

## แนวทางการกำกับการใช้ยา infliximab หรือ vedolizumab เงื่อนไข โรค ulcerative colitis ในผู้ใหญ่ที่รักษาด้วยยาพื้นฐานไม่ได้

### 1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

- 1.1. ขออนุมัติการใช้ยา infliximab และ vedolizumab จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์ตามแนวทางการอนุมัติที่แต่ละหน่วยงานกำหนดไว้ก่อนการรักษา (pre-authorization) โดยมีการลงทะเบียนแพทย์สถานพยาบาล และผู้ป่วยก่อนทำการรักษากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์
- 1.2. กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี R2 ในครั้งแรก (อนุมัติให้ใช้เป็นเวลา 12 เดือน) และครั้งต่อไปทุก ๆ 12 เดือน

### 2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

สถานพยาบาลที่มีการใช้ยาต้องเป็นสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษาโรค โดยมีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางที่พร้อมจะดูแลรักษาปัญหาแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

### 3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

เป็นแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในสาขาอายุรศาสตร์โรคทางเดินอาหาร ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

### 4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา infliximab และ vedolizumab ในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่เป็นโรค ulcerative colitis โดยต้องมีครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้

- 4.1 ไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)<sup>†</sup>
- 4.2 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค ulcerative colitis ตามเกณฑ์ครบทุกข้อดังต่อไปนี้
  - 4.2.1 มีอาการเข้าได้กับโรค ulcerative colitis หรือมีอาการลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง ได้แก่ ถ่ายเหลวหรือถ่ายเป็นเลือด
  - 4.2.2 มีผลการส่องกล้องพบลำไส้ใหญ่อักเสบและมีผลทางพยาธิที่เข้าได้กับโรค ulcerative colitis
  - 4.2.3 มีการตรวจค้นเพื่อแยกโรคสาเหตุอื่น ๆ เช่น โรคติดเชื้อในลำไส้ โรคลำไส้อื่น ๆ
- 4.3 ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมากโดยมี Mayo Score มากกว่าหรือเท่ากับ 6 คะแนน
- 4.4 ผู้ป่วยต้องเคยใช้และไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน ได้แก่ corticosteroids, aminosalicylates และ immunomodulators โดยผู้ป่วยต้องมีลักษณะ ตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
  - 4.4.1 steroids-refractory disease ได้แก่ อาการอักเสบหลังจากได้ prednisolone อย่างน้อย 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มานานกว่า 4 สัปดาห์ ร่วมกับได้รับยา aminosalicylates ขนาดเต็มที่ โดยค่า Mayo Score ลดลงน้อยกว่า 3 คะแนน หรือคะแนนลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 ของคะแนนเริ่มต้น
  - 4.4.2 steroid dependent disease ได้แก่ อาการลำไส้อักเสบที่ไม่สามารถลด prednisolone ให้ต่ำกว่า 10 มิลลิกรัม/วัน แม้ได้รับยา immunomodulators ในขนาดที่เหมาะสมร่วมด้วย อย่างน้อย 3 เดือน

<sup>†</sup> ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น  
หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

- 4.4.3 immunomodulators non-response disease ได้แก่ มีอาการอักเสบกลับเป็นซ้ำ Mayo Score มากกว่าหรือเท่ากับ 6 คะแนน ทั้ง ๆ ที่ได้รับยา immunomodulators ในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 3 เดือน
- 4.4.4 intolerant ต่อยา มีผลข้างเคียงของยา corticosteroid หรือ immunomodulators ระดับความรุนแรง 3 ถึง 4 คือมีผลกระทบต่อสุขภาพหรือการทำงานของอวัยวะอย่างมีนัยสำคัญ

#### คำแนะนำ

- ขนาดยา immunomodulators ที่เหมาะสม
    - azathioprine 1-2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน
    - 6-mercaptopurine 1-1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

หมายเหตุ: ขนาดยา azathioprine เป็นขนาดยาที่อ้างอิงการใช้ในคนไทย
  - aminosalicylates ขนาดเต็มที่
    - mesalamine มากกว่าหรือเท่ากับ 3 กรัม/วัน
    - sulfasalazine มากกว่าหรือเท่ากับ 3 กรัม/วัน
- 4.5 อนุมัติการใช้ยา infliximab หรือ vedolizumab โดยมีเงื่อนไข ดังต่อไปนี้
- 4.5.1 อนุมัติการใช้ยา infliximab ในกรณีผู้ป่วยไม่มีข้อห้าม ดังต่อไปนี้
- 4.5.1.1 แพ้ยา infliximab รุนแรง หรือแพ้ส่วนประกอบที่เป็น murine protein
  - 4.5.1.2 มีภาวะหัวใจล้มเหลว New York Heart Association function class III, IV
  - 4.5.1.3 มีประวัติ demyelinating disease
  - 4.5.1.4 โรคมะเร็งที่ยังอยู่ในระหว่างการรักษาหรือรักษาไม่หายขาด (ยกเว้น basal cell carcinoma)
- 4.5.2 อนุมัติการใช้ยา vedolizumab ในกรณีผู้ป่วยมีลักษณะ ตามข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้
- 4.5.2.1 มีข้อห้ามต่อการใช้ยา infliximab ตามข้อ 4.5.1
  - 4.5.2.2 ผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาหรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา infliximab ที่รุนแรง
  - 4.5.2.3 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา infliximab (primary non-response) โดยการประเมินอาการ (ค่า Mayo Score ลดลงน้อยกว่า 3 คะแนน หรือคะแนนลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 ของคะแนนเริ่มต้น) ที่ระยะเวลา 12-14 สัปดาห์ แพทย์ผู้ทำการรักษา อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์แล้วยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา
  - 4.5.2.4 ประสิทธิภาพของ infliximab ลดลงระหว่างการใช้ยา (loss of response) โดยไม่พบสาเหตุอื่นนอกเหนือจากโรค ulcerative colitis
  - 4.5.2.5 กรณีผู้ป่วยมีอาการกลับมาเป็นซ้ำ หลังจากหยุดยา vedolizumab
- หมายเหตุ กรณีข้อ 4.5.2.3 และ 4.5.2.4 แพทย์อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา infliximab เป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือปรับไปใช้ยา vedolizumab โดยขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา
- 4.6 ผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้าม ดังต่อไปนี้
- 4.6.1 ต้องไม่มีการติดเชื้อ รวมทั้งการติดเชื้อซ้ำซาก ที่ไม่ได้รับการรักษาหรือควบคุมอย่างเหมาะสม
  - 4.6.2 โรคติดเชื้อ HIV ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส หรือยังควบคุมไม่ได้

- 4.6.3 อยู่ในระหว่างตั้งครรภ์ (ยกเว้นแพทย์ผู้รักษามีความเห็นว่าเป็นประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยามากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น)
- 4.6.4 อยู่ในระหว่างให้นมบุตร (ยกเว้นแพทย์ผู้รักษามีความเห็นว่าเป็นประโยชน์ที่ได้รับจากการใช้ยามากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น)
- 4.6.5 มีโรคประจำตัวที่เสี่ยงต่อการใช้ยา เช่น ตับแข็งรุนแรง (decompensated cirrhosis) เป็นต้น
- 4.6 มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี R2 ตามที่กำหนด<sup>††</sup>

## 5. ขนาดยาที่แนะนำ

### 5.1 ขนาดยา infliximab ที่แนะนำ

5.1.1 ขนาดยา infliximab ที่แนะนำตาม actual body weight คือ 5-10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยผสมใน normal saline และให้ยาเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 60-120 นาที

5.1.2 การให้ยา Infliximab แนะนำให้เริ่มยาขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่สัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 6 และหลังจากนั้นทุก 8 สัปดาห์

### 5.2 ขนาดยา vedolizumab ที่แนะนำ

vedolizumab 300 มิลลิกรัม โดยผสมใน normal saline และให้ยาเข้าหลอดเลือดดำในระยะเวลา 60-120 นาที ที่สัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 2 สัปดาห์ที่ 6 และหลังจากนั้นทุก 8 สัปดาห์

## หมายเหตุ

- 1) กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา (primary non-response) โดยการประเมินอาการ (ค่า Mayo Score ลดลงน้อยกว่า 3 คะแนน หรือคะแนนลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 ของคะแนนเริ่มต้น) ที่ระยะเวลา 12-14 สัปดาห์ แพทย์ผู้ทำการรักษา อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา infliximab เป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือปรับไปใช้ vedolizumab
- 2) ในกรณีที่ประสิทธิผลของ Infliximab ลดลงระหว่างการให้ยา (Loss of response) ให้แพทย์ผู้ทำการรักษา ประเมินสาเหตุของอาการ หากเกิดจากโรค ulcerative colitis ให้พิจารณาเพิ่มขนาดยา infliximab เป็น 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือปรับไปใช้ vedolizumab

ในกรณีเพิ่มขนาดยา infliximab ให้ประเมินที่ 8 สัปดาห์หลังเพิ่มขนาดยา หากผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาได้ดีสามารถให้ยาต่อเนื่องในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้หยุดยา ยกเว้นกรณีที่แสดงให้เห็นว่าระดับยา Infliximab ยังต่ำกว่าระดับรักษาโรค ในกรณีนี้ อาจพิจารณาขยายระยะเวลาการรักษาต่อโดยจะต้องเพิ่มขนาดยา และ/หรือความถี่การให้ยาเพื่อให้ได้ระดับยาให้เหมาะสมกับการรักษาโรค หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาแม้ระดับยาเหมาะสมแล้ว ให้หยุดยา)

## 6. การประเมินระหว่างการรักษา

### 6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ประเมินอาการ การตรวจร่างกาย ทุก 2-3 เดือน และส่องกล้องและบันทึกในเวชระเบียนอย่างน้อยทุก 12 เดือน

**หมายเหตุ** ผู้ป่วย ulcerative colitis ตอบสนองต่อยา หมายถึง ค่า Mayo Score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน หรือ ลดลงมากกว่า 3 คะแนน หรือคะแนนลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ของคะแนนเริ่มต้น

<sup>††</sup> โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานกำกับดูแลการสั่งจ่ายยาบัญชี R2

## 6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับยา ดังนี้

- 6.2.1 ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นขณะให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion reaction) ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ไข้หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ใจสั่น ความดันต่ำ แน่นหน้าอก หายใจไม่อิ่ม
- 6.2.2 อาการแพ้ชนิดรุนแรง (life-threatening anaphylactoid reaction) ขณะให้ยา ให้ระงับการให้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A deficiency)
- 6.2.3 มีการประเมินการติดเชื้อวัณโรคแอบแฝง (latent tuberculosis infection) โดยการตรวจอย่างน้อยภาพถ่ายรังสีปอด อย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี และมีการติดตามอาการของการติดเชื้อวัณโรคอย่างใกล้ชิด
- 6.2.4 ติดตามและเฝ้าระวังการติดเชื้ออื่น ๆ ทุก 2-3 เดือน โดยดูอาการและสืบค้นเพิ่มเติมตามความเหมาะสม

## 7. เกณฑ์การหยุดยา

ให้หยุดยาเมื่อมีข้อบ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- 7.1 สถานะของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)
- 7.2 complete remission หมายถึง Mayo Score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนนและแต่ละข้อย่อยของ Mayo Score ต้องมีคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ร่วมกับไม่มีการอักเสบของลำไส้ใหญ่ และระดับ C-reactive protein และ hemoglobin ปกติ และสามารถให้ยา immunomodulators เพื่อควบคุมการกำเริบของโรคต่อได้  
คำแนะนำ: หากสามารถตรวจ fecal calprotectin ได้ ควรมีระดับ fecal calprotectin น้อยกว่า 250 µg/g ก่อนหยุดยา
- 7.3 กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา infliximab ตามรายละเอียดที่ระบุในหมายเหตุของขนาดยาที่แนะนำ
- 7.4 กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา vedolizumab: หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการประเมินอาการ (ค่า Mayo Score ลดลงน้อยกว่า 3 คะแนน หรือคะแนนลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30 ของคะแนนเริ่มต้น) ที่ระยะเวลา 24 สัปดาห์ ให้พิจารณาหยุดยา
- 7.5 เกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่ไม่สามารถให้ยาต่อได้
- 7.6 ผู้ป่วยปฏิเสธการใช้ยา
- 7.7 ผู้ป่วยขาดการติดตามผลการรักษา โดยไม่มีเหตุผลอันสมควร ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์
- 7.8 การติดเชื้อรุนแรง (ให้ผู้ป่วยหยุดยาหรือถอนตัวชั่วคราวจนกว่าพ้นระยะไม่ปลอดภัยหรือหายจากการติดเชื้อรุนแรง)

### หมายเหตุ

อนุมัติให้ยา infliximab หรือ vedolizumab ใช้ยาครั้งแรกได้นานสูงสุด 2 ปี โดยกรณีผู้ป่วยมีอาการกลับมาเป็นซ้ำ หลังจากหยุดยา สามารถให้ยา infliximab หรือ vedolizumab อีกครั้งได้ เป็นระยะเวลาไม่เกิน 3 ปี

คำอธิบายแนวบท้ายแนวทางกำกับการใช้ยา infliximab และ vedolizumab  
 ช้บ่งใช้ ulcerative colitis ในผู้ใหญ่ที่รักษาด้วยยาพื้นฐานไม่ได้

Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity

Mayo Scoring System for Assessment of Ulcerative Colitis Activity*
<p><b>Stool frequency<sup>†</sup></b>                      0 = ปกติสำหรับผู้ป่วย                      1 = มากกว่าปกติ 1-2 ครั้งต่อวัน                      2 = มากกว่าปกติ 3-4 ครั้งต่อวัน                      3 = มากกว่าปกติ <math>\geq</math> 5 ครั้งต่อวัน</p>
<p><b>Rectal bleeding<sup>‡</sup></b>                      0 = ไม่มีเลือดปน                      1 = มีเลือดปน น้อยกว่าร้อยละ 50 ของการถ่ายอุจจาระทุกครั้ง                      2 = มีเลือดปน มากกว่าร้อยละ 50 ของการถ่ายอุจจาระทุกครั้ง                      3 = ถ่ายเป็นเลือดทั้งหมด</p>
<p><b>Findings on endoscopy</b>                      0 = Normal or inactive disease                      1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability)                      2 = Moderate disease (marked erythema, lack of vascular pattern, friability, erosions)                      3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration)</p>
<p><b>Physician's global assessment<sup>§</sup></b>                      0 = ปกติ                      1 = โรครุนแรงน้อย                      2 = โรครุนแรงปานกลาง                      3 = โรครุนแรงมาก</p>
<p>* คะแนนตั้งแต่ 0 - 12, โดยคะแนนมากบ่งถึงความรุนแรงของโรคที่มาก                      † ผู้ป่วยประเมินตนเองจำนวนความถี่ถ่ายอุจจาระเพิ่มขึ้นจากปกติของตนเอง                      ‡ ปริมาณเลือดที่ปนมาในอุจจาระในวันที่รุนแรงมากที่สุด                      § การประเมิน physician's global assessment โดยรวมของอาการ abdominal discomfort, general sense of well-being, และ performance status</p>

อ้างอิง: Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. N Engl J Med 1987;317