

# บทบาทของยา Guselkumab ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา Role of Guselkumab for the Treatment of Plaque Psoriasis

## นิพนธ์ปริทัศน์

ศิริภา สุนเจริญ\*

ฝ่ายเภสัชกรรม, โรงพยาบาลศิริราช, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ

Corresponding author: sirada.suncharoen@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2566;18(4):429-438.

## Review Article

Sirada Suncharoen\*

Pharmacy Services, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

Corresponding author: sirada.suncharoen@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2023;18(4):429-438.

## บทคัดย่อ

Guselkumab เป็นยารักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาระดับปานกลางถึงรุนแรงในผู้ใหญ่ อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ต้องได้รับการรักษาด้วย systemic therapy หรือ phototherapy ซึ่งเป็นยารายการแรกในกลุ่ม Interleukin-23 inhibitor ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และหลายประเทศในยุโรป รวมทั้งในเอเชีย ยายังได้รับการอนุมัติให้รักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินในระยะมีอาการ ยา guselkumab เป็น fully human immunoglobulin G1 lambda (IgG1λ) monoclonal antibody (mAb) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยเลือกจับแบบเฉพาะเจาะจงและเหนี่ยวแน่นที่ p19 subunit ของ IL-23 ทำให้ขัดขวางการจับกับ IL-23 receptor จึงไม่เกิดการส่งสัญญาณไปกระตุ้น cytokine cascades มีผลทำให้การหลั่งของ pro-inflammatory cytokines และ chemokines ลดลง ผลจากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 จำนวน 4 การศึกษา ได้แก่ VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE และ ECLIPSE ที่ให้ยา guselkumab โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 100 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 4 และหลังจากนั้นทุกๆ 8 สัปดาห์ พบว่ายาสามารถลดความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาระดับปานกลางถึงรุนแรงและมีผลการรักษาที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ กระบวนการเมแทบอลิซึมหลักของยาเกิดผ่านทาง catabolic pathway จึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง อาการไม่พึงประสงค์ของยาที่พบได้บ่อยคือ การติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน

คำสำคัญ: กูเซลคูแมบ, เทร็มฟยา, โมโนโคลนอลแอนติบอดี, โรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา

### Editorial note

Manuscript received in original form: March 12, 2023;

Revised: April 19, 2023;

Accepted in final form: October 19, 2023;

Published online: December 31, 2023.

## Abstract

Guselkumab is indicated for the treatment of adult patients (18 years of age or older) with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. Guselkumab is the first in class Interleukin-23 inhibitor that has been approved in adults with moderate to severe plaque psoriasis in several countries, including the USA and EU. Guselkumab is also indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis. Guselkumab is a fully human immunoglobulin G1 lambda (IgG1λ) monoclonal antibody (mAb) that inhibit the bioactivity of IL-23 by binding with specificity and high affinity to IL-23; it selectively binds to the p19 subunit of IL-23 and blocks its interaction with cell surface IL-23 receptor, subsequently blocking the activation of the IL-23-mediated signalling pathway and the releasing of pro-inflammatory cytokines and chemokines that play a role in plaque psoriasis. Relate to the results from the phase III of 4 following studies, VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE and ECLIPSE, patients that receive guselkumab 100 mg subcutaneously at weeks 0, 4 and every 8 weeks thereafter have significantly improved treatment outcomes. The recommended dose of guselkumab is 100 mg by subcutaneous injection at weeks 0 and 4, followed by a maintenance dose every 8 weeks. Guselkumab is mainly metabolised via catabolic pathways, no dose adjustment is needed for hepatic or renal impairment. The most common adverse drug reaction was upper respiratory tract infections.

Keywords: guselkumab, tremfya, monoclonal antibody, plaque psoriasis

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

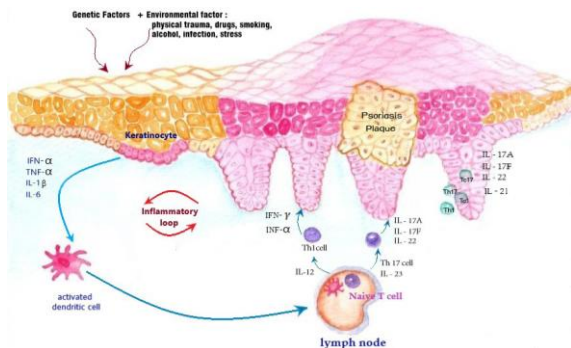
## บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบชนิดเรื้อรัง ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ทราบว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ พันธุกรรม ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน T lymphocyte ที่ผิวหนังและปัจจัยกระตุ้นภายนอก ทำให้มีผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังอย่างรวดเร็วผิดปกติ พบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากร<sup>1,2</sup> พบได้ทั้งเพศชายและหญิง เด็กและผู้ใหญ่ ผู้ป่วยที่แสดงอาการของโรคตั้งแต่อายุน้อยจะมีความรุนแรงของโรคมกกว่า และผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคสะเก็ดเงินจะเป็นโรคเร็วกว่า<sup>1</sup> โดยมีอาการแสดงที่สำคัญ คือ ผื่นนูนแดง เป็นปื้นหนา มีขอบเขตชัดเจน มีขุยหนาหรือสะเก็ดสีขาวคล้ายเงินปกคลุม (silvery-white scales) เมื่อลอกขุยหรือสะเก็ดออกจะพบจุดเลือดออกอยู่บนผื่นผิวหนังที่

อักเสบแดง (Auspitz sign)<sup>3</sup> การแกะหรือเกาจะทำให้ผื่นที่ผิวหนังมีการอักเสบขยายวงกว้างหรือทำให้เกิดตุ่มผื่นอักเสบเกิดใหม่ตามรอยเกา เรียกว่า Koebner phenomenon<sup>3</sup> ในบางรายเป็นตุ่มหนอง พบกระจายทั่วร่างกาย หนึ่งศีรษะ บางรายมีเล็บผิดปกติร่วมด้วย โดยผื่นอาจมีอาการคัน และอาจมีอาการข้ออักเสบผื่นรูปร่วมด้วย โรคสะเก็ดเงินมีหลายประเภท แต่ประเภทที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยทั้งหมด คือ โรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา (plaque psoriasis)<sup>1,3</sup> โรคสะเก็ดเงินนอกจากจะมีอาการแสดงทางผิวหนังแล้ว ยังอาจพบมีสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ ได้แก่ โรคอ้วน โรคเส้นเลือดหัวใจอุดตัน เบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง อัมพฤกษ์อัมพาต เป็นต้น<sup>1,2</sup>

## พยาธิกำเนิดโรคสะเก็ดเงิน

พยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน เริ่มต้นจากการมีสิ่งกระตุ้น เช่น ความเครียด การติดเชื้อ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การบาดเจ็บ ยาและอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม พบว่าถ้าพ่อและแม่เป็นโรค ลูกมีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 65-83 ถ้าพ่อหรือแม่เป็นโรค ลูกมีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 28-50 และในแฝดที่เกิดจากไข่ใบเดียวกัน (monozygotic twins) มีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 70 ส่วนแฝดที่เกิดจากไข่คนละใบ (dizygotic twins) มีโอกาสเป็นโรคร้อยละ 20 ซึ่งเป็นข้อมูลสนับสนุนว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีส่วนสำคัญในการเกิดโรค<sup>3</sup> จากปัจจัยต่างๆข้างต้นที่กล่าวมาเป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการกระตุ้นเซลล์ทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (ชนิด innate immune cells เช่น keratinocytes, plasmacytoid dendritic cells, natural killer cells) ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะหลั่ง cytokines (Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6) ไปกระตุ้น myeloid dendritic cells ซึ่งจะไปกระตุ้น naive T cells ในต่อมน้ำเหลือง ทำให้เปลี่ยนกลายเป็นเซลล์ T helper type1 (TH1) / T cytotoxic type1 (Tc1) โดยอาศัย IL-12 และ T helper type17 (TH17) / T cytotoxic type 17 (Tc17) โดยอาศัย IL-23 ซึ่ง TH1/Tc1 จะหลั่ง IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  และ TH17/ Tc17 จะหลั่ง IL-17A, IL-17F, IL-22<sup>1</sup> มากกระตุ้นเซลล์ keratinocyte ให้มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไม่สมบูรณ์ เกิดเป็นขุย ลอกและหลุดเลือดบนผิวหนังส่วนบนจะขยายตัวเกิดเป็นผื่นแดงหนา<sup>3</sup> ซึ่ง IL-23 เป็น regulatory cytokine ในร่างกายที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และกระบวนการอักเสบ โดย IL-23/T17 pathway เป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้เกิดโรคสะเก็ดเงิน มีกลไกการเกิดแบบ feedforward mechanism และ positive cytokine feedback loop ทำให้เกิดลักษณะทางพยาธิวิทยาและเป็นโรคเรื้อรัง<sup>4</sup> เซลล์ keratinocyte ที่ถูกกระตุ้นจะหลั่ง cytokines และ chemokines ต่างๆ มากกระตุ้นซ้ำเป็นวงจรต่อไป<sup>1</sup> (ดังรูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน<sup>1</sup>

## การประเมินความรุนแรงของโรค

1. Psoriasis Area and Severity Index (PASI)<sup>1,5</sup> เป็นการประเมินความรุนแรงของผื่นจากลักษณะความแดง ความหนา และการตกสะเก็ดมีขุยของผื่นในส่วนต่างๆ ของร่างกาย (Body surface area involvement) โดยมีค่าผลรวมคะแนน (PASI score) ตั้งแต่ 0 (ไม่มีผื่น) ถึง 72 (ผื่นรุนแรงมาก) ซึ่งใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาวิธีการรักษาที่เหมาะสม ติดตามอาการของโรคระหว่างการรักษา และปรับเปลี่ยนวิธีการรักษาเมื่ออาการของโรคไม่ดีขึ้น ค่า PASI score ที่ลดลงจะแสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษา ถ้า PASI score ลดลง 75% จาก baseline แสดงว่ายามีประสิทธิภาพในการรักษา จึงแนะนำให้ประเมิน PASI ก่อนเริ่มรักษา ระหว่างการรักษาและเมื่อจบการรักษา

2. Body surface area (BSA)<sup>1</sup> ที่มีรอยโรค ประเมินความรุนแรงของผื่นโดยดูพื้นที่ของผิวหนังที่มีผื่น โดยการประมาณผื่น 1 ฝ่ามือเท่ากับ 1% ของพื้นที่ผิวหนังทั่วร่างกาย

3. Dermatology Life Quality Index (DLQI)<sup>1,5</sup> เป็นการประเมินผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตต่อคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย หัวข้อในการประเมิน เช่น ความรู้สึก อารมณ์ การรักษา กิจกรรมประจำวัน งานอดิเรก การเข้าสังคม ความสัมพันธ์กับผู้อื่น แบบประเมินมี 10 ข้อ คะแนนประเมินรวมตั้งแต่ 0-30 ซึ่งคะแนนที่สูงแสดงว่าโรคส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้มาก

4. Investigator Global Assessment (IGA) score<sup>5</sup> เป็นวิธีการประเมินระดับความรุนแรงของผื่น โดยมีระดับการประเมินตั้งแต่ 0-5 คะแนน โดยคะแนน 0 (ไม่มีผื่น) และ 5 (ผื่นรุนแรงมาก)

## การรักษาโรคสะเก็ดเงิน

1. ยาทาภายนอกเฉพาะที่ (Topical therapy)<sup>1,5</sup> เช่น corticosteroid, vitamin D3 analogs, dithranol (anthralin), น้ำมันดิน (tars), salicylic acid, calcineurin inhibitors
  2. ยารับประทาน (Systemic treatment)<sup>1,5</sup> เช่น methotrexate, retinoids, cyclosporine
  3. การฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต (Phototherapy)<sup>1,5</sup> เช่น Ultraviolet B light (UVB), Psoralen and ultraviolet A light (PUVA)
  4. ยาฉีดชีวโมเลกุล (Biologic therapy)<sup>1,5</sup> เช่น adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab
- การรักษาโรคสะเก็ดเงินมีหลายวิธีขึ้นกับลักษณะอาการและความรุนแรงของโรค โดยพิจารณาดังนี้

**Mild psoriasis** หมายถึง โรคสะเก็ดเงินระดับความรุนแรงน้อย โดยดูจากพื้นที่รอยโรค  $\leq 10\%$  BSA, PASI  $\leq 10$ , DLQI  $\leq 10$ <sup>1</sup> การรักษาที่เหมาะสมคือ กลุ่มยาทาภายนอกเฉพาะที่ หรือ การฉายแสงเฉพาะที่ (Targeted phototherapy)

**Moderate to severe psoriasis** หมายถึง โรคสะเก็ดเงินระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยดูจากพื้นที่รอยโรค  $> 10\%$  BSA, PASI  $> 10$ , DLQI  $> 10$ <sup>1</sup> และในกรณีที่มีผื่นสะเก็ดเงินมีขนาดน้อยกว่า 10% BSA แต่อยู่ในบริเวณที่สามารถสังเกตเห็นได้ง่าย เช่น

ใบหน้า หนึ่งศีรษะ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า เล็บมือ เล็บเท้า อวัยวะเพศ และ ไม่ตอบสนองต่อยาทาภายนอกเฉพาะที่ หากลักษณะอาการของ โรคส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย จะจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง<sup>1</sup> การรักษาที่เหมาะสม คือ การใช้ phototherapy หรือ ยารับประทาน ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีข้อห้ามใช้ในการรักษาด้วย phototherapy หรือ ยารับประทาน หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ จากยารับประทานได้ อาจพิจารณาการรักษาด้วยยาฉีดชีวโมเลกุล เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรังที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด และปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด ดังนั้น ควรพิจารณาเลือก วิธีการรักษาที่ควบคุมผื่นได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด ผู้ป่วย บางรายอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย monotherapy จะต้อง พิจารณาการรักษาแบบ combination therapy ด้วยวิธีต่างๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึง รุนแรง การให้ combination therapy แนะนำการเริ่มต้นด้วยการ ให้ topical treatment ร่วมกับ phototherapy หรือ systemic treatment ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาให้ phototherapy ร่วมกับ systemic treatment หากยังไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาเท่าที่ควร แนะนำการรักษาด้วย biologic treatment เดี่ยวๆ หรือให้ร่วมกับ phototherapy หรือ systemic treatment<sup>5</sup>

### Biologic treatment

ปัจจุบันมีสารชีวภาพที่รักษาโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ Adalimumab, Etanercept, Golimumab และ Infliximab มีเป้าหมาย ในการออกฤทธิ์คือ T-cells โดยยับยั้งการทำงานของ TNF- $\alpha$  ซึ่งเป็นสารสื่อกลางที่สำคัญของการเกิดโรคสะเก็ดเงิน<sup>3</sup> TNF- $\alpha$  เป็น ตัวกระตุ้นให้มีการสร้าง cytokine อื่นๆ และเกี่ยวข้องกับการ กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ T-cell ยาในกลุ่ม biologic agents มี ผลในการยับยั้ง TNF- $\alpha$  จึงทำให้ไม่เกิดการเพิ่มจำนวนของ T-cell และมีผลในการยับยั้งการแบ่งตัวที่ผิดปกติของ keratinocyte นอกจากนี้ยังมีสารชีวภาพที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ยับยั้งที่ Interleukin-23 (IL-23) ซึ่งเป็น pro-inflammatory cytokine มี ลักษณะเป็น heterodimer ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย คือ p19 subunit (หรือ IL-23A) และ p40 subunit (หรือ IL-12p40)<sup>6</sup> จึงมี การคิดค้นยาที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ต่อ IL-23 โดยเป็น antibody ที่จับเฉพาะกับ p19 subunit หรือ p40 subunit เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน guselkumab เป็นยาใหม่ซึ่ง เป็น fully human immunoglobulin G1 lambda monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เจาะจงต่อ p19 subunit ของ IL-23 ซึ่ง US FDA approved เมื่อวันที่ 13 กรกฎาคม ค.ศ. 2017<sup>7</sup> และได้รับการ ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อวันที่ 26 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2019<sup>8</sup> และต่อมา มียา ustekinumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Interleukin-23 inhibitor และเป็น human immunoglobulin G1 kappa monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์เจาะจงต่อ p40 subunit ซึ่ง US FDA

approved ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา เมื่อวันที่ 13 ตุลาคม ค.ศ. 2017<sup>9</sup>

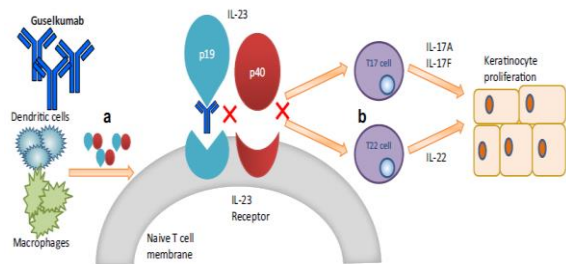
### ข้อมูลทั่วไปของยา Guselkumab

Guselkumab ในชื่อการค้า Tremfya<sup>®</sup> มีรูปแบบยาฉีด เป็น สารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ guselkumab 100 มิลลิกรัม ในสารละลาย 1 มิลลิลิตร และมี สารประกอบอื่นๆ คือ histidine, histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose และ water for injections<sup>8,10</sup>

### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

#### กลไกการออกฤทธิ์

ยา guselkumab เป็น fully human immunoglobulin G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ) monoclonal antibody (mAb) ซึ่งจะจับกับ IL-23 แบบเฉพาะเจาะจง (specificity) และจับแบบเหนียวแน่น (high affinity) ซึ่ง IL-23 เป็น regulatory cytokine มีผลต่อการ เปลี่ยนแปลง การเพิ่มจำนวนและความอยู่รอดของ T cells เช่น Th17 cells, Tc17 cells และสารที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น Type 3 innate lymphoid cells (ILC3),  $\gamma\delta$  T cells โดย IL-23 จะ กระตุ้นการหลั่ง cytokines ต่างๆ เช่น IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  จาก T cells ซึ่ง cytokines เหล่านี้มีผลทำให้ keratinocytes มีการแบ่งตัวมากขึ้นและเกิดกระบวนการอักเสบที่ ผิวหนัง ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาพบว่าระดับของ IL-23 ที่ผิวหนังเพิ่มสูงขึ้น guselkumab ไปยับยั้ง bioactivity ของ IL-23 โดยจะจับกับ p19 subunit ของ IL-23 ทำให้ขัดขวางการจับกับ IL-23 receptor และยับยั้งการส่งสัญญาณไปกระตุ้น cytokine cascades มีผลทำให้การหลั่งของ pro-inflammatory cytokines และ chemokines ลดลง<sup>4</sup> (ดังรูปที่ 2)



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา guselkumab ในผู้ป่วย โรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา<sup>4</sup>

(a) แสดงการหลั่งของ IL-23 โดยการกระตุ้นของ dendritic cells และ macrophages

(b) เมื่อ IL-23 จับกับ IL-23 receptor จะกระตุ้นให้เกิด เปลี่ยนแปลง การเพิ่มจำนวนและความอยู่รอดของ T cell

## ผลของเภสัชพลศาสตร์

จากการวิเคราะห์ตัวอย่างชิ้นเนื้อที่มีรอยโรคและไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาในระดับปานกลางถึงรุนแรง แสดงให้เห็นว่าการให้ยา guselkumab ครั้งเดียว (10-300 มิลลิกรัม) มีความสัมพันธ์ต่อการลดการแสดงออกของ T cell, การลดจำนวน CD11c<sup>+</sup> dendritic cell และความหนาของผิวหนังชั้นนอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ในสัปดาห์ที่ 12 และในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา guselkumab (มีค่า PASI 50 ในสัปดาห์ที่ 12) พบว่ามีผลต่อการลดระดับ IL-17A ในซีรัมจาก baseline อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ที่สัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 12 ส่วนผู้ที่ได้รับยาหลอกไม่มีผลการเปลี่ยนแปลง การแสดงออกของยีนที่ลดลงที่สัมพันธ์กับ IL-17A pathway มีความสัมพันธ์กับปริมาณขนาดยา<sup>9</sup> ในการศึกษาในระยะที่ 2 และระยะที่ 3 ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab สามารถลดระดับ IL-17A, IL-17F และ IL-22 ในซีรัมได้เมื่อเทียบกับผู้ที่ได้รับยาหลอก<sup>4</sup>

## คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

guselkumab แสดงเภสัชจลนศาสตร์เชิงเส้นตรงในคนที่มีความสุขภาพดีและในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา<sup>4,8,10</sup> การให้ยา guselkumab ขนาด 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียวในคนที่มีความสุขภาพดี พบว่าประมาณ 5.5 วันหลังได้รับยา ยาจะมีระดับความเข้มข้นสูงสุดในซีรัม ( $C_{max}$ ) ที่  $8.09 \pm 3.68$  mcg/mL<sup>8,10,11</sup> ค่า absolute bioavailability โดยเฉลี่ยประมาณ 49%<sup>4,8,11</sup> การฉีด guselkumab 100 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 0, 4 และทุก ๆ 8 สัปดาห์ พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยาในซีรัมในสภาวะ steady-state ในสัปดาห์ที่ 20 ประมาณ 1.2 mcg/mL<sup>12</sup> guselkumab มีปริมาณการกระจายตัวของยาที่ 13.5 ลิตรและมีค่าเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย<sup>4,11</sup> guselkumab เป็น IgG mAb ของมนุษย์ การเปลี่ยนแปลงสภาพยาจะถูกย่อยสลายเป็นเปปไทด์และกรดอะมิโนขนาดเล็กผ่านทาง catabolic pathway ในลักษณะเดียวกับ IgG ในร่างกาย<sup>8,10</sup> ค่าเฉลี่ยการกำจัดยา (clearance) ในคนที่มีความสุขภาพดีมีค่า 0.288 - 0.479 ลิตรต่อวัน<sup>8,10</sup> และในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนามีค่าการกำจัดยา 0.516 ลิตรต่อวันและมีค่าเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย<sup>10,11</sup> ค่าการกำจัดยาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี<sup>8,10</sup> ในกรณีผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ยังไม่มีการศึกษาเฉพาะถึงผลทางเภสัชจลนศาสตร์ เนื่องจากการขบวนการกำจัดยาหลักผ่านทาง catabolic pathway ดังนั้นการกำจัดยา guselkumab ออกทางไตในรูปแบบของ IgG mAb มีเพียงส่วนน้อยและมีค่าต่ำ ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องคาดว่าไม่มีผลต่อการกำจัดยา<sup>8,10</sup> ค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ( $t_{1/2}$ ) ประมาณ 17 วันในคนที่มีความสุขภาพดีและประมาณ 15-18 วันในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา<sup>8,10</sup>

## ข้อบ่งใช้

Guselkumab มีบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาในระดับปานกลางถึงรุนแรงในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป<sup>10</sup> ที่ตรงตามเกณฑ์ในการรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) หรือการรักษาโดยการฉายแสง (phototherapy) และมีบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน<sup>12,13</sup>

## ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

วิธีการบริหารยาในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป คือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 4 และหลังจากนั้น ทุก ๆ 8 สัปดาห์<sup>10</sup> ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา<sup>8,10</sup> ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา<sup>8,10</sup> สำหรับหญิงมีครรภ์ยังไม่มีข้อมูลการให้ยา เนื่องจากแอนติบอดี IgG ของมนุษย์สามารถผ่าน barrier ของรกได้ ดังนั้น guselkumab อาจถ่ายทอดจากมารดาไปยังทารกในครรภ์ที่กำลังพัฒนาได้<sup>13</sup> แต่การศึกษาในสัตว์ไม่ได้บ่งบอกถึงผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงหรือทางอ้อมที่เกี่ยวกับการตั้งครรภ์ การพัฒนาของตัวอ่อน การคลอด หรือพัฒนาการหลังการคลอด<sup>8,13</sup> ดังนั้นเพื่อเป็นการป้องกัน จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา guselkumab ในระหว่างการตั้งครรภ์ ในหญิงที่อยู่ระหว่างให้นมบุตรยังไม่ทราบแน่ชัดว่ายาถูกขับออกมาในน้ำนมของมารดาหรือไม่ และยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับผลต่อทารกที่กินนมมารดาหรือผลต่อการผลิตน้ำนม จึงต้องประเมินถึงประโยชน์ด้านพัฒนาการและสุขภาพของการเลี้ยงลูกด้วยน้ำนมมารดาควบคู่ไปกับการต้องการยาในการรักษาทางคลินิกของมารดา ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับทารกที่กินนมมารดาที่ได้รับยา แล้วพิจารณาเลือกให้การรักษาด้วยยา guselkumab หรือเปลี่ยนวิธีการรักษา<sup>8</sup>

## อันตรกิริยาระหว่างยา

ในการศึกษาในระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา ระดับปานกลางถึงรุนแรง หลังจากการให้ยา guselkumab ครั้งเดียว พบว่าระดับ  $C_{max}$  และ  $AUC_{inf}$  ของยา midazolam (ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP3A4), S-warfarin (ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9), omeprazole (ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2C19), dextromethorphan (ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP2D6) และ caffeine (ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP1A2) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งเป็นการแสดงว่าไม่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา guselkumab กับยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP 450 ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา guselkumab เมื่อใช้ร่วมกับยาดังกล่าว<sup>8,10,12</sup> อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยา guselkumab ร่วมกับ CYP450 substrates โดยเฉพาะยาที่มีดัชนีการรักษาคู่แคบ<sup>12</sup> ให้พิจารณาติดตามผลการรักษาหรือความเข้มข้นของยา และพิจารณาการปรับขนาดยาตามความจำเป็น

ยังไม่มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยา guselkumab ร่วมกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันหรือการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต<sup>8</sup> อย่างไรก็ตาม guselkumab ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ baricitinib, cladribine, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, ruxolitinib, tacrolimus และ tofacitinib เนื่องจากเพิ่มฤทธิ์ของการกดภูมิคุ้มกันของยา และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น<sup>14</sup>

การใช้ยา guselkumab ร่วมกับการให้วัคซีน ก่อนที่จะเริ่มทำการรักษาด้วยยา guselkumab ควรพิจารณาการสร้างภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมทั้งหมดตามแนวทางการสร้างภูมิคุ้มกันในปัจจุบัน ไม่ควรให้วัคซีนที่มีชีวิต (live vaccines) ในขณะที่ผู้ป่วยกำลังรับการรักษาด้วยยา guselkumab แต่ยังไม่มีความรู้เกี่ยวกับการตอบสนองต่อวัคซีนที่มีชีวิตและไม่มีชีวิต ภายหลังจากที่ได้รับยา guselkumab ครึ่งสุดท้าย ควรเว้นระยะห่างอย่างน้อย 12 สัปดาห์ จึงจะสามารถฉีดวัคซีนไวรัสที่มีชีวิตหรือวัคซีนแบคทีเรียที่มีชีวิต และหลังจากฉีดวัคซีนอย่างน้อย 2 สัปดาห์ จึงจะสามารถกลับมารักษาด้วยยา guselkumab ได้ แพทย์ผู้สั่งใช้ยาควรพิจารณาขึ้นกับชนิดและลักษณะผลิตภัณฑ์ของวัคซีนชนิดนั้นๆ<sup>4,8,10</sup>

#### อาการไม่พึงประสงค์

**อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยมาก (พบมากกว่าร้อยละ 10)**<sup>13,14</sup> การติดเชื้อ พบร้อยละ 23 การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน พบร้อยละ 14.3

**อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย (พบร้อยละ 1-10)**<sup>10,13</sup> ปวดศีรษะ พบร้อยละ 4.6 ปฏิกริยาอักเสบบริเวณที่ฉีด (เช่น อาการแดง, บวม, คัน, ระคายเคือง หรือเจ็บปวดบริเวณที่ฉีดยา) พบร้อยละ 4.5 อาการปวดข้อ พบร้อยละ 2.7 ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น พบร้อยละ 2.6 ท้องเสีย พบร้อยละ 1.6 ภาวะแพ้อาหารและลำไส้เล็กอักเสบ พบร้อยละ 1.3 การติดเชื้อราบนผิวหนัง (Tinea infections) พบร้อยละ 1.1 การติดเชื้อเริม (Herpes simplex infections) พบร้อยละ 1.1

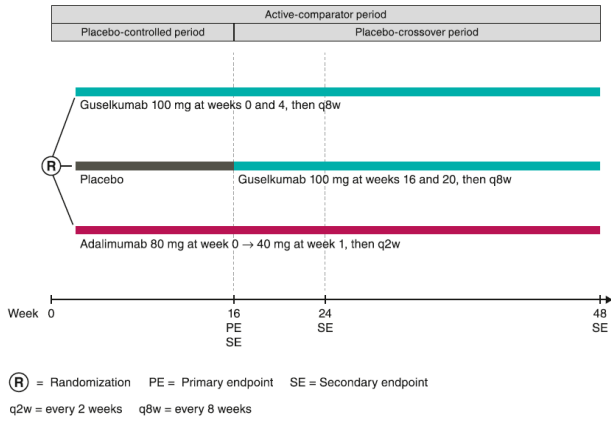
#### การศึกษาทางคลินิก

การประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา guselkumab ในระยะที่ 3 เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind จำนวน 4 การศึกษา ได้แก่ VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE และ ECLIPSE ในผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาในระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ตรงตามเกณฑ์ในการรักษาด้วยยา systemic therapy หรือ phototherapy

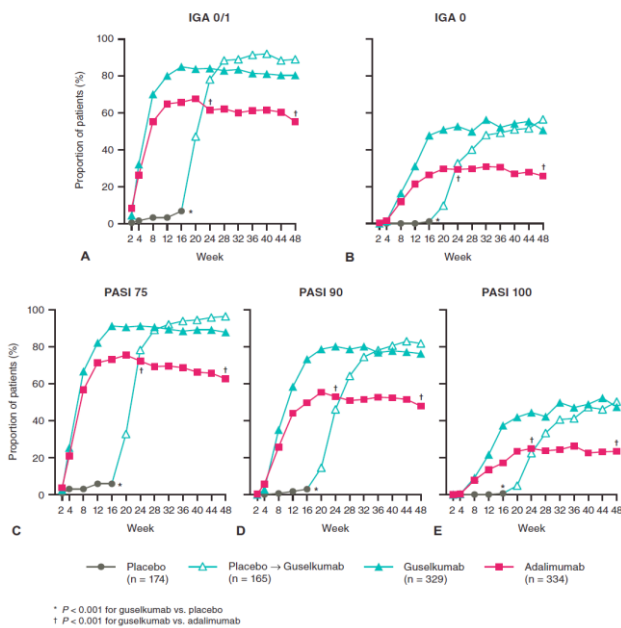
**การศึกษา VOYAGE 1**<sup>10,15</sup> เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา guselkumab กับ adalimumab และยาหลอก โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาที่มีรอยโรคระดับปานกลางจนถึง

รุนแรง ในระยะเวลา 48 สัปดาห์ จำนวน 837 คน ในการศึกษา VOYAGE 1 แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ประกอบด้วย active-comparator period คือ แบ่งกลุ่มโดยสุ่มให้ยา guselkumab และ adalimumab ในสัปดาห์ที่ 0 ถึง 48 โดยกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab 100 มิลลิกรัม ให้ยาฉีดที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 12 และทุกๆ 8 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 44 และกลุ่มที่ได้รับยาฉีด adalimumab 80 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 0 จากนั้นให้ยา 40 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 1 และทุกๆ 2 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 47 กลุ่มที่ 3 เป็น placebo-controlled period คือ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยให้ยาหลอกในสัปดาห์ที่ 0, 4 และ 12 จากนั้นเป็น placebo-crossover period คือ ช่วงที่ crossover เป็นยา guselkumab โดยให้ยา guselkumab 100 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 16, 20 และทุกๆ 8 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 44 (ดังรูปที่ 3) ประเมินประสิทธิภาพของการรักษา วัดผลด้วย PASI score และ IGA score ที่สัปดาห์ที่ 16 และ 48

ผลการศึกษาเมื่อประเมินผลในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับ guselkumab มีผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่ม adalimumab และยาหลอก มีจำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคดีขึ้นไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 (PASI 90) เท่ากับร้อยละ 73.3, 49.7 และ 2.9 ตามลำดับ (all p < 0.001) และมีค่าระดับความรุนแรงของผื่นน้อยหรือไม่มีผื่น (IGA score 0/1) เท่ากับร้อยละ 85.1, 65.9 และ 6.9 ตามลำดับ (all p < 0.001) และการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 48 พบว่าผู้ป่วยที่ให้การตอบสนองต่อยา guselkumab เมื่อประเมินด้วย PASI 75/90/100 มีค่าร้อยละ 87.8, 76.3 และ 47.4 ตามลำดับ และ IGA score 0, 0/1 มีค่าร้อยละ 50.5 และ 80.5 ตามลำดับ ซึ่งเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ให้การตอบสนองต่อยา adalimumab มีค่า PASI 75/90/100 เท่ากับร้อยละ 62.6, 47.9 และ 23.4 ตามลำดับ และ IGA score 0, 0/1 มีค่าร้อยละ 25.7 และ 55.4 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการให้ยาทั้ง 3 กลุ่ม มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ต่างกัน พบว่า guselkumab แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการรักษาอย่างรวดเร็ว โดยมีค่า PASI score เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอกในช่วงสัปดาห์ที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001) และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ adalimumab พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา guselkumab สามารถทำให้คนไข้มีอาการดีขึ้นมากกว่าและเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยา adalimumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001) ซึ่ง guselkumab เริ่มแสดงค่า PASI 90 สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยา adalimumab ในสัปดาห์ที่ 8 แสดงค่าสูงสุดในช่วงสัปดาห์ที่ 20 และมีค่าคงไว้จนถึงสัปดาห์ที่ 48 สำหรับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบผลการศึกษาในกลุ่ม placebo-crossover period ซึ่งเริ่มการรักษาด้วยยา guselkumab ในสัปดาห์ที่ 16 ถึง 48 พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาที่ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab (ดังรูปที่ 4)



รูปที่ 3 แสดง study design ของการศึกษา VOYAGE 1<sup>15</sup>



รูปที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา guselkumab, adalimumab, placebo และช่วงที่เปลี่ยนการรักษาจาก placebo เป็น guselkumab ในสัปดาห์ที่ 0 ถึง 48<sup>15</sup>

(A) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า IGA score 0/1 ในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab, adalimumab และ placebo มีค่าร้อยละ 85.1, 65.9 และ 6.9 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และในสัปดาห์ที่ 48 ประเมินผลกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ adalimumab มีค่าร้อยละ 80.5 และ 55.4 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

(B) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า IGA score 0 ในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab, adalimumab และ placebo มีค่าร้อยละ 47.7, 26.3 และ 1.1 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และในสัปดาห์ที่ 48 ประเมินผลกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ adalimumab มีค่าร้อยละ 50.5 และ 25.7 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

(C) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า PASI 75 ในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab, adalimumab และ placebo มีค่าร้อยละ 91.2, 73.1 และ 5.7 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และในสัปดาห์ที่ 48 ประเมินผลกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ adalimumab มีค่าร้อยละ 87.8 และ 62.6 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

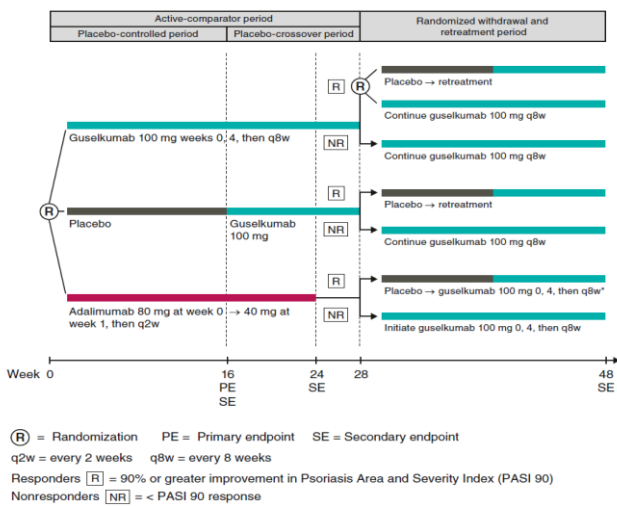
(D) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า PASI 90 ในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab, adalimumab และ placebo มีค่าร้อยละ 73.3, 49.7 และ 2.9 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และในสัปดาห์ที่ 48 ประเมินผลกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ adalimumab มีค่าร้อยละ 76.3 และ 47.9 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

(E) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่า PASI 100 ในสัปดาห์ที่ 16 กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab, adalimumab และ placebo มีค่าร้อยละ 37.4, 17.1 และ 0.6 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และในสัปดาห์ที่ 48 ประเมินผลกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ adalimumab มีค่าร้อยละ 47.4 และ 23.4 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ )

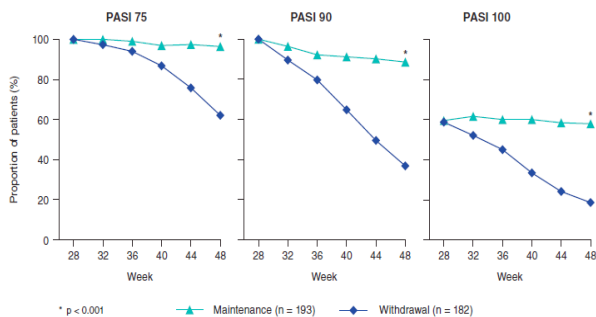
การศึกษาใน VOYAGE 2<sup>4,16</sup> เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind เป็นการยืนยันผลของการศึกษา VOYAGE 1 และแสดงประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยา guselkumab ใน maintenance group เปรียบเทียบกับ withdrawal group และประสิทธิภาพของยา guselkumab ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยา adalimumab การศึกษาแบ่งเป็น 2 ช่วง ช่วงแรกเป็น active-comparator period คือ เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab กับ ยาหลอก และ active-comparator คือ adalimumab ระยะเวลา 28 สัปดาห์ โดยกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab ให้ยา 100 มิลลิกรัมที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 12 และ 20 กลุ่มที่ได้รับยาหลอก ให้ยาที่สัปดาห์ที่ 0, 4, 12 จากนั้นจะได้รับยา guselkumab 100 มิลลิกรัมที่สัปดาห์ที่ 16 และ 20 และกลุ่มที่ได้รับยา adalimumab 80 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 0 จากนั้นให้ยา 40 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ที่ 1 และทุก 2 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 23 (ดังรูปที่ 5) ประเมินผลด้วย PASI 90 และ IGA score 0/1 ในสัปดาห์ที่ 16 และ 24 ผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 16 เปรียบเทียบระหว่าง guselkumab กับยาหลอก พบว่า PASI 90 มีค่าร้อยละ 70.0 และ 2.4 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และ IGA score 0/1 มีค่าร้อยละ 84.1 และ 8.5 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) ส่วนผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 24 เปรียบเทียบระหว่าง guselkumab กับ adalimumab พบว่า PASI 90 มีค่าร้อยละ 75.2 และ 54.8 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) และ IGA score 0/1 มีค่าร้อยละ 83.5 และ 64.9 ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ VOYAGE 1 คือ guselkumab แสดงประสิทธิภาพในการรักษาที่สูงกว่า adalimumab และยาหลอก

การศึกษาในช่วงที่ 2 เป็น withdrawal period และ retreatment period ในช่วงสัปดาห์ที่ 28 ถึง 48 ทำการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab ที่มีผลการรักษาในระดับ PASI 90 ในสัปดาห์ที่ 28 โดยการสุ่มอัตราส่วน 1:1 แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab ต่อ (maintenance group) หรือกลุ่มที่เปลี่ยนการรักษาจาก guselkumab เป็นยาหลอก (withdrawal group) อย่างไรก็ดีตาม สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อผลการรักษามีระดับ PASI ลดลงร้อยละ 50 หรือมากกว่า จะกลับไปให้ยา guselkumab ใหม่ (retreatment period) (ดังรูปที่ 5) ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา adalimumab ที่สัปดาห์ที่ 28 (หรือประมาณ 5

สัปดาห์ หลังจากได้ยา adalimumab ครั้งสุดท้าย) ได้รับการเปลี่ยน การรักษาเป็นยา guselkumab ประเมินผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 48 วัดผลด้วยค่า PASI score พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา guselkumab (maintenance group) มีค่า PASI 90 ร้อยละ 88.6 เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้ยาหลอก (withdrawal group) มีค่า PASI 90 ร้อยละ 36.8 แสดงให้เห็นว่า maintenance group ให้ผลการรักษาทางคลินิกที่ ดีกว่า withdrawal group อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) (ดังรูปที่ 6) ซึ่งผู้ป่วยมีผลการรักษาที่มีค่า PASI 90 ลดลงตั้งแต่ ได้รับยาหลอก ในช่วงประมาณสัปดาห์ที่ 4 และมีค่าเฉลี่ยที่ ประมาณ 15.2 สัปดาห์ (หรือประมาณ 23 สัปดาห์ หลังจากได้ยา guselkumab ครั้งสุดท้าย) และในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยา adalimumab เมื่อเปลี่ยนการรักษาเป็นยา guselkumab ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 48 พบว่าผู้ป่วยมีผลการรักษาในระดับ PASI 90 และ PASI 100 เท่ากับร้อยละ 66.1 และ 28.6 ตามลำดับ ซึ่งผลจากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพ ของการรักษาด้วยยา guselkumab ที่สูงกว่า adalimumab ตลอด 48 สัปดาห์ และต้องใช้ guselkumab อย่างต่อเนื่องเพื่อให้คง ผลการรักษาไว้



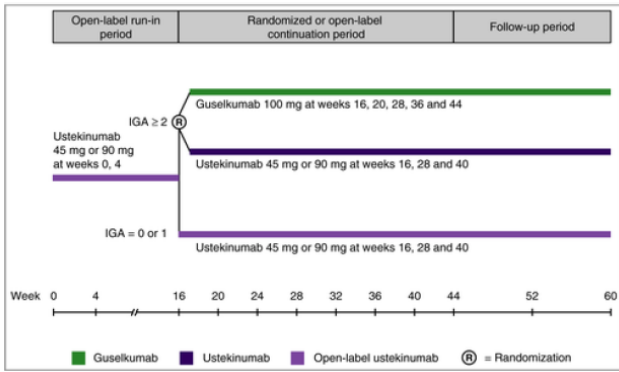
รูปที่ 5 แสดง study design ของการศึกษา VOYAGE 2<sup>16</sup>



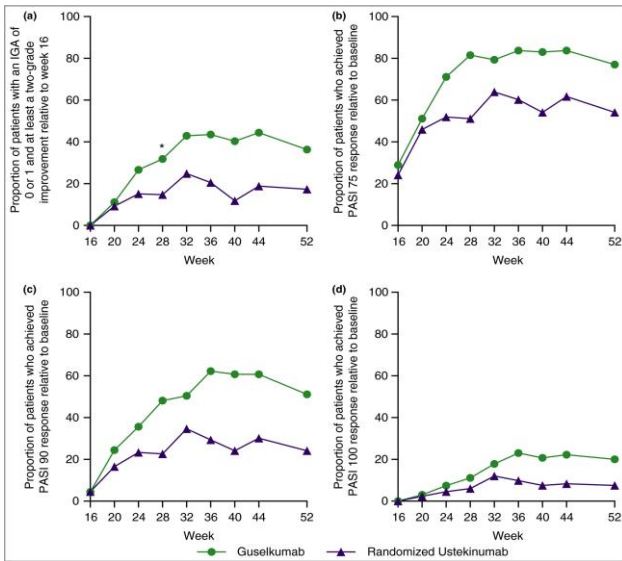
รูปที่ 6 การศึกษา VOYAGE 2 แสดงประสิทธิภาพในการ รักษาของยา guselkumab ใน maintenance group และ withdrawal group ในช่วงสัปดาห์ที่ 28 ถึง 48<sup>16</sup>

การศึกษา NAVIGATE<sup>17</sup> เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind ศึกษาประสิทธิภาพของยา guselkumab ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา ustekinumab ทำการศึกษาในผู้ป่วย โดยให้ยา ustekinumab ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 4 จากนั้นในสัปดาห์ที่ 16 ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา ustekinumab (มีค่า IGA score  $\geq 2$ ) แบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา ustekinumab ต่อ (randomized ustekinumab group) และกลุ่มที่ให้ เริ่มการรักษาด้วยยา guselkumab (ดังรูปที่ 7) หลังจากนั้นมีการ ประเมินผลทุก ๆ 4 สัปดาห์ในระหว่างสัปดาห์ที่ 28 ถึง 40 จำนวน 4 ครั้ง พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab มี ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่ากลุ่ม randomized ustekinumab โดยกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab มีค่า IGA score 0/1 และมีระดับ คະแนน IGA ดีขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับ เป็น 2 เท่าของกลุ่ม randomized ustekinumab (ค่าเฉลี่ย 1.5 vs. 0.7,  $p < 0.001$ ) และ ประเมินผลค่า PASI 90 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา guselkumab มีค่า สูงกว่ากลุ่ม randomized ustekinumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.2 vs. 1.1,  $p < 0.001$ ) และกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab มีค่า IGA score เท่ากับ 0 สูงกว่ากลุ่ม randomized ustekinumab อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (0.9 vs. 0.4,  $p < 0.001$ ) การประเมินผลใน สัปดาห์ที่ 28 (เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 16) สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา guselkumab มีค่า IGA score 0/1 และมีระดับคະแนนดีขึ้นอย่าง น้อย 2 ระดับ มีผลการรักษาที่ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่ม randomized ustekinumab พบว่ากลุ่มที่ได้รับ guselkumab มีระดับคະแนนที่ดี ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (31.1% vs. 14.3%,  $p = 0.001$ ) และมี ค่า PASI 90 (48% vs. 23%,  $p < 0.001$ ) การประเมินผลในสัปดาห์ ที่ 52 สัดส่วนผู้ป่วยที่มีค่า IGA score 0/1 และมีระดับคະแนนดีขึ้น อย่างน้อย 2 ระดับ (36.3% vs. 17.3%,  $p < 0.001$ ) มีค่า PASI 90 (51.1% vs. 24.1%,  $p < 0.001$ ) และค่า PASI 100 (20.0% vs. 7.5%,  $p = 0.003$ ) ผลการตอบสนองต่อการรักษาของยาทั้ง 2 กลุ่ม ที่แสดงด้วยค่า IGA score และค่า PASI score เริ่มมีความแตกต่าง ที่ชัดเจนในสัปดาห์ที่ 20 (สัปดาห์ที่ 4 หลังการสุ่มให้ยา) และสูงสุด ในสัปดาห์ที่ 36 (สัปดาห์ที่ 20 หลังการสุ่มให้ยา) และคง ผลการรักษาในระดับเดิมจนถึงสัปดาห์ที่ 52

สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองต่อการรักษา มีค่า IGA score 0/1 และมีระดับคະแนนดีขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับ และค่า PASI 75/90/100 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab และ randomized ustekinumab ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 16 ถึงสัปดาห์ที่ 52 (ดังรูปที่ 8) แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยา ustekinumab (IGA score  $\geq 2$ ) มีผลการรักษาที่ดีขึ้นอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปลี่ยนการรักษาเป็นยา guselkumab



รูปที่ 7 แสดง study design ของการศึกษา NAVIGATE<sup>17</sup>

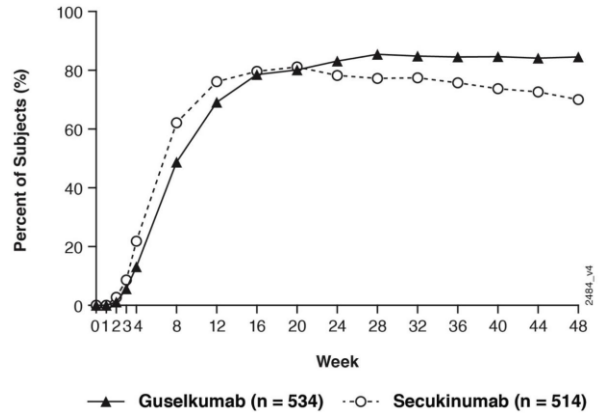


รูปที่ 8 การศึกษา NAVIGATE ในสัปดาห์ที่ 16 ถึงสัปดาห์ที่ 52<sup>17</sup>

- (a) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองต่อการรักษา มีค่า IGA score 0/1 และมีระดับคะแนนดีขึ้นอย่างน้อย 2 ระดับ
- (b) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองต่อการรักษา มีค่า PASI 75
- (c) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองต่อการรักษา มีค่า PASI 90
- (d) แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลการตอบสนองต่อการรักษา มีค่า PASI 100

**การศึกษา ECLIPSE<sup>8,18</sup>** เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind โดยศึกษาประสิทธิภาพของยา guselkumab เปรียบเทียบกับยา secukinumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม IL-17A inhibitor ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาที่มีรอยโรคระดับปานกลางจนถึงรุนแรง จำนวน 1048 คน ทำการแบ่งผู้ป่วยแบบสุ่มเป็น 2 กลุ่มในอัตราส่วน 1:1 ให้ได้รับการรักษาด้วยยา guselkumab และ secukinumab กลุ่มที่ได้รับยา guselkumab จะฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 4 และหลังจากนั้นทุกๆ 8 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 44 และกลุ่มที่ได้รับ secukinumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 300 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 0,

1, 2, 3, 4 และหลังจากนั้นทุกๆ 4 สัปดาห์จนถึงสัปดาห์ที่ 44 การประเมินผลในสัปดาห์ที่ 48 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย guselkumab ให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา secukinumab อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยมีค่า PASI 90 ที่ร้อยละ 84.5 และร้อยละ 70.0 ตามลำดับ และมีค่า PASI 100 ที่ร้อยละ 58.2 และร้อยละ 48.4 ตามลำดับ (ดังรูปที่ 9)



รูปที่ 9 การศึกษา ECLIPSE แสดงจำนวนผู้ป่วย (%) ที่ตอบสนองต่อการรักษามีค่า PASI 90 ตลอดสัปดาห์ที่ 48<sup>8</sup>

### ข้อห้ามใช้

ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ต่อ guselkumab และสารอื่นในตำรับยา หากเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินอย่างรุนแรง ควรหยุดการให้ยา guselkumab ทันทีและให้การรักษาตามอาการที่เหมาะสม<sup>8,10,12,13</sup>

ห้ามฉีดยาเข้าไปในบริเวณที่ผิวหนังบาง มีรอยช้ำ รอยแดง ผื่นแข็ง ผื่นหนังหนา เป็นสะเก็ด หรือผิวหนังที่ได้รับผลกระทบจากโรคสะเก็ดเงิน และควรพิจารณาหยุดการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายหลังการให้ยา 16 สัปดาห์<sup>4,8</sup>

### ข้อควรระวัง

ยา guselkumab มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ จึงไม่ควรเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่มีความสำคัญทางคลินิก จนกว่าการติดเชื้อจะได้รับการรักษาจนหายหรือได้รับการรักษาอย่างเพียงพอ ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเรื้อรังหรือมีประวัติการติดเชื้อซ้ำ ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงจากการใช้ยาและผลประโยชน์ในการรักษา ก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยยา guselkumab หากผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อที่มีความสำคัญทางคลินิกหรือมีการติดเชื้อที่รุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ให้หยุดใช้ยา guselkumab และติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดจนกว่าการติดเชื้อจะหาย<sup>8,10,12,13</sup>

ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยา guselkumab ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินคัดกรองการติดเชื้อวัณโรค (Tuberculosis, TB) และผู้ป่วยที่ได้รับยา guselkumab ควรติดตามอาการแสดงของวัณโรคที่อยู่



ในระยะดำเนินอยู่ทั้งระหว่างและหลังการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นวัณโรคระยะแฝงหรือเป็นวัณโรคในระยะดำเนินอยู่ ควรพิจารณาการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคก่อนเริ่มใช้ยา guselkumab<sup>8,10,12,13</sup>

ผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างให้การรักษาและภายหลังการรักษาอย่างน้อย 12 สัปดาห์<sup>4,8</sup>

## บทสรุป

guselkumab เป็น fully human immunoglobulin G1 lambda (IgG1λ) monoclonal antibody ต่อ P19 ของ IL-23 ซึ่งเป็นยา รายการแรกในกลุ่ม Interleukin-23 inhibitor ที่ได้รับการอนุมัติจาก องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และหลายประเทศในยุโรป รวมทั้งในเอเชีย สำหรับข้อบ่งใช้เพื่อรักษาโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่น หนาในระดับปานกลางถึงรุนแรงในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไปที่ต้อง ได้รับการรักษาด้วย systemic therapy หรือ phototherapy จาก การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind จำนวน 4 การศึกษา ได้แก่ VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE และ ECLIPSE ที่ให้ยา guselkumab โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 100 มิลลิกรัม ในสัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 4 และหลังจากนั้นทุก ๆ 8 สัปดาห์ พบว่ายา guselkumab สามารถลดความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา ระดับปาน กลางถึงรุนแรงได้ โดยประเมินจากค่า PASI 90, PASI 100, IGA score 0/1 ซึ่งให้ผลการรักษาที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ ได้รับยา adalimumab และ secukinumab อย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ และควรใช้ guselkumab อย่างต่อเนื่องเพื่อให้คงผลการรักษา ไว้ แต่ยังไม่มียารายงานการศึกษาว่าจะสามารถหยุดใช้ยา guselkumab ได้หรือไม่ เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรังที่ยัง ไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด จึงต้องเลือกวิธีการรักษาที่ควบคุม อาการของโรคได้ดีและมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด รวมทั้งเพิ่มคุณภาพ ชีวิตของผู้ป่วย สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ของยาที่พบได้บ่อย คือ การติดเชื้อ ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา guselkumab, adalimumab, ustekinumab และ secukinumab ดังนั้น guselkumab จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรค สะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา สามารถลดความรุนแรงของโรค และเพิ่ม คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาในระดับปาน กลางถึงรุนแรงในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป และจากการศึกษา VOYAGE 2 และ NAVIGATE หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ ยา adalimumab หรือ ustekinumab เท่าที่ควร สามารถเปลี่ยนการ รักษามาเป็น guselkumab ได้โดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงจาก การเปลี่ยนยาและให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่เหนือกว่ายาเดิม อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี ถ้ามี ความจำเป็นต้องใช้ยา ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยาต่อผู้ป่วย และควรระวังการใช้ยา guselkumab ร่วมกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

(immunosuppressive therapy) เนื่องจากเพิ่มฤทธิ์ของการกด ภูมิคุ้มกันของยาและเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น

## References

1. Pattmadilok B. Psoriasis. Bangkok. Institute of Dermatology, 2018. (in Thai)
2. Wongpraparut C. Psoriasis. 2017. (Accessed on Oct. 15, 2022, at <https://www.si.mahidol.ac.th/th/healthdetail.asp?aid=967>) (in Thai)
3. Panpon P. Psoriasis: Continuing Pharmaceutical Education. 2019. (Accessed on Aug. 10, 2020, at <https://ccpe.pharmacycouncil.org>) (in Thai)
4. Al-Salama ZT, Scott LJ. Guselkumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2018;19(6):907-918.
5. Samchaiwattana S, Klanbood S. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Continuing pharmaceutical education*. 2019. (Accessed on Aug. 10, 2020, at [http://pharmacy.swu.ac.th/wp-content/uploads/2020/02/CPE\\_SWU\\_Certolizumab-pegol-1.pdf](http://pharmacy.swu.ac.th/wp-content/uploads/2020/02/CPE_SWU_Certolizumab-pegol-1.pdf).) (in Thai)
6. Drug Information Center, Pharmacy Mahidol University. IL-23p19 subunit is the new action target of medicine for the treatment of psoriasis. 2017. (Accessed on Oct. 30, 2022, at [https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC/news\\_week\\_full.php?id=1411](https://pharmacy.mahidol.ac.th/DIC/news_week_full.php?id=1411).) (in Thai)
7. Fala L. Tremfya (guselkumab), first-in-class IL-23 blocker, approved for the treatment of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Am Health Drug Benef* 2018;11. (Accessed on Oct. 30, 2022, at <https://www.ahdonline.com/issues/2018/april-2018-vol-11-ninth-annual-payers-guide/2570-tremfya-guselkumab-first-in-class-il-23-blocker-approved-for-the-treatment-of-patients-with-moderate-to-severe-plaque-psoriasis>)
8. Cilag AG. Tremfya® (guselkumab) [package insert]. Schaffhausen. Cilag AG, 2020.
9. Janssen Biotech, Inc. Janssen announces FDA approval of stelara (ustekinumab) for the treatment of adolescents with moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs.com*. 2023. (Accessed on Apr. 22, 2023, at <https://www.drugs.com/newdrugs/janssen-announces-fda-approval-stelara-ustekinumab-adolescents-moderate-severe-plaque-psoriasis-4613.html>)
10. Therapeutic Goods Administration. Tremfya® (guselkumab) Australian product information. 2018. (Accessed on Nov. 15, 2022, at [www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-guselkumab-210329-pi.pdf](http://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-guselkumab-210329-pi.pdf))
11. Yang EJ, Sanchez IM, Beck K, Sekhon S, Wu JJ, Bhatani T. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2018;11(4):333-344.
12. Tremfya® (guselkumab). 2017. (Accessed on Nov. 15, 2022, at <https://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/TREMFYA-pi.pdf>)
13. Medscape. Guselkumab(Rx). 2022. (Accessed on Nov. 16, 2022, at <https://reference.medscape.com/drug/tremfya-guselkumab-1000164#90>)
14. UpToDate. Guselkumab: Drug information. 2022. (Accessed on Nov. 18, 2022, at [https://www.uptodate.com/contents/guselkumab-drug-information?search=guselkumab&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~21&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/guselkumab-drug-information?search=guselkumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~21&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1))
15. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis:

results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):405-417.

16. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(3):418-431.
17. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 2018;178(1):114-123.
18. Blauvelt A, Armstrong AW, Langley RG, et al. Efficacy of guselkumab versus secukinumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the ECLIPSE study. *J Dermatol Treat* 2022;33(4):2317-2324.

