



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

สำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

ชื่อเรื่อง: ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baricitinib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ

รหัส: 1008-1-000-002-07-2561

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 15 กรกฎาคม 2561

วันที่หมดอายุ 14 กรกฎาคม 2562

ชื่อ-นามสกุลผู้เขียน: ญ.พิชญ์ คำเขียน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เกิดความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยยา
2. เพื่อให้เกิดความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baricitinib ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะกำเริบ
3. เพื่อนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

บทคัดย่อ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis: RA) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) เกี่ยวข้องกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน และเอนไซม์ในกระบวนการส่งสัญญาณ (signaling pathways) รวมทั้ง Janus-associated kinases (JAKs) ปัจจุบันยา baricitinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK1 และ JAK2 แบบ reversible ขนาดยาที่แนะนำ คือ 4 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง มีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา ที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baricitinib แบบ monotherapy ในผู้ป่วย RA ที่ไม่เคยใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) ชนิดใดมาก่อนและ แบบ add on therapy ในผู้ที่ใช้ methotrexate หรือ DMARDs ชนิดอื่น รวมถึงยาชีววัตถุ (biological DMARDs) แล้วให้ผลการรักษาไม่เพียงพอ ประเมินผลการศึกษาหลายวิธี โดยประเมินผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) จากจำนวนผู้ตอบสนองตามเกณฑ์ American College of Rheumatology ร้อยละ 20 (ACR20) ในสัปดาห์ที่ 12 หรือ 24 ส่วนผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) เป็นการประเมินการกำเริบของโรค (disease activity) โดยใช้ Disease Activity Score 28 (DAS28) และการประเมินสมรรถภาพของข้อ โดยใช้ Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI) รวมถึงการประเมินภาวะผุกร่อนของข้อจากภาพถ่ายรังสี (radiographic progression) ผลการศึกษาโดยรวมพบว่า ยา baricitinib ที่รับประทานขนาด 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง ให้ผลดีกว่ายา MTX หรือยา adalimumab หรือยาหลอก ประสิทธิภาพส่วนใหญ่จะเริ่มเห็นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 หลังจากการใช้ ซึ่งถือว่าค่อนข้างเห็นผลเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับรักษามาตรฐาน และประสิทธิภาพจะสูงสุดในสัปดาห์ที่ 12 และผลนี้จะยังคงที่ไปตลอดจนถึง 52 สัปดาห์ อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophils) ลดลง ระดับไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) เพิ่มขึ้น ระดับเอนไซม์ตับ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มขึ้น และ creatinine เพิ่มขึ้น เกิดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบนและที่อื่น ซึ่งรวมถึงโรคเริม (herpes simplex) และโรคงูสวัด (herpes zoster)

คำสำคัญ: baricitinib, rheumatoid arthritis, Janus-associated kinases, JAKs, DMARDs

บทนำ

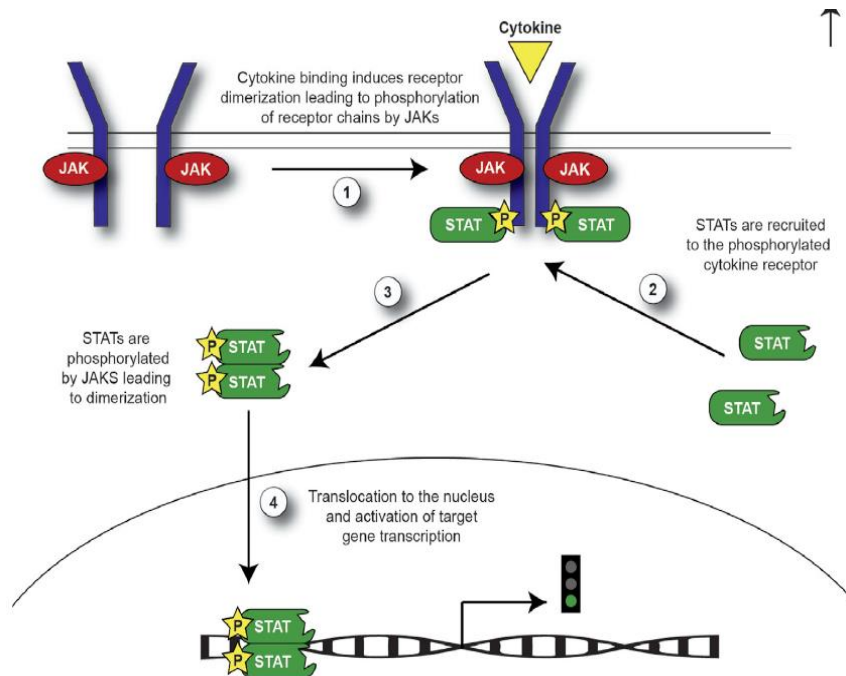
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis: RA) เป็นโรคข้ออักเสบชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiotopathic inflammatory arthritis) ที่มีการอักเสบเรื้อรังของเยื่อหุ้มข้อ (chronic synovitis) ร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่นๆ ในร่างกาย การอักเสบนี้ก่อให้เกิดการทำลายของกระดูกอ่อน (cartilage) กระดูกรอบข้อ (subchondral bone) และเนื้อเยื่อรอบข้อ เช่น ถุงน้ำ (bursa) และเส้นเอ็น (tendon) ถึงแม้ว่าอาการทางข้อจะเป็นลักษณะเด่นของโรคนี้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งก็มีลักษณะทางคลินิกที่บ่งถึงการอักเสบของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ไข้ อ่อนเพลีย ซีด เยื่อหุ้มหัวใจและปอดอักเสบ (serositis) หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular risk) เนื่องจากปัญหาของ RA นอกจากเรื่องข้อซึ่งรบกวนการดำเนินชีวิตปกติแล้ว สิ่งที่สำคัญและมีผลทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ คือ การเพิ่ม cardiovascular risk หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมและรวดเร็ว อาจก่อให้เกิดข้อผิดรูป (deformity) ทุพพลภาพ (functional disability) และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร^[1] การรักษา RA ในอดีตจนถึงปัจจุบัน ประกอบด้วยการให้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) ร่วมกับการใช้ยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมมาตรฐาน (conventional disease modifying anti-rheumatic drugs: cDMARDs) ได้แก่ methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), hydroxychloroquine (HCQ) และ chloroquine (CQ) เป็นหลัก^[2]

RA จัดเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ชนิดหนึ่ง เกี่ยวข้องกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน และเอนไซม์ใน signaling pathways ปัจจุบันความรู้ความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคพัฒนาขึ้น ทำให้มีการพัฒนายากลุ่มชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic disease modifying anti-rheumatic drugs: bDMARDs) และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้าน รูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (targeted synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: tsDMARDs) มาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยมีการศึกษาที่แสดงถึงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในหลายลักษณะ เช่น การใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยา cDMARDs ในรายที่เมื่อตอบสนอง หรือตอบสนองไม่เพียงพอต่อยา cDMARDs^[3]

ปัจจุบันยา baricitinib เป็นยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ถูกนำมาใช้รักษา RA ระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ในผู้ใหญ่ที่ใช้อย่างน้อย 1 ชนิด แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอหรือทนต่อยาไม่ได้^[4]

Baricitinib

RA เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองชนิดหนึ่งที่เป็นเรื้อรังและพบได้บ่อย มีสาเหตุที่ซับซ้อน เกี่ยวข้องกับเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน signaling proteins หลายชนิด และเอนไซม์ใน signaling pathways รวมทั้งเอนไซม์ Janus-associated kinases (JAKs) ซึ่งมี 4 ชนิด ได้แก่ JAK1, JAK2, JAK3 และ tyrosine kinase (TYK2) เอนไซม์เหล่านี้มีบทบาทในโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มีการอักเสบร่วมด้วย ซึ่งรวมถึง RA โดยเอนไซม์ JAKs จะถูกปลุกฤทธิ์ทันทีเมื่อไซโตไคน์ (cytokines) รวมทั้ง growth factors ซึ่งมีมากกว่า 40 ชนิดไปจับกับตัวรับตนเอง จากนั้นเอนไซม์เหล่านี้จะทำงานโดยจะปลุกฤทธิ์โปรตีนสำคัญ คือ signal transducers and activators of transcription (STAT) proteins ทำให้โปรตีน STAT เคลื่อนที่จากเซลล์เมมเบรนผ่านไซโตพลาซึมเข้าสู่ภายในนิวเคลียสเพื่อควบคุมการถอดรหัสดีเอ็นเอ (DNA transcription) ของยีนเป้าหมาย (รูปที่ 1)^[5] ซึ่ง JAK-STAT pathway นี้มีบทบาทในการควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันโดยผ่านหลายกระบวนการ รวมถึงการปลุกฤทธิ์ leukocytes แบบที่ต้องพึ่งพาไซโตไคน์ ยา baricitinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK1 และ JAK2 แบบ reversible จึงมีบทบาทในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่มีการอักเสบร่วมด้วย^[5]



รูปที่ 1: Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway^[5]

ในเดือนกุมภาพันธ์ ค.ศ. 2017 ยา baricitinib ได้รับการอนุมัติจากสหภาพยุโรป (European Union: EU) สำหรับข้อบ่งใช้รักษา RA ระดับปานกลางหรือรุนแรง ในผู้ใหญ่ที่เข้ายา DMARDs มาแล้วอย่างน้อย 1 ชนิด แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอหรือทนต่อยาไม่ได้ โดยอาจใช้ baricitinib เพียงตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับ MTX^[4] ปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา baricitinib ในผู้ป่วย RA ที่ไม่เคยใช้ DMARDs ชนิดใดมาก่อน และผู้ที่ใช้ MTX หรือ cDMARDs ชนิดอื่นรวมถึง bDMARDs แล้วให้ผลการรักษาไม่เพียงพอหรือทนต่อยาไม่ได้ ทำให้เกิดความสนใจในการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา baricitinib เพื่อให้เกิดความรู้ เกิดความตระหนักถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น และมีความระมัดระวังที่เพิ่มขึ้นในการใช้ยาต่อไป

Efficacy and safety outcome^[6-9]

การประเมินผลลัพธ์หลักด้านประสิทธิผล พิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองตามเกณฑ์ American College of Rheumatology ร้อยละ 20 (ACR20) หมายถึง ผู้ป่วยมีจำนวนข้อที่บวมและข้อที่กดเจ็บดีขึ้นอย่างน้อย ร้อยละ 20 ร่วมกับมีผลการประเมินที่ดีขึ้นอย่างน้อย ร้อยละ 20 จาก 3 ใน 5 แบบประเมิน ดังต่อไปนี้ แบบประเมินภาพรวมโดยผู้ป่วย (patient global assessments) แบบประเมินภาพรวมโดยแพทย์ (physician global assessments) แบบประเมินความปวด (pain) แบบประเมินสมรรถภาพของข้อ (disability) และค่าการอักเสบ โดยกลุ่มที่มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่า บ่งบอกถึงมีประสิทธิผลที่มากกว่า

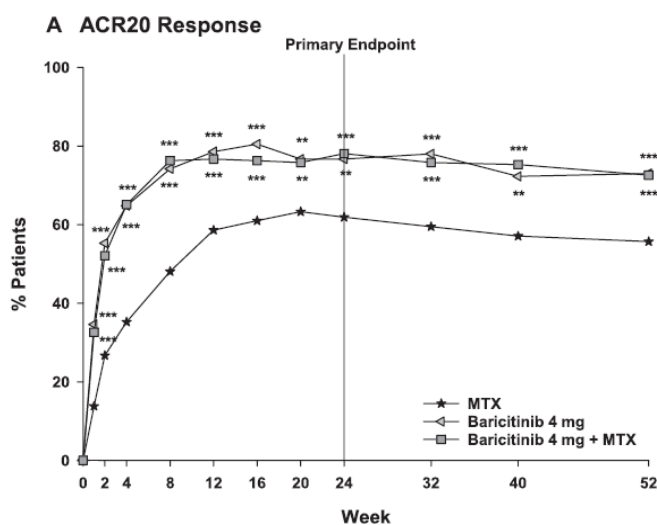
ส่วนผลลัพธ์รอง พิจารณาจากการประเมินการกำเริบของโรค (disease activity) โดยใช้ Disease Activity Score 28 (DAS28) และการประเมินสมรรถภาพของข้อ (physical function) โดยใช้ Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI) โดยค่าคะแนน DAS28 และ HAQ-DI ที่ลดลง บ่งบอกถึงการกำเริบของโรค และสมรรถภาพของข้อดีขึ้นตามลำดับ ส่วนผลการตรวจข้อผู้กร่อนจากภาพถ่ายทางรังสี ประเมินจากคะแนน modified Total Sharp Score (mTSS) หรือประเมินจากคะแนน modified Sharp/van der Heijde score (SHS) โดยค่าคะแนน mTSS หรือ SHS ที่เพิ่มขึ้น บ่งบอกถึงการดำเนินโรคที่แย่ลง

การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษา Phase III ถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา baricitinib ในการรักษาผู้ป่วย RA ที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ มีทั้งหมด 4 การศึกษา ให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกัน คือ ยา baricitinib ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่ากลุ่มยาหลอก โดยอาการแทรกซ้อนไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม^[6-9]

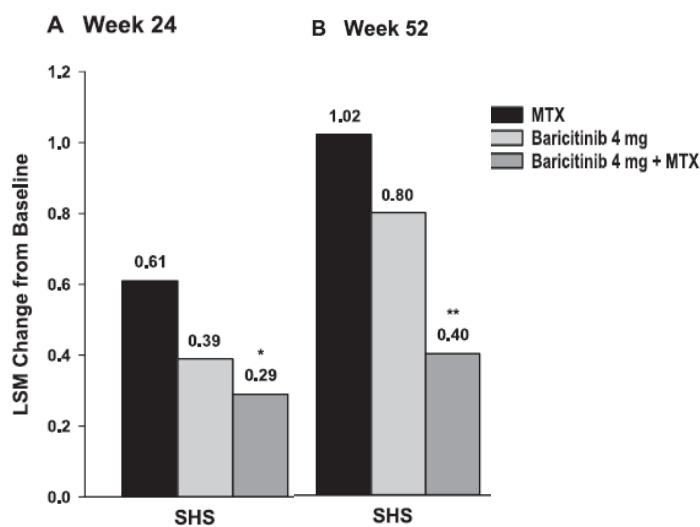
การศึกษา RA-BEGIN ของ Fleischmann และคณะ (2017)^[6] ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, double-dummy และ active comparator-controlled study เก็บข้อมูลตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2013 ถึง 2014 ทั้งหมด 198 แห่ง ใน 18 ประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา baricitinib ในสัปดาห์ที่ 24 และติดตามการรักษาเป็นเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วย RA ตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ไม่เคยได้รับ cDMARDs มาก่อนหรือเคยได้รับ cDMARDs แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอ และไม่เคยได้รับ bDMARDs มาก่อน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ในอัตราส่วน 3:4:4 ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง (n = 159), กลุ่มที่ได้รับยา MTX สัปดาห์ละครั้ง ขนาดยาเฉลี่ย 17.7 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ (n = 210) และกลุ่มที่ได้รับ baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยา MTX (n = 215) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานคล้ายคลึงกัน

จากผลการศึกษาด้านประสิทธิผล ในสัปดาห์ที่ 24 พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่ากลุ่มยา MTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 74 และ 62 ตามลำดับ; $P < 0.001$) และจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 ในกลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง คล้ายคลึงกับกลุ่มที่ได้รับ baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับ MTX (รูปที่ 2)^[6] ในส่วนของการประเมินการกำเริบของโรค โดยใช้ DAS28 และการประเมินสมรรถภาพของข้อ โดยใช้ HAQ-DI พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะโรคสงบ (remission) และโรคกำเริบน้อย (low disease activity) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา MTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \leq 0.001$ และ $P \leq 0.05$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ ผลการตรวจข้อฝูก่อนจากภาพถ่ายทางรังสี ประเมินจากคะแนน SHS พบว่า กลุ่มที่ได้รับ baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร่วมกับยา MTX มีข้อฝูก่อนจากภาพถ่ายทางรังสีเพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา MTX อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 24 และ 52 ($P \leq 0.05$ และ $P \leq 0.01$ ตามลำดับ) (รูปที่ 3)^[6]



รูปที่ 2: ร้อยละผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20^[6]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$



รูปที่ 3: การเปลี่ยนแปลงคะแนน SHS ในสัปดาห์ที่ 24 และ 52
ดัดแปลงจาก Fleischmann R และคณะ (2017)^[6]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; LSM=least squares mean

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา baricitinib เพียงอย่างเดียว หรือได้รับร่วมกับ MTX ในการรักษามีแนวโน้มต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการข้างเคียง และมีการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ MTX อย่างเดียวทั้งในช่วงสัปดาห์ที่ 24 และ 52 แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)^[6]

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ยา baricitinib ใช้เดี่ยว 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือใช้ร่วมกับ MTX มีประสิทธิภาพดีกว่ายา MTX สัปดาห์ละครั้ง ในผู้ป่วย RA ระยะแรก ที่ไม่เคยได้รับ cDMARDs มาก่อนหรือเคยได้รับ cDMARDs แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอ และไม่เคยได้รับ bDMARDs มาก่อน โดยผลแทรกซ้อนต่างๆ ไม่แตกต่างกัน

ตารางที่ 1: ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ในสัปดาห์ที่ 24 และ 52^[6]

	Weeks 0–24			Weeks 0–52		
	MTX (n = 210)	Baricitinib 4 mg (n = 159)	Baricitinib 4 mg plus MTX (n = 215)	MTX (n = 210)	Baricitinib 4 mg (n = 159)	Baricitinib 4 mg plus MTX (n = 215)
SAE†	9 (4)	5 (3)	8 (4)	20 (10)	12 (8)	17 (8)
Serious infection	3 (1)	2 (1)	4 (2)	8 (4)	6 (4)	5 (2)
AEs leading to study discontinuation	5 (2)	6 (4)	15 (7)	11 (5)	9 (6)	23 (11)
AEs leading to temporary interruption	20 (10)	7 (4)	24 (11)	28 (13)	13 (8)	43 (20)
TEAEs	136 (65)	103 (65)	146 (68)	151 (72)	113 (71)	167 (78)
Infections‡	58 (28)	45 (28)	74 (34)	80 (38)	69 (43)	108 (50)
Herpes zoster	1 (<1)	3 (2)	3 (1)	2 (<1)	4 (3)	5 (2)
Tuberculosis	0	0	0	0	0	0
Malignancy	0	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Nonmelanoma skin cancer	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Adrenocortical carcinoma	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Cervical carcinoma	0	0	0	0	1 (<1)	0
Malignant melanoma	0	0	0	0	0	1 (<1)
Gallbladder adenocarcinoma	0	0	0	0	0	1 (<1)
Carcinoid tumor of the GI tract	0	0	0	1 (<1)	0	0
MACE§	0	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0

* Values are the number (%) of patients, to the time of rescue. TEAE = treatment-emergent adverse event; GI = gastrointestinal; MACE = major adverse cardiovascular event.

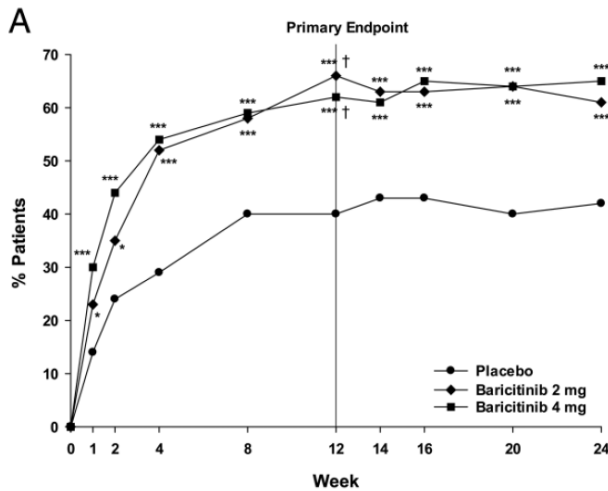
† Reported using conventional International Conference on Harmonisation definitions. Events that were serious only for the reason of protocol definition are not shown; the protocol required that any AE or laboratory value abnormality that led to permanent discontinuation of study drug be reported as a serious AE (SAE).

‡ One case of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and 1 case of esophageal candidiasis were reported in the group receiving baricitinib 4 mg plus methotrexate (MTX).

§ Cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke positively adjudicated.

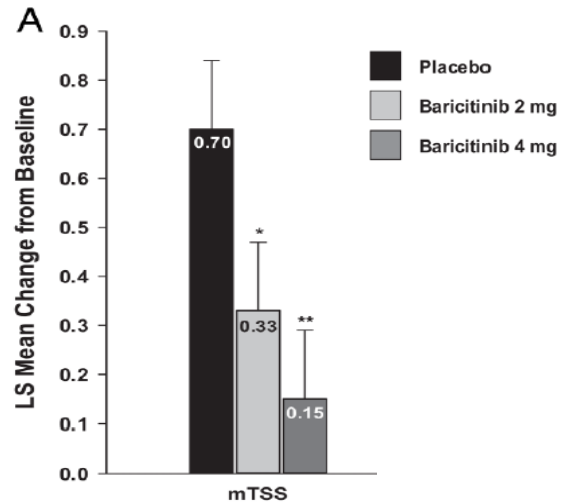
การศึกษา RA-BUILD โดย Dougados และคณะ (2017)^[7] ทำการศึกษาแบบ randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study เก็บข้อมูลตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2013 ถึง 2014 ทั้งหมด 182 แห่ง ใน 22 ประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา baricitinib ในสัปดาห์ที่ 12 และติดตามการรักษาเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วย RA ตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เคยได้รับ cDMARDs ≥ 1 ชนิด แล้วตอบสนองไม่เพียงพอ หรือทนต่อยาไม่ได้ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 2 มิลลิกรัม วันละครั้ง (n = 229), baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง (n = 227) และกลุ่มยาหลอก (n = 228) โดยผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานคล้ายคลึงกัน

ผลการศึกษาด้านประสิทธิผล พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา baricitinib เริ่มมีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาได้ดีตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 และ ในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 65 และ 62 ที่ได้รับยา baricitinib ขนาด 2 และ 4 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ตามลำดับ สามารถตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา MTX (ร้อยละ 39) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) และประสิทธิผลในการรักษายังคงที่ไปตลอดจนครบ 24 สัปดาห์ (รูปที่ 4)^[7] ผลการตรวจข้ออักเสบจากภาพถ่ายทางรังสีประเมินจากคะแนน mTSS พบว่า กลุ่มที่ได้รับ baricitinib 2 มิลลิกรัม และ baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีคะแนน mTSS เพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 24 ($P \leq 0.05$ และ $P \leq 0.01$ ตามลำดับ) (รูปที่ 5)^[7]



รูปที่ 4: ร้อยละผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20^[7]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$



รูปที่ 5: การเปลี่ยนแปลงคะแนน mTSS สัปดาห์ที่ 24

ดัดแปลงจาก Dougados M และคณะ (2017)^[7]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; LSM=least squares mean

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบว่า ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง และผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์มีความคล้ายคลึงกันทั้ง 3 กลุ่ม ถึงแม้การเกิดการติดเชื้อจะมีแนวโน้มมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา baricitinib แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการใช้ยา baricitinib อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophils) ลดลง ระดับเอนไซม์ตับ alanine aminotransferase (ALT) ระดับ creatinine phosphokinase ระดับ creatinine และระดับไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 2)^[7]

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ในผู้ป่วย RA ที่ไม่ตอบสนองหรือทนต่อ cDMARDs ไม่ได้ การใช้ baricitinib วันละครั้ง มีประสิทธิผลดีกว่ายาหลอก ในด้านอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นและการลดลงของภาวะข้อฝืดกร่อน โดยควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการใช้ ยา baricitinib ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง ระดับ creatinine, ระดับ ALT ระดับ creatinine phosphokinase และระดับไขมันชนิด LDL เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 2: ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยและการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการ ในสัปดาห์ที่ 12 และ 24^[7]

	Weeks 0–12			Weeks 0–24		
	Placebo (N=228)	Baricitinib 2 mg QD (N=229)	Baricitinib 4 mg QD (N=227)	Placebo (N=228)	Baricitinib 2 mg QD (N=229)	Baricitinib 4 mg QD (N=227)
Treatment exposure—no of patient-year	50.4	52.3	51.0	89.8	97.7	96.4
<i>Safety data†</i>						
SAEs‡	8 (4)	4 (2)	4 (2)	11 (5)	6 (3)	12 (5)
Any adverse event after the start of therapy	133 (58)	122 (53)	135 (60)	161 (71)	154 (67)	162 (71)
Discontinuation from study due to adverse event	8 (4)	7 (3)	8 (4)	10 (4)	10 (4)	12 (5)
Infections	53 (23)	45 (20)	66 (29)	79 (35)	70 (31)	96 (42)
Herpes zoster	0	3 (1)	3 (1)	0	4 (2)	3 (1)
Serious infections	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (2)	2 (<1)	4 (2)
Malignancies	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
NMSC	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
MACE§	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0
GI perforations	0	0	0	0	0	0
<i>Laboratory data</i>						
LSM change from baseline¶						
Haemoglobin, mmol/L	0.01 (0.03)	−0.08 (0.03)	−0.15 (0.03)***	0.05 (0.04)	−0.01 (0.04)	−0.12 (0.04)**
Neutrophils, 10 ³ cells/mm ³	−0.15 (0.11)	−0.69 (0.11)***	−0.76 (0.11)***	−0.25 (0.15)	−0.68 (0.13)*	−0.72 (0.13)*
Lymphocytes, 10 ³ cells/mm ³	−0.01 (0.04)	0.04 (0.04)	−0.05 (0.04)	0.06 (0.05)	−0.01 (0.05)	−0.05 (0.05)
Platelets††, 10 ⁹ /L	−1 (4)	5 (3)	24 (3)***	−1 (5)	13 (4)*	27 (4)***
ALT, U/L	−1.1 (0.8)	1.7 (0.8)*	3.0 (0.8)***	−1.0 (0.9)	2.4 (0.8)**	4.3 (0.8)***
Creatinine, µmol/L	1.0 (0.6)	4.0 (0.5)***	5.1 (0.6)***	1.8 (0.7)	5.2 (0.6)***	5.5 (0.6)***
CK, U/L	−7 (5)	37 (5)***	64 (5)***	−2 (15)	35 (13)	78 (13)***
LDL, mmol/L	0.01 (0.04)	0.19 (0.04)**	0.22 (0.04)***	0.02 (0.05)	0.22 (0.05)**	0.24 (0.05)**
HDL, mmol/L	0.01 (0.02)	0.16 (0.02)***	0.21 (0.02)***	0.01 (0.02)	0.17 (0.02)***	0.20 (0.02)***

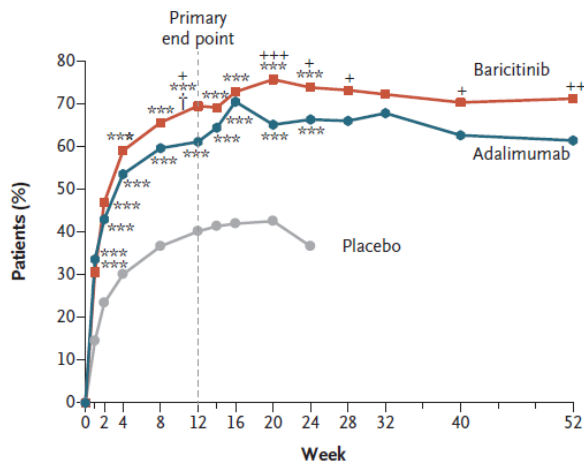
*p≤0.05, **p≤0.01 and ***p≤0.001 versus placebo by analysis of covariance.

การศึกษา RA-BEAM โดย Taylor และคณะ (2017)^[8] ทำการศึกษาแบบ randomised, double-blind, placebo-and active-controlled และ parallel-group trial เก็บข้อมูลตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2012 ถึง 2014 ทั้งหมด 281 แห่ง ใน 26 ประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา baricitinib ในผู้ป่วย RA ตั้งแต่อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เคยได้รับยา MTX แล้วไม่ตอบสนองหรือทนต่อยาไม่ได้ ทำการศึกษา 52 สัปดาห์ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ในอัตราส่วน 3:2:3 ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง (n = 487), กลุ่มที่ได้รับยา adalimumab 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์เว้นสัปดาห์ (n = 330) และกลุ่มยาหลอก (n = 488) โดยเป็นการให้เสริมจากการได้รับยา MTX อย่างไรก็ตามในกรณีผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกจะติดตามผลถึงสัปดาห์ที่ 24 หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง

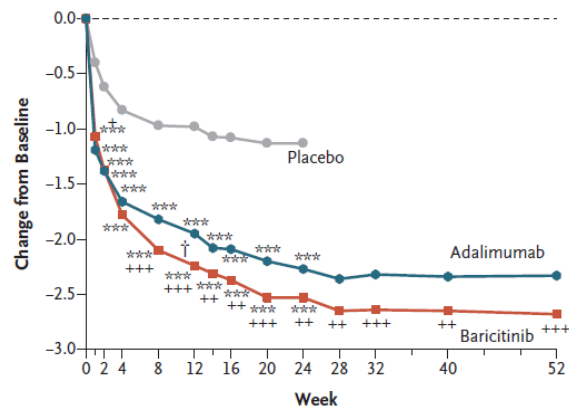
จากผลการศึกษาด้านประสิทธิผล เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก ยา baricitinib มีแนวโน้มดีกว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 และเริ่มดีกว่า adalimumab ในช่วงสัปดาห์ที่ 2-4 ซึ่งดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 12 โดยในสัปดาห์ที่ 12 พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (70% และ 40% ตามลำดับ; P < 0.001) และกลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ adalimumab 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในสัปดาห์ที่ 12 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 70 และ 61 ตามลำดับ; P = 0.014) ทั้งนี้ประสิทธิผลเหนือกว่าในการรักษายังคงอยู่จนสิ้นสุดการติดตามในสัปดาห์ที่ 52 (รูปที่ 6A)^[8] กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีการกำเริบของข้ออักเสบ และมีสมรรถภาพของข้อดีขึ้น โดยพิจารณาจากค่า DAS28 และ HAD-QI ที่ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.001) (รูปที่ 6B และ 6C)^[8]

ผลการตรวจข้อฝุ่ร่อนจากภาพถ่ายทางรังสี ประเมินจากคะแนน mTSS พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ กลุ่มที่ได้รับยา adalimumab 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง มีข้อฝุ่ร่อนจากภาพถ่ายทางรังสีเพิ่มขึ้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 24 (P ≤ 0.001) (รูปที่ 6D)^[8]

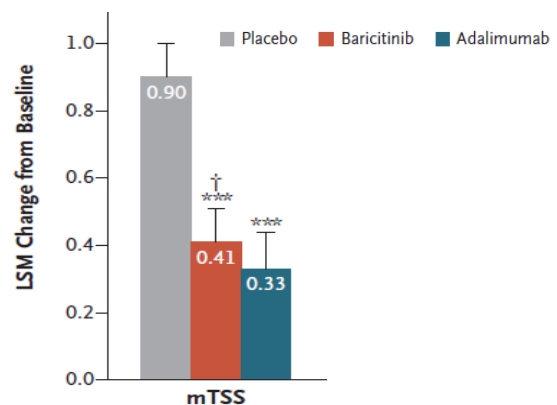
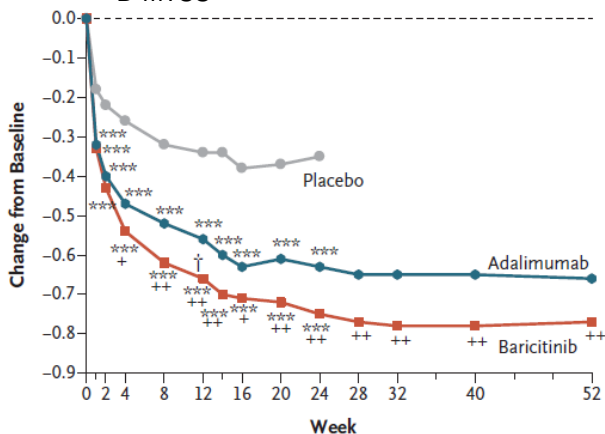
A ACR20 Response



B DAS28-CRP



C HAQ-DI D mTSS



รูปที่ 6^[8]: (A) ร้อยละผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20

(B) การเปลี่ยนแปลงคะแนน DAS28-CRP

(C) การเปลี่ยนแปลงคะแนน HAQ-DI

(D) การเปลี่ยนแปลงคะแนน mTSS ในสัปดาห์ที่ 24

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P < 0.001$

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบว่ามีผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่างๆ ไม่แตกต่างกันและอาการ ไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรง รวมถึงการติดเชื้อ ในสัปดาห์ที่ 24 พบได้ในกลุ่มยา baricitinib และยา adalimumab มากกว่ากลุ่มยาหลอก โดยอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการใช้ ยา baricitinib ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง ระดับ creatinine ระดับ ALT ระดับ creatinine phosphokinase และระดับไขมันชนิด LDL เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 3)^[8]

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า ในผู้ป่วย RA ที่ไม่ตอบสนองหรือทนต่อยา MTX ไม่ได้ การใช้ยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง โดยเป็นการให้เสริมจากยา MTX มีประสิทธิภาพดีกว่ายา adalimumab และยาหลอก ในด้านอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น โดยควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ที่สัมพันธ์กับการใช้ ยา baricitinib ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง ระดับ creatinine, ระดับ ALT ระดับ creatinine phosphokinase และระดับไขมันชนิด LDL เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 3: ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยและการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการ ในสัปดาห์ที่ 24^[8]

Variable	Week 0 to Week 24		
	Placebo (N=488)	Baricitinib (N=487)	Adalimumab (N=330)
Safety data			
Treatment exposure — patient-yr	197.7	215.0	141.9
Serious adverse events — no. (%)†	22 (5)	23 (5)	6 (2)
Any adverse event after start of therapy — no. (%)	295 (60)	347 (71)	224 (68)
Withdrawal because of adverse event — no. (%)	17 (3)	24 (5)	7 (2)
Infection — no. (%)	134 (27)	176 (36)	110 (33)
Herpes zoster — no. (%)	2 (<1)	7 (1)	4 (1)
Tuberculosis — no. (%)	0	0	1 (<1)
Serious infection — no. (%)	7 (1)	5 (1)	2 (<1)
Cancer — no. (%)	3 (<1)	2 (<1)	0
Nonmelanoma skin cancer — no. (%)	1 (<1)	0	0
Breast cancer — no. (%)	1 (<1)	1 (<1)	0
Squamous-cell cancer — no. (%)	0	1 (<1)	0
Ovarian cancer — no. (%)	1 (<1)	0	0
Clear-cell renal carcinoma — no. (%)	0	0	0
Major adverse cardiovascular event — no. (%)‡	0	1 (<1)	0
Gastrointestinal perforation — no. (%)	0	0	0
Laboratory data — least-squares-mean change from baseline§			
Hemoglobin — g/dl	0.09±0.05	0.09±0.05	0.53±0.06¶
Neutrophils — per mm ³	-300±100	-1040±90¶	-1400±110¶
Lymphocytes — per mm ³	-20±30	20±30	330±40¶
Platelet counts — per mm ³	-8000±3000	9000±3000¶	-43,000±3000¶
Alanine aminotransferase — IU/liter	1.0±1.0	5.9±0.9¶	5.3±1.1
Creatinine — mg/dl	0.011±0.006	0.071±0.005¶	0.039±0.006¶
Creatine phosphokinase — IU/liter	5±4	54±3¶	22±4
Cholesterol — mg/dl			
LDL	-3±1	16±1¶	7±1¶
HDL	-0.1±0.6	9.5±0.6¶	4.8±0.7¶

* Plus-minus values are means ±SE. HDL denotes high-density lipoprotein, and LDL low-density lipoprotein. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

† Serious adverse events are reported on the basis of conventional International Conference on Harmonisation definitions and not on the basis of the protocol; the protocol required that adverse events or laboratory abnormalities leading to permanent discontinuation of the study drug be designated as serious adverse events. The data shown are numbers and percentages of patients with serious adverse events, up to the time of rescue therapy.

‡ A major adverse cardiovascular event was defined as cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke, as adjudicated by an independent cardiovascular evaluation committee.

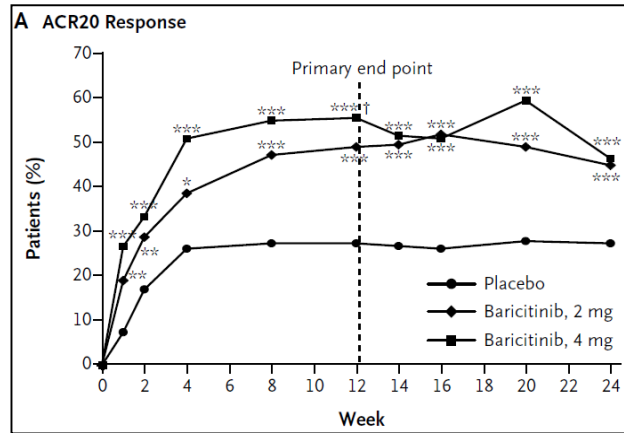
§ Laboratory values are reported as the least-squares-mean change from baseline at week 24 and week 52.

¶ P<0.001 for the comparison between baricitinib or adalimumab with placebo on the basis of analysis of covariance (ANCOVA).

นอกจากนี้ มีการศึกษา RA-BEACON โดย Genovese และคณะ (2016)^[9] ทำการศึกษาแบบ randomized, double blind และ placebo-controlled study เก็บข้อมูลตั้งแต่ ปี ค.ศ. 2013 ถึง 2014 ทั้งหมด 178 แห่ง ใน 24 ประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา baricitinib ในผู้ป่วย RA อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับ bDMARDs แล้วให้ผลการรักษาไม่เพียงพอ โดยผู้ป่วยจะต้องหยุด bDMARDs อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ก่อนการสุ่ม ทำการศึกษา 24 สัปดาห์ แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 2 มิลลิกรัม วันละครั้ง (n = 174) หรือยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง (n = 177) และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (n = 176) โดยเป็นการให้เสริมจากการรักษาเดิมที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐานคล้ายคลึงกัน

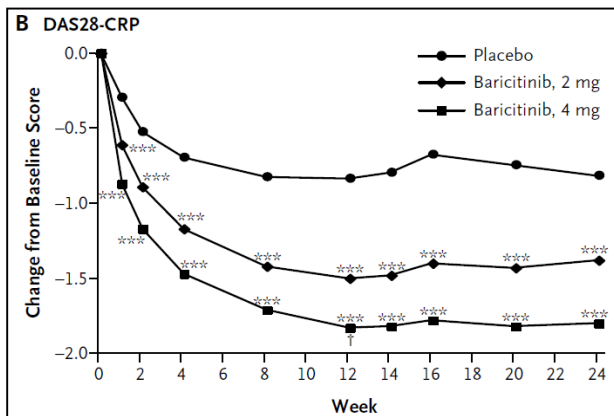
ผลการศึกษาด้านประสิทธิผล ในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 2 มิลลิกรัม และ 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่ากลุ่มยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 45, 55 และ 27 ตามลำดับ; P ≤ 0.001) (รูปที่ 7)^[9] อีกทั้งการประเมินการกำเริบของโรค โดยใช้ DAS28 และการประเมินสมรรถภาพของข้อ โดยใช้ HAQ-DI พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา baricitinib 2 มิลลิกรัม และ 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีค่าคะแนน DAS28 และ HAQ-DI ลดลงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P ≤ 0.001) (รูปที่ 8 และ 9)^[9]

ผลการศึกษาด้านความปลอดภัย พบว่า มีผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงต่าง ไม่แตกต่างกันและอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ในสัปดาห์ที่ 24 พบได้ในกลุ่มยา baricitinib มากกว่ากลุ่มยาหลอก อาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการใช้ยา baricitinib อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophils) ลดลง ระดับ ALT ระดับ creatinine phosphokinase ระดับ creatinine และระดับไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 4)^[9]



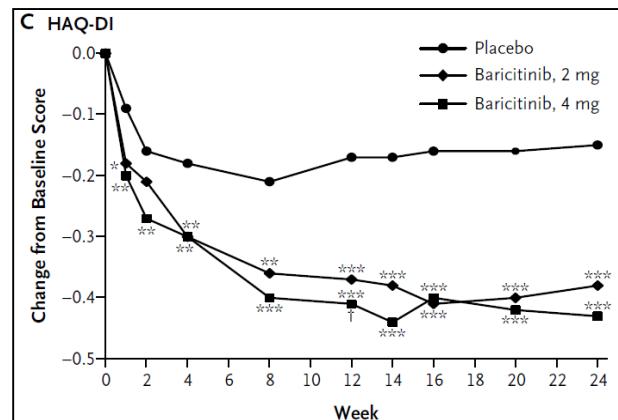
รูปที่ 7: ร้อยละผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20^[9]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$



รูปที่ 8: การเปลี่ยนแปลงคะแนน DAS28-CRP^[9]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$



รูปที่ 9: การเปลี่ยนแปลงคะแนน HAQ-DI^[9]

* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$

ตารางที่ 4: ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยและการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการ สัปดาห์ที่ 12 และ 24^[9]

Variable	Week 0 to Week 12			Week 0 to Week 24		
	Placebo (N = 176)	Baricitinib, 2 mg Daily (N = 174)	Baricitinib, 4 mg Daily (N = 177)	Placebo (N = 176)	Baricitinib, 2 mg Daily (N = 174)	Baricitinib, 4 mg Daily (N = 177)
Treatment exposure — no. of patient-yr	38.4	38.6	40.0	65.8	69.9	73.3
Safety data						
Serious adverse events — no. (%)†	7 (4)	3 (2)	11 (6)	13 (7)	7 (4)	18 (10)
Any adverse event after the start of therapy — no. (%)	96 (55)	107 (61)	119 (67)	112 (64)	123 (71)	137 (77)
Withdrawal from study because of adverse event — no. (%)	4 (2)	7 (4)	9 (5)	7 (4)	7 (4)	11 (6)
Infections — no. (%)	35 (20)	61 (35)	48 (27)	55 (31)	76 (44)	70 (40)
Herpes zoster — no. (%)	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	2 (1)	2 (1)	7 (4)
Serious infections — no. (%)	3 (2)	3 (2)	3 (2)	5 (3)	4 (2)	6 (3)
Cancers — no. (%)	0	0	0	0	0	2 (1)
Nonmelanoma skin cancer — no. (%)	0	0	0	0	0	2 (1)
Major adverse cardiovascular event — no. (%)‡	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)
GI perforation — no. (%)	0	0	0	0	0	0
Laboratory data§						
Hemoglobin — g/dl	-0.19±0.06	-0.23±0.06	-0.32±0.06	-0.15±0.08	-0.28±0.07	-0.20±0.07
Neutrophil count — per mm ³	190±160	-250±160	-720±160¶	130±190	-560±170	-630±160
Lymphocyte count — per mm ³	-70±50	20±50	0±50	-60±60	-90±50	-20±50
Platelet count — per mm ³	6,000±5,000	20,000±4,000**	29,000±4,000¶	10,000±6,000	18,000±6,000	31,000±5,000**
Alanine aminotransferase — U/liter	-1.1±0.8	1.6±0.8**	3.0±0.8¶	1.9±1.1	2.6±1.0	2.2±0.9
Creatinine — mg/dl	0.01±0.01	0.03±0.01**	0.05±0.01¶	0.03±0.01	0.03±0.01	0.06±0.01
Creatine kinase — U/liter	1±6	32±6¶	60±6¶	57±26	38±23	61±22
Cholesterol — mg/dl						
LDL	0±2	8±2	16±2¶	-2±3	9±3	20±3¶
HDL	0.0±0.8	7.2±0.8¶	8.4±0.8¶	0.6±1.3	5.1±1.1	8.8±1.1¶

* Plus-minus values are means ±SE. GI denotes gastrointestinal, HDL high-density lipoprotein, and LDL low-density lipoprotein. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

† Serious adverse events are reported on the basis of conventional International Conference on Harmonization definitions and not on the basis of the study protocol; the protocol required that adverse events or laboratory abnormalities leading to permanent discontinuation of the study drug be designated as serious adverse events. The data shown are numbers and percentages of patients with serious adverse events up to the time of receipt of rescue therapy.

‡ A major adverse cardiovascular event was defined as death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke, as adjudicated by an independent cardiovascular evaluation committee.

§ Laboratory values are reported as the least-squares mean change from baseline at week 12 and week 24.

¶ P≤0.001 for the comparison with the placebo group on the basis of analysis of covariance (ANCOVA).

|| P≤0.01 for the comparison with the placebo group on the basis of ANCOVA.

** P≤0.05 for the comparison with the placebo group on the basis of ANCOVA.

จากการศึกษานี้ สรุปได้ว่า ในผู้ป่วย RA ที่ไม่ตอบสนองหรือทนต่อ bDMARDs ไม่ได้ การใช้ยา baricitinib 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก ในด้านอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น โดยควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ที่สัมพันธ์กับการใช้ ยา baricitinib ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง ระดับ creatinine ระดับ ALT ระดับ creatinine phosphokinase และระดับไขมันชนิด LDL เพิ่มขึ้น

อภิปรายผล

จากการศึกษา Phase III เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา baricitinib ทั้ง 4 การศึกษา มีรูปแบบการศึกษาที่เหมือนกัน คือ multicenter, randomized, double blind และ placebo-controlled trials เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย อายุ ตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เป็น RA ระดับปานกลางถึงรุนแรง กลุ่มตัวอย่างมีความแตกต่างกันในด้านการตอบสนองต่อการรักษาก่อนหน้า โดยการศึกษา RA-BEGIN ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ cDMARDs มาก่อนหรือเคยได้รับ cDMARDs แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอ และไม่เคยได้รับ bDMARDs มาก่อน ต่อมาการศึกษา RA-BUILD ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับ cDMARDs แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอหรือทนต่อยาไม่ได้ ส่วนการศึกษา RA-BEAM ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับ MTX แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอ และการศึกษา RA-BEACON ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับ bDMARDs แล้วให้การตอบสนองไม่เพียงพอหรือทนต่อยาไม่ได้

ในด้านการประเมินประสิทธิภาพ ทั้ง 4 การศึกษา มีผลลัพธ์หลักที่เหมือนกัน คือ จำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 โดยการศึกษา RA-BUILD, RA-BEAM และ RA-BEACON ติดตามผลลัพธ์หลักในสัปดาห์ที่ 12 ส่วน RA-BEGIN ติดตามผลลัพธ์หลักในสัปดาห์ที่ 24 ประสิทธิภาพส่วนใหญ่จะเริ่มเห็นตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 หลังจากการใช้ ซึ่งถือว่าค่อนข้างเห็นผลเร็วเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษามาตรฐาน และประสิทธิภาพจะสูงสุดในสัปดาห์ที่ 12 และผลนี้ยังคงที่ไปตลอดจนถึง 52 สัปดาห์ ส่วนผลลัพธ์รองเป็น การประเมินการกำเริบของโรคและสมรรถภาพของข้อโดยใช้แบบประเมินที่เหมือนกัน คือ DAS-28 และ HAQ-DI ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีค่าอื่นๆ อีก รวมทั้งภาพการถ่ายภาพรังสี

ในด้านของความปลอดภัย พบว่าอาการข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการใช้ยา baricitinib อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophils) ลดลง ระดับ ALT ระดับ creatinine phosphokinase ระดับ creatinine และระดับไขมันชนิด low-density lipoprotein (LDL) เพิ่มขึ้น จึงจำเป็นต้องมีการติดตามอาการข้างเคียงดังกล่าวหากใช้ยา baricitinib อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการศึกษาทั้ง 4 คือ ระยะเวลาในการติดตามผลสูงสุดที่ 24 หรือ 52 สัปดาห์ ซึ่งทำให้ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยยังคงต้องการผลระยะยาว หากมีการใช้ยามากกว่าระยะเวลาที่ทำการการศึกษา

สรุป

ยา baricitinib ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ JAK จากการศึกษาระยะ Phase III เกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา baricitinib ในผู้ป่วย RA ระดับปานกลางถึงรุนแรง ที่ไม่เคยใช้ยา DMARDs ชนิดใดมาก่อนหรือมีประวัติได้รับยา cDMARDs หรือ bDMARDs แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้เพียงพอ ตลอดจนไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ จาก clinical trial ทั้ง 4 การศึกษา พบว่า ยา baricitinib ที่รับประทานในขนาด 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง แบบเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยา MTX มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 ที่มากกว่า พบการกำเริบของโรคที่น้อยกว่า และสมรรถภาพของข้อที่ดีขึ้น มากกว่ายา MTX หรือยา adalimumab หรือยาหลอก โดยมีเพียง 2 clinical trials ที่มีการศึกษาในขนาด 2 mg พบว่า baricitinib ที่รับประทานในขนาด 2 มิลลิกรัม วันละครั้ง แบบเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยา MTX มีจำนวนผู้ที่ตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 ที่มากกว่า อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปว่าการให้ในขนาด 2 มิลลิกรัมแตกต่างจาก 4 มิลลิกรัมหรือไม่ โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ^[10] ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง , ระดับไขมันชนิด LDL เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 33.6), ระดับ ALT เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 1.4) และ creatinine เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 1.5) เกิดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 14.7) และที่อื่น ซึ่งรวมถึงโรคเริม (herpes simplex) และโรคงูสวัด (herpes zoster)

เอกสารอ้างอิง

1. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1:1108-11.
2. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวเวชปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. 2557:1-56.
3. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. คำแนะนำการใช้ยาชีววัตถุและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์. กรุงเทพฯ: ซีตีฟรินท์ จำกัด; 2559.
4. Markham A. Baricitinib: first global approval. *Drug* 2017;77:697-704.
5. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:736-44.
6. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(3):506-17.
7. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):88-95.
8. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652-62.
9. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13): 1243-52.

10. European Medicines Agency. Baricitinib (Olmiant): summary of product characteristics 2017.
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_en.pdf. Accessed 30 May 2018.