วยที่ไม่มีรอยโรคในสมองมาก่อนจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 12.1) จากผู้ป่วยทั้งหมด 132 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ในขณะที่พบผู้ป่วย จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 10.7) จากผู้ป่วย 131 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายไปยังสมองเมื่อเริ่มต้นนั้น ค่ามัธยฐาน IC-TTP ยังไม่ถึงเป้าหมายทั้งในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib หรือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (HR=0.69 [95% CI: 0.33, 1.45]; 1-sided p-value=0.1617)

ส่วนการรวบรวมข้อมูลอาการที่ผู้ป่วยรายงานเองและคุณภาพชีวิต (Quality of Life [QOL]) ใช้แบบ EORTC QLQ-C30 และโมดูลมะเร็งปอดของ EORTC QLQ-C30 (EORTC QLQ-LC13) เมื่อเริ่มต้น (วันที่ 1) วันที่ 7 และวันที่ 15 ของรอบที่ 1 และวันที่ 1 ของแต่ละรอบการรักษาหลังจากนั้น ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 166 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และผู้ป่วย 163 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดได้กรอกแบบสอบถาม EORTC QLQ-C30 และ LC-13 เมื่อเริ่มต้นและในวันที่เข้ามารับการตรวจ ติดตามที่คลินิกหลังเริ่มต้นอย่างน้อยอีก 1 ครั้ง

ระยะเวลาจนกว่าอาการจะทรุดลง (Time to Deterioration [TTD]) ถูกกำหนดไว้ล่วงหน้าให้เป็นช่วงเวลาที่ นับตั้งแต่การสุมผู้ป่วยเข้ากลุ่มจนเกิดอุบัติการณ์แรกของการเพิ่มขึ้นจากเมื่อเริ่มต้นของอาการเจ็บปวด (EORTC QLQ-LC13 การเจ็บปวดในหน้าอก) ไอ (EORTC QLQ-LC13 การไอ) หรือหายใจลำบาก (EORTC QLQ-LC13 การหายใจลำบาก) มากกว่าหรือเท่ากับ 10 จุด ค่ามัธยฐานของ TTD ของอาการ เจ็บปวดในหน้าอก หายใจลำบาก หรือไอที่ผู้ป่วยรายงานไว้เป็นจุดยุติรวม (composite endpoint) อยู่ที่ 2.1 เดือน (95% CI: 0.8 เดือน, 4.2 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib เมื่อเปรียบเทียบกับ 0.5 เดือน (95% CI: 0.4 เดือน, 0.7 เดือน) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด การรักษาด้วย crizotinib มีความสัมพันธ์กับ TTD ที่ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในอาการการเจ็บปวดในหน้าอก หายใจลำบาก หรือ ไอเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยเคมีบำบัด (hazard ratio 0.59; 95% CI: 0.45, 0.77; Hochberg-adjusted log-rank 2-sided p-value=0.0005)

**ภาพที่ 3. กราฟ Kaplan-Meier แสดงระยะเวลาจนกว่าอาการจะทรุดลงในด้านการเจ็บปวด (ในหน้าอก) หายใจลำบาก หรือไอ (จุดยุติรวม) แบ่งตามกลุ่มการรักษา (กลุ่มประชากรที่สามารถประเมินผลที่ผู้ป่วยเป็นผู้รายงานเอง) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน**



พบว่า การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นใน 2 กลุ่มการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยคุณภาพชีวิตโดยรวมของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ (ความแตกต่างโดยรวมของการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นที่ 13.8; p-value <0.0001)

**โรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งเคยได้รับการรักษามาก่อน – การศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม**

การศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่ม เปิดฉลาก สหสถาบัน ในหลายประเทศ ใช้ crizotinib เพียงตัวเดียวในการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลาม (advanced NSCLC) ที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวก (ALK-positive) ที่มีหรือไม่มีอาการแพร่กระจายไปยังสมอง (การศึกษาที่ 1007) วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้คือ เพื่อแสดงให้เห็นว่าการรับประทาน crizotinib ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้งให้ผลดีกว่าการรักษามาตรฐานโดยเคมีบำบัด (pemetrexed ขนาด 500 มก./ตร.ม. หรือ docetaxel ขนาด 75 มก./ตร.ม.) ทางหลอดเลือดดำ (IV) ทุก 21 วัน ในการยืด PFS ของผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีการตรวจ ALK ให้ผลบวก ซึ่งเคยได้รับเคมีบำบัดมาก่อนแล้ว 1 ชุด ผู้ป่วยต้องป่วยเป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกโดยวิธี Fluorescence *In Situ* Hybridization (FISH) ก่อนการสุ่มเข้ารับการรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้รับเคมีบำบัดสามารถเปลี่ยนไปรับ crizotinib ในการศึกษาที่ 1005 หากมีการลุกลามของโรคตามที่กำหนดไว้โดย Response Evaluation Criteria in



Solid Tumors (RECIST) ซึ่งยืนยันโดย IRR (คณะกรรมการพิจารณาอิสระด้านรังสีวิทยา) จุดยุติปฐมภูมิในการประเมินประสิทธิผล (primary efficacy endpoint) คือ ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (PFS) ตามที่ตัดสินโดย IRR จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoint) ได้แก่ ORR ซึ่งตัดสินโดย IRR, DR, OS และ PRO

ประชากรในการวิเคราะห์แบบสมบูรณสำหรับการศึกษาที่ 1007 ประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 347 ราย ผู้ป่วย 173 รายถูกสุ่มเข้ากลุ่ม crizotinib (ผู้ป่วย 172 รายได้รับ crizotinib) และผู้ป่วย 174 รายถูกสุ่มเข้ากลุ่มเคมีบำบัด (ผู้ป่วย 99 ราย [ร้อยละ 58] ได้รับ pemetrexed และผู้ป่วย 72 [ร้อยละ 42] รายได้รับ docetaxel) การสุ่มแบ่งเป็นชั้นๆ (stratified) ตาม ECOG performance status (0-1, 2) การแพร่กระจายไปยังสมอง (มี, ไม่มี) และประวัติการรักษาด้วยสารที่เป็นตัวยับยั้ง EGFR tyrosine kinase (เคย, ไม่เคย) ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการรักษาของการศึกษาอยู่ที่ 31 สัปดาห์ในกลุ่ม crizotinib เมื่อเทียบกับ 12 สัปดาห์ในกลุ่มเคมีบำบัด

ผู้ป่วยสามารถคงการรักษาตามที่กำหนดต่อไป หลังโรคลุกลามตามคำจำกัดความของ RECIST ซึ่งประเมินโดย IRR ตามดุลพินิจของผู้ดำเนินการศึกษา หากผู้ป่วยยังคงได้ประโยชน์ทางคลินิกอยู่ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib จำนวน 58 รายจาก 84 ราย (ร้อยละ 69) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดจำนวน 17 รายจาก 119 ราย (ร้อยละ 14) ยังได้รับการรักษาต่ออีกอย่างน้อย 3 สัปดาห์หลังเกิดการลุกลามของโรคอย่างเป็นรูปธรรม

ข้อมูลกลุ่มประชากรและลักษณะของโรคเมื่อเริ่มต้นของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งด้านเพศ (เพศหญิง: ร้อยละ 57 เทียบกับ ร้อยละ 55 ในกลุ่ม crizotinib เทียบกับเคมีบำบัดตามลำดับ) อายุมัธยฐาน (51 ปี เทียบกับ 49 ปี) เชื้อชาติ (ชนผิวขาว: ร้อยละ 52 ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม และชนชาวเอเชีย: ร้อยละ 46 เทียบกับ ร้อยละ 45) สถานะการสูบบุหรี่ (ผู้ที่ยังสูบบุหรี่: ร้อยละ 3 เทียบกับ ร้อยละ 5 ผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้ว: ร้อยละ 34 เทียบกับ ร้อยละ 31 และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่: ร้อยละ 62 เทียบกับ ร้อยละ 64) โรคระยะแพร่กระจาย (ร้อยละ 95 เทียบกับ ร้อยละ 91) จุลพยาธิวิทยาของเนื้องอก (มะเร็ง adenocarcinoma: ร้อยละ 94 เทียบกับ ร้อยละ 92) ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (ECOG 0 หรือ 1: ร้อยละ 89 เทียบกับ ร้อยละ 91, ECOG 2: ร้อยละ 11 เทียบกับ ร้อยละ 9) และการแพร่กระจายไปยังสมอง (มี: ร้อยละ 35 ในกลุ่มการรักษาทั้งสองกลุ่ม)

Crizotinib ยืด PFS ออกไปอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับเคมีบำบัด ซึ่งประเมินโดย IRR ข้อมูลทางประสิทธิผลจากการศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่มนั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 2 และกราฟ Kaplan-Meier

สำหรับ PFS นั้นได้แสดงไว้ในภาพที่ 4

ตารางที่ 2. ผลการศึกษาประสิทธิผลในการศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม (ประชากรในการวิเคราะห์เต็มรูปแบบ) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งเคยได้รับการรักษามาก่อน\*

พารามิเตอร์การตอบสนอง	Crizotinib (N=173)	เคมีบำบัด (N=174)
<b>ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (พิจารณาตาม IRR)</b>		
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอุบัติการณ์, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
ค่ามัธยฐานของ PFS เป็นจำนวนเดือน (95% CI)	7.7 (6.0, 8.8)	3.0 <sup>a</sup> (2.6, 4.3)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.49 (0.37, 0.64)	
p-value <sup>c</sup>	<0.0001	
<b>การรอดชีวิตของผู้ป่วย<sup>d</sup></b>		
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
ค่ามัธยฐานของ OS เป็นจำนวนเดือน (95% CI)	21.7 (18.9, 30.5)	21.9 (16.8, 26.0)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.85 (0.66, 1.10)	
p-value <sup>c</sup>	0.1145	
<b>อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม (พิจารณาโดย IRR)</b>		
อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม % (95% CI)	65% (58, 72)	20% <sup>e</sup> (14, 26)
p-value <sup>f</sup>	<0.0001	
<b>ระยะเวลาการตอบสนอง</b>		
ค่ามัธยฐาน <sup>g</sup> , จำนวนเดือน (95% CI)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

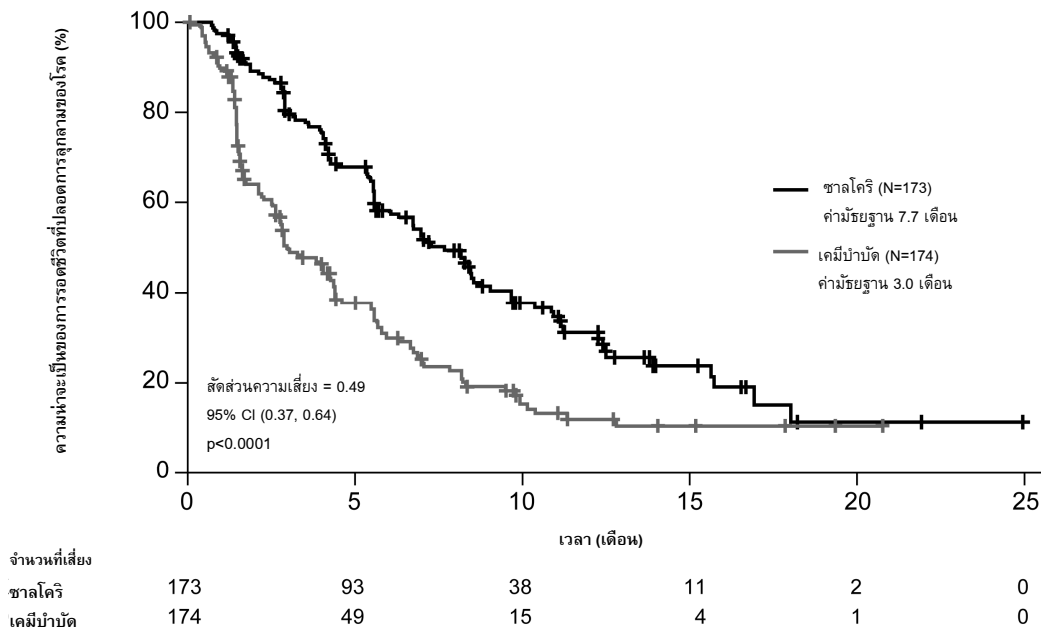
ตัวย่อ: N/n=จำนวนผู้ป่วย; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; HR=สัดส่วนความเสี่ยง; IRR=คณะกรรมการพิจารณาอิสระด้านรังสีวิทยา; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค; OS=การรอดชีวิตของผู้ป่วย

\* PFS, อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรมและระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษาอิงตามวันที่ตัดข้อมูลมาวิเคราะห์ 30 มีนาคม 2555; OS อิงตามวันที่ตัดข้อมูลมาวิเคราะห์ 31 สิงหาคม 2558

- ค่ามัธยฐานของ PFS อยู่ที่ 4.2 เดือน (95% CI: 2.8, 5.7) สำหรับ pemetrexed (HR=0.59; p-value=0.0004 สำหรับ crizotinib เมื่อเปรียบเทียบกับ pemetrexed) และ 2.6 เดือน (95% CI: 1.6, 4.0) สำหรับ docetaxel (HR=0.30; p-value <0.0001 สำหรับ crizotinib เมื่อเปรียบเทียบกับ docetaxel)
- พิจารณาตามการวิเคราะห์ Cox proportional hazards stratified analysis.
- พิจารณาตามการทดสอบ stratified log-rank test (1-sided).
- ปรับให้เป็นปัจจุบันโดยอิงตามการวิเคราะห์ OS ครั้งสุดท้าย การวิเคราะห์ OS ไม่ได้ปรับเพื่อผลที่การศึกษาข้ามกลุ่ม

- อาจบดบังไว้ (confounding effect)
- e. อัตรา ORR อยู่ที่ร้อยละ 29 (95% CI: 21, 39) สำหรับ pemetrexed (p-value <0.0001 เมื่อเปรียบเทียบกับ crizotinib) และร้อยละ 7 (95% CI: 2, 16) สำหรับ docetaxel (p-value <0.0001 เมื่อเปรียบเทียบกับ crizotinib)
- f. พิจารณาตามการทดสอบ stratified Cochran-Mantel-Haenszel test (2-sided)
- g. ประเมินการโดยใช้วิธีการ Kaplan-Meier

**ภาพที่ 4. เส้นกราฟ Kaplan-Meier ของระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค (พิจารณาตาม IRR) แบ่งตามกลุ่มการรักษาในการศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม (ประชากรในการวิเคราะห์เต็มรูปแบบ) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งเคยได้รับการรักษามาก่อน**



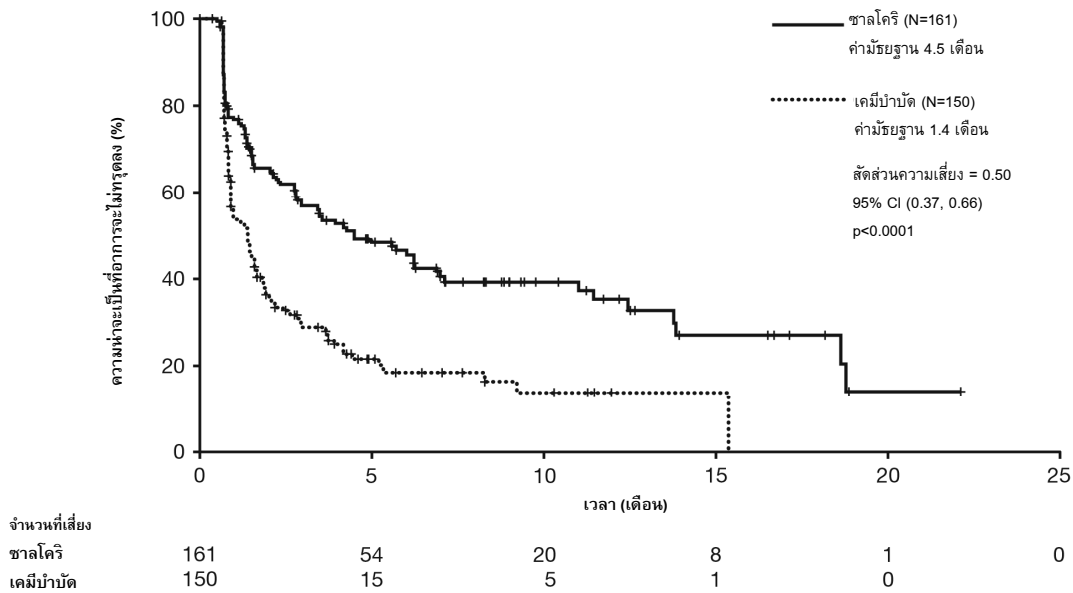
มีการเก็บรวบรวมอาการที่ผู้ป่วยรายงานเองและ QOL โดยรวมโดยการใช้ EORTC QLQ-C30 และโมดูลมะเร็งปอดของ EORTC QLQ-C30 (EORTC QLQ-LC13) เมื่อเริ่มต้น (วันที่ 1 รอบที่ 1) และวันที่ 1 ของแต่ละรอบการรักษาหลังจากนั้น ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 162 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และผู้ป่วย 151 รายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดได้กรอกแบบสอบถาม EORTC QLQ-C30 และ LC13 เมื่อเริ่มต้นและในวันที่เข้ามารับการตรวจติดตามที่คลินิกหลังเริ่มต้นอย่างน้อยอีก 1 ครั้ง

ระยะเวลาจนกว่าอาการจะทรุดลง (Time to Deterioration, TTD) ถูกกำหนดไว้ล่วงหน้าให้เป็นระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเข้ากลุ่มจนกว่าจะคะแนนของอาการเจ็บปวด (EORTC QLQ-LC13 การเจ็บปวดในหน้าอก)

ไอ (EORTC QLQ-LC13 การไอ) หรือหายใจลำบาก (EORTC QLQ-LC13 การหายใจลำบาก) จะเพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับ 10 จุดเป็นครั้งแรก ค่ามัธยฐานของ TTD สำหรับอาการเจ็บปวดในหน้าอก หายใจลำบาก หรือไอที่ผู้ป่วยรายงานไว้เป็นจุดยุติรวม (composite endpoint) อยู่ที่ 4.5 เดือน (95% CI: 3.0 เดือน, 6.9 เดือน) ในกลุ่ม crizotinib เมื่อเทียบกับ 1.4 เดือน (95% CI: 1.0 เดือน, 1.6 เดือน) ในกลุ่มเคมีบำบัด การรักษาด้วย crizotinib มีความสัมพันธ์กับ TTD ที่ยาวขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของอาการเจ็บปวดในหน้าอก หายใจลำบาก หรือไอเมื่อเทียบกับเคมีบำบัด (hazard ratio 0.50, 95% CI: 0.37, 0.66, Hochberg adjusted log-rank p-value<0.0001)

พบว่าการเปลี่ยนแปลงจากคะแนนก่อนได้รับยาใน 2 กลุ่มการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าคุณภาพชีวิตโดยรวมของกลุ่ม crizotinib ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มเคมีบำบัดอย่างมีนัยสำคัญ (ความแตกต่างโดยรวมของการเปลี่ยนแปลงจากคะแนนก่อนได้รับยาอยู่ที่ 9.84, p-value<0.0001)

**ภาพที่ 5. กราฟ Kaplan-Meier แสดงระยะเวลาจนกว่าอาการจะทรุดลงในด้านกรเจ็บปวด (ในหน้าอก) หายใจลำบาก หรือไอ (จุดยุติรวม) แบ่งตามกลุ่มการรักษา (กลุ่มประชากรที่สามารถประเมินผลที่ผู้ป่วยเป็นผู้รายงานเอง) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งเคยได้รับการรักษามาก่อน**



**การศึกษาแบบแขนเดียว (single arm) ในโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวก**

การศึกษาแบบแขนเดียว (single-arm) สหสถาบัน ในหลายประเทศ 2 การศึกษา (การศึกษาที่ 1001 และ 1005) วิจัยการใช้ crizotinib เป็นยาเดี่ยวเพื่อรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลาม

(advanced NSCLC) ที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวก (ALK-positive) ที่มีหรือไม่มีการแพร่กระจายไปยังสมอง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาเหล่านี้ล้วนเคยได้รับการรักษาทาง systemic มาก่อน ยกเว้นผู้ป่วยจำนวน 16 รายในการศึกษาที่ 1001 และผู้ป่วยจำนวน 3 รายในการศึกษาที่ 1005 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาทาง systemic มาก่อนในการรักษาโรคมะเร็งที่ลุกลามเฉพาะที่หรือแพร่กระจาย จุดยุติปฐมภูมิในการประเมินประสิทธิผล (primary efficacy endpoint) ของทั้ง 2 การศึกษาคือ ORR ตาม RECIST จุดยุติทุติยภูมิ (secondary endpoint) ได้แก่ ระยะเวลาจนกว่าเซลล์มะเร็งจะตอบสนอง (Time to Tumor Response, TTR), DR, PFS และ OS โดยผู้ป่วยได้ยารับประทาน crizotinib ขนาด 250 มก.วันละ 2 ครั้ง

ในการศึกษาที่ 1001 (N=119) ลักษณะประชากรเป็นดังนี้ เป็นเพศหญิงร้อยละ 50; อายุมัธยฐานอยู่ที่ 51 ปี; สถานะ ECOG เมื่อเริ่มโครงการเป็น 0 หรือ 1 (ร้อยละ 87) หรือ 2 (ร้อยละ 12) ชนิดของโรคเป็นร้อยละ 62 และชาวเอเชียคิดเป็นร้อยละ 29; ผู้ที่ยังสูบบุหรี่หรือคิดเป็นน้อยกว่าร้อยละ 1 ผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้วคิดเป็นร้อยละ 27 และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่หรือคิดเป็นร้อยละ 72 ลักษณะของโรคเป็นดังนี้ อยู่ในระยะแพร่กระจายคิดเป็นร้อยละ 96 จุลพยาธิวิทยาแบบ adenocarcinoma คิดเป็นร้อยละ 98 และร้อยละ 13 ไม่เคยได้รับการรักษาที่มีผลต่อร่างกายสำหรับโรคระยะลุกลาม

ในการศึกษาที่ 1005 (N=934) ลักษณะกลุ่มประชากรเป็นดังนี้ ร้อยละ 57 เป็นเพศหญิง อายุมัธยฐานอยู่ที่ 53 ปี; สถานะ ECOG ก่อนเริ่มโครงการเป็น 0/1 (ร้อยละ 82) หรือ 2/3 (ร้อยละ 18) ชนิดของโรคเป็นร้อยละ 52 และชาวเอเชียคิดเป็นร้อยละ 44 และผู้ที่ยังสูบบุหรี่หรือคิดเป็นร้อยละ 4 ผู้ที่เลิกสูบบุหรี่แล้วคิดเป็นร้อยละ 30 และผู้ที่ไม่เคยสูบบุหรี่หรือคิดเป็นร้อยละ 66 ลักษณะของโรคเป็นดังนี้ อยู่ในระยะแพร่กระจายคิดเป็นร้อยละ 92, จุลพยาธิวิทยาของ adenocarcinoma คิดเป็นร้อยละ 94

ในการศึกษาที่ 1001 ผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามต้องตรวจพบ ALK ให้ผลบวกก่อนเข้าร่วมการศึกษาทางคลินิก ซึ่งการตรวจสอบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามมี ALK ที่ให้ผลบวกหรือไม่นั้นใช้การวิเคราะห์จากการวิจัยทางคลินิกของแต่ละที่ ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK ว่าเป็นบวกเข้าร่วมในการศึกษาที่ 1001 ณ เวลาที่ตัดข้อมูลนำมาวิเคราะห์ PFS และ ORR มีจำนวน 119 ราย ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการรักษาอยู่ที่ 32 สัปดาห์ ผู้ป่วย 2 รายมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์ และ 69 รายตอบสนองต่อการรักษาบางส่วนโดยอัตราการตอบสนอง (ORR) ร้อยละ 61 ค่ามัธยฐานของ DR อยู่ที่ 48 สัปดาห์ ร้อยละ 55 ของการตอบสนองต่อการรักษามะเร็งที่เป็นรูปธรรมอยู่ในช่วงระหว่าง 8 สัปดาห์แรกของการรักษามะเร็ง การศึกษาที่ 1001 ได้มีการปรับปรุงข้อมูล OS ตามข้อมูลจากผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 154 ราย ค่ามัธยฐานของ OS ณ เวลาที่ตัดข้อมูลมาวิเคราะห์อยู่ที่ 28.9 เดือน (95% CI: 21.1, 40.1)

ในการศึกษาที่ 1005 ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามต้องตรวจว่า ALK ให้ผลบวกก่อนเข้าร่วมการศึกษา สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ การตรวจ ALK ให้ผลบวกในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กทำได้โดยวิธี FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridization) ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 934 รายได้รับ crizotinib ในการศึกษาที่ 1005 ณ เวลาที่ตัดข้อมูลมาวิเคราะห์ PFS และ ORR ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการรักษาของผู้ป่วยเหล่านี้อยู่ที่ 23 สัปดาห์ ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาที่กำหนดให้ต่อไป หลังเกิดการลุกลามของโรคตามที่กำหนดไว้โดย RECIST โดยขึ้นอยู่กับดุลพินิจของผู้ดำเนินการศึกษา หากการประเมินประโยชน์/ความเสี่ยงให้ข้อสรุปว่าควรให้การรักษาต่อ ผู้ป่วยจำนวน 77 รายจาก 106 ราย (ร้อยละ 73) ยังได้รับการรักษาด้วย crizotinib ต่ออีกอย่างน้อย 3 สัปดาห์หลังเกิดการลุกลามของโรคที่เป็นรูปธรรม

ผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลาม 765 รายที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวกจากการศึกษาที่ 1005 ได้รับการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและการตรวจโดยวิธี FISH เดียวกันกับที่ใช้ในการศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่ม ผู้ป่วย 8 รายตอบสนองต่อการรักษาอย่างสมบูรณ์ และ 357 รายตอบสนองต่อการรักษาบางส่วน โดยมี ORR อยู่ที่ร้อยละ 48 ค่ามัธยฐานของ DR อยู่ที่ 47 สัปดาห์ ร้อยละ 83 ของการตอบสนองต่อการรักษาเป็นรูปธรรมเกิดขึ้นภายใน 12 สัปดาห์แรกของการรักษา การศึกษาที่ 1005 ได้มีการอัปเดตข้อมูล OS ตามข้อมูลผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกซึ่งระบุโดยวิธีทดสอบ FISH แบบเดียวกันกับที่ใช้ในการศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่มจำนวน 905 ราย ค่ามัธยฐานของ OS ณ เวลาที่ตัดข้อมูลมาวิเคราะห์อยู่ที่ 21.5 เดือน (95% CI: 19.3, 23.6)

ข้อมูลประสิทธิผลที่ได้จากการศึกษาที่ 1001 และ 1005 แสดงไว้ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3. ประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกจากการศึกษาที่ 1001 และ 1005**

พารามิเตอร์ในการวัดประสิทธิผล	การศึกษาที่ 1001	การศึกษาที่ 1005
	<b>N=119<sup>a</sup></b>	<b>N=765<sup>a</sup></b>
ORR <sup>b</sup> [% (95% CI)]	61 (52, 70)	48 (44, 51)
TTR [ค่ามัธยฐาน (ช่วง)] สัปดาห์	7.7 (4, 40)	6.1 (3, 49)
DR <sup>c</sup> [ค่ามัธยฐาน (95% CI)] สัปดาห์	48.1 (36, ไม่ถึง)	47.3 (36, 54)
PFS <sup>c</sup> [ค่ามัธยฐาน (95% CI)] เดือน	10.0 (8.2, 14.7)	7.8 (6.9, 9.5) <sup>d</sup>
	<b>N=154<sup>e</sup></b>	<b>N=905<sup>e</sup></b>

พารามิเตอร์ในการวัดประสิทธิผล	การศึกษาที่ 1001	การศึกษาที่ 1005
	<b>N=119<sup>a</sup></b>	<b>N=765<sup>a</sup></b>
จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
OS <sup>c</sup> [ค่ามัธยฐาน (95% CI)] เดือน	28.9 (21.1, 40.1)	21.5 (19.3, 23.6)

ตัวย่อ: N/n=จำนวนผู้ป่วย; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; ORR=อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม; TTR=ระยะเวลาจนกว่าเซลล์มะเร็งจะตอบสนอง; DR=ระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษา; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค; OS=การรอดชีวิตของผู้ป่วย

- ตามวันที่ตัดข้อมูลมาวิเคราะห์ในวันที่ 15 กันยายน 2553 (การศึกษาที่ 1001) และวันที่ 15 กุมภาพันธ์ 2555 (การศึกษาที่ 1005)
- ในการศึกษาที่ 1001 มีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่สามารถประเมินการตอบสนองต่อการรักษา และในการศึกษาที่ 1005 มีผู้ป่วย 42 รายที่ไม่สามารถประเมินการตอบสนองต่อการรักษาได้
- ประมาณโดยใช้วิธี Kaplan-Meier
- ข้อมูล PFS จากการศึกษาที่ 1005 ประกอบด้วยผู้ป่วยจำนวน 807 รายในประชากรของการวิเคราะห์ความปลอดภัย ซึ่งตรวจพบโดยการวิเคราะห์ FISH (ตามวันที่ตัดข้อมูลนำมาวิเคราะห์ในวันที่ 15 กุมภาพันธ์ 2555)
- ตามวันที่ตัดข้อมูลนำมาวิเคราะห์ในวันที่ 30 พฤศจิกายน 2556

### โรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวก (ROS1-Positive Advanced NSCLC)

ได้มีการดำเนินการศึกษาการใช้ crizotinib เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกในการศึกษาที่ 1001 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบกลุ่มเดียวที่ดำเนินการในหลายสถาบัน หลายประเทศ ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกทั้งหมด 53 รายได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษานี้ ณ เวลาที่ทำการตัดข้อมูล ซึ่งรวมถึงผู้ป่วย 46 รายที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกมาก่อน และผู้ป่วย 7 รายที่ไม่เคยได้รับการรักษาทั่วร่างกายมาก่อน จุดยุติหลักด้านประสิทธิผลคือ ORR ตาม RECIST จุดยุติรองคือ TTR, DR, PFS และ OS ผู้ป่วยได้รับ crizotinib ขนาด 250 มก. โดยการรับประทาน วันละ 2 ครั้ง

ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรคือ เพศหญิงร้อยละ 57; อายุมัธยฐาน 55 ปี ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน ECOG ที่ค่าตั้งต้นอยู่ที่ 0 หรือ 1 (ร้อยละ 98) หรือ 2 (ร้อยละ 2) ร้อยละ 57 เป็นชาวผิวขาว และร้อยละ 40 เป็นชาวเอเชีย ร้อยละ 25 เป็นผู้ที่เคยสูบบุหรี่ และร้อยละ 75 เป็นที่ไม่เคยสูบบุหรี่ ลักษณะของโรคคือ ร้อยละ 94 อยู่ในระยะแพร่กระจาย ร้อยละ 96 เป็นจุลพยาธิวิทยาแบบ adenocarcinoma และร้อยละ 13 ไม่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายทั่วร่างกายมาก่อน

ในการศึกษาที่ 1001 ผู้ป่วยต้องเป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกมาก่อนที่จะเข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิก สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ โรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกนั้นได้รับการวินิจฉัยโดยวิธีทดสอบ FISH ระยะเวลามัธยฐานของการรักษาคือ 22.4 เดือน (95% CI: 15.0, 35.9) ผู้ป่วย 6 รายมีการตอบสนองสมบูรณ์ และผู้ป่วย 32 รายมีการตอบสนองบางส่วนสำหรับ ORR ที่ร้อยละ 72 (95% CI: ร้อยละ 58, ร้อยละ 83) ค่ามัธยฐานของ DR คือ 24.7 เดือน (95% CI: 15.2, 45.3) ได้บรรลุการตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งที่เป็นรูปธรรมที่ร้อยละ 50 ในระหว่างช่วง 8 สัปดาห์แรกของการรักษา ค่ามัธยฐานของ PFS ณ เวลาที่ตัดข้อมูลคือ 19.3 เดือน (95% CI: 15.2, 39.1) ค่ามัธยฐานของ OS ณ เวลาที่ตัดข้อมูลคือ 51.4 เดือน (95% CI: 29.3 ไม่บรรลุน)

ข้อมูลประสิทธิผลที่ได้จากผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกจากการศึกษาที่ 1001 ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4. ประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกจากการศึกษาที่ 1001**

พารามิเตอร์ในการวัดประสิทธิผล	การศึกษา 1001
	จำนวน=53 <sup>a</sup>
ORR [% (95% CI)]	72 (58, 83)
TTR [ค่ามัธยฐาน (ช่วง)] สัปดาห์	8 (4, 104)
DR <sup>b</sup> [ค่ามัธยฐาน (95% CI)] เดือน	24.7 (15.2, 45.3)
PFS <sup>b</sup> [ค่ามัธยฐาน (95% CI)] เดือน	19.3 (15.2, 39.1)
OS <sup>b</sup> [ค่ามัธยฐาน (95% CI)] เดือน	51.4 (29.3, ไม่บรรลุน)

ตัวย่อ: N=จำนวนผู้ป่วย; CI=ช่วงความเชื่อมั่น; ORR=อัตราการตอบสนองที่เป็นรูปธรรม; NR=ไม่บรรลุน; TTR=ระยะเวลาจนกว่าเซลล์มะเร็งจะตอบสนอง; DR=ระยะเวลาการตอบสนองต่อการรักษา; OS=การรอดชีวิตโดยรวม; PFS=ระยะเวลาการรอดชีวิตที่ปลอดการลุกลามของโรค

OS พิจารณาจากค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามผลที่ 63 เดือนโดยประมาณ

- ตามวันที่ตัดข้อมูลวิเคราะห์ในวันที่ 30 มิถุนายน 2561
- ประมาณโดยใช้วิธี Kaplan-Meier

**ผู้สูงอายุ** (ดูเพิ่มเติมที่หัวข้อ 4.2 และ 6)

จากผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 171 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ในการศึกษาที่ 1014 ระยะที่ 3 แบบสุ่มพบว่าผู้ป่วย 22 ราย (ร้อยละ



ละ 13) มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า และจากผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 109 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ซึ่งผ่านกระบวนการข้ามสลับมาจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 24) มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า จากผู้ป่วยที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 172 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ในการศึกษาที่ 1007 ระยะที่ 3 แบบสุ่มพบว่าผู้ป่วยจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 16) มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า จากผู้ป่วยจำนวน 154 รายและ 1063 รายที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกในการศึกษาที่ 1001 และการศึกษาที่ 1005 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบกลุ่มเดี่ยวพบว่าผู้ป่วยจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 14) และ 173 ราย (ร้อยละ 16) มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่าตามลำดับ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวก ความถี่ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปแล้วมีความใกล้เคียงกันในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีและผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ยกเว้นอาการบวมหน้าและท้องผูก ซึ่งในการศึกษาที่ 1014 ได้รับความปลอดภัยน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ซึ่งมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ไม่พบความแตกต่างโดยรวมในด้านประสิทธิผลเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า จากผู้ป่วย 53 รายที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกในการศึกษาที่ 1001 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบกลุ่มเดี่ยวพบว่าผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 28) มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่า

## 4.2 เกสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึม

หลังจากได้รับยารับประทานครั้งเดียวในสภาวะอดอาหาร พบว่า crizotinib ถูกดูดซึมถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดใช้เวลาเฉลี่ยมาตรฐาน 4-6 ชั่วโมง เมื่อให้ crizotinib ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้งจะถึงระดับยาคงที่ภายใน 15 วัน และยังมีระดับยาคงที่โดยมีอัตราการสะสมมาตรฐานเท่ากับ 4.8 ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ crizotinib ภายหลังจากได้รับยารับประทานครั้งเดียว 250 มก. มีค่าอยู่ที่ร้อยละ 43 (ช่วงร้อยละ 32-66)

อาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา 250 มก. ครั้งเดียว ร่วมกับอาหารที่มีปริมาณไขมันสูง พบว่าค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลาจากเวลาที่ศูนย์ไปจนถึงเวลาที่ไม่สิ้นสุด ( $AUC_{inf}$ ) และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่สังเกตพบ ( $C_{max}$ ) ของ crizotinib ลดลงประมาณร้อยละ 14 ดังนั้นสามารถรับประทาน crizotinib พร้อมกับอาหารหรือรับประทานแยกกับอาหารก็ได้ (ดูหัวข้อ 6)

### การกระจายตัวของยา

ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของปริมาตรการกระจายตัวที่สภาวะคงที่ ( $V_{ss}$ ) ของ crizotinib ภายหลังจากได้รับยาทางเส้นเลือดที่ขนาด 50 มก. มีค่าอยู่ที่ 1,772 ลิตร ซึ่งชี้ให้เห็นว่ามีการกระจายตัวอย่างมากจากพลาสมาไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ในหลอดทดลองพบว่าร้อยละ 91 ของตัวยา crizotinib จับตัวกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์

และการจับกับโปรตีนในพลาสมาไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา การศึกษาในหลอดทดลองชี้ให้เห็นว่า crizotinib เป็นซับสเตรตสำหรับ P-glycoprotein (P-gp) อัตราส่วนความเข้มข้นของยาในเลือดต่อพลาสมา มีค่าประมาณ 1

### การเปลี่ยนแปลงตัวยา

การศึกษาในหลอดทดลองแสดงให้เห็นว่า CYP3A4/5 เป็นเอนไซม์ตัวหลักที่มีส่วนเกี่ยวข้องในกระบวนการขจัดยาของ crizotinib ช่องทางหลักของกระบวนการเปลี่ยนแปลงตัวยาในมนุษย์คือการรวมกับออกซิเจน (ปฏิกิริยาออกซิเดชัน) ของวงแหวน piperidine เกิดเป็น crizotinib lactam และกระบวนการดึงหมู่ alkyl ออกจากตำแหน่ง O จากนั้น O-dealkylated metabolites เกิด phase 2 conjugation ด้วย

การศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้ไมโครโซมจากตับของมนุษย์แสดงให้เห็นว่า crizotinib มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ CYP2B6 และ CYP3A ในลักษณะที่ขึ้นกับเวลา

### การขจัดยาออกจากร่างกาย

ภายหลังจากได้รับ crizotinib ครั้งเดียว พบว่าค่าครึ่งชีวิตช่วงสุดท้ายที่ปรากฏให้เห็นในพลาสมา (apparent terminal half-life) ของ crizotinib ในผู้ป่วยมีค่าอยู่ที่ 42 ชั่วโมง

หลังจากอาสาสมัครสุขภาพดีได้รับ crizotinib ที่ label ด้วย สารกัมมันตรังสีในขนาด 250 มก. ครั้งเดียว พบว่าร้อยละ 63 และร้อยละ 22 ของตัวยาที่ได้รับสามารถตรวจพบได้ในอุจจาระและปัสสาวะตามลำดับ ทั้งนี้สามารถพบ crizotinib ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในอุจจาระประมาณร้อยละ 53 และในปัสสาวะประมาณร้อยละ 2.3 ของขนาดยาที่ได้รับ

เมื่อให้ยา crizotinib ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้ง ค่าเฉลี่ย apparent clearance (CL/F) ที่ระดับยาคงที่ (60 ลิตร/ชม.) จะต่ำกว่าเมื่อให้ยาขนาด 250 มก. ครั้งเดียว (100 ลิตร/ชม.) ซึ่งน่าจะเกิดจากฤทธิ์ยาเองที่สามารถยับยั้ง CYP3A เมื่อให้ยาหลายครั้ง

### อันตรกิริยากับยาอื่น

*การใช้ crizotinib ร่วมกับซับสเตรตของ CYP3A*

จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและการทดลองในสัตว์พบว่า crizotinib เป็นสารที่ยับยั้ง CYP3A ทั้งนี้หลังจากที่ผู้ป่วยมะเร็งได้รับ crizotinib 250 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 28 วัน พบว่า AUC<sub>inf</sub> ของ midazolam ชนิดรับประทานมีค่าเป็น 3.7 เท่า (90% CI: 2.63-5.07) ของค่า AUC<sub>inf</sub> จากการรับประทาน midazolam เพียงตัวเดียว ชี้ให้เห็นว่า crizotinib เป็นสารยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์ปานกลาง (ดูหัวข้อ 10)

#### *การใช้ crizotinib ร่วมกับสารที่เป็นตัวยับยั้ง CYP3A*

ในการให้ crizotinib (250 มก. วันละครั้ง) ร่วมกับ itraconazole (200 มก. วันละครั้ง) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A อย่างแรงนั้น พบว่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นในพลาสมาและเวลาจากชั่วโมงที่ 0 ถึงเวลา tau ของ crizotinib ในสภาวะคงที่เพิ่มขึ้นร้อยละ 57 และร้อยละ 33 สำหรับช่วงการให้ยา ( $AUC_{tau}$ ) และ  $C_{max}$  ตามลำดับเมื่อเทียบกับการให้ crizotinib เพียงตัวเดียว (ดูหัวข้อ 10)

#### *การใช้ crizotinib ร่วมกับสารที่เป็นตัวเหนี่ยวนำ CYP3A*

การใช้ crizotinib (250 มก. วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับ rifampin (600 มก. วันละครั้ง) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A อย่างแรงนั้น พบว่าค่า  $AUC_{tau}$  และ  $C_{max}$  ของ crizotinib ในระดับยาคงที่นั้นมียาลดลงร้อยละ 84 และ 79 ตามลำดับเมื่อเทียบกับการใช้ crizotinib เพียงตัวเดียว (ดูหัวข้อ 10)

#### *การใช้ crizotinib ร่วมกับสารที่เพิ่มความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหาร*

ความสามารถในการละลายในน้ำของ crizotinib ขึ้นกับความเป็นกรด-ด่าง โดยที่ค่าความเป็นกรด-ด่างต่ำ (เป็นกรด) crizotinib จะมีความสามารถในการละลายสูงขึ้น การรับประทาน crizotinib ขนาด 250 มก. ครั้งเดียว หลังได้รับการรักษาด้วย esomeprazole ขนาด 40 มก. วันละครั้ง เป็นระยะเวลา 5 วัน ทำให้ปริมาณยาทั้งหมด ( $AUC_{inf}$ ) ของ crizotinib ลดลงประมาณร้อยละ 10 แต่ระดับยาสูงสุด ( $C_{max}$ ) ไม่มีการเปลี่ยนแปลง การเปลี่ยนแปลงปริมาณยาที่ร่างกายได้รับทั้งหมดที่เกิดขึ้นนั้นไม่มีความสำคัญทางคลินิก ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้นเมื่อมีการใช้ crizotinib ร่วมกับสารที่เพิ่มความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหาร (เช่น proton-pump inhibitors,  $H_2$  blockers หรือยาลดกรด)

#### *การใช้ crizotinib ร่วมกับสารอื่นๆที่เป็นซับสเตรตของ CYP*

การศึกษาในหลอดทดลองชี้ให้เห็นว่าอันตรกิริยาระหว่างยา 2 ชนิดไม่น่าจะเกิดขึ้นจาก crizotinib ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็นซับสเตรตสำหรับเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP2D6

Crizotinib แสดงฤทธิ์ในการเป็นตัวยับยั้ง CYP2B6 ในหลอดทดลอง ดังนั้น crizotinib อาจจะมีศักยภาพที่จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาอื่น ซึ่งเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ CYP2B6 เป็นหลัก เมื่อให้ร่วมกัน การศึกษาเซลล์ตับของมนุษย์ในหลอดทดลองชี้ให้เห็นว่าไม่น่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลทางคลินิกจากการที่ crizotinib ไปเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็นซับสเตรตของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 หรือ CYP3A

### **การใช้ร่วมกับสารที่เป็นซับสเตรตของ UGT**

การศึกษาในหลอดทดลองชี้ให้เห็นว่าไม่น่าจะเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลทางคลินิกจากการที่ crizotinib ไปเหนี่ยวนำการเปลี่ยนแปลงยาที่เป็นซับสเตรตของเอนไซม์ uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 หรือ UGT2B7

### **การใช้ crizotinib ร่วมกับยาที่เป็นซับสเตรตของตัวลำเลียงขนส่ง**

ในหลอดทดลอง crizotinib แสดงฤทธิ์ในการเป็นตัวยับยั้ง P-glycoprotein (P-gp) ดังนั้น crizotinib อาจจะมีศักยภาพที่จะเพิ่มความเข้มข้นของยาในพลาสมาเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาทั้งหลายที่เป็นซับสเตรตของ P-gp

crizotinib แสดงฤทธิ์ยับยั้ง OCT1 และ OCT2 ในหลอดทดลอง ดังนั้น crizotinib จึงอาจมีศักยภาพที่จะเพิ่มความเข้มข้นของยาอื่น ซึ่งเป็นซับสเตรตของ OCT1 หรือ OCT2 เมื่อให้ร่วมกัน

ในหลอดทดลอง crizotinib ที่ระดับความเข้มข้นที่ใช้ทางคลินิกไม่ได้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของตัวขนส่ง organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 หรือ OATP1B3 ในการขนส่งสารเข้าสู่ตับของมนุษย์ หรือการทำงานของตัวขนส่ง organic anion transporter (OAT)1 หรือ OAT3 ในการขนส่งสารเข้าสู่ไต ดังนั้นปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาในทางคลินิกไม่น่าจะเกิดขึ้นด้วยเหตุจากที่ crizotinib ก่อให้เกิดการยับยั้งการนำยาที่เป็นซับสเตรตของตัวขนส่งเหล่านี้เข้าไปยังที่ตับหรือไต

### **ผลที่มีต่อโปรตีนขนส่งอื่นๆ**

ในหลอดทดลอง crizotinib ที่ระดับความเข้มข้นที่ใช้ทางคลินิกไม่แสดงฤทธิ์ยับยั้ง BSEP

### **เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**

**ภาวะตับบกพร่อง:** Crizotinib ถูกเมตาบอลิซึมอย่างมากในตับ ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย (ไม่ว่าค่า AST มากกว่า ULN และค่า bilirubin รวม น้อยกว่าหรือเท่ากับ ULN หรือค่า AST และค่า bilirubin รวมใดๆ มากกว่า ULN แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ  $1.5 \times ULN$ ) ปานกลาง (ค่า AST และค่า bilirubin รวมใดๆ มากกว่า  $1.5 \times ULN$  และน้อยกว่าหรือเท่ากับ  $3 \times ULN$ ) หรือรุนแรง (ค่า AST และค่า bilirubin รวมใดๆ มากกว่า  $3 \times ULN$ ) หรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (ค่า AST และค่า bilirubin รวม น้อยกว่าหรือเท่ากับ ULN) ซึ่งได้รับการจับคู่กับตัวควบคุมต่างๆ ของภาวะตับบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลางได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิกที่เปิดฉากและไม่มีการสุ่มการรักษา (การศึกษาที่ 1012) โดยพิจารณาตามการจำแนกของ National Cancer Institute (NCI)

หลังจากที่ได้รับ crizotinib ที่ขนาดยา 250 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย (10 ราย) ได้แสดงให้เห็นถึงการสัมผัสยา crizotinib ทั่วร่างกายที่คล้ายคลึงกันที่สภาวะคงที่เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (8 ราย) ด้วยอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นในพลาสมาและเวลาโดยมีการสัมผัสยาทุกวันที่มีสภาวะคงที่ ( $AUC_{daily}$ ) และ  $C_{max}$  อยู่ที่ร้อยละ 91.1 และร้อยละ 91.2 ตามลำดับ ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย

หลังจากที่ได้รับ crizotinib ที่ขนาดยา 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลาง (8 ราย) ได้แสดงให้เห็นถึงการสัมผัสยา crizotinib ทั่วร่างกายที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (9 ราย) ที่ระดับขนาดยาเดียวกัน โดยมีอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ  $AUC_{daily}$  และ  $C_{max}$  อยู่ที่ร้อยละ 150 และร้อยละ 144 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การสัมผัสยา crizotinib ทั่วร่างกายในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางที่ได้รับยาที่ขนาดยา 200 มก. วันละ 2 ครั้ง สามารถเปรียบเทียบกันได้กับการสัมผัสยาที่สังเกตพบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติที่ได้รับยาในขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยมีอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ  $AUC_{daily}$  และ  $C_{max}$  อยู่ที่ร้อยละ 114 และร้อยละ 109 ตามลำดับ

พารามิเตอร์การสัมผัสยา crizotinib ทั่วร่างกาย  $AUC_{daily}$  และ  $C_{max}$  ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (6 ราย) ที่ได้รับ crizotinib ที่ขนาดยา 250 มก. วันละครั้ง อยู่ที่ประมาณร้อยละ 64.7 และร้อยละ 72.6 ตามลำดับของพารามิเตอร์การสัมผัสยาของผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติที่ได้รับ crizotinib ที่ขนาดยา 250 มก. วันละสองครั้ง

แนะนำให้ปรับขนาดยา crizotinib เมื่อให้ยา crizotinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรง (ดูหัวข้อ 6 และ 9)

*ไตทำงานบกพร่อง:* ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องน้อย (creatinine clearance [CLCr] มากกว่าหรือเท่ากับ 60 แต่น้อยกว่า 90 มล./นาที) และปานกลาง (CLCr มากกว่าหรือเท่ากับ 30 แต่น้อยกว่า 60 มล./นาที) เข้าร่วมในการศึกษาแบบแขนเดี่ยวที่ 1001 และ 1005 โดยมีการประเมินผลที่การทำงานของไต (วัดจากค่า CLCr ก่อนได้รับยา) มีต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ crizotinib ที่สังเกตที่สภาวะคงที่ ( $C_{trough, ss}$ ) ในการศึกษาที่ 1001 ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตที่มีการปรับแล้วของ  $C_{trough, ss}$  ในพลาสมาของผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องน้อย (35 ราย) และปานกลาง (8 ราย) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติร้อยละ 5.1 และร้อยละ 11 ตามลำดับ ในการศึกษาที่ 1005 ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตที่มีการปรับแล้วของ  $C_{trough, ss}$  ของ crizotinib ในกลุ่มที่ไตทำงานบกพร่องน้อย (191 ราย) และปานกลาง (65 ราย) สูงกว่าของผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติร้อยละ 9.1 และร้อยละ 15 ตามลำดับ นอกจากนี้ การวิเคราะห์คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรจากการศึกษาที่ 1001, 1005 และ 1007 ชี้ให้เห็นว่า CLCr ไม่ส่งผลเภสัชจลนศาสตร์ของ crizotinib ในระดับที่มีความหมาย

ทางคลินิก เนื่องจากระดับยา crizotinib ที่ร่างกายได้รับทั้งหมดเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 5-15) จึงไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นให้กับผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องน้อยหรือปานกลาง หลังการให้ยาขนาด 250 มก. เพียงครั้งเดียว ในอาสาสมัครที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง ( $CL_{cr}$  น้อยกว่า 30 มล./นาที) ซึ่งไม่จำเป็นต้องชำระเลือดผ่านเยื่อช่องท้องหรือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าค่า  $AUC_{inf}$  และ  $C_{max}$  ของ crizotinib เพิ่มขึ้นร้อยละ 79 และร้อยละ 34 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับของผู้ที่ไตทำงานปกติ แนะนำให้ปรับขนาดยา crizotinib เมื่อมีการใช้ crizotinib ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง ซึ่งไม่จำเป็นต้องชำระเลือดผ่านเยื่อช่องท้องหรือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ดูหัวข้อ 6 และ 9)

อายุ: จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรจากการศึกษาที่ 1001, 1005 และ 1007 ไม่พบว่าอายุมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ crizotinib (ดูหัวข้อ 4.1 และ 6)

น้ำหนักตัวและเพศ: จากการวิเคราะห์คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรจากการศึกษาที่ 1001, 1005 และ 1007 ไม่พบว่าน้ำหนักตัวหรือเพศส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ crizotinib ในระดับที่มีความหมายทางคลินิก

เชื้อชาติ : จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรจากการศึกษาที่ 1001, 1005 และ 1007 ค่า  $AUC_{ss}$  ในสภาวะคงที่ (95% CI) ที่คาดการณ์ไว้ ของผู้ป่วยเชื้อสายเอเชีย (523 ราย) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวเอเชีย (691 ราย) ร้อยละ 23-37

#### การศึกษาเกี่ยวกับความผิดปกติของสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ (Cardiac Electrophysiology)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกที่ได้รับ crizotinib 250 มก. วันละ 2 ครั้ง จะได้รับการตรวจหาการขยายช่วง QT ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ECG) เป็นจำนวน 3 ครั้งภายหลังจากที่ได้รับยาขนาดเดียว และที่สภาวะคงที่เพื่อที่จะประเมินถึงผลกระทบของ crizotinib ต่อช่วง QT ผู้ป่วยจำนวน 34 รายจาก 1619 ราย (ร้อยละ 2.1) ซึ่งได้รับการประเมิน ECG หลังการวัดค่าเมื่อเริ่มต้นอย่างน้อย 1 ครั้งพบว่ามี QTcF (แก้ไขค่า QT โดยวิธี Fridericia) มากกว่าหรือเท่ากับ 500 มิลลิวินาที และผู้ป่วย 79 ราย จาก 1585 ราย (ร้อยละ 5.0) ซึ่งได้รับการประเมิน ECG เมื่อเริ่มต้น และหลังการวัดค่าเมื่อเริ่มต้นอย่างน้อย 1 ครั้ง มีค่า QTcF เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับยา มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิวินาที โดยวัดด้วยเครื่องอ่านอัตโนมัติที่ใช้ทำการประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (ดูหัวข้อ 9)

มีการศึกษาย่อยแบบปกปิดโดยวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวก 52 ราย ซึ่งได้รับ crizotinib 250 มก. วันละ 2 ครั้ง การวิเคราะห์แนวโน้ม

ศูนย์กลาง (central tendency analysis) แสดงให้เห็นว่า สามารถตัดผลต่อ QTc ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 มิลลิวินาทีออกไปได้ การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ชี้ให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา crizotinib ในพลาสมาและ QTc นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจสัมพันธ์กับความเข้มข้นของ crizotinib ในพลาสมาที่เพิ่มขึ้น (ดูหัวข้อ 9)

#### 4.3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

##### ความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม

จากการศึกษาในหลอดทดลองด้วยวิธีการทดสอบสารกลายพันธุ์แบบย้อนกลับในแบคทีเรีย (bacterial reverse mutation, Ames), พบว่า crizotinib ไม่ทำให้ยีนกลายพันธุ์ โดยการทดสอบในหลอดทดลองด้วยวิธี micronucleus test กับเซลล์รังไข่ของ Chinese Hamster และการทดสอบในหลอดทดลองโดยวิเคราะห์กระบวนการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในเม็ดเลือดขาวของมนุษย์ พบว่า crizotinib ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงจำนวนโครโมโซม โดยพบโครงสร้างโครโมโซมในเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ของคนผิดปกติเพิ่มขึ้นเล็กน้อยที่ระดับความเข้มข้นที่เป็นพิษต่อเซลล์ จากการทดลองในสัตว์พบว่าการเพิ่มขึ้นของ micronucleus test ในไขกระดูกหนู rat ที่ขนาดยาสูงกว่าขนาดยาที่ให้ในคน การเพิ่มขึ้นของไมโครนิวเคลียสในหนู rat พบเมื่อใช้ขนาดยา 250 มก./กก./วัน (ประมาณ 4 เท่าของ AUC สำหรับขนาดยาที่แนะนำในคน)

##### การก่อให้เกิดเป็นมะเร็ง

ไม่มีการศึกษาการก่อมะเร็งของ crizotinib

##### ความสามารถในการเจริญพันธุ์

ยังคงไม่มีการศึกษาของ crizotinib ในสัตว์เพื่อประเมินถึงผลต่อการสืบพันธุ์ อย่างไรก็ตามพึงระลึกไว้เสมอว่า crizotinib มีศักยภาพที่จะทำให้ระบบสืบพันธุ์และความสามารถในการสืบพันธุ์ในมนุษย์เสื่อมลงโดยอิงตามการค้นพบจากการศึกษาความเป็นพิษของยาเมื่อได้รับยาซ้ำในหนู โดยพบว่าในระบบสืบพันธุ์ของหนูเพศผู้นั้นมีการเสื่อมสลายของสเปิร์มาโทไซต์ระยะแพคไคทีนในลูกอัณฑะ (testicular pachytene spermatocyte degeneration) เมื่อหนูได้รับยาในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 มก./กก./วัน เป็นเวลา 28 วัน (ประมาณได้ว่าเทียบเท่ากับระดับยาที่คนได้รับทางคลินิกโดยอิงตามค่า AUC) ส่วนระบบสืบพันธุ์ของหนูเพศเมียนั้นพบ single-cell necrosis ของถุงไข่ (ovarian follicles) เมื่อหนูได้รับยาในขนาด 500 มก./กก./วัน เป็นเวลา 3 วัน

#### 5. ข้อบ่งใช้

Crizotinib มีข้อบ่งใช้สำหรับใช้ในการรักษามะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจว่า

มี anaplastic lymphoma kinase (ALK) ให้ผลบวกที่ตรวจด้วยวิธีทดสอบที่แม่นยำและมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ

Crizotinib มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกที่ตรวจด้วยวิธีทดสอบที่แม่นยำและมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ

## 6. ขนาดยาที่แนะนำ

### การตรวจสอบ ALK และ ROS1

วิธีทดสอบที่แม่นยำและมีการตรวจสอบความถูกต้องของวิธีทดสอบ ALK หรือ ROS1 มีความจำเป็นในการคัดเลือกผู้ป่วยสำหรับการรักษาด้วย crizotinib

ควรแน่ใจถึงสถานะของมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มี ALK ให้ผลบวกหรือ ROS1 ให้ผลบวกก่อนเริ่มการรักษาด้วย crizotinib

การประเมินหา ALK-positive หรือ ROS1-positive ในผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กควรทำโดยห้องปฏิบัติการที่มีความชำนาญในการใช้เทคโนโลยีที่จำเพาะเจาะจง การวิเคราะห์ที่ไม่เหมาะสมอาจนำไปสู่ผลการทดสอบที่ไม่น่าเชื่อถือ

### ขนาดยาที่แนะนำ

แผนการใช้ยาที่แนะนำของ crizotinib คือ 250 มก. โดยรับประทานวันละ 2 ครั้งอย่างต่อเนื่อง โดยสามารถให้การรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลายาวนานตราบเท่าที่ผู้ป่วยยังคงได้ผลประโยชน์ทางคลินิกจากการรักษา ซึ่ง crizotinib อาจจะได้รับประทานพร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้ (ดูหัวข้อ 4.2) ทั้งนี้ควรกลืนยาซึ่งอยู่ในรูปแคปซูลนั้นให้หมดทีเดียว ในกรณีที่ลืมรับประทานยา ให้รับประทานยาทันทีที่ผู้ป่วยนึกได้ ทั้งนี้หากในช่วงเวลาที่นึกขึ้นได้นั้นเหลือเวลาน้อยกว่า 6 ชั่วโมงที่จะรับประทานขนาดต่อไป ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาชดเชยยาที่ลืม นอกจากนี้ผู้ป่วยไม่ควรรับประทานยาพร้อมกัน 2 เท่าเพื่อชดเชยขนาดยาที่ลืมรับประทาน

### การปรับเปลี่ยนขนาดยา

อาจต้องมีการหยุดยาและ/หรือการลดขนาดยาโดยพิจารณาจากความปลอดภัยและความสามารถในการทนยาได้ในแต่ละคน ในกรณีที่จำเป็นต้องมีการลดขนาดยา สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ที่ขนาดยา 250 มก. โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง ควรลดขนาดยาของ crizotinib ลงตามที่ได้ระบุไว้ด้านล่าง

- การลดขนาดยาครั้งแรก: crizotinib ที่ขนาดยา 200 มก. โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง



- การลดขนาดยาครั้งที่สอง: crizotinib ที่ขนาดยา 250 มก. โดยรับประทานวันละครั้ง
- หยุดการรักษาอย่างถาวรหากไม่สามารถทนต่อยา crizotinib ที่ขนาด 250 มก. โดยรับประทานวันละครั้ง

แนวทางในการลดขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อระบบเลือด (hematologic toxicities) และความเป็นพิษต่อระบบอื่นที่ไม่ใช่เลือด (non-hematologic toxicities) แสดงไว้ดังตารางที่ 5 และตารางที่ 6 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ที่มีขนาดยาต่ำกว่า 250 มก. วันละสองครั้ง ให้ใช้คำแนะนำตามที่ได้ระบุไว้ในตารางที่ 5 และตารางที่ 6

**ตารางที่ 5. การปรับเปลี่ยนขนาดยา crizotinib – ความเป็นพิษต่อระบบเลือด<sup>a</sup>**

CTCAE <sup>b</sup> Grade (ระดับความรุนแรง)	ขนาดยา crizotinib
ระดับ 3	หยุดยาจนกว่าความรุนแรงอยู่ที่ระดับ $\leq 2$ แล้วจึงกลับมาใช้ยาแบบเดิม
ระดับ 4	หยุดยาจนกว่าความรุนแรงอยู่ที่ระดับ $\leq 2$ แล้วจึงกลับมาใช้ยาในขนาดยาที่ต่ำลงในขนาดถัดไป <sup>c,d</sup>

- ยกเว้นภาวะที่ร่างกายมีเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ลดลง (lymphopenia) (เว้นแต่ในกรณีที่เกี่ยวข้องกับเหตุการณ์ทางคลินิก เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส)
- การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใช้เกณฑ์ของ National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria
- ในกรณีที่กลับมาเป็นอีก (recurrence) ให้หยุดยาจนกว่าความเป็นพิษจะอยู่ที่ระดับความรุนแรงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 แล้วจึงกลับไปใช้ยาในขนาด 250 มก. วันละครั้ง ทั้งนี้ให้หยุดยาอย่างถาวรเมื่อพิษที่ความรุนแรงระดับ 4 กำเริบขึ้นมาอีก
- สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 250 มก. วันละครั้ง หรือผู้ที่ถูกปรับลดขนาดยาลงไปเป็น 250 มก. วันละครั้ง หยุดการรักษาในระหว่างที่ทำการประเมินอาการ

**ตารางที่ 6. การปรับเปลี่ยนขนาดยา crizotinib – ความเป็นพิษต่อระบบที่ไม่ใช่ระบบเลือด**

CTCAE <sup>a</sup> Grade (ระดับความรุนแรง)	ขนาดยา crizotinib
การเพิ่มขึ้นของ alanine aminotransferase (ALT) หรือ aspartate aminotransferase (AST) ที่รุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ร่วมกับ total bilirubin ที่รุนแรงระดับ $\leq 1$	หยุดยาจนกว่าความรุนแรงอยู่ที่ระดับ $\leq 1$ หรืออยู่ที่ค่าเริ่มต้นแล้วจึงกลับมาใช้ยาในขนาดยาที่ต่ำลงในขนาดถัดไป <sup>b,c</sup>

CTCAE <sup>a</sup> Grade (ระดับความรุนแรง)	ขนาดยา crizotinib
การเพิ่มขึ้นของ ALT หรือ AST ที่รุนแรง ระดับ 2, 3 หรือ 4 ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ total bilirubin ที่รุนแรงระดับ 2, 3 หรือ 4 (ไม่มีภาวะที่ท่อน้ำดีอุดตัน (cholestasis) หรือภาวะที่เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis))	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ/ภาวะปอดอักเสบ <sup>d</sup> (pneumonitis) ไม่ว่าความรุนแรงระดับใด	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
ค่า QTc ยาวขึ้น อยู่ในระดับ 3	หยุดยาจนกว่าความรุนแรงอยู่ที่ระดับ $\leq 1$ แล้วจึงกลับมาใช้ยาในขนาดยาที่ต่ำลงในขนาดถัดไป <sup>b,c</sup>
ค่า QTc ยาวขึ้น อยู่ในระดับ 4	หยุดใช้ยาอย่างถาวร
หัวใจเต้นช้าระดับ 2, 3 <sup>e</sup> (แสดงอาการ อารุนแรงและมีนัยสำคัญทางการแพทย์ มีข้อบ่งชี้ให้ต้องเข้ารับการดูแลรักษาทางการแพทย์)	หยุดยาจนกว่าจะกลับสู่ระดับ $\leq 1$ หรืออัตราการเต้นของหัวใจเป็น 60 ครั้งต่อนาทีหรือมากกว่า  ประเมินยาซึ่งใช้ร่วมกันที่ทราบว่าจะทำให้หัวใจเต้นช้าและยาลดความดันโลหิตสูง  หากพบยาอื่นที่ใช้ร่วมกันซึ่งมีส่วนก่อให้เกิดอาการ และได้หยุดยาหรือปรับขนาดยาดังกล่าวแล้ว ให้กลับมาใช้ยาในขนาดเดิมเมื่อผู้ป่วยกลับสู่ระดับ $\leq 1$ หรืออัตราการเต้นของหัวใจเป็น 60 ครั้งต่อนาทีหรือมากกว่า  หากไม่พบว่ายาที่ใช้ร่วมกันตัวใดที่มีส่วนก่อให้เกิดอาการ ไม่มีการหยุดยาหรือปรับขนาดของยาที่มีส่วนก่อให้เกิดอาการ ให้กลับมาใช้ยาในขนาดที่ต่ำลง <sup>c</sup> เมื่อผู้ป่วยกลับสู่ระดับ $\leq 1$ หรืออัตราการเต้นของหัวใจเป็น 60 ครั้งต่อนาทีหรือมากกว่า
หัวใจเต้นช้าระดับ 4 <sup>e,f</sup> (มีผลที่เป็นอันตรายถึงชีวิต เป็นผลให้ต้องทำการดูแลรักษาโดยด่วน)	ให้หยุดยาอย่างถาวรหากไม่พบว่ายาที่ใช้ร่วมกันตัวใดที่มีส่วนก่อให้เกิดอาการ  หากพบยาที่ใช้ร่วมกันซึ่งมีส่วนก่อให้เกิดอาการ และมีการ

CTCAE <sup>a</sup> Grade (ระดับความรุนแรง)	ขนาดยา crizotinib
	หยุดหรือปรับขนาดยาดังกล่าวแล้ว ให้กลับมาใช้ยาในขนาด 250 มก. วันละครั้ง <sup>c</sup> เมื่อผู้ป่วยกลับสู่ระดับ $\leq 1$ หรืออัตราการเต้นของหัวใจเป็น 60 ครั้งต่อนาทีขึ้นไป โดยตรวจระวังและติดตามเป็นประจำ
ความผิดปกติเกี่ยวกับตา ระดับ 4 (การสูญเสียการมองเห็น)	หยุดยาระหว่างการประเมินการสูญเสียการมองเห็นอย่างรุนแรง

- การประเมินเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใช้เกณฑ์ของ NCI Common Terminology Criteria
- ในกรณีที่กลับมาเป็นอีก (recurrence) ให้หยุดยาจนกว่าความเป็นพิษจะมีความรุนแรงที่ระดับ  $\leq 1$  แล้วจึงกลับไปใช้ยาในขนาด 250 มก. วันละครั้ง ทั้งนี้ให้หยุดยาอย่างถาวรเมื่อพิษที่รุนแรงระดับ  $\geq 3$  กำเริบขึ้นอีก
- สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ขนาดยา 250 มก. วันละครั้ง หรือผู้ที่ถูกปรับลดขนาดยาลงไปเป็น 250 มก. วันละครั้ง หยุดการรักษาในระหว่างการประเมินอาการ
- ไม่ได้เป็นผลมาจากโรคเมเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีการดำเนินไปของโรคที่มากขึ้น, โรคปอดอื่นๆ, การติดเชื้อหรือผลจากรังสี
- อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้งต่อนาที
- หยุดถาวรหากกลับเป็นซ้ำ

*ภาวะตับบกพร่อง:* Crizotinib ถูกเมตาบอลิซึมในตับอย่างมาก ดังนั้นการรักษาด้วย crizotinib ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับที่บกพร่อง (ดูตารางที่ 6 และหัวข้อ 4.2 และ 9)

มีการดำเนินการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามและมีภาวะตับบกพร่องที่มีระดับความรุนแรงที่แตกต่างกันโดยพิจารณาจากการจำแนกของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National Cancer Institute [NCI]) ซึ่งได้รับ crizotinib หลายครั้งเพื่อประเมินผลของภาวะตับบกพร่องที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของ crizotinib ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยาเริ่มต้นของ crizotinib ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องเล็กน้อย (ไม่ว่าจะมีค่า AST มากกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติ (ULN) และค่า bilirubin รวม น้อยกว่าหรือเท่ากับ ULN หรือค่า AST และค่า bilirubin รวมใดๆ มากกว่า ULN แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ  $1.5 \times ULN$ ) เนื่องจากการสัมผัสยา crizotinib ที่ร่างกายสามารถเปรียบได้กับผลที่ได้รับจากผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติที่ได้รับ crizotinib ในขนาดยาเดียวกันที่ 250 มก. วันละสองครั้ง แนะนำให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นของ crizotinib ที่ 200 มก. วันละสองครั้ง สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องปานกลาง (ค่า AST และค่า bilirubin รวมใดๆ มากกว่า  $1.5 \times ULN$  และน้อยกว่าหรือเท่ากับ  $3 \times ULN$ ) เนื่องจากการสัมผัสยา crizotinib ที่ร่างกายที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผลที่ได้จากผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติที่ได้รับยาในขนาดยาเดียวกันที่ 200 มก. วันละสองครั้ง แต่สามารถเปรียบเทียบได้กับผลที่ได้จากผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติที่

ได้รับยา 250 มก. วันละสองครั้ง แนะนำให้ใช้ขนาดยาเริ่มต้นของ crizotinib ที่ 250 มก. วันละครั้งสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง (ค่า AST และค่า bilirubin รวมใดๆ มากกว่า  $3 \times \text{ULN}$ ) เนื่องจากยังไม่ได้ทำการศึกษาการใช้ยา crizotinib ในขนาดยาที่สูงกว่า 250 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่องรุนแรง และอาจส่งผลให้การสัมผัสยา crizotinib ที่ร่างกายเพิ่มสูงขึ้นถึงระดับที่มากกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษา

*ภาวะไตทำงานบกพร่อง:* ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องน้อย (CLcr มากกว่าหรือเท่ากับ 60 แต่น้อยกว่า 90 มล./นาที) และปานกลาง (CLcr มากกว่าหรือเท่ากับ 30 แต่น้อยกว่า 60 มล./นาที) เนื่องจากการวิเคราะห์คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มประชากรบ่งชี้ว่าการเปลี่ยนแปลงระดับยา crizotinib ที่ร่างกายได้รับในสถานะคงที่ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีความหมายทางคลินิก ระดับความเข้มข้นของ crizotinib ในพลาสมาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (CLcr น้อยกว่า 30 มล./นาที) อาจเพิ่มขึ้น ควรปรับขนาดยา crizotinib เป็น 250 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง ซึ่งไม่จำเป็นต้องชำระเลือดผ่านเยื่อช่องท้องหรือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และอาจเพิ่มขนาดยาเป็น 200 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยพิจารณาจากความปลอดภัยและความสามารถในการทนยาได้เป็นรายบุคคลหลังจากได้รับการรักษาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ (ดูหัวข้อ 4.2 และ 9)

*ผู้ป่วยเด็ก:* ความปลอดภัยในการใช้ยาและประสิทธิผลของ crizotinib ในผู้ป่วยเด็กยังคงไม่มีการยืนยัน

*ผู้สูงอายุ:* ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้น (ดูหัวข้อ 4.1 และ 4.2)

## 7. วิธีการใช้ยา

โดยการรับประทาน

## 8. ข้อห้ามใช้

Crizotinib มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิแพ้หรือไวต่อตัวยา crizotinib หรือส่วนประกอบอื่น

## 9. คำเตือนและข้อควรระวัง

### การประเมินสถานะของ ALK และ ROS1

เมื่อประเมินสถานะของ ALK หรือ ROS1 ของผู้ป่วย มีความสำคัญในการเลือกวิธีทดสอบที่มีการตรวจสอบความถูกต้องที่ดีและมีวิธีการทดสอบที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงการตัดสินใจผิดพลาดหรือผลบวกลวง

### ความเป็นพิษต่อตับ

เกิดภาวะตับเป็นพิษจากยาโดยถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 0.1 จากผู้ป่วย 1722 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ในการศึกษาทางคลินิกทั้งหมด พบการเพิ่มขึ้นของ ALT และ/หรือ AST มากกว่าหรือเท่ากับ  $3 \times \text{ULN}$  ร่วมกับการเพิ่มของระดับบิลิรูบินทั้งหมด มากกว่าหรือเท่ากับ  $2 \times \text{ULN}$  โดยไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของระดับ alkaline phosphatase (น้อยกว่าหรือเท่ากับ  $2 \times \text{ULN}$ ) ในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1 ที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib พบการเพิ่มขึ้นของ ALT หรือ AST ระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วย 187 ราย (ร้อยละ 11) ราย และ 95 ราย (ร้อยละ 6) ตามลำดับ ผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 1) ต้องหยุดการรักษาอย่างถาวรเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ transaminases ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเหตุการณ์เหล่านี้ส่วนใหญ่จะควบคุมได้โดยการปรับขนาดยาตามที่ได้กำหนดไว้ในตารางที่ 6 (ดูหัวข้อ 6) โดยทั่วไปการเพิ่ม transaminase จะเกิดใน 2 เดือนแรกของการรักษา ควรตรวจติดตามการทดสอบการทำงานของตับรวม ALT, AST และบิลิรูบินทั้งหมดทุก 2 สัปดาห์ในช่วง 2 เดือนแรกของการรักษา แล้วติดตามเดือนละครั้งและตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกอาจต้องทดสอบซ้ำให้ถี่ขึ้นสำหรับการเพิ่มเป็นเกรด 2, 3 หรือ 4 สำหรับผู้ป่วยที่ transaminase สูงขึ้น โปรดดูหัวข้อ 6 การปรับเปลี่ยนขนาดยา (ดูหัวข้อ 6)

### โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (ภาวะปอดอักเสบ)

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า crizotinib มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (interstitial lung disease, ILD)/ภาวะปอดอักเสบที่รุนแรง เป็นอันตรายถึงชีวิตหรือเสียชีวิตที่ความถี่ของผู้ป่วย 26 ราย (ร้อยละ 2) จากผู้ป่วย 1722 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วย crizotinib ทั้งนี้ มักพบผู้ป่วยเหล่านี้เกิด ILD/ภาวะปอดอักเสบภายในระยะเวลา 3 เดือนหลังจากที่เริ่มได้รับการรักษาด้วยยา ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาควรที่ต้องได้รับการติดตามอาการที่บ่งชี้ถึง ILD/ภาวะปอดอักเสบ โดยควรมีการแยกอาการปอดอักเสบจากสาเหตุอื่นที่เป็นไปได้ด้วย ควรหยุดใช้ crizotinib อย่างถาวรเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด ILD/ภาวะปอดอักเสบที่สืบเนื่องมาจากการใช้ crizotinib ในการรักษา (ดูหัวข้อ 6)

### ภาวะที่ช่วง QT มีระยะเวลายาวขึ้น (QT interval prolongation)

พบว่าการเพิ่มระยะเวลาของ QTc โดยไม่มีภาวะการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติร่วมด้วยซึ่งอ่านโดยเครื่องอ่านอัตโนมัติ จึงควรใช้ crizotinib ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติหรือมีแนวโน้มที่จะมีการเพิ่มระยะเวลาของ QTc หรือผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาที่มีผลในการทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น ดังนั้นควรมีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆเมื่อมีการใช้ crizotinib ในผู้ป่วยเหล่านี้ โดยผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณาตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจและค่าอิเล็กโทรไลต์ต่างๆ กรณีที่ผู้ป่วยเกิดภาวะ QTc ยาวนานขึ้นให้ดูใน ส่วนการปรับเปลี่ยนขนาดยา (หัวข้อ 6 และ 4.2)

### หัวใจเต้นช้า

มีรายงานหัวใจเต้นช้าในการศึกษาทางคลินิก และมักไม่แสดงอาการ อาจยังไม่เห็นผลที่ crizotinib มีต่อ

อัตราชีพจรอย่างเต็มที่จนกว่ารักษาไปแล้วหลายสัปดาห์ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ crizotinib ร่วมกับยาอื่นๆ ที่ทำให้หัวใจเต้นช้า (เช่น beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers เช่น verapamil และ diltiazem, clonidine, digoxin) เท่าที่จะทำได้ เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการที่เป็นผลมาจากหัวใจเต้นช้า (หน้ามืดเป็นลม เวียนศีรษะ ความดันต่ำ) แนะนำให้วัดอัตราชีพจรและความดันเลือดทุกเดือน ไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาในกรณีหัวใจเต้นช้าที่ไม่มีอาการ ในกรณีที่มีอาการจากหัวใจเต้นช้า ควรหยุดการใช้ crizotinib และประเมินการใช้ยาที่ใช้ร่วมกันอีกครั้ง โปรดดูวิธีดูแลผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากหัวใจเต้นช้าในหัวข้อการปรับเปลี่ยนขนาดยา และอาการไม่พึงประสงค์ (หัวข้อ 6 และ 12)

### หัวใจล้มเหลว

ในการศึกษาทางคลินิกด้วย crizotinib และระหว่างการเฝ้าระวังหลังออกสู่ตลาด พบรายงานการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของอาการหัวใจล้มเหลวที่รุนแรง คุณภาพชีวิตและถึงแก่ชีวิต (ดูหัวข้อ 12)

ผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีอาการผิดปกติของหัวใจที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว ที่ได้รับ crizotinib ควรได้รับการติดตามสัญญาณและอาการของหัวใจล้มเหลว (อาการหายใจลำบาก บวม น้ำหนักขึ้นอย่างรวดเร็วจากการกักเก็บของเหลว) ควรพิจารณาอย่างเหมาะสมในการปรับขนาดยา ลดขนาดยา หรือหยุดยา หากสังเกตพบอาการดังกล่าว

### ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophile ลดลงและภาวะเม็ดเลือดขาว leukocyte ลดลง

ในการศึกษาทางคลินิกด้วย crizotinib ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวก พบรายงานภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophile ลดลงระดับ 3 หรือ 4 ได้บ่อยมาก (12%) พบรายงานภาวะเม็ดเลือดขาว leukocyte ลดลงระดับ 3 หรือ 4 ได้บ่อย (3%) (ดูหัวข้อ 12) พบผู้ป่วยน้อยกว่า 0.5% เคยมีอาการภาวะไขจากเม็ดเลือดขาว neutrophile ลดลงในการศึกษาทางคลินิกด้วย crizotinib การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์รวมถึงการหาอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวแต่ละชนิดโดยการนับเม็ดเลือดขาวแต่ละชนิดว่ามีกี่เปอร์เซ็นต์ (differential white blood cell counts) ควรทำการตรวจตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก โดยควรตรวจซ้ำให้บ่อยขึ้นเมื่อสังเกตพบว่ามีภาวะผิดปกติในระดับ 3 หรือ 4 หรือในกรณีที่เกิดมีไข้หรือมีการติดเชื้อ (ดูหัวข้อ 6)

### ไตทำงานบกพร่อง

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีไตทำงานบกพร่องรุนแรง แต่ไม่จำเป็นต้องชำระเลือดผ่านเยื่อช่องท้องหรือฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม ควรปรับขนาดยา crizotinib (ดูหัวข้อ 6 และ 4.2)

### ผลต่อการมองเห็น

ในการศึกษาทางคลินิกด้วย crizotinib ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวก (N=1722) พบรายงานการเกิดลานสายตาผิดปกติ (visual field defect) ระดับ 4 ร่วมกับการสูญเสียการมองเห็นในผู้ป่วย 4 ราย (0.2%) พบรายงานการเกิดขั้วประสาทตาฝ่อ (optic atrophy) และความผิดปกติของเส้นประสาทตา (optic nerve disorder) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดการสูญเสียการมองเห็น

ควรหยุดการรักษาด้วย crizotinib ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียการมองเห็นรุนแรงระยะเริ่มต้น (new onset visual loss) (การวัดระดับการมองเห็นที่ถูกต้องที่ดีที่สุด [best corrected visual acuity] น้อยกว่า 6/60 ในตาหนึ่งข้างหรือตาทั้งสองข้าง) (ดูหัวข้อ 6) ควรทำการประเมินทางจักษุวิทยาประกอบด้วยการวัดระดับการมองเห็นที่ถูกต้องที่ดีที่สุด การถ่ายภาพจอประสาทตา (retinal photographs) ลานสายตา (visual fields) การตรวจวัดความหนาของจอประสาทตาด้วยการถ่ายภาพรังสีระนาบ (optical coherence tomography) และการประเมินอื่นๆ ที่เหมาะสมสำหรับตรวจสอบการสูญเสียการมองเห็นรุนแรงระยะเริ่มต้น มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะอธิบายความเสี่ยงในการเริ่มให้ crizotinib ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียการมองเห็นรุนแรง การตัดสินใจเริ่มให้ crizotinib ควรพิจารณาจากประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

แนะนำให้มีการตรวจทางจักษุวิทยา หากยังมีความผิดปกติในการมองเห็นหรือมีอาการรุนแรงที่แย่ง (ดูหัวข้อ 12)

#### **ผลต่อความสามารถในการขับขี้นยาพหุและควบคุมเครื่องจักรกล**

ไม่มีการศึกษาถึงผลของ crizotinib ต่อความสามารถในการขับขี้นยาพหุและควบคุมเครื่องจักรกล อย่างไรก็ตาม ควรใช้ crizotinib ด้วยความระมัดระวังเมื่อมีการขับขี้นยาพหุหรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล ในผู้ป่วยที่เคยประสบปัญหาเกี่ยวกับความผิดปกติในการมองเห็น มีอาการมึนงง หรือรู้สึกอ่อนแรงเมื่อได้รับ crizotinib (ดูหัวข้อ 12)

#### **10. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ**

Crizotinib เป็นยับยั้งของเอนไซม์ CYP3A4/5 และยังเป็นสารที่มีฤทธิ์ปานกลางในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A การศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมจากตับของมนุษย์แสดงให้เห็นว่า crizotinib เป็นสารที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่ขึ้นกับระยะเวลา

#### **สารต่าง ๆ ที่อาจเพิ่มระดับความเข้มข้นของ crizotinib ในพลาสมา**

การใช้ crizotinib ร่วมกับสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A อย่างแรงอาจเพิ่มระดับความเข้มข้นของ crizotinib ในพลาสมา (ดูหัวข้อ 4.2) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกับสารที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A อย่างแรง ตัวอย่าง ได้แก่ atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, nelfinavir,

ritonavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin และ voriconazole ผลไม้จำพวกส้มเกลี้ยง (grapefruit) หรือน้ำ grapefruit ก็อาจทำให้ระดับความเข้มข้นของ crizotinib เพิ่มขึ้นเช่นกัน ซึ่งควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน

### สารต่าง ๆ ที่อาจลดระดับความเข้มข้นของ crizotinib ในพลาสมา

การใช้ crizotinib ร่วมกับสารเหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A อย่างแรงอาจลดระดับความเข้มข้นของ crizotinib ในพลาสมา (ดูหัวข้อ 4.2) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับสารที่เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A อย่างแรง ตัวอย่างได้แก่ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin และ St. John's wort ด้วย

### สารต่าง ๆ ที่อาจมีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาเปลี่ยนแปลงโดย crizotinib

ทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่า crizotinib มีฤทธิ์เป็นสารที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A (ดูหัวข้อ 4.2) การใช้ crizotinib ร่วมกับยาที่มีการเปลี่ยนแปลงผ่านทางเอนไซม์ CYP3A เป็นหลักนั้นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง ทั้งนี้โดยเฉพาะการใช้ crizotinib ร่วมกับยาที่เป็นซับสเตรตของเอนไซม์ CYP3A ที่มีดัชนีการรักษาแคบ ตัวอย่างได้แก่ alfentanil, cyclosporine, fentanyl, quinidine, sirolimus, และ tacrolimus

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา crizotinib ร่วมกับซับสเตรตของ CYP3A ที่มีดัชนีการรักษาแคบและสัมพันธ์กับหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะที่คุกคามชีวิต ได้แก่ dihydroergotamine, ergotamine, astemizole, cisapride, terfenadine และ pimozide

## 11. การใช้ยาในวัยเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

### ความสามารถในการสืบพันธุ์ (Fertility)

โดยการอิงตามการศึกษาความปลอดภัยที่ไม่ใช่ทางคลินิกในด้านความสามารถในการสืบพันธุ์ในเพศชาย และหญิงนั้น อาจอนุญาตให้ใช้ crizotinib ในการรักษาได้ (ดูหัวข้อ 4.3)

### การตั้งครรภ์ (Pregnancy)

Crizotinib อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ได้เมื่อใช้ในหญิงตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตาม crizotinib ไม่ทำให้การพัฒนาทางกายของตัวอ่อนในท้องหนูหรือกระต่ายที่ท้องมีความบกพร่องหรือก่อให้เกิดลูกพิการ (teratogenic) ทั้งนี้ในนักตัวอ่อนในท้องที่ลดลงถือเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในหนูและกระต่ายที่ได้รับยาในขนาด 200 และ 60 มก./กก./วัน ตามลำดับ (ประมาณเทียบเท่ากับระดับยาทางคลินิกในมนุษย์ ซึ่งอ้างอิงตามค่า AUC)



ยังคงไม่มีการศึกษาการใช้ crizotinib ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีการควบคุมตัวแปรที่ดีพอ หญิงที่อยู่ในวัยที่พร้อมจะมีบุตรควรได้รับการแนะนำให้หลีกเลี่ยงการตั้งครรภ์ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib หญิงที่อยู่ในวัยที่พร้อมจะมีบุตรที่ได้รับยานี้หรือคู่ของหญิงที่อยู่ในวัยที่พร้อมจะมีบุตรได้รับยานี้ ควรมีวิธีการคุมกำเนิดที่เพียงพอระหว่างที่รักษาด้วย crizotinib และควรที่จะต้องคุมกำเนิดต่อไปอีกอย่างน้อย 90 วันหลังจากที่ได้รับการรักษาสมบูรณ์แล้ว

ในกรณีที่มีการใช้ crizotinib ในระหว่างการตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยตั้งครรภ์ในขณะที่ได้รับยา crizotinib นั้น ควรได้รับแจ้งถึงความรุนแรงของอันตรายต่อทารกในครรภ์ ผู้ป่วยชายที่ได้รับยา crizotinib ควรได้รับแจ้งถึงความรุนแรงของอันตรายต่อทารกในครรภ์หากคู่เกิดตั้งครรภ์

### การให้นมบุตร (Lactation)

ยังคงไม่รู้ว่า crizotinib และเมตาบอไลต์ของตัวมันมีการขจัดออกผ่านทางน้ำนมคนหรือไม่ ด้วยเหตุที่ว่ายาหลายชนิดจะถูกขับออกผ่านทางน้ำนมของมนุษย์และเนื่องจากความเป็นไปได้ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในทารกที่ดื่มนมมารดาที่ได้รับ crizotinib ดังนั้นการตัดสินใจว่าจะหยุดให้นมลูกหรือจะหยุดการใช้ยาหรือไม่อย่างไรนั้นควรคำนึงถึงความสำคัญของยาต่อมารดาที่เป็นผู้ป่วยด้วย

## 12. อาการไม่พึงประสงค์

### สรุปข้อมูลความปลอดภัย

ข้อมูลที่อธิบายไว้ข้างล่างกล่าวถึงการได้รับ crizotinib ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวกจำนวน 1669 ราย ซึ่งเข้าร่วมในการศึกษาระยะที่ 3 แบบสุ่มที่ 1007 หรือ 1014 หรือในการศึกษาแบบแขนเดี่ยว ที่ 1001 หรือ 1005 และในผู้ป่วย 53 รายที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกซึ่งเข้าร่วมในการศึกษาแบบกลุ่มเดี่ยวที่ 1001 จากผู้ป่วยทั้งหมด 1722 ราย (ดูหัวข้อ 4.1) ผู้ป่วยเหล่านี้เริ่มได้รับยาที่ขนาด 250 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง อย่างต่อเนื่อง ในการศึกษาที่ 1014 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยอยู่ที่ 47 สัปดาห์สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ crizotinib (N=171) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการรักษาผู้ป่วยอยู่ที่ 23 สัปดาห์สำหรับผู้ป่วยที่ข้ามสลับมาจากกลุ่มที่ได้รับเคมีบำบัดเพื่อรับการรักษาด้วย crizotinib (N=109) ในการศึกษาที่ 1007 ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการรักษาสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib (N=172) อยู่ที่ 48 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกในการศึกษาที่ 1001 (N=154) และการศึกษาที่ 1005 (N=1063) ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการรักษาอยู่ที่ 57 และ 45 สัปดาห์ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวกในการศึกษาที่ 1001 (จำนวน=53 ราย) ระยะเวลามัธยฐานของการรักษาคือ 101 สัปดาห์

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงที่สุดในผู้ป่วย 1722 รายที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกคือ ความเป็นพิษต่อดัง ILD/ภาวะปอดอักเสบ และการทำให้ช่วง QT ยาวขึ้น (ดูหัวข้อ 9) ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 25) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กที่ผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกคือ ความผิดปกติของการมองเห็น คลื่นไส้ ท้องเสีย อาเจียน บวม น้ำ ท้องผูก transaminases เพิ่มขึ้น อ่อนเพลีย ความอยากอาหารลดลง อ่อนแรง วิงเวียน และโรคของระบบประสาท

ในผู้ป่วยจำนวน 1722 รายที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากทุกสาเหตุซึ่งสัมพันธ์กับการหยุดให้ยาหรือลดขนาดยาเกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 763 ราย (ร้อยละ 44) และ 259 ราย (ร้อยละ 15) ตามลำดับ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากทุกสาเหตุซึ่งสัมพันธ์กับการหยุดการรักษาอย่างถาวรเกิดขึ้นในผู้ป่วยจำนวน 302 ราย (ร้อยละ 18)

รายการปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของยาแสดงในตารางด้านล่างแบ่งตามระบบอวัยวะในร่างกาย (System Organ Class, SOC) และความถี่ซึ่งนิยามไว้ดังนี้ พบได้บ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10) พบได้บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึง น้อยกว่า 1/10) พบไม่บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1,000 ถึง น้อยกว่า 1/100) หรือพบได้น้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10,000 ถึง น้อยกว่า 1/1,000) ผลอันไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มความถี่แสดงไว้ตามลำดับความร้ายแรงหรือความสำคัญทางคลินิกที่ลดลง

ตารางที่ 7. ADR แยกตาม SOC และหมวดความถี่ CIOMS โดยเรียงตามลำดับความร้ายแรงทางการแพทย์หรือความสำคัญทางคลินิกจากมากไปหาน้อยในแต่ละหมวดความถี่และ SOC (ข้อมูลรวมของผู้ป่วย NSCLC ที่มี ROS1 เป็นบวกและผู้ป่วย NSCLC ที่มี ALK เป็นบวก; n=1772)\*

ระบบอวัยวะ	พบได้บ่อยมาก ≥1/10	พบได้บ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณจาก ข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติที่ระบบเลือดและน้ำเหลือง	ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ลดลง <sup>a</sup> ภาวะเม็ดเลือดขาว leucocyte ลดลง <sup>b</sup>			

ระบบ อวัยวะ	พบได้บ่อยมาก $\geq 1/10$	พบได้บ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณจาก ข้อมูลที่มีอยู่)
ความ ผิดปกติใน การเผา ผลาญและ ทาง โภชนาการ	ความอยากอาหาร ลดลง			
ความ ผิดปกติที่ ระบบ ประสาท	โรคของระบบ ประสาท <sup>c</sup> วิงเวียน <sup>d</sup> การรับรสเปลี่ยนไป			
ความ ผิดปกติที่ ตา	การมองเห็นผิดปกติ <sup>e</sup>			
ความ ผิดปกติที่ หัวใจ	หัวใจเต้นช้าลง <sup>f</sup>	หัวใจล้มเหลว <sup>g</sup> คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวนานขึ้น เป็นลมหมดสติ		
ความ ผิดปกติ ทางเดิน หายใจ ทรวงอก และผนังกั้น กลางช่อง อก		โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ <sup>h</sup>		
ความ ผิดปกติที่ ระบบ	อาเจียน ท้องเสีย คลื่นไส้	หลอดอาหารอักเสบ <sup>i</sup> อาหารไม่ย่อย		

ระบบ อวัยวะ	พบได้บ่อยมาก $\geq 1/10$	พบได้บ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณจาก ข้อมูลที่มีอยู่)
ทางเดิน อาหาร	ท้องผูก			
ความผิดปกติที่ตับ และ ทางเดิน น้ำดี	transaminases เพิ่มขึ้น	alkaline phosphatase ใน เลือดเพิ่มขึ้น	ตับล้มเหลว	
ความ ผิดปกติที่ ผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	ผื่นคัน			
ความ ผิดปกติที่ ไตและ ทางเดิน ปัสสาวะ		ถุงน้ำที่ไต* ค่าครีตินินในเลือดเพิ่มขึ้น <sup>†</sup>		
ความ ผิดปกติ ทั่วไปและ บริเวณ ตำแหน่ง การบริหาร ยา	บวมน้ำ <sup>m</sup> อ่อนแรง			
การสืบค้น		เทสโทสเตอโรนในเลือดลดลง <sup>n</sup>		creatinine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น**

- \* หมาวัดความถี่ของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์คำนวณจากข้อมูลของผู้ป่วยซึ่งเก็บจนถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2556 สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกและนำมาจากข้อมูลของผู้ป่วยซึ่งเก็บจนถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557 สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ROS1 เป็นบวก
- \*\* ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ถูกระบุหลังวางจำหน่าย creatine phosphokinase ไม่ใช้การทดสอบมาตรฐานในห้องปฏิบัติการในการศึกษาทางคลินิกของ crizotinib เหตุการณ์ซึ่งมีนัยทางการแพทย์เหมือนกันหรือสื่อถึงอาการเดียวกันถูกจัดเป็นกลุ่มและรายงานเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาเดียวกันในตารางข้างต้น โดยคำศัพท์บ่งบอกเหตุการณ์ที่ซับซ้อนที่จริงในการศึกษาต่างๆ จนถึงวันสุดท้ายที่เก็บข้อมูลซึ่งถูกนำมาประมวลเป็นปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยานั้นๆ อยู่ในวงเล็บดังที่แสดงไว้ด้านล่างนี้:
- ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ลดลง (ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ลดลงร่วมกับมีไข้ (febrile neutropenia) ภาวะเม็ดเลือดขาว neutrophil ลดลง (neutropenia) จำนวน neutrophil ลดลง)
  - ภาวะเม็ดเลือดขาว leucocyte ลดลง (leukopenia, จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง)
  - โรคของระบบประสาท (รู้สึกแสบร้อน ภาวะเสียความรู้สึกสัมผัส ความรู้สึกคล้ายมดไต่ ภาวะการเดินและการทรงตัวผิดปกติ ความรู้สึกไวเกินหรือน้อยเกิน ภาวะหย่อนรับรู้อ่อนเย็น ระบบกล้ามเนื้อผิดปกติ กล้ามเนื้อลีบ กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการปวดประสาท ประสาทอักเสบ ความเป็นพิษต่อระบบประสาท ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน ระบบประสาทสั่งการส่วนปลายทำงานผิดปกติ ระบบประสาทรับรู้และสั่งการส่วนปลายทำงานผิดปกติ ระบบประสาทรับรู้ส่วนปลายทำงานผิดปกติ เส้นประสาทใต้เข่าเป็นอัมพาต (peroneal nerve palsy) ปลายประสาทอักเสบหลายเส้น ประสาทสัมผัสผิดปกติ รู้สึกแสบร้อนผิว)
  - เวียนศีรษะ (ความผิดปกติของการทรงตัว เวียนศีรษะ เวียนศีรษะขณะเปลี่ยนท่า อาการหน้ามืดจะเป็นลม)
  - การมองเห็นที่ผิดปกติ (เห็นภาพซ้อน เห็นภาพไม่คมชัด อาการกลัวแสง มองเห็นเหมือนแสงฟ้าแลบ มองเห็นไม่ชัด การมองเห็นลดลง การรับรู้ความสว่างของภาพ การมองเห็นบกพร่อง น้ำวุ้นในลูกตาเสื่อม)
  - หัวใจเต้นช้า (หัวใจเต้นช้า อัตราการเต้นหัวใจลดลง หัวใจเต้นช้าเป็นจังหวะสม่ำเสมอ)
  - หัวใจล้มเหลว (หัวใจล้มเหลว หัวใจล้มเหลวแบบคั่งน้ำ ความสามารถของหัวใจในการบีบเลือดออกลดลง หัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว ปอดบวมน้ำ) การศึกษาทางคลินิกทั้งหมด (n=1722) มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib มีอาการหัวใจล้มเหลวระดับใดระดับหนึ่งจำนวน 19 ราย (1.1%) มีผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวระดับ 3 หรือ 4 จำนวน 8 ราย (0.5%) และมีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 3 ราย (0.2%)
  - โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ (กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ผนังถุงลมอักเสบ โรคเนื้อเยื่อในปอดอักเสบ ภาวะปอดอักเสบ)
  - หลอดอาหารอักเสบ (หลอดอาหารอักเสบ แผลเปื่อยในหลอดอาหาร)
  - transaminases เพิ่มขึ้น (alanine aminotransferase เพิ่มขึ้น aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้น gamma-glutamyltransferase เพิ่มขึ้น เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น การทำงานของตับผิดปกติ ผลการทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ transaminases เพิ่มขึ้น)

- k. ถุงน้ำที่ไต (มีสีที่ไต มีถุงน้ำที่ไต มีเลือดออกที่ถุงน้ำที่ไต (renal cyst hemorrhage) มีการติดเชื้อที่ถุงน้ำที่ไต (renal cyst infection))
- l. ค่าครีตินินในเลือดเพิ่มขึ้น (ค่าครีตินินในเลือดเพิ่มขึ้น การขจัดครีตินินที่ไตลดลง)
- m. บวมหน้า (หน้าบวมหน้า อาการบวมหน้าทั่วตัว อาการบวมเฉพาะจุด อาการบวมหน้าเฉพาะที่ อาการบวมหน้า อาการบวมหน้า ที่ปลายแขนปลายขา เบ้าตาบวมหน้า)
- n. ฮอริโมนเทสโทสเตอโรนในเลือดลดลง (เทสโทสเตอโรนในเลือดลดลง ภาวะการมีฮอริโมนเพศต่ำ ภาวะการมีฮอริโมนเพศต่ำทุติยภูมิ)

### รายละเอียดของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์บางชนิด

#### **ผลต่อการมองเห็น**

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกพบปัญหาด้านการมองเห็นที่ผิดปกติที่มีสาเหตุทั้งหมดมาจากการรักษา ซึ่งอาการที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ การมองเห็นที่เสื่อมลง มองเห็นเหมือนแสงฟ้าแลบ มองเห็นไม่ชัด และ น้ำวุ้นในลูกตาเสื่อม ในผู้ป่วยจำนวน 1084 ราย (ร้อยละ 63) จากผู้ป่วย 1722 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib และในผู้ป่วยจำนวน 1084 รายที่พบปัญหาด้านการมองเห็นที่ผิดปกติ มีผู้ป่วยร้อยละ 95 ของผู้ป่วยเหล่านี้เกิดอาการที่ไม่รุนแรง จึงควรมีการตรวจประเมินสายตาในกรณีที่น่าสงสัยยังคงมีความผิดปกติในการมองเห็นหรือมีความรุนแรงที่เลวร้ายขึ้น ผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 0.4) ต้องหยุดรับการรักษาชั่วคราว และผู้ป่วยจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 0.1) ต้องลดขนาดยาเนื่องจากการมองเห็นที่ผิดปกติ ไม่มีการหยุดการรักษาอย่างถาวรเนื่องจากการมองเห็นที่ผิดปกติในผู้ป่วยรายใดจากผู้ป่วยทั้งหมด 1722 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib

จากแบบสอบถามการประเมินอาการทางการมองเห็น (Visual Symptom Assessment Questionnaire [VSAQ-ALK]) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ในการศึกษาที่ 1007 และการศึกษาที่ 1014 มีอุบัติการณ์ของการมองเห็นที่ผิดปกติสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ความผิดปกติทางการมองเห็นมักเริ่มปรากฏขึ้นในสัปดาห์แรกของการรับยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับ crizotinib ในการรักษาที่ 1007 และการรักษาที่ 1014 (มากกว่าร้อยละ 50) รายงานว่ามีการมองเห็นที่ผิดปกติ ซึ่งเกิดขึ้นที่ความถี่ 4 ถึง 7 วันในแต่ละสัปดาห์ นานสูงสุด 1 นาที และมีผลกระทบเล็กน้อยหรือไม่มีผลกระทบเลย (คะแนน 0 ถึง 3 จากคะแนนสูงสุดที่ 10) ต่อกิจกรรมในชีวิตประจำวันตามที่ได้รับข้อมูลจากแบบสอบถาม VSAQ-ALK

#### **ผลต่อระบบทางเดินอาหาร**

คลื่นไส้ (ร้อยละ 57) ท้องเสีย (ร้อยละ 54) อาเจียน (ร้อยละ 51) และท้องผูก (ร้อยละ 43) เป็นกลุ่มอาการ

ในระบบทางเดินอาหารรวมทุกสาเหตุที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด เหตุการณ์ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเริ่มเกิดอาการคลื่นไส้และอาเจียนอยู่ที่ 3 วัน และความถี่ของเหตุการณ์เหล่านี้จะลดลงหลังจากให้การรักษาเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ การรักษาแบบประคับประคองควรประกอบด้วยการใช้ยาแก้อาการคลื่นไส้ ในการวิจัยทางคลินิก ยาแก้อาการคลื่นไส้ที่ใช้กันแพร่หลายที่สุดคือ ondansetron และ prochlorperazine ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการเริ่มเกิดอาการท้องเสียและท้องผูกอยู่ที่ 13 และ 17 วันตามลำดับ การรักษาแบบประคับประคองสำหรับอาการท้องเสียและท้องผูกควรประกอบด้วยการใช้ยาแก้ท้องเสียและยาระบายที่เป็นการรักษาแบบมาตรฐาน ตามลำดับ

### ผลต่อระบบประสาท

ผู้ป่วยจำนวน 435 ราย (ร้อยละ 25) จากผู้ป่วยจำนวน 1722 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib ประสบปัญหาจากโรคของระบบประสาทรวมทุกสาเหตุซึ่งนิยามไว้ในตารางที่ 7 และส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1 หรือ 2 นอกจากนี้ ยังมีรายงานอาการวิงเวียนและการรับรสที่ผิดไปบ่อยมาก และส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับ 1

### หัวใจเต้นช้า

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกพบว่าผู้ป่วยจำนวน 219 ราย (ร้อยละ 13) จากผู้ป่วยจำนวน 1722 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าที่รวมทุกสาเหตุ เหตุการณ์ส่วนใหญ่มีความรุนแรงต่ำ ผู้ป่วยจำนวน 259 ราย (ร้อยละ 16) จาก 1666 ราย ที่ได้รับการประเมินสัญญาณชีพหลังการวัดค่าเมื่อเริ่มต้นอย่างน้อย 1 ครั้ง มีอัตราชีพจรน้อยกว่า 50 ครั้งต่อนาที ทั้งนี้ ควรประเมินการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะหัวใจเต้นช้าที่ใช้ร่วมกันอย่างระมัดระวัง และควรมีการจัดการผู้ป่วยที่เกิดอาการเนื่องจากหัวใจเต้นช้าตามที่แนะนำไว้ในหัวข้อการปรับเปลี่ยนขนาดยา และคำเตือนและข้อควรระวัง (ดูหัวข้อ 6 และ 9)

### ถุงน้ำที่ไต (Renal Cyst)

ผู้ป่วยจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 3) จากผู้ป่วยจำนวน 1722 รายที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib เกิดถุงน้ำชนิดซับซ้อนที่ไต ไม่พบการรายงานผลการตรวจปัสสาวะผิดปกติหรือไตทำงานบกพร่องที่มีความสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้ แม้ว่าถุงน้ำเฉพาะที่มีการลุกลามไปยังบริเวณรอบไตในผู้ป่วยบางราย จึงควรพิจารณาให้มีการตรวจติดตามเป็นระยะๆ ด้วยการถ่ายภาพและการตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยที่เกิดถุงน้ำที่ไต

### ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับผลทางห้องปฏิบัติการ/การตรวจสอบ

#### ความผิดปกติทางค่าห้องปฏิบัติการด้านผลเลือด

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ

ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib พบการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของการลดลงของเม็ดเลือดขาว lymphocyte และ neutrophil เป็นระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยจำนวน 64 ราย (ร้อยละ 4) และ 226 ราย (ร้อยละ 13) ตามลำดับ การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ซึ่งได้แก่ การหาอัตราส่วนของเม็ดเลือดขาวแต่ละชนิดโดยการนับเม็ดเลือดขาวแต่ละชนิดว่ามีเปอร์เซ็นต์ (differential white blood cell counts) นั้น ควรทำการตรวจตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก โดยควรตรวจซ้ำให้บ่อยขึ้นเมื่อสังเกตพบว่ามีค่าผิดปกติในระดับ 3 หรือ 4 หรือในกรณีที่เกิดมีไข้หรือมีการติดเชื้อ ในผู้ป่วยที่ค่าผลทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับระบบเลือดที่ผิดปกติให้ดูในส่วนการปรับเปลี่ยนขนาดยา (ดูหัวข้อ 6)

#### *ความผิดปกติทางค่าห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับตับ*

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกหรือ ROS1 เป็นบวกที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib พบการเปลี่ยนแปลงของค่า ALT, AST และ alkaline phosphatase เป็นความรุนแรงระดับ 3 หรือ 4 ในผู้ป่วยจำนวน 187 ราย (ร้อยละ 11) 95 ราย (ร้อยละ 6) และ 33 ราย (ร้อยละ 2) ตามลำดับ ควรมีการติดตามความเป็นพิษต่อดับและดูผู้ป่วยตามที่แนะนำไว้ในหัวข้อค่าเตือนและข้อควรระวัง (ดูหัวข้อ 9)

#### *ความผิดปกติทางค่าห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องไต*

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งปอดที่ไม่ใช่เซลล์ขนาดเล็กระยะลุกลามที่มีผลการตรวจ ALK เป็นบวกที่ได้รับการรักษาด้วย crizotinib พบว่ามีการลดลงของค่ามัธยฐานของอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (estimated glomerular filtration rate; eGFR) จากค่ามัธยฐานตั้งต้น 96.42 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (n=1681) เป็น 80.23 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. เมื่อทำการรักษาไปได้ 2 สัปดาห์ (n=1499) ค่ามัธยฐานของ eGFR ก่อนข้างคงที่ตั้งแต่ทำการรักษาไปได้ 12 สัปดาห์ (78.06 มล./นาที่/1.73 ตร.ม., n=1338) ถึง 104 สัปดาห์ (75.45 มล./นาที่/1.73 ตร.ม., n=315) และเพิ่มขึ้นเป็น 83.02 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. หลังผ่านไป 28 วันนับจากการรักษาด้วย crizotinib ครั้งสุดท้าย (n=123)

พบการเปลี่ยนไปเป็น eGFR ระดับ 4 (15 ถึงน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) หรือ eGFR ระดับ 5 (น้อยกว่า 15 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.) ในผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 3 และ น้อยกว่าร้อยละ 1 ตามลำดับ

### **13. การได้รับยาเกินขนาดและวิธีการรักษา**

การรักษากรณีที่ได้รับ crizotinib เกินขนาดควรใช้วิธีการรักษาแบบประคับประคองทั่วไป ทั้งนี้ไม่มียาต้านพิษสำหรับ crizotinib

### **14. สถานะการเก็บรักษา**



เก็บที่อุณหภูมิห้องที่ควบคุมอุณหภูมิ 15 ถึง 30 องศาเซลเซียส

### **15. รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีจำหน่าย**

ขวดพลาสติก (HDPE) ละ 60 แคปซูล หรือ แผงบลิสเตอร์ (PVC/foil) ละ 10 แคปซูล บรรจุในกล่อง กระดาษละ 1, 3 หรือ 6 แผง

### **16. ชื่อและที่อยู่ของผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร**

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

### **17. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

3 สิงหาคม 2565

### **คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)**

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น