บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Certolizumab pegol สำหรับรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง

(Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis)

ผู้เขียนบทความ

ภญ.ศตพร สามชัยวัฒนา และ อ.ภญ.สิรนันท์ กลั่นบุศย์*

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก

*ติดต่อผู้เขียน: siranan@g.swu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1008-1-000-001-07-2562

จำนวนหน่วยกิต 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 19 สิงหาคม 2562

วันที่หมดอายุ 18 สิงหาคม 2563

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับโรคสะเก็ดเงินและการรักษา
2. เพื่อสามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา Certolizumab pegol
3. เพื่อทราบประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Certolizumab pegol

บทคัดย่อ

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรังและมีความเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทางเลือกหนึ่งของการรักษาคือ การใช้ยาที่เป็นชีววัตถุ (biologic agents) ซึ่งปัจจุบันมียาชีววัตถุหลายตัวที่ใช้การรักษาโรคสะเก็ดเงิน ซึ่ง Certolizumab pegol (CZP) เป็นยาชีววัตถุ ในกลุ่ม anti-TNF-α monoclonal antibody ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังในระดับปานกลางจนถึงรุนแรง (moderate to severe chronic plaque psoriasis) ในปี ค.ศ.2018 การที่ CZP มีโครงสร้างที่แตกต่างจากยาชนิดอื่นในกลุ่ม anti-TNF-α monoclonal antibody ทำให้ยามีคุณสมบัติดีขึ้นคือ ไม่กระตุ้นให้เกิด antibody-dependent cellular cytotoxicity และ complement activation รวมถึงไม่เกิดการ apoptosis ของ T-cell หรือ macrophages นอกจากนี้ CZP มีคุณสมบัติผ่านรกได้เพียงเล็กน้อย และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานถึง 14 วัน การบริหารยาทำโดยการให้ยาห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ การศึกษาด้านประสิทธิภาพทางคลินิก พบว่าการให้ยา CZP ขนาด 200 มิลลิกรัม (mg) และ 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอก และไม่ด้อยไปกว่าการใช้ Etanercept ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังในระดับปานกลางจนถึงรุนแรง สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของ CZP คือ ช่องจมูกและคอหอยอักเสบ (nasopharyngitis) และการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน (Upper respiratory tract infection, URI) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและควรเฝ้าระวังในการใช้ยา คือ การติดเชื้อที่รุนแรงแทรกซ้อน โดยเฉพาะการติดเชื้อวัณโรค

คำสำคัญ Certolizumab pegol, Anti-TNF agents, โรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรัง

บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังที่พบได้ประมาณ 2-3% ของประชากรและพบได้ในทุกช่วงอายุ ทั้งนี้เชื่อว่ากลไกการเกิดโรคเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โรคนี้มีอาการแสดงออกทางผื่นผิวหนังและระบบอื่นของผิวหนัง เช่น หนังศีรษะ และเล็บ ผื่นของโรคสะเก็ดเงินสามารถจำแนกได้หลายชนิด โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ ชนิดที่เรียกว่า “plaque” เป็นลักษณะเป็นผื่นแดงหนา ขอบเขตชัดเจน และมีขุยหนาสีขาวหรือสีเงิน อันเป็นที่มาของชื่อโรค (โรคสะเก็ดเงิน หรือ psoriasis vulgaris) ผื่นมักพบได้บ่อยบริเวณหนังศีรษะ ลำตัว แขนขา ข้อศอก หัวเข่า หรือบริเวณที่มีการเสียดสีมาก เช่น ก้นกบ หลังส่วนล่าง เป็นต้น ผื่นของโรคสะเก็ดเงินเป็นผื่นที่รักษาได้ยาก มีการดำเนินของโรคที่เรื้อรังและทำให้เกิดการเจ็บปวดหรือการคันอย่างรุนแรง ตลอดจนส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้[1]

การรักษาโรคสะเก็ดเงินจะอาศัยการพิจารณาจากหลายปัจจัย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ความรุนแรงของโรค ชนิดของผื่น ตำแหน่งของผื่น ประวัติการรักษาที่เคยได้รับ ปัจจัยเศรษฐานะ เป็นต้น สำหรับความรุนแรงของโรคจะพิจารณาตำแหน่งที่เป็นโรคร่วมด้วยจากเกณฑ์ The Psoriasis area and severity index (PASI) ซึ่งทำการประเมินโดยแพทย์ มีผลรวมคะแนนตั้งแต่ 0 (ไม่มีโรค) จนถึง 72 (รุนแรงมากที่สุด) การประเมินครอบคลุมลักษณะของผื่น psoriatic plaque ทั้ง 3 ลักษณะ (ความแดง ความหนา และการตกสะเก็ดมีขุยของผื่น) โดยให้คะแนนความรุนแรงตั้งแต่ 0-4 คะแนนและเกณฑ์ของ PASI ยังครอบคลุมบริเวณที่เป็นผื่นตามตำแหน่งต่างๆของร่างกาย ได้แก่ ศีรษะ ลำตัว แขนและขา สำหรับพื้นที่ของผื่นแต่ละบริเวณจะคิดเป็นพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area, BSA) แล้วนำมาคำนวณค่า PASI score ทั้งนี้ค่าคะแนนที่คำนวณได้ยังช่วยบ่งชี้ประสิทธิภาพในการรักษาด้วย โดยค่า PASI ที่ลดลงจะแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา ถ้าค่า PASI ลดลง 75% จาก baseline แสดงว่ายามีประสิทธิภาพในการรักษา ดังนั้นจึงมีการประเมิน PASI score ทั้งก่อน ระหว่างและหลังการรักษา[1,2]

แบบประเมินอื่นๆ ที่นิยมใช้ประเมินความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ Physician Global Assessment (PGA) โดยมีระดับการประเมินตั้งแต่ clear จนถึง severe[1,3] ตลอดจนอาจมีการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินด้วยแบบประเมิน Dermatology Life Quality Index (DLQI) ร่วมกับ PASI score เพื่อประเมินความรุนแรงของโรคได้ครอบคลุมมากขึ้น โดยเป็นแบบประเมินจำนวน 10 ข้อ มีคะแนนประเมินตั้งแต่ 0-30 ซึ่งคะแนนที่สูงแสดงว่าโรคส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตได้มาก[1,4]

การแบ่งความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน

ความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน แบ่งเป็นระดับต่างๆ ดังนี้

- Mild psoriasis หมายถึง สะเก็ดเงินความรุนแรงน้อย โดยดูจากพื้นที่รอยโรค ≤10% body surface area (BSA), PASI≤10, DLQI ≤10
- Moderate to severe psoriasis หมายถึง สะเก็ดเงินความรุนแรงปานกลางถึงมากโดยดูจากพื้นที่รอยโรค >10% BSA, PASI >10, DLQI >10 ทั้งนี้ผื่นสะเก็ดเงินที่ใบหน้า มือและเท้า รวมทั้งอวัยวะเพศ แม้พื้นที่ของรอยโรคจะน้อยกว่า 10% แต่หากส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจะจัดอยู่ในกลุ่ม moderate to severe psoriasis

แนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

เนื่องจากยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่ชัดเจน การรักษาจึงเป็นการผสมผสานวิธีการที่หลากหลาย (combination therapy) โดยคำนึงถึงข้อดีข้อเสียและประสิทธิภาพของแต่ละวิธี แล้วเลือกใช้รูปแบบการรักษาแล้วในแต่กรณีของโรคสะเก็ดเงินรวมถึงจะมีการหมุนเวียนวิธีการรักษา (rotational therapy) เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแต่ละประเภทเป็นเวลานาน[5,6] เป็นต้น ในที่นี้จะกล่าวถึงประเภทการรักษาโดยย่อดังนี้

1. การรักษาด้วยยาทาเฉพาะที่ (topical therapy)
    - Topical corticosteroid โดยยาทาความแรงระดับปานกลางให้ประสิทธิภาพการรักษาดีที่สุดส่วนยาทาที่มีฤทธิ์แรงจะมีประสิทธิภาพดีในช่วง 2 สัปดาห์แรกของการรักษา
    - ยาทากลุ่มน้ำมันดิน (Coal tar) สามารถใช้แบบ monotherapy หรือใช้ร่วมกับยาทา corticosteroid หรือการฉายรังสี Ultraviolet Light B (UVB)
    - กลุ่มอนุพันธ์วิตามินดี 3 (vitamin D3 derivatives)เช่น calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol

เป็นต้น สามารถใช้ร่วมกับยาทา corticosteroid หรือร่วมกับการฉายรังสี UVB หรือ Photochemotherapy (PUVA) ทั้งนี้ calcipotriol ควรเลี่ยงการทาในเวลาเดียวกันกับ corticosteroid

- ยากลุ่ม calcineurin inhibitors ได้แก่ tacrolimus, pimecrolimus ให้ผลการรักษาดีเฉพาะรอยโรคบริเวณใบหน้าและซอกพับต่างๆ แต่ผลการตอบสนองไม่ดีนักในโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา (plaque type)[5]

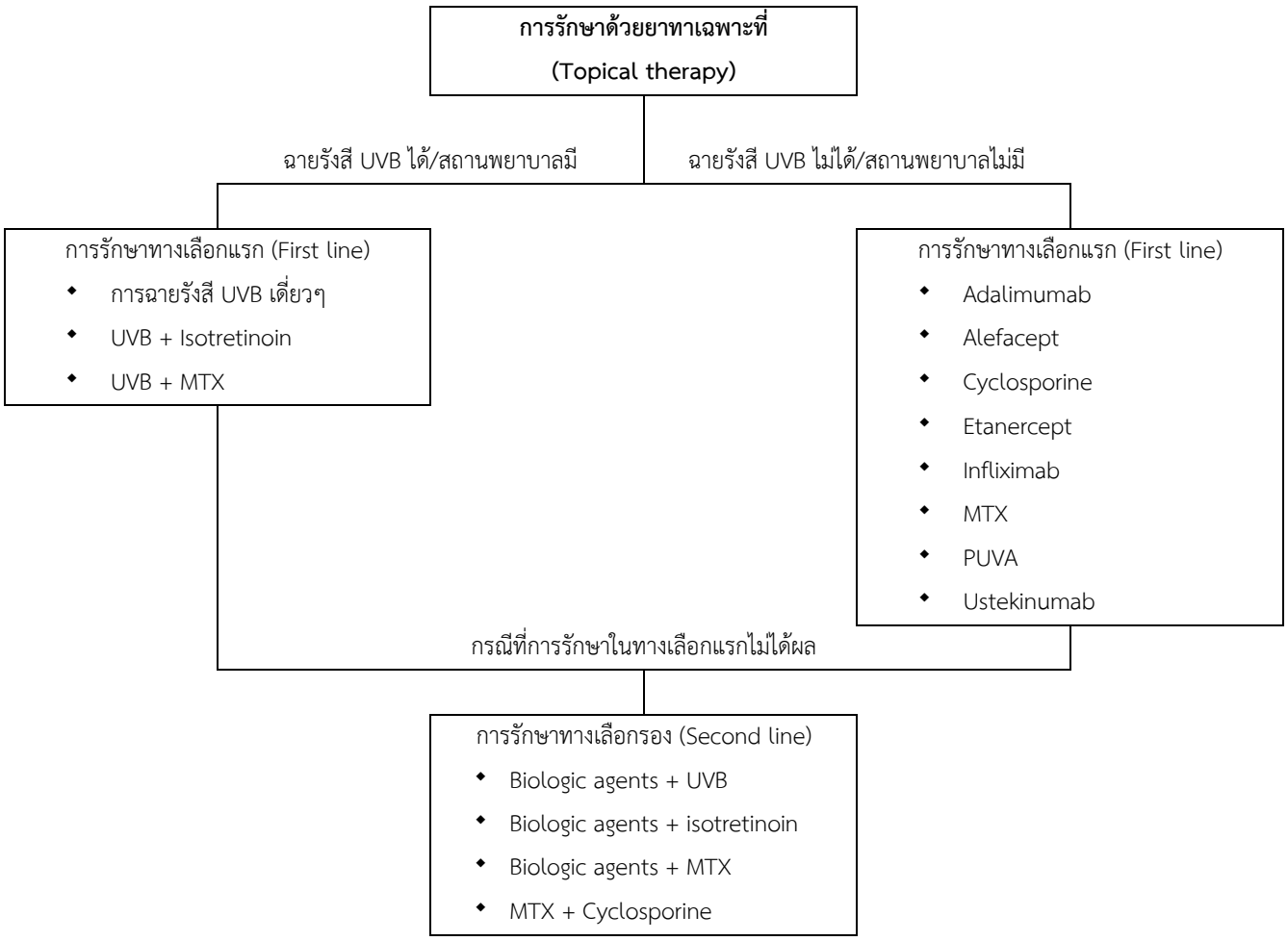
2. การรักษาที่มีผลทั่วร่างกาย (systemic therapy)
   - ยา Methotrexate (MTX) แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่รุนแรงปานกลางและมาก ยามีทั้งรูปแบบยารับประทาน ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อและยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
   - ยา Retinoid รูปแบบรับประทานซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรกในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดตุ่มหนอง (Pustular psoriasis) หรือใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่นสำหรับโรคสะเก็ดเงินที่รุนแรงปานกลางและมาก
   - ยา Cyclosporine จะใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองการรักษาด้วย MTX และไม่ควรใช้ยานี้นานเกิน 2 ปี ทั้งนี้ยา MTX และcyclosporine เป็นยาที่มีผลข้างเคียงมาก โดยทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตับและไตได้[5]
3. การรักษาด้วยรังสีอัลตราไวโอเลต (Phototherapy)
   เนื่องจากแสงอัลตราไวโอเลตส่งผลลดจำนวนของ T-cell โดยเฉพาะที่ชั้นหนังกำพร้า โดยแบ่งเป็น
   - Ultraviolet B light (UVB) เป็นวิธีที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพการรักษา
   - Psoralen and ultraviolet A light (PUVA) เป็นการใช้สาร Psoralen ร่วมกับการฉายรังสี UVA เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ให้ผลดีกับผื่นสะเก็ดเงินที่หนาและมีขนาดใหญ่
   - Targeted UVB Therapy เป็นเลเซอร์ที่ใช้รักษาสะเก็ดเงินเฉพาะส่วน หรือบริเวณที่แสงจากตู้ฉายเข้าไม่ถึง[5]
4. การรักษาด้วย biologic agents
   ในกรณีที่ให้การรักษาด้วย systemic therapy แล้วให้ผลตอบสนองยังไม่เพียงพอ หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จาก systemic therapy หรือผู้ป่วยมีโรคร่วมที่ให้ systemic therapy ไม่ได้ การให้ biologic agents ต้องมีการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อน โดย biologic agents ที่ US FDA รับรองให้ใช้สำหรับรักษาสะเก็ดเงินได้แก่ Alefacept, Infliximab, Etanercept (ETN), Adalimumab, Golimumab และ Ustekinumab[6] สำหรับในประเทศไทย พบว่า จะมีการใช้ยากลุ่มต้านการทำงานของ Tumor Necrosis Factor-**α** ในกรณีที่เป็นโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางหรือมาก และรักษาด้วยยากลุ่มอื่นไม่ได้ผล (Refractory moderate to severe psoriasis) ยาในกลุ่มนี้มีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนว่าให้ผลการรักษาสะเก็ดเงินที่ค่อนข้างดี

แนวทางการรักษาในประเทศปี พ.ศ.2553[5] แนะนำการรักษาโรคสะเก็ดเงินในระยะต่าง ๆ ตามความรุนแรงของโรค ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ภาพรวมแนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงินในประเทศไทย ปี พ.ศ.2553

ระยะ Mild psoriasis
● ยาทาเฉพาะที่ (topical therapy) ได้แก่ ยาทากลุ่ม corticosteroid, Coal-tar, vitamin D3 derivatives และ calcineurin inhibitors
● การรักษาด้วย targeted phototherapy
ระยะ Moderate to severe psoriasis
● การให้ combination therapy แนะนำการเริ่มต้นด้วย ◆ การให้ UVB/PUVA ร่วมกับ topical drugs หรือ ◆ การให้ systemic drugs ร่วมกับ topical drugs หากยังไม่ตอบสนองเท่าที่ควร ◆ การให้ UVB/PUVA ร่วมกับ systemic drugs หากยังไม่ตอบสนอง แนะนำการรักษาด้วย ◆ การให้ biologic agents เดี่ยวๆหรือร่วมกับ UVB/PUVA หรือ systemic drugs

สำหรับแนวทางการรักษาของโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรัง (chronic plaque psoriasis) ของหน่วยงาน American Academy of Dermatology ปี ค.ศ. 2011 สำหรับผู้ป่วยเพศชายและผู้ป่วยหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ที่มีพื้นที่ผิว BSA >5%[6] การรักษาเริ่มต้นด้วยยาทาเฉพาะที่ หากไม่ตอบสนองเท่าที่ควรแนะนำพิจารณาการรักษาด้วยการฉายรังสี UVB แนวทางการรักษาดังแสดงในรูปที่ 1



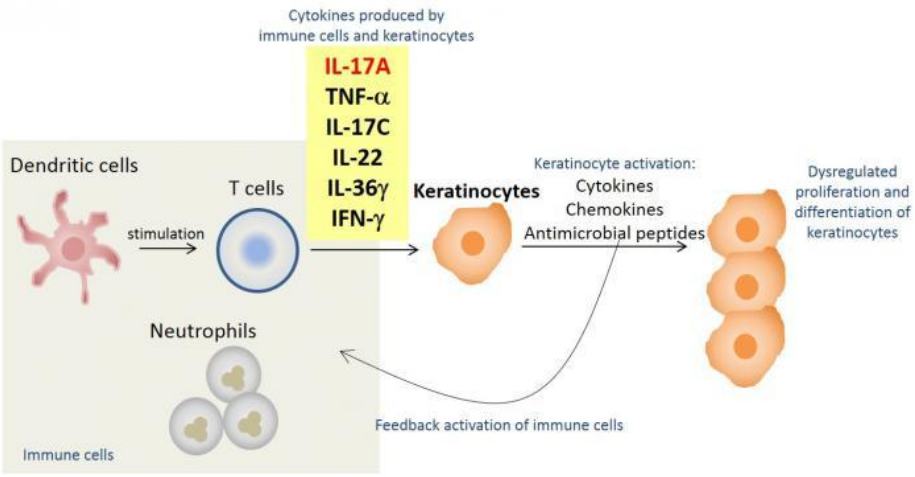
รูปที่ 1 แนวทางการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรัง ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6[6]

คำอธิบายรูป: UVB หมายถึง Ultraviolet B light, PUVA หมายถึง Psoralen and ultraviolet A light, NB-UVB หมายถึง Ultraviolet B light ที่มีช่วงความยาวคลื่นสั้น (Narrow band UVB) และ MTX หมายถึง methotrexate

สำหรับการรักษาโดยใช้ยาร่วมกัน(combination therapy) พบว่าการให้ MTX ร่วมกับ biologic agents มีการศึกษาว่าช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาสะเก็ดเงินชนิด psoriatic arthritis และอาจช่วยลดผลไม่พึงประสงค์จากการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากยากลุ่ม monoclonal antibody TNF-**α** inhibitors อย่างไรก็ตามสำหรับยา efalizumab และ etanercept พบว่าไม่ได้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา แต่จะเพิ่มความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์จากยาส่วนคำแนะนำการใช้ MTX และ cyclosporine ร่วมกันเป็นเวลาสั้นๆ จะช่วยลดขนาดยาสะสมของยาทั้งสองตัวและลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ ส่วนการให้ biologic agents ร่วมกับการให้ UVB พบว่าสามารถให้ร่วมกันได้[6]

พยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงิน

การเกิดโรคสะเก็ดเงินเชื่อว่าเกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายที่บกพร่องทำให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังที่เร็วผิดปกติ ในปัจจุบันเชื่อว่า T-cell เป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญต่อกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน โดยพบว่า ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินจะมีการเพิ่มขึ้นของ T-cell และ T-cell receptor (TCR) ในผิวหนัง นอกจากนี้ยังพบระดับ soluble IL-2 receptor ซึ่งเป็น T cell-activated molecule เพิ่มขึ้นในซีรั่มของผู้ป่วยด้วย[7,8] กลไกการเกิดโรคเริ่มจาก antigen ไปกระตุ้น antigen presenting cell ให้เติบโตและนำเสนอ antigen ต่อ T-cell แล้วเกิดการรับรู้ระหว่าง antigen และ T-cell ผ่านสัญญาณของ antigen presenting cell ที่แสดง MHC-I หรือ MCH-II นำเสนอ antigen ต่อ T-cell receptor ที่บริเวณผิวเซลล์เป็น signal ที่1

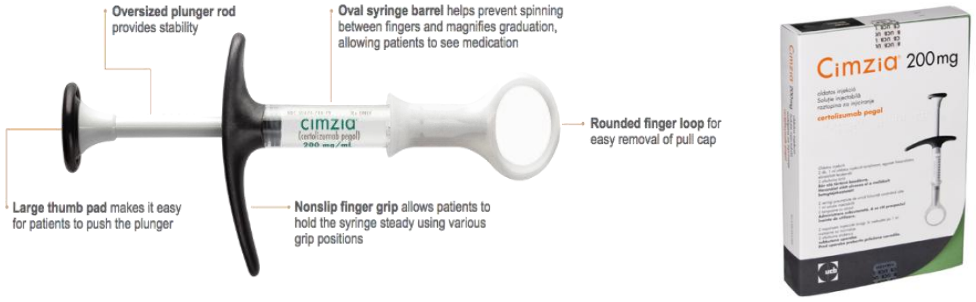


รูปที่ 2 กลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 7[7]

และผ่านสัญญาณของตัวกระตุ้นร่วม (co-stimulatory accessory molecules) เช่น CD28/CTLA4 บน T-cell เป็น signal ที่ 2 เมื่อเกิดการรับรู้ร่วมกันจากทั้ง 2 signal แล้ว จึงจะเกิดสัญญาณกระตุ้น T-cell อย่างสมบูรณ์ หลังจากนั้น T-cell receptor จะส่งสัญญาณผ่านเข้าไปในนิวเคลียสของ T-cell กระตุ้นให้เกิด DNA transcription ทำให้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของ T-cell ตามมา การเพิ่มขึ้นนี้จะพบมากใน T-cell type1 (Th1 และ Tc1) ซึ่งเป็นเซลล์ที่พบในชั้นผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน หลังจากนั้น Th1 cell ที่ถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวนขึ้นนี้จะไปกระตุ้นเซลล์ keratinocyte ต่ออีกทีหนึ่ง โดยอาศัยการหลั่ง cytokine ได้แก่ Interleukin-2 (IL-2), IL-12, IL-20, Interferon gamma (IFN-γ) และ TNF-α ส่งผลให้เซลล์ keratinocyte มีการเพิ่มจำนวน (keratinocyte proliferation and activation) และหากมีการเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติจะทำให้เกิดโรคสะเก็ดเงินขึ้นตามมา[7,8] (แสดงในรูปที่ 2) เนื่องจาก TNF-α เป็นสารที่อยู่ในลำดับต้นของ cytokine cascade ในกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยเป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง cytokine อื่นๆ และเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ T-cell ดังนั้นยาในกลุ่ม biologic agents ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF-α จึงมีบทบาทในการนำมาใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน ผลในการยับยั้ง TNF-α ทำให้ไม่เกิดการเพิ่มจำนวนของ T-cell และผลในการยับยั้งการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ keratinocyte ตามมาซึ่งยา Certolizumab pegol (CZP) ที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ จัดอยู่ในยากลุ่มนี้ด้วย

ข้อมูลของยา Certolizumab pegol

CZP เป็นยาในกลุ่ม TNF-α inhibitors เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังในระดับความรุนแรงปานกลางจนถึงรุนแรง (moderate to severe chronic plaque psoriasis) เมื่อวันที่ 27 พฤษภาคม ค.ศ. 2018 โดยก่อนหน้านี้ในช่วงปี ค.ศ.2008-2009 ยา CZP ได้รับการรับรองจาก US FDA สำหรับข้อบ่งใช้ในการรักษา Crohn's disease และโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยจัดจำหน่ายภายใต้เครื่องหมายการค้าชื่อว่า Cimzia® ซึ่งมีอยู่ 2 รูปแบบได้แก่ lyophilized powder ขนาด 200 mg บรรจุใน vial และsolutions ที่บรรจุอยู่ใน pre-filled syringe ขนาด 200 mg วิธีการบริหารยาจะให้โดยการฉีดยาเข้าสู่ชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection, SQ)[9] ซึ่งปัจจุบันยานี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย (แสดงในรูปที่ 3)

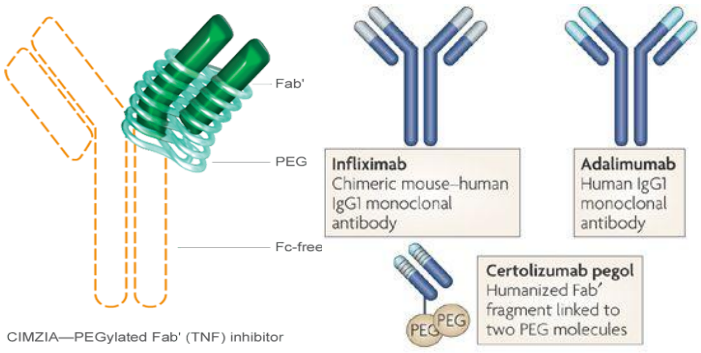


รูปที่ 3 ผลิตภัณฑ์ Cimzia® รูปแบบ pre-filled syringe 200 mg คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 9[9]

โครงสร้างของ Certolizumab pegol

CZP จัดเป็น anti-TNF-α monoclonal antibody ชนิด PEGylated Fab' โดย parent antibody ของ CZP ได้คัดเลือกจาก antibody ของมนุษย์ที่เป็น TNF-α binding และมีการเติมส่วน complementary region ที่ได้จาก antibody ของหนู (murine antibody) เข้าไปกับ human Fab' IG antibody เพื่อคงความสามารถในการจับกับ TNF-α จากนั้นมีการเติม 40kDa Polyethylene glycol (PEG) เข้าไปพันรอบ Fab' ในบริเวณที่จำเพาะ เรียกว่าเป็น PEGylated Fab'[10-12]

โครงสร้างของยา CZP มีความแตกต่างจากยาอื่นในกลุ่ม anti-TNF-α monoclonal antibody ที่ได้รับการแนะนำโดย American Academy of Dermatology สำหรับการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ infliximab และ adalimumab คือ ส่วน IgG ของ CZP จะไม่มีส่วนของ fragment crystallizable region (Fc-region) หรือเรียกว่าเป็น Fc-free และในโครงสร้างมี Antigen binding fragments (Fab-region) เพียงด้านเดียว (แสดงในรูปที่ 4)



รูปที่ 4 โครงสร้างของ CZP คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 9[9]

การไม่มีส่วนประกอบ Fc-region ส่งผลให้ CZP มีคุณสมบัติที่ดีกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน โดยไม่กระตุ้นให้เกิด Fc mediated effect ได้แก่ การเกิด antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity และการเกิด complement-dependent cytotoxicity (ข้อมูลจาก in-vitro พบว่า infliximab และ adalimumab เกิดผลดังกล่าว) รวมถึงไม่เกิดการ apoptosis ของ T-cells และ macrophages[10] ตลอดจนพบว่ายาผ่านทางรกได้น้อย เนื่องมาจากไม่มีส่วน Fc-region นี้ด้วย[10] นอกจากนี้การที่โครงสร้างของ CZP มี polyethylene glycol พันรอบ Fab-region ส่งผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานเท่ากับ 14 วัน ทำให้ระยะเวลาในการให้ยา CZP จะให้ห่างไปอย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์[12]

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การออกฤทธิ์ของยามีกลไก คือ ส่วน Fab-region ของ CZP จะไปจับกับส่วน soluble และ membrane ของ TNF-α (soluble and membrane-bound TNF-α) แล้วเกิดการยับยั้ง TNF-α ขึ้นอย่างจำเพาะเจาะจงและมีฤทธิ์ในการสะเทิน TNF-α ส่งผลยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณต่างๆ ที่ทำให้เกิดความผิดปกติในการแบ่งเซลล์ keratinocyte ตามพยาธิสภาพของโรคสะเก็ดเงิน[10] สำหรับการศึกษาทางคลินิกของ CZP ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรง การศึกษาด้านประสิทธิภาพจะเน้นการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของพื้นที่ผิวของรอยโรคและความรุนแรงของโรคให้ได้มากกว่าหรือเท่ากับ75% เรียกว่า PASI 75 โดยการศึกษาส่วนใหญ่จะให้ยา CZP ทุก 2 สัปดาห์[10-12]

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

ด้านการดูดซึมของยา (absorption) พบว่า CZP มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ประมาณ 80% เมื่อให้ทางการฉีด subcutaneous injections (SQ) และเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด (T_{max}) เท่ากับ 54-171 ชั่วโมง ขนาดยาที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่สูงขึ้นแบบเป็นเส้นตรง ปริมาตรการกระจายของยาที่ steady state (steady state volume of distribution, Vss) เท่ากับ 6-8 ลิตร ด้านกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา (metabolism) ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาในมนุษย์ แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเมื่อหลุดออกจาก Fab' fragment ส่วนของ PEG moiety จะขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะโดยไม่ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม และการขจัดยาออกจากร่างกาย (elimination) พบว่าการเติม Polyethylene glycol (PEG) เข้าไปพันรอบ Fab ทำให้ชะลอกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย ลดการขจัดยาออกทางไตและลดกระบวนการสลายโปรตีน (proteolysis) ทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตนาน (half-life) ประมาณ 14 วันการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก[13]

การศึกษาทางคลินิกของ CZP ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรัง

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของ CZP ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรงจะเน้นการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของพื้นที่ผิวของโรคและความรุนแรงของโรคให้ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 75% หรือเรียกว่ามี PASI-75 ซึ่งจะถือว่าการรักษามีประสิทธิภาพ และมักเป็นผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิภาพของการรักษา โดยการศึกษาส่วนใหญ่จะทำการศึกษาผลของ CZP ขนาด 200 mg หรือ 400 mg ให้ยาทุก 2 สัปดาห์ และติดตามผลลัพธ์ในระยะเวลา 12 หรือ 16 สัปดาห์ และบางการศึกษาอาจมีการติดตามผลการรักษาต่อเนื่องที่ 48 สัปดาห์ โดยการศึกษาทางคลินิกที่เกี่ยวข้องมีดังนี้

1. การศึกษาของ Reich K และคณะ [14]

เป็นการศึกษาทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (phase II randomized, placebo-controlled trial) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา CZP กับยาหลอกในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและเป็นโรคสะเก็ดเงินในระดับปานกลางจนถึงรุนแรง (BSA ≥ 10%, PASI ≥12) การศึกษาแบ่งออกเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกจะเรียกว่า first treatment คือ ให้การรักษาผู้ป่วยเป็นเวลา 12 สัปดาห์และติดตามผู้ป่วยอีกเป็นเวลา 12-24 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งหมด176 ราย แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (ยาหลอก จำนวน 59 ราย, CZP ขนาด 200 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 59 ราย และ CZP ขนาด 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 58 ราย) ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary endpoint) คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่า PASI มากกว่าหรือเท่ากับ 75% เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (PASI-75) และการประเมินด้วย PGA อยู่ระดับไม่มีและเกือบไม่มีรอยโรค (clear และ almost clear) ในสัปดาห์ที่ 12

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ CZP 200 mg (59 ราย) มีอายุเฉลี่ย 43.3 ± 10.1 ปีและ CZP 400 mg (58 ราย) มีอายุเฉลี่ย 43.6 ± 12.4 ปีและยาหลอก (59 ราย) มีอายุเฉลี่ย 43.3 ± 12.8 ปี ค่า PASI ก่อนเริ่มยาของผู้ป่วยกลุ่ม CZP 200 mg เฉลี่ยเท่ากับ 21.4 ± 8.2 กลุ่ม CZP 400 mg เฉลี่ยเท่ากับ 21.0 ± 8.1 และกลุ่มยาหลอก เฉลี่ยเท่ากับ 22.6 ± 8.8 และไม่มีผู้ป่วยรายใดมีค่า PGA อยู่ระดับ clear และ almost clear แต่ทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนการกระจายความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับปานกลาง 15% ระดับปานกลางถึงรุนแรง 51% และระดับรุนแรง 34%

ผลการศึกษาในช่วง first-treatment study ประเมินที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 พบได้ 75% ในผู้ป่วยที่ได้ CZP 200 mg และพบได้ 83% ในผู้ป่วยที่ได้รับ CZP ขนาด 400 mg ตามลำดับ และผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 ขนาดมีสัดส่วนของ PASI-75 และสัดส่วนของค่า PGA อยู่ระดับ clear และ almost clear มากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสัดส่วนของ PASI-75 เป็นดังนี้ CZP 200 mg (44/59 ราย คิดเป็น 74.6%) และ CZP 400 mg (48/58 ราย คิดเป็น 82.8%) และยาหลอก (4/59 ราย คิดเป็น 6.8%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) และสัดส่วนของ PGA ที่อยู่ระดับ clear และ almost clear มีสัดส่วนเป็นดังนี้ CZP 200 mg (31/59 ราย คิดเป็น 52.5%) และ CZP 400 mg (42/58 ราย คิดเป็น 72.4%) และยาหลอก (1/59 ราย คิดเป็น 1.7%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) โดยค่า PASI ที่ดีที่สุดในช่วง first treatment พบที่ระยะเวลา 11 สัปดาห์

หลังจากเสร็จสิ้น first treatment study จะติดตามผู้ป่วยโดยไม่ให้การรักษาใดๆ ต่ออีกเป็นเวลา 12-24 สัปดาห์ จากนั้นจะเข้าสู่ช่วงที่สองของการศึกษา เรียกว่าช่วง re-treatment เป็นการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาที่นานขึ้น ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย CZP หรือเกิดการ relapse ของโรคจะถูกพิจารณาเข้าสู่การศึกษาในช่วงที่สองนี้ โดยผู้ป่วย

จำนวน 73 ราย ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม (CZP 200 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 34 รายและ CZP 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ จำนวน 37 ราย) ติดตามผลการรักษาต่ออีกเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าที่เวลา 12 สัปดาห์ มีผู้ป่วยตอบสนองต่อยา 53% และ 57% ในกลุ่มที่ได้รับยา CZP 200 mg และ 400 mg ตามลำดับ โดยค่า PASI ที่ดีที่สุดในช่วง re-treatment พบที่เวลา 8 สัปดาห์ สำหรับค่ามัธยฐานของค่า PASI ใน 2 ช่วงการศึกษา พบว่า ไม่แตกต่างกันที่สัปดาห์ที่ 12 โดย CZP 200 mg เท่ากับ 1.25 คะแนน (95%CI: 0.10-4.40) และ CZP 400 mg เท่ากับ 0.2 คะแนน (95%CI: 0.00-0.70)

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยเนื่องจากทางทฤษฎีการยับยั้ง TNF-α อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ในการศึกษานี้ พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในช่วง first treatment และ re-treatment อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง โดยพบการติดเชื้อเกิดขึ้นในผู้ป่วย 27%, 47% และ 41% ในผู้ป่วยกลุ่ม CZP 200 mg, 400 mg และกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ การติดเชื้อที่พบบ่อยเป็นการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ได้แก่ nasopharyngitis (7%, 21% และ 17% ในผู้ป่วยกลุ่มCZP 200 mg, CZP 400 mg และกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ) ส่วนอาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ (headache) ใน CZP พบได้ 3-22% และในยาหลอกพบได้ 16% อาการคัน (pruritus) CZP พบได้ 3-12% และในยาหลอกพบได้ 7% ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดบริเวณที่ฉีดยา (injection site reaction) พบได้ไม่มาก CZP พบประมาณ2-7% แต่ไม่พบเลยในกลุ่มยาหลอก สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse events) พบในผู้ป่วย 6 ราย โดยทั้งหมดพบในช่วง first-treatment study ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับ CZP 200 mg มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) และกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ (gastroenteritis) จำนวน 1 ราย และการเคลื่อนไหวผิดปกติทำให้ประสบอุบัติเหตุ จำนวน 1 ราย ในขณะที่กลุ่มได้รับ CZP 400 mg มีการเกิดวัณโรค (tuberculosis) จำนวน 1 ราย มีภาวะวิตกังวล (anxiety) จำนวน 1 ราย และอาการโรคสะเก็ดเงินแย่ลง จำนวน 1 ราย และในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีการท้องเสียเป็นเลือด (haemorrhagic diarrhea) จำนวน 1 ราย นอกจากนี้ในการศึกษาพบว่า มีผู้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จนต้องหยุดยา CZP อย่างถาวร เป็นสัดส่วน 3% และ 4% ในกลุ่มที่ได้รับ CZP 200 mg และ 400 mg ตามลำดับ

การศึกษา Reich K และคณะ[14] ในภาพรวมจะพบว่าการให้ยา CZP ขนาด 200 mg และ 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ สามารถลดความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินในระดับปานกลางจนถึงรุนแรงได้เมื่อประเมินที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีสัดส่วนของผู้ที่ป่วยที่มีค่า PASI-75 และ PGA ที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยประสิทธิภาพของยาพบได้ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นครั้งแรก และในกลุ่มที่กลับมาได้ยาอีกครั้งหลังจากถอนยาไปแล้ว

2. การศึกษาของ Alice B และคณะ[15]

การศึกษาแบบคู่ขนานกันของ CIMPASI-1 และ CIMPASI-2 โดยเป็นการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา CZP กับยาหลอกในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและเป็นโรคสะเก็ดเงินในระดับปานกลางจนถึงรุนแรง (PASI ≥12, PGA ≥3 ,BSA>10%ที่ baseline) และมีอาการ plaque psoriasis นานตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกรายต้องสามารถได้รับ systemic therapy และ phototherapy ได้ การศึกษาแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกเรียกว่า initial treatment period คือ ให้การรักษาผู้ป่วยตามที่แบ่งกลุ่มไว้เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ซึ่งแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ในอัตราส่วน 1:2:2 ดังนี้ ยาหลอก (CIMPASI-1 51 ราย, CIMPASI-2 49 ราย), CZP 200 mg ทุก 2 สัปดาห์ (CIMPASI-1 95 ราย, CIMPASI-2 91 ราย) และ CZP 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ (CIMPASI-1 88 ราย, CIMPASI-2 87 ราย) ในช่วงนี้หากผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอกมี PASI ลดลงจากค่าเริ่มต้นถึง 75% และกลุ่มที่ได้รับ CZP ทั้งสองขนาดมี PASI ลดลงจากค่าเริ่มต้นถึง 50% แล้วนั้น กลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้จะเข้าสู่ช่วงที่สองเรียกว่า maintenance period โดยผู้ป่วยจะได้การรักษาเหมือนเดิมไปจนจบการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ แต่หากในช่วง initial treatment period ผู้ป่วยในทุกกลุ่มที่มี PASI ลดลงจากค่าเริ่มต้นไม่ถึง 50% จะเข้าสู่กลุ่ม escape หลังเสร็จสิ้นสัปดาห์ที่ 16 คือให้การรักษาเป็น CZP 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ไปจนจบการศึกษา ทั้งนี้ในช่วง maintenance period หากมีผู้ป่วยคนใดไม่ว่าจะจากกลุ่มใดก็

ตามที่ประเมินในสัปดาห์ที่ 32, 40 และ 48 แล้วมี PASI ลดลงจากค่าเริ่มต้นไม่ถึง 50% จะสิ้นสุดการศึกษาทันที โดย primary efficacy endpoint ที่ต้องการวัดคือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 และการประเมินด้วย PGA เท่ากับ 0/1 คะแนน ซึ่งอยู่ในระดับ clear และ almost clear ในสัปดาห์ที่ 16

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 587 ราย เป็นผู้ป่วยในการศึกษา CIMPASI-1 จำนวน 234 รายและ CIMPASI-2 จำนวน 227 ราย โดยรวมแล้วเป็นผู้ป่วยที่ได้ CZP 200 mg (186 ราย) มีอายุเฉลี่ย 45.6 ± 13.2 ปี และ CZP 400 mg (175 ราย) มีอายุเฉลี่ย 45.0 ± 12.9 ปี และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (100 ราย) มีอายุเฉลี่ย 45.7 ± 13.8 ปี ค่า PASI ก่อนเริ่มการศึกษา ดังนี้ กลุ่ม CZP 200 mg เฉลี่ยเท่ากับ 19.2 ± 7.2 กลุ่ม CZP 400 mg เฉลี่ยเท่ากับ 19.6.0 ± 7.3 และกลุ่มยาหลอก เฉลี่ยเท่ากับ 18.6 ± 6.6 ส่วนค่า PGA อยู่ในระดับปานกลาง (3 คะแนน) เป็นดังนี้ กลุ่ม CZP 200 mg เท่ากับ 68.8% กลุ่ม CZP 400 mg เท่ากับ 72.0% และกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ 72.0% และมีค่า PGA อยู่ในระดับรุนแรง (4 คะแนน) เป็นดังนี้ CZP 200 mg เท่ากับ 31.2% และ CZP 400 mg เท่ากับ 28.0% และกลุ่มที่ได้ยาหลอก เท่ากับ 28.0%

ผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพในสัปดาห์ที่ 16 (primary efficacy endpoint) เมื่อนำผลการศึกษาทั้ง CIMPASI-1และ CIMPASI-2 มารวมกันแล้ว พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ CZP ในขนาด 200 mg (CIMPASI-1/CIMPASI-2: 66.5%/81.4%) มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 มากกว่ากลุ่มยาหลอก (76.7% และ 9.9% ตามลำดับ) โดยมีค่า Odd ratio (OR) เท่ากับ 30.0 (97.5% CI: 12.0-74.9) และกลุ่มที่ได้ CZP ขนาด 400 mg (CIMPASI-1/CIMPASI-2: 75.8%/82.6%) มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 มากกว่ากลุ่มยาหลอก (82.0% และ 9.9% ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 41.5 (97.5% CI: 16.3-105.7) สำหรับสัดส่วน PGA ในระดับ clear และ almost clear พบว่ากลุ่ม CZP ขนาด 200 mg มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มยาหลอก (56.8% และ 2.7% ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 48.7 (97.5% CI: 11.7-203.3) และกลุ่มที่ได้ CZP ในขนาด 400 mg มีสัดส่วนมากกว่ากลุ่มยาหลอก (65.3% และ 2.7% ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 69.5 (97.5% CI: 16.5-292.0) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CZP 400mg ให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่มากกว่า CZP 200 mg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) และผลลัพธ์นี้คงอยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 48 สอดคล้องกับผลลัพธ์ค่า PGA มีผลไปในทิศทางเดียวกันกับ PASI และเมื่อดูถึงผลด้านการเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วยค่าการเปลี่ยนแปลงของ DLQI ของ CIMPASI-1 และ CIMPASI-2 พบว่ากลุ่มที่ได้ CZP ทั้งสองขนาดให้ผลที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P<0.001) ที่สัปดาห์ที่ 16 และผลคงอยู่จนถึงสัปดาห์ที่ 48

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ใน 16 สัปดาห์ สูงกว่าที่พบใน 48 สัปดาห์ และอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะพบได้สูงขึ้นตามขนาดของยาที่สูงขึ้น คือ CZP 400 mg พบอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า CZP 200 mg อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากในช่วง 16 และ 48 สัปดาห์ ได้แก่ nasopharyngitis พบในกลุ่มได้รับ CZP 200 mg เท่ากับ 18.9%/8.9% (CIMPASI-1/CIMPASI-2) และ 28.0%/17.9% (CIMPASI-1/CIMPASI-2) และการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนพบในกลุ่มที่ได้ CZP 400 mg เท่ากับ 9.1%/5.7 (CIMPASI-1/CIMPASI-2) และ 9.0%/10.1% (CIMPASI-1/CIMPASI-2)

การศึกษาของ Alice B และคณะ[15] แสดงให้เห็นว่า ยา CZP สามารถลดความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินในระดับปานกลางจนถึงรุนแรงได้ โดยประสิทธิภาพของ CZP ทั้งขนาด 200 mg หรือ 400 mg ให้ทุก 2 สัปดาห์สามารถลดความรุนแรงของโรคตาม primary efficacy endpoint ได้ดีกว่ายาหลอกที่เวลา 16 สัปดาห์ และพบว่ายาขนาด 400 mg ให้ผลลัพธ์ที่ดีกว่าขนาด 200 mg จึงอาจกล่าวได้ว่าประสิทธิภาพที่มากขึ้นสัมพันธ์กับขนาดยาที่มากขึ้นรวมไปถึง CZP สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้นด้วย

3. การศึกษาของ Lebwohl M และคณะ [16]

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา CZP เทียบกับยาหลอกและ Etanercept (ETN) ในผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคสะเก็ดเงินความรุนแรงปานกลาง

จนถึงมาก (PASI ≥ 12, PGA ≥3 , BSA>10%) โดยผู้ป่วยทุกรายที่เข้าการศึกษาต้องสามารถรับ systemic therapy และ phototherapy ได้ และต้องไม่เคยได้รับ CZP, ETN หรือ biologic agents มากกว่า 2 ชนิด และมีประวัติว่าเคยล้มเหลวจากการรักษาด้วย biologic agents มาก่อนการศึกษาแบ่งเป็น 2 ช่วง คือ ช่วง Initial period จะให้การรักษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์ แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม ตามอัตราส่วน 1:3:3:3 ดังนี้ ยาหลอก (57 ราย), CZP 200 mg ทุก 2 สัปดาห์ (165 ราย), CZP 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ (167 ราย) และ ETN 50 mg สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (170 ราย) และช่วง maintenance period เป็นการรักษาหลังสิ้นสุด Initial period แล้ว จะให้การรักษาในสัปดาห์ที่ 16-48 โดยผู้ป่วยที่ PASI ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 75% จะถูกสุ่มใหม่อีกรอบ แล้วแบ่งผู้ป่วยเหล่านี้เป็น 3 กลุ่ม (ไม่มีกลุ่มที่ได้ ETN) ส่วนผู้ป่วยที่ PASI ลดลงไม่ถึง 75% จะจัดอยู่ในกลุ่ม escape คือ ได้รับ CZP 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ต่อไป การวัดผลหลักด้านประสิทธิภาพ (primary efficacy endpoint) คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 ที่สัปดาห์ที่ 16

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 559 ราย พบว่า แต่ละกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานไม่ต่างกัน เป็นผู้ป่วยที่ได้ CZP 200 mg (165 ราย) มีอายุเฉลี่ย 46.7±13.5 ปี กลุ่ม CZP 400 mg (167 ราย) มีอายุเฉลี่ย 45.4±12.4 ปี กลุ่ม ETN (170 ราย) มีอายุเฉลี่ย 44.6±14.1 ปี และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (57 ราย) มีอายุเฉลี่ย 46.5±12.5ปี สำหรับค่า PASI ก่อนเริ่มการศึกษาเป็นดังนี้ CZP 200 mg เฉลี่ยเท่ากับ 12.8±7.0 กลุ่ม CZP 400 mg เฉลี่ยเท่ากับ 20.8±7.7 กลุ่ม ETN เฉลี่ยเท่ากับ 21.0±8.2 และกลุ่มยาหลอกเฉลี่ยเท่ากับ 19.1±7.1 ส่วนค่า PGA อยู่ในระดับปานกลาง (3 คะแนน) เป็นดังนี้ CZP 200 mg เท่ากับ 67.6%, CZP 400 mg เท่ากับ 69.1%,ETN เท่ากับ 67.6%และกลุ่มที่ได้ยาหลอก เท่ากับ 70.2% และมีค่า PGA อยู่ในระดับรุนแรง (4 คะแนน) เป็นดังนี้ CZP 200 mg เท่ากับ 30.9%, CZP 400 mg เท่ากับ 32.3%, ETN เท่ากับ 32.4% และกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ 29.8%

ผลการศึกษาหลักถึงประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่า ในสัปดาห์ที่ 16 ผู้ป่วยที่ได้รับ CZP ทั้ง 2 ขนาดมีสัดส่วนของ PASI-75 มากกว่ากลุ่มยาหลอก โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ CZP ในขนาด 200 mg มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 มากกว่ากลุ่มยาหลอก (68.2% และ 3.8% ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 55.4 (95% CI: 13.1-233.8) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ CZP ขนาด 400 mg มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 มากกว่ากลุ่มยาหลอก (74.7% และ 3.8% ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 76.3 (95% CI: 18.0-324.1) สำหรับผลการศึกษารองถึงประสิทธิภาพเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของ PASI-75 ของ CZP เทียบกับ ETN (secondary efficacy endpoint) ที่เวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ CZP 200 mg มีสัดส่วนของ PASI-75 ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ ETN (61.3% และ 53.3% ตามลำดับ) มีค่า OR เท่ากับ1.4 (95% CI: 0.9-2.2) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.15) ในขณะที่กลุ่มที่ได้ CZP ขนาด 400 mg มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี PASI-75 สูงกว่า ETN (66.7% และ 53.3% ตามลำดับ) โดยมีค่า OR เท่ากับ 1.8 (95% CI: 1.1-2.8) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.015)

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มี PASI-75 ของขนาด 400 mg (98%) พบว่าสูงกว่าขนาด 200 mg (80%) อย่างมีนัยสำคัญ (*P*<0.05) สำหรับผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของ CZP ตลอดช่วงเริ่มต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 48 ได้แก่ nasopharyngitis (13.2% และ 12.4% ตามลำดับ) และ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน (6.0% และ 8.2%)พบใน CZP ขนาด 200 และ 400 mg ตามลำดับ ทั้งนี้มีรายงานการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่ได้ CZP 400 mg จำนวน 1 ราย

การศึกษาของ Lebwohl M และคณะ[16] สามารถสรุปได้ว่า CZP ขนาด 200 mg และขนาด 400 mg ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาหลอกเมื่อประเมินด้วย primary efficacy endpoint ในสัปดาห์ที่ 16 และจากการวัดผล secondary efficacy endpoint เปรียบเทียบกับ ETN แสดงให้เห็นว่า CZP ขนาด 200 mg มีประสิทธิภาพไม่ได้ด้อยไปกว่า ETN ในขณะที่ CZP

400 mg ดูเหมือนว่าจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการได้รับ ETN สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้คล้ายกับที่พบในการศึกษาก่อนหน้า[14,15]

การนำไปใช้ ขนาดยา ประสิทธิภาพและความปลอดภัย

CZP ถือเป็นยาที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรงขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่ คือ ขนาด 400 mg (ให้แบบฉีด SQ จำนวน 2 ครั้ง แต่ละครั้งให้ยาขนาด 200 mg จำนวน 2 เข็มฉีดแยกบริเวณก้น) ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 กิโลกรัม อาจเริ่มต้นให้ยาในขนาด 400 mg (ให้แบบฉีด SQ จำนวน 2 ครั้ง แต่ละครั้งให้ยา 200 mg) และให้ยาในขนาด 200 mg ต่อในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4 หลังจากนั้นพิจารณาให้ยาต่อในขนาด 200 mg ทุก 2 สัปดาห์โดยบริเวณที่แนะนำให้ฉีดยา คือ หน้าท้องและต้นขา ไม่แนะนำให้ฉีดบริเวณที่ผิวหนังบาง เป็นแผล แดง หรือแข็ง สำหรับที่มาของขนาดยาที่แนะนำสำหรับข้อบ่งใช้ moderate-to-severe plaque psoriasis มาจากการศึกษาทางคลินิกที่ใช้ขึ้นทะเบียนยาซึ่งมีระยะเวลาของการศึกษาเพื่อติดตามผลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่นานที่สุดเท่ากับ 48 สัปดาห์และข้อมูลของการศึกษามาจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย systemic therapy หรือ phototherapy อยู่แล้ว และเป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่ PASI score มีค่ามากว่าหรือเท่ากับ 12 คะแนน และมีพื้นที่ผิวของบริเวณที่เป็นโรคจากการประเมินด้วยค่า BSA มากกว่าหรือเท่ากับ 10%

สำหรับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและการทำงานของตับบกพร่อง พบว่าไม่มีข้อมูลการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและการทำงานของตับบกพร่องจากบริษัทผู้ผลิตยา[13]

ความปลอดภัยของยา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของ CZP คือ การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน เช่น nasopharyngitis อาการปวดศีรษะ และอาเจียน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและเป็นข้อควรระวังในการใช้ยา คือ การติดเชื้อที่รุนแรงอันเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลและทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดย CZP เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่รุนแรง ได้แก่

- วัณโรคระยะแสดงอาการ (active tuberculosis) และวัณโรคระยะแฝง (latent tuberculosis) ทั้งชนิดวัณโรคในปอดและวัณโรคนอกปอด โดย CZP ทำให้เกิดการติดเชื้อขึ้นใหม่หรือเกิดการกำเริบของเชื้อที่มีอยู่เดิมได้ซึ่งผู้ป่วยที่ได้ CZP ควรได้รับการตรวจว่าเป็น latent tuberculosis หรือไม่ ทั้งช่วงก่อนเริ่มยาและช่วงที่ใช้ยา และผู้ป่วยควรได้รับการรักษา latent tuberculosis ก่อนที่จะเริ่มยา CZP ด้วย
- การติดเชื้อราแบบ systemic infection ประกอบด้วยการติดเชื้อ histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, aspergillosis, blastomycosis, และ pneumocystosis โดยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเหล่านี้ ควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราที่ครอบคลุมแบบยังไม่ทราบเชื้อก่อโรค (Empiric anti-fungal therapy) เพื่อป้องกันไม่ให้การติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น
- การติดเชื้อแบคทีเรียที่เป็นเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ *Legionella* และ *Listeria*

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อน คือ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวอื่นๆ และผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลกดระบบภูมิคุ้มกันร่วมด้วย (เช่น MTX และ corticosteroid) ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินความเสี่ยงจากแพทย์ก่อนที่จะเริ่มยา และควรมีการติดตามการติดเชื้อระหว่างที่ให้ยา CZP หากพบว่ามีการติดเชื้อควรหยุดยา เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงและอาจก่อให้เกิดการมีเชื้อโรคหรือพิษของเชื้อโรคในเลือด (sepsis) นอกจากนี้ CZP ยังมีข้อควรระวังการใช้ยาอีกประการ คือ มีรายงานว่ายาทำให้เกิดมะเร็งมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) และมะเร็งชนิดอื่น ๆ ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และในบางรายเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ โดยประมาณครึ่งหนึ่งในผู้ป่วยเด็กเป็นการเกิด lymphoma ทั้งชนิด Hodgkin lymphoma และ non-Hodgkin lymphoma นอกจากนั้นเป็นการเกิดมะเร็งชนิดอื่น โดยระยะเวลาของการเริ่มเกิดมะเร็งมีค่ามัธยฐานที่ 30 เดือน (ในช่วง 1-84 เดือน)

หลังจากเริ่มยากลุ่ม anti-TNF-α ดังนั้น US-FDA จึงไม่แนะนำการใช้ยา CZP ในผู้ป่วยเด็ก[13]

ข้อห้ามของการใช้ยา CZP ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยา ผู้ป่วยที่เป็น active tuberculosis และผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อที่รุนแรง (ได้แก่ มีภาวะ sepsis มีการเกิดฝี และการติดเชื้อฉวยโอกาส) และห้ามใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวในระยะปานกลางถึงรุนแรง (New York Heart Association class III/IV) เนื่องจากยากลุ่ม TNF-α inhibitors ทำให้อาการของโรคหัวใจล้มเหลวแย่ลงและทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวขึ้นใหม่ได้[13]

ข้อมูลในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ พบว่า CZP สามารถผ่านทางรกไปสู่ทารกได้แต่อยู่ในระดับต่ำ มีข้อมูลว่าระดับยาในเลือดของทารกน้อยกว่าระดับยาในเลือดของแม่มากกว่าหรือเท่ากับ 75% อย่างไรก็ตาม อัตราการขับยาออกจากร่างกายของทารกเป็นไปได้ช้ากว่าผู้ใหญ่อย่างมาก โดยการลดจากระดับยาในเลือด 1.04 เป็น 0.84 mcg/ml ต้องใช้เวลานาน 4 สัปดาห์ ดังนั้น ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์หลัง 30 สัปดาห์ แนะนำให้หยุด (hold therapy) สำหรับข้อมูลในผู้ป่วยหญิงให้นมบุตร ยังไม่ทราบว่ายาขับผ่านทางน้ำนมได้หรือไม่ ทางบริษัทผู้ผลิตแนะนำว่าการใช้ยาให้พิจาณาถึงการเกิดโทษต่อทารกและประโยชน์ที่จะเกิดกับแม่หลังให้ยา[13]

บทสรุป

CZP เป็น biologics agents กลุ่ม anti-TNF-α monoclonal antibody ที่ได้รับการรับรองโดย US FDA ให้ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรงในปี ค.ศ. 2018 โดยปกติ biologics agents มักใช้กรณีที่ให้การรักษาด้วย systemic therapy หรือวิธีการรักษาอื่นแล้วแต่ไม่ผลการรักษาไม่ดีพอ ในส่วนของยากลุ่มanti-TNF-α อาจให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับ systemic therapy หรือ phototherapy ได้จากการศึกษาทางคลินิกของยา CZP พบว่าการให้ CZP ขนาด 200 mg และ 400 mg ทุก 2 สัปดาห์ สามารถลดความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรงได้ โดยประเมินจากสัดส่วนของ PASI-75 ของกลุ่มที่ได้ CZP สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งพบว่าขนาดยา CZP ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของการรักษาที่มากขึ้นด้วย แต่ทั้งนี้ระยะเวลานานที่สุดที่สามารถให้ยา CZP ยังไม่มีข้อมูลของผลิตภัณฑ์ระบุไว้ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยของ CZP คือ nasopharyngitis และ upper respiratory tract infections ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่ควรเฝ้าระวังของ CZP คือ การติดเชื้อที่รุนแรงโดยเฉพาะการติดเชื้อวัณโรค ซึ่งควรมีการตรวจการติดเชื้อก่อนที่จะให้ยาและควรติดตามเฝ้าระวังการติดเชื้อหลังจากให้ยา CZP

เอกสารอ้างอิง

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008;58(5):826-50.
2. British Association of Dermatologists. Psoriasis area and severity index (PASI) worksheet. 2019 [cited 6 May 2019]. Available form: http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=1654&itemtype=document.
3. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. J Am Acad Dermatol 2004;51(4):563-9.
4. Finlay AY and Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6.

5. นภดล นพคุณ, ณัฏฐา รัชตะนาวิน,ป่วน สุทธิพินิจธรรม, พรทิพย์ ภูวบัณฑิตสิน, รัศนี อัครพันธุ์, ชนิษฎา ตู้จินดา และคณะ. [เข้าถึงเมื่อ 6 พฤษภาคม 2562]. เข้าถึงจาก: http://www.dst.or.th/files_news/Psoriasis_2010.pdf
6. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psotiatic arthritis section 6.Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011;65(1):137-74.
7. Muromoto R. Model of Psoriasis Pathogenesis (IMAGE). 2019 [cited 6 May 2019]. Available form: https://www.eurekalert.org/multimedia/pub/116400.php.
8. ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. [เข้าถึงเมื่อ 6 พฤษภาคม 2562]. เข้าถึงจาก:http://www.cai.md.chula.ac.th/lesson/lesson4806/html/p08.html
9. CIMZIA®. 2019 [cited 6 May 2019]. Available form: https://www.cimzia.com/about-cimzia
10. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1323–32.
11. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumabpegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis 2018;77(2):228-33.
12. Nesbitt A, Fossati G, Brown D, Henry A, Palframan R, Stephens S. Effect of structure of conventional anti-TNFs and certolizumab pegol on mode of action in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66 (Suppl 2):296.
13. CIMZIA®.2019 [cited 10 July 2019]. Available form: https://www.cimzia.com/sites/default/files/docs/CIMZIA_full_prescribing_information_1.pdf
14. Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, et al. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. Br J Dermatol 2012;167(1):180-90.
15. Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaci D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). J Am Acad Dermatol 2018;79(2):302-14.
16. Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Weglowska J, Piguet V, et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). J Am Acad Dermatol 2018;79(2):266-76.