

Apremilast: ยารักษาโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน

ผศ.ดร.เด่นพงศ์ พัฒนเศรษฐานนท์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Arthritis psoriasis (PsA) หรือโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบได้มากในกลุ่มผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเกิดเงิน (psoriasis) โดยจะมีอาการอักเสบของข้อส่วนปลาย เอ็นที่เกาะกระดูก รวมถึงอาการอื่นนอกข้อ ผู้ป่วยมักมีอาการทางผิวหนังนำมาก่อน สาเหตุและกลไกในการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานแสดงถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน กล่าวคือเมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ dendritic cells และ macrophages จะถูกกระตุ้นทำให้เกิดการสร้าง tumor necrosis factor (TNF) และการสร้าง Interlukine (IL)-12 และ IL-23 ไปกระตุ้นให้ T-helper (Th)1 และ Th17 cells เกิดการหลั่ง cytokines ที่มากผิดปกติ คือ IFN- γ , IL-17 และ IL-22 ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนอย่างผิดปกติของ keratinocytes และ synoviocytes ในข้อ อีกทั้งยังก่อให้เกิดการสร้างเซลล์สลายกระดูกได้ (osteoclastogenesis)

จากแนวทางเวชปฏิบัติการดูแลรักษาโรคข้ออักเสบสะเกิดเงิน จะเริ่มด้วยการให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองจะพิจารณาการใช้ disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) ได้แก่ ยา sulfasalazine, leflunomide, methotrexate และ cyclosporine³²

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ได้แนะนำการให้ยา apremilast การรักษาผู้ป่วย PsA ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการตึงข้อมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ และมีอาการบวมที่ข้อ มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ ทั้งที่ได้รับยา DMARDs อย่างน้อย 2 ตัวแล้ว โดยการให้ยา apremilast สามารถให้เดี่ยวหรือให้ร่วมกับยา DMARDs ที่ใช้อยู่ก็ได้¹⁷

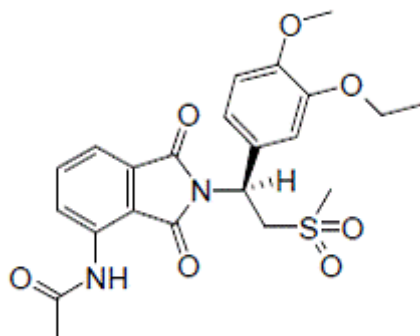
Apremilast เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase-4 inhibitor จะออกฤทธิ์ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส 4 (Phosphodiesterase4; PDE4) ที่ไปทำลาย cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ซึ่งมีบทบาทในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ¹ apremilast มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินซึ่งมีการอักเสบของข้อร่วมกับผื่นที่ผิวหนังของโรคสะเกิดเงิน โดยจะมีอาการปวด บวม กดเจ็บที่ข้อ ไม่สามารถใช้งานข้อได้ตามปกติ มีอาการข้อขัดตึงในตอนเช้าหรือตลอดทั้งวัน ซึ่งพบได้ทั้งข้อขนาดเล็กและใหญ่ อาจพบข้อเดียวหรือหลายข้อและอาจพบข้อผิดรูปได้

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

ในภาวะปกติ phosphodiesterase-4 (PDE4) จะไปทำลาย cAMP ซึ่งเป็น secondary messenger ที่ช่วยให้กระบวนการทำงานของร่างกายเป็นไปอย่างปกติ สามารถสร้างสารต้านการอักเสบ (anti-inflammatory mediators) ได้ ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันและหลัง proinflammatory mediators หลายชนิด เช่น Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin (IL)-22, IL-17 เมื่อ mediator เหล่านี้ถูกสร้างลดลงทำให้สารที่ทำให้เกิดการอักเสบมีเพิ่มมากขึ้น ยา apremilast จะออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง

PDE4 ทำให้ cAMP ไม่ถูกทำลาย anti-inflammatory mediators จึงถูกสร้างออก มาช่วยในการลดการอักเสบได้¹⁴

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ของยา (Structure Activity Relationship: SAR)

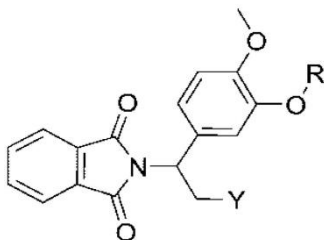


ภาพที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ apremilast

Apremilast มีชื่อทางเคมี คือ (S)-N-[2-[1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonyl ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isindol-4-yl] acetamide สูตรโครงสร้างโมเลกุล คือ $C_{22}H_{24}N_2O_7S$ มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 460.501 สารบริสุทธิ์มีลักษณะเป็นผงสีขาว มีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ $156.1^{\circ}C$ และค่าการละลายในน้ำที่ $25^{\circ}C$ เท่ากับ 225.4 mg/L

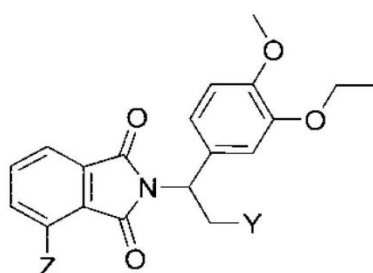
การค้นพบโครงสร้างของ apremilast ครั้งแรกพบว่าเป็นสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase 4 (PDE4) และ TNF- α ได้สูง โดยมีโครงสร้างที่สำคัญคือ dialkoxyphenyl ซึ่งสามารถจับและยับยั้งการทำงานของ PDE4 ได้ดี นอกจากนี้ยังมีโครงสร้างของ phthalimide group ซึ่งในอดีตมีข้อมูลว่า สารที่มีโครงสร้างของ phthalimide group จัดเป็น thalidomide analog¹⁵ แต่ปัจจุบันพบว่า phthalimide group ไม่ได้เป็นโครงสร้างที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ thalidomide แต่โครงสร้างที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์คือ glutarimide ring ซึ่งจะจับกับโปรตีน cereblon ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์¹⁸ ส่งผลให้ thalidomide ทำให้เกิดความพิการแก่ทารกได้ ดังนั้น apremilast จึงไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่ม thalidomide analog¹³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษากลุ่มสารที่มีโครงสร้างของ 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl) propionic acid และอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง TNF- α พบว่าสารเหล่านี้สามารถยับยั้ง PDE4 ส่งผลให้เกิดการยับยั้ง TNF- α โดยเมื่อทำการทดสอบการแทนที่หมู่ต่างๆ ได้ผลดังตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 ค่า IC_{50} (μM) ของ 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-3-(3-alkoxy-4-methoxyphenyl)-propionic acid และอนุพันธ์ ในการยับยั้ง TNF- α และ PDE4¹³



compound	R	Y	TNF- α	PDE4
4a	Et	COOH	35	1.3
4b	cyclopentyl	COOH	36	0.34
5a	Et	COOMe	0.7	0.22
5b	cyclopentyl	COOMe	1.7	1.6
6a	Et	CONH ₂	2.7	1.9
6b	cyclopentyl	CONH ₂	2.5	1.1
7a	Et	CN	0.24	0.04
7b	cyclopentyl	CN	1.6	0.34
8a	Et	SO ₂ Me	1.3	0.22
8b	cyclopentyl	SO ₂ Me	1.5	0.26

ตารางที่ 2 ค่า IC₅₀ (μ M) ของ 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-yl)-3-(3-ethoxy-4-methoxy phenyl)-propionic acid และอนุพันธ์ ในการยับยั้ง TNF- α และ PDE4¹³



compound	stereo	Y	Z	TNF- α	PDE4
1	rac	SO ₂ Me	NHAc	0.19	0.44
1S	S	SO ₂ Me	NHAc	0.077	0.11
1R	R	SO ₂ Me	NHAc	0.37	ND
9	rac	SO ₂ Me	OH	1.47	ND
10	rac	SO ₂ Me	OMe	0.34	ND

compound	stereo	Y	Z	TNF- α	PDE4
11	rac	SO ₂ Me	Me	0.27	2.4
12	rac	SO ₂ Me	NH ₂	0.37	2.2
13	rac	SO ₂ Me	NMe ₂	0.22	1.4
14	R	CONH ₂	NHAc	3.0	ND
15	rac	CN	NHAc	0.12	1.6

*ND: not determined

จากตารางที่ 1 เมื่อมีการแทนที่สารประกอบ 4a ด้วยสารประกอบ 5a ซึ่งคือหมู่ methyl ester จะทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้ง PDE4 เพิ่มขึ้น 6 เท่า และฤทธิ์ในการยับยั้ง TNF- α เพิ่มขึ้น 50 เท่า การแทนที่ด้วยสารประกอบ 6a ซึ่งคือหมู่ amide ไม่ได้ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้ง PDE4 เพิ่มขึ้น แต่ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้ง TNF- α เพิ่มขึ้น 13 เท่า การแทนที่ด้วยสารประกอบ 7a ซึ่งคือหมู่ nitrile ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้ง PDE4 เพิ่มขึ้น 32 เท่า และฤทธิ์ในการยับยั้ง TNF- α เพิ่มขึ้น 145 เท่าและการแทนที่ด้วยสารประกอบ 8a ซึ่งคือหมู่ sulfone ทำให้ฤทธิ์ในการยับยั้ง PDE4 6 เพิ่มขึ้นเท่า และฤทธิ์ในการยับยั้ง TNF- α เพิ่มขึ้น 27 เท่าเมื่อเทียบกับสารประกอบ 4a

จากตารางที่ 1 และ 2 แสดงการดัดแปลงโครงสร้างเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้ง PED4 และ TNF- α พบว่าการแทนที่ในตำแหน่ง Y ด้วยหมู่ sulfone จะทำให้มีฤทธิ์ในการยับยั้ง PED4 และ TNF- α ที่ดีขึ้นซึ่ง นอกจากนี้การแทนที่ที่ตำแหน่งที่ 4 ของหมู่ phthalimide ด้วยหมู่ N-acetylamino ทำให้ได้สารประกอบ 15 ซึ่งส่งผลให้มีฤทธิ์ยับยั้ง TNF- α และ PED4 มากขึ้นด้วย

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึม (Absorption)

ยา apremilast มีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 73 โดยที่อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ซึ่งได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา apremilast ในอาสาสมัครชายสุขภาพดีที่ไม่สูบบุหรี่จำนวน 6 คน ที่มีอายุระหว่าง 19-55 ปี และมีค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index; BMI) ระหว่าง 19-29 kg/m² โดยได้รับยา apremilast 20 mg รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน รับประทานครั้งเดียว ซึ่งมีการให้อาสาสมัครอดอาหารเป็นเวลา 8 ชั่วโมงก่อนรับประทานยาและ 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา พบว่า ยา apremilast มีการดูดซึมอย่างรวดเร็วโดยมีระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดมีค่าสูงสุด (T_{max}) ประมาณ 2.5 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา (T_{1/2}) ประมาณ 7 ชั่วโมง และพบว่ามีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของ Area under the curve (AUC) มีค่าเท่ากับ 2455 $\pm$ 690 ngEq $\cdot$ h/ml นอกจากนี้พบว่ามีค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความเข้มข้นสูงสุดของยา (C_{max}) เท่ากับ 321 $\pm$ 134 ngEq/ml ดังแสดงในตารางที่ 3⁷

สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรงนั้น เภสัชจลนศาสตร์ของยาจะไม่เปลี่ยนแปลง แต่ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องในระดับที่รุนแรง (CrCl < 30 mL/min) ที่ได้รับยา

apremilast ขนาด 30 mg วันละครั้ง พบว่ามีค่า AUC และ C_{max} เพิ่มขึ้นร้อยละ 88 และร้อยละ 42 ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุระหว่าง 65-85 ปี พบว่ามีค่า AUC และ C_{max} สูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าโดยมีอายุระหว่าง 18-55 ปี ร้อยละ 13 และร้อยละ 6 ตามลำดับ นอกจากนี้ผู้ป่วยหญิงมีค่า AUC และ C_{max} สูงกว่าผู้ป่วยชายคิดเป็นร้อยละ 31 และ ร้อยละ 8 ตามลำดับ²⁵

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า parameters ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา apremilast 20 mg single dose⁷

	TRA	Apremilast a	Apremilast b	M11	M12	M13	M14	M16
C_{max} (ngEq/mL)	527 $\pm$ 127	333 $\pm$ 76	321 $\pm$ 134	20.2 $\pm$ 7.6	111 $\pm$ 36	7.5 $\pm$ 6.8	9.4 $\pm$ 4.3	27.6 $\pm$ 26.0
T_{max} (h)	1.5 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-3.0)	1.8 (1.0-2.5)	1.0 (0.5-2.5)	2.5 (1.0-2.5)	2.5 (1.0-24)	2.5 (1.0-24)	5.3 (1.0-8.0)
AUC 0-t (ngEq*/mL)	5483 $\pm$ 825 c	1913 $\pm$ 339	2455 $\pm$ 690	139 $\pm$ 89	2124 $\pm$ 331	133 $\pm$ 125	269 $\pm$ 146	363 $\pm$ 54
AUC 0- ∞ (ngEq*/mL)	6632 $\pm$ 825 c	1913 $\pm$ 339	2636 $\pm$ 705	232 $\pm$ 151	2446 $\pm$ 416	n/c d	n/c	389 $\pm$ 91
$T_{1/2}$ (h)	50.4 $\pm$ 8.7	6.8 $\pm$ 2.6	7.1 $\pm$ 2.7	10.7 $\pm$ 10.2	15.8 $\pm$ 3.9	n/c	n/c	11.0 $\pm$ 2.4

* T_{max} , median and range; TRA, total radioactivity

a Apremilast concentrations in plasma determined using a Chiral LC/MS/MS assay

b Apremilast and metabolite concentrations in plasma calculated using plasma radioactivity concentrations and radiochromatography

c AUC 0-48 was used for TRA for these calculations

d Not calculated

การกระจายตัว (Distribution)

ยา apremilast มีค่าปริมาตรของการกระจายตัว (Volume of distribution; V_d) เท่ากับ 1.24 L/kg หรือประมาณ 87 L และมี human plasma protein binding ประมาณร้อยละ 68 โดยโปรตีนที่จับส่วนใหญ่คือ albumin²⁵

เมแทบอลิซึม (Metabolism)

การศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมของยา apremilast โดยการติดฉลากกับมันตภาพรังสี ในอาสาสมัครสุขภาพดีและให้ยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ขนาด 20 mg หนึ่งครั้งพบว่า apremilast มี

กระบวนการเมแทบอลิซึมที่หลากหลาย โดยใน 8 ชั่วโมงแรกหลังจากให้ยาพบยา apremilast ในรูปแบบที่ไม่ มีประจуроัยละ 44.8 ของปริมาณสารติดลากัมมันตภาพรังสีในพลาสมา ต่อมาสารที่พบมากที่สุดคือ inactive metabolite M12 (O-desmethyl apremilast glucuronide) ซึ่งประมาณร้อยละ 38.7 ของ ปริมาณสารติดลากัมมันตภาพรังสีในพลาสมา หลังจากให้ยาผ่านไป 48 ชั่วโมง ไม่พบ apremilast ใน พลาสมาของอาสาสมัครเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้ยังพบสารที่เปลี่ยนแปลงแล้วไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือ inactive metabolites ทั้งหมด 23 ชนิด ในพลาสมา ปัสสาวะและอุจจาระ ดังแสดงในตารางที่ 4 และยัง พบว่า metabolites เหล่านี้มีกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านทั้ง cytochrome P450 (CYP)-mediated oxidative และ non-CYP-mediated hydrolysis การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า apremilast มี กระบวนการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 มากที่สุด รองลงมาคือ CYP1A2 และ CYP2A6 ตามลำดับ⁷

ตารางที่ 4 ปริมาณของ apremilast และ metabolites ที่พบในพลาสมา ปัสสาวะและอุจจาระ⁷

Metabolite Characterization		plasma	% of dose excreted	
Number	Pathway		Urine	Feces
Apremilast	Unchanged	44.8	2.8	4.1
M1/M2	Hydrolysis products of apremilast	D	0.9	0.5
M3	O-demethylation	D	D	4.6
M4	O-demethylation, N-deacetylation	ND	ND	2.4
M7	N-deacetylation	D	D	0.1
M8	Hydroxylation, O-demethylation, N-deacetylation	ND	ND	1.0
M9	Hydrolysis products of M3	ND	ND	7.7
M10	Hydroxylation, O-demethylation	ND	ND	1.3
M11	Hydroxylation, N-deacetylation	2.5	ND	1.4
M12	O-demethylation, glucuronidation	38.7	33.7	ND
M13	O-deethylation, glucuronidation	2.4	2.0	ND
M14	O-demethylation, N-deacetylation, glucuronidation	4.9	4.0	ND
M15	Hydrolysis products of M12	ND	3.3	ND
M16	Hydroxylation, glucuronidation	6.6	0.6	ND
M17	Hydroxylation	D	1.2	0.9
M18	Hydrolysis	ND	ND	1.4
M19	O-demethylation, O-deethylation,	ND	ND	0.8
M20	O-demethylation, O-deethylation, N-deacetylation	ND	ND	0.5
M21	Hydroxylation, O-demethylation, O-deethylation	ND	ND	ND
M22	Hydrolysis, O-deethylation	ND	ND	0.6
M23	Hydrolysis, Hydroxylation	ND	ND	3.0

*ND; not detected, D; detected by MS, but at concentrations too low to accurately quantify by radiochromatography

การขับออก (Excretion)

จากตารางที่ 4 ผลตรวจปัสสาวะหลังได้รับยา 48 ชั่วโมง พบ apremilast ในปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 3 ของขนาดยาทั้งหมด metabolite ที่พบมากที่สุดในปัสสาวะคือ M12 พบประมาณร้อยละ 34 ของขนาดยาทั้งหมด ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง PDE4 ต่ำกว่า apremilast มากกว่า 50 เท่า นอกจากนี้ยังพบ metabolite อื่น ๆ อีก 9 ชนิด ในปัสสาวะแต่พบน้อยกว่าร้อยละ 4 ของขนาดยาทั้งหมด ผลตรวจอุจจาระหลังจากได้รับยา 96 ชั่วโมง พบ apremilast ในอุจจาระประมาณร้อยละ 4 ของขนาดยาทั้งหมด ส่วนสารที่พบมากที่สุดในอุจจาระคือ M3 และ M9 พบประมาณร้อยละ 5 และ 8 ของขนาดยาทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบ metabolites อื่น ๆ อีกจำนวน 14 ชนิด ในอุจจาระ ซึ่งพบแต่ละชนิดน้อยกว่าร้อยละ 3 ของขนาดยาที่ได้รับทั้งหมด อย่างไรก็ตามพบสารติดตามกากัมมันตภาพรังสีประมาณร้อยละ 92.4 และ 86.0 ในปัสสาวะและอุจจาระตามลำดับ⁷

การทดสอบการกำจัดยาในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีอัตราการกำจัดยาในพลาสมา (plasma clearance) ประมาณ 10 L/hr และมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ในช่วง 6 ถึง 9 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามการกำจัดของยาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินข้ออักเสบจะต่ำลงร้อยละ 36 และผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (Glomerular filtration rate; GFR) ต่ำกว่า 30 mL/min จะมีการกำจัดยาลดลงถึงร้อยละ 47 ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่มี GFR น้อยกว่า 30 mL/min³

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

การศึกษาในมนุษย์ (Human studies)

การทดลองด้านเภสัชพลศาสตร์ของยา apremilast โดยการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงของดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) จาก baseline เป็นการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3 ทำในผู้ป่วย active psoriatic arthritis ทั้งหมด 150 คน โดยการสุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 51 คน ได้รับ apremilast 20 mg วันละ 2 ครั้งจำนวน 51 คน และ apremilast 30 mg วันละ 2 ครั้งจำนวน 48 คน แล้วเก็บตัวอย่างเลือดมาวิเคราะห์ที่สัปดาห์ที่ 4, 16, 24 และ 40 ซึ่งสัปดาห์ที่ 40 ผู้ป่วยจะได้รับ apremilast 20 mg วันละ 2 ครั้งและ apremilast 30 mg วันละ 2 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ apremilast 20 mg และ 30 mg มีค่าการเปลี่ยนแปลงของ biomarker จาก baseline โดยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกที่สัปดาห์ที่ 4 biomarker ที่ลดลงคือ interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor- α (TNF- α) และ macrophage inflammatory protein beta (MIP-1 β) ที่สัปดาห์ที่ 16 พบ IL-8, TNF- α , IL-6 และ ferritin ลดลง ส่วนที่สัปดาห์ที่ 24 พบ IL-8, TNF- α , IL-6, MIP-1 β , monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) และ ferritin ลดลง และที่สัปดาห์ที่ 40 พบ IL-17, IL-23, IL-6 และ ferritin ลดลง แต่ von Willebrand Factor (vWF) กลับเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 16 และ 24

จากการศึกษาจะเห็นว่า การรักษาด้วย apremilast ใน 4-40 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ biomarker อย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินั้นคือ IL-8, TNF- α , IL-6, MIP-1 β , MCP-1 และ ferritin ซึ่งเป็นสารสื่อที่สำคัญในการเกิดกระบวนการอักเสบ เมื่อติดตามหลังจากสัปดาห์ที่ 40 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ apremilast 30 mg วันละ 2 ครั้ง จะมีระดับ IL-6, IL-23 และ IL-17 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงแนะนำให้ใช้การรักษาด้วย apremilast ในระยะยาวในผู้ป่วย psoriatic arthritis²¹

การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก (Clinical efficacy)

จากการสืบค้นข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา apremilast พบว่ามีการศึกษาในรูปแบบ randomize controlled trial จำนวนทั้งหมด 5 การศึกษา ดังต่อไปนี้

ตารางที่ 5 รายละเอียดของการทดลองทางคลินิก (clinical trials) และ clinical outcome ของแต่ละการศึกษา

Author (year)	Study design	Objective	Endpoint
Wells และคณะ (2018) ²⁷	การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา apremilast ขนาด 20 mg วันละ 2 ครั้ง, 30 mg วันละ 2 ครั้งและยาหลอก ช่วงเวลาการศึกษา 1-52 สัปดาห์ (N=527)	ประเมินประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและความทนต่อยา apremilast ในผู้ป่วย PsA	- ACR20 - ACR50 - ACR70 - HAQ-DI score - SF-36 - EULAR good/moderate response - DAS28 - SJC - TJC - CRP - patient's global assessment of disease activity - physician's global assessment of disease activity - patient's assessment of pain - PASI-50 - PASI-75 - MASES

Author (year)	Study design	Objective	Endpoint
Kavanaugh และคณะ (2015) ⁹	การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับยา apremilast ขนาด 20 mg วันละ 2 ครั้งและ 30 mg วันละ 2 ครั้ง (N=504)	ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา apremilast ในผู้ป่วย PsA 52 สัปดาห์ แม้ว่าผู้ป่วยจะเคยได้รับยาอื่นมาก่อน	- ACR20 - HAQ-DI - SF-36 - FACIT fatigue - EULAR - DAS28 - MASES
Schett และคณะ (2012) ²²	การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับยา apremilast ขนาด 20 mg สองครั้งต่อวันและขนาด 40 mg วันละหนึ่งครั้งนาน 12 สัปดาห์ (N=204)	ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา apremilast ในผู้ป่วย PsA	- ACR20
Cutolo และคณะ (2016) ⁵ N=484	การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับยา Apremilast ขนาด 20 mg สองครั้งต่อวันและขนาด 30 mg สองครั้งต่อวัน	ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา apremilast ในผู้ป่วย PsA แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยา conventional DMARD และ/หรือ biologic therapy มาก่อน	- ACR20 - HAQ-DI - DAS28 - PASI-50 - PASI-75
Nash และคณะ (2018) ¹⁶ N=219	การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับยา Apremilast ขนาด 30 mg สองครั้งต่อวัน	ประเมินประสิทธิภาพของยา Apremilast ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิดข้ออักเสบ (psoriasis arthritis) ภายใน 2 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา biological มาก่อน	- ACR20 - ACR50 - ACR70 - DAS-28 - SJC - TJC - HAQ-DI - SF-36 - morning stiffness severity/ duration

จากตาราง ในแต่ละการศึกษามีการวัดผลลัพธ์ที่ต่างกัน โดยแบ่งออกเป็น 3 ด้านคือ ด้านที่วัดการตอบสนองต่อการรักษาทุกการศึกษาจะวัดการตอบสนองตามเกณฑ์ American College of Rheumatology ร้อยละ 20, 50 และ 70 (ACR20, 50 และ 70) ด้านที่วัดคุณภาพชีวิตจะใช้ Short Form-36 Health Survey (SF-36) และด้านที่วัดการเปลี่ยนแปลงของสภาวะโรคจะมีการวัดโดยใช้ Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI), Disease Activity Score 28 (DAS-28), การลดลงร้อยละ 50 และ 75 ของ Psoriasis Area Severity Index (PASI 50,75), European League Against Rheumatism response criteria (EULAR), การเปลี่ยนแปลงของจำนวนข้อที่บวมและจำนวนข้อที่ปวด (SJC และ TJC) รวมถึงการวัดการอักเสบบริเวณปลายเอ็นซึ่งยึดติดกับกระดูกโดยใช้ Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES)

การตอบสนองตามเกณฑ์ American College of Rheumatology ร้อยละ 20 (ACR20) ถูกกำหนดให้เป็น primary endpoint ของทุกการศึกษา ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา apremilast มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกๆ การศึกษาดังแสดงตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 ในแต่ละการศึกษา

Author (year)	ร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20			
	ยาหลอก	APR 20 mg BID (p-value)	APR 30 mg BID (p-value)	APR 40 mg OD (p-value)
Wells et al (2018) ²⁷	15.9	28.0 (0.0062)	30.7 (0.0010)	-
Kavanaugh et al (2015) ⁹	19.0	30.4 (0.0166)	38.1 (0.0001)	-
Schett et al (2012) ²²	11.8	43.5 (< 0.001)	-	35.8 (0.002)
Cutolo et al (2016) ⁵	18.9	37.4 (0.0002)	32.1 (0.006)	-
Nash et al (2018) ¹⁶	20.2	-	38.2 (0.004)	-

หลังจากการวัด primary outcome ในสัปดาห์ที่ 16 ของการศึกษาของ Alvin F และคณะ มีการประเมิน ACR20 ต่อไปจนจบการศึกษาในสัปดาห์ที่ 52 พบว่าร้อยละของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR20 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เป็น 53.4-59.7 % โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนวิธีการรักษาจากการได้รับยาหลอกมาเป็นการได้รับยา apremilast²⁷

นอกจากนี้ การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกของยา apremilast ใน clinical trials phase 3 (PALACE 1-4) มีการกำหนด secondary end point ที่ต้องการประเมินแตกต่างกันออกไปในแต่ละการศึกษา โดยแบ่งออกเป็นการประเมินที่เกี่ยวกับสภาวะโรค ได้แก่ ACR50, ACR70, HAQ-DI, DAS-28, PASI 50, PASI 75, EULAR, SJC, TJC และ MASES และการประเมินด้านที่เกี่ยวกับคุณภาพชีวิต ได้แก่ SF-36

ผลการศึกษาโดยรวมพบว่า apremilast สามารถลดการกำเริบของโรคเมื่อพิจารณาจากค่าคะแนน HAQ-DI, DAS-28, PASI 50, PASI 75, SJC, TJC และ MASES และทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ซึ่งพิจารณาจากค่า ACR50, ACR70 และ EULAR ของผู้ป่วยได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการประเมินด้านคุณภาพพบว่ายา apremilast สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจาก baseline ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นกัน²⁷

ข้อมูลความปลอดภัย (safety profile)

การศึกษาความปลอดภัยในมนุษย์

การศึกษาความปลอดภัยจาก clinical trials phase 3 (PALACE 1-4) พบว่าผลไม่พึงประสงค์จากยาที่มีความรุนแรง (serious adverse effects) เกิดใน apremilast น้อยกว่า placebo [APR 20 mg (P-value=0.52), APR 30 mg (P-value=0.54)] ส่วนผลไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อยเกิดใน apremilast มากกว่า placebo ($P < 0.00001$) AEs ส่วนใหญ่มีความรุนแรงอยู่ในระดับ mild และผู้ป่วยสามารถทนได้ ผลไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเกินร้อยละ 5 ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องเสีย ทิดเชื้อ และมีความผิดปกติทางระบบประสาทมี odds ratio ดังตารางที่ 8 (Qu et al, 2016) หลังสิ้นสุดการศึกษาทดลองในมนุษย์ยังมีการติดตามความปลอดภัยต่ออีกเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าไม่มีประเด็นด้านความปลอดภัยที่ต้องระวังเพิ่มเติมจนถึงสัปดาห์ที่ 260 แต่มีการรายงานการเกิด nasopharyngitis ร้อยละ 6.9 ในช่วงสัปดาห์ที่ 208 – 206 และมีรายงานการติดเชื้อที่รุนแรงจำนวน 2 รายจากผู้ที่ได้รับ apremilast 30 mg รับประทานวันละ 2 ครั้งทั้งหมด 176 ราย²⁶

ตารางที่ 7 ผลการศึกษา safety outcomes ของ apremilast เปรียบเทียบกับยาหลอก¹²

Factor	Apremilast 20 mg bid (n/N)	Placebo (n/N)	Analysis model	OR	95%CI range	P-value
Nausea	66/676	27/671	FEM	2.59	1.63–4.11	< 0.0001
Diarrhea	75/676	18/671	REM	4.51	2.67–7.64	< 0.00001
Infections and infestations	41/676	19/671	FEM	2.21	1.27–3.86	0.005
Nervous system disorders	48/676	27/671	FEM	1.83	1.12–2.97	0.01

Factor	Apremilast 30 mg bid (n/N)	Placebo (n/N)	Analysis model	OR	95%CI range	P-value
Nausea	108/672	27/671	FEM	4.58	2.96–7.10	< 0.00001
Diarrhea	103/672	18/671	FEM	6.56	3.92–10.95	< 0.00001
Infections and infestations	37/672	19/671	FEM	2.00	1.14–3.51	0.02
Nervous system disorders	71/672	27/671	FEM	2.82	1.79–4.46	< 0.00001

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น psoriatic arthritis ที่ใช้ยาจริงในประเทศเยอรมนี พบว่าผลไม่พึงประสงค์จากยาที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากการศึกษาทดลองในมนุษย์ โดยมีการรายงานการเกิดอาการท้องเสีย (ร้อยละ 10.4) คลื่นไส้ (ร้อยละ 5.6) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 4.0) และติดเชื้อทางเดินหายใจ (ร้อยละ 1.2)²⁶

การศึกษาความปลอดภัยในกลุ่มประชากรพิเศษ (special population)

ความปลอดภัยของยา apremilast ในการใช้ในสตรีมีครรภ์ ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง จึงถูกจัดลำดับความปลอดภัยอยู่ใน pregnancy category C

การศึกษาความปลอดภัยในมนุษย์ที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วย PsA และ psoriasis ผู้เข้าร่วมที่อายุ 65 ปีขึ้นไปมีน้อยและไม่มีความแตกต่างในแง่ของประสิทธิภาพ ความปลอดภัยเมื่อเปรียบเทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อายุต่ำกว่า 65 ปี และยังไม่มีการใช้ยาในผู้ที่อายุต่ำกว่า 18 ปีเนื่องจากยังไม่มีการใช้ยาในกลุ่มอายุดังกล่าว

การศึกษาข้อมูลการใช้ในผู้ป่วย liver impairment ที่อยู่ในระดับ moderate (Child-Pugh B) and severe (Child-Pugh C) พบว่า ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา จึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย severe renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≤ 30 mL/min) พบว่ามีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาลง²⁷

ข้อห้ามใช้และข้อควรระวัง

เอกสารกำกับยาของยา apremilast ยังไม่ได้ระบุข้อห้ามใช้ยาที่นอกเหนือจากห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา apremilast หรือส่วนประกอบในตำรับ แต่มีคำเตือนเกี่ยวกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้า (depression) โดยการเกิดภาวะซึมเศร้าหรือเกิดอารมณ์เศร้าหมองมีการรายงานในผู้ป่วยที่ใช้ยาร้อยละ 1.0 ในการศึกษาที่ใช้ยารักษา PsA เปรียบเทียบกับยาหลอกที่พบการรายงานร้อยละ 0.8 ดังนั้น การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะซึมเศร้ามีความคิดหรือพฤติกรรมฆ่าตัวตายมาก่อนควรได้รับการพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงอย่างระมัดระวัง หากมีการใช้ยากับผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิด

นอกจากนี้ในฉลากยายังมีการระบุข้อควรระวังในการใช้ยาซึ่งอาจทำให้น้ำหนักลดลงจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา apremilast 30 mg น้ำหนักลดลงร้อยละ 5-10 เปรียบเทียบกับยาหลอกที่ลดลงร้อยละ 3^{6,27} ดังนั้น ควรมีการติดตามน้ำหนักตัวหลังจากการใช้ยาด้วย

อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

จากการศึกษาข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ ยา apremilast จะเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 เป็นหลักและเป็น substrate สำหรับ P-glyco-protein (P-gp) มีการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของ apremilast กับยาที่เป็น CYP 3A4 substrate, inhibitor และ inducer โดยพบว่าการใช้ apremilast ขนาด 30 mg ครั้งแรกพร้อมกับ rifampin multiple dose ขนาด 600 mg ระยะเวลา 15 วัน ส่งผลให้ AUC and C_{max} ของ apremilast ลดลงร้อยละ 72 และ 43 ตามลำดับ นอกจากนี้ apremilast ไม่เกิดอันตรกิริยากับ methotrexate ซึ่งเป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษา psoriatic arthritis จึงสามารถใช้ร่วมกันได้¹¹

การศึกษามูลค่าด้านคุณภาพชีวิต

การศึกษามูลค่าด้านคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินข้ออักเสบ (Psoriatic Arthritis, PsA) ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี มีอาการมากกว่า 6 เดือน มีอาการบวมมากกว่า 3 ข้อ และมีผล Rheumatoid factor เป็นลบ ซึ่งการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial เปรียบเทียบ 3 กลุ่มโดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยา apremilast 20 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง และ apremilast 40 mg วันละครั้ง โดยมีระยะเวลาในการศึกษา 12 สัปดาห์ ซึ่งในการศึกษานี้จะเปรียบเทียบคะแนนที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับเริ่มต้น (baseline) ของเครื่องมือวัดความเจ็บปวด visual analog scales (VAS) แบบประเมินความสามารถในการทำงาน (Health Assessment Questionnaire Disability index; HAD-DI), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Fatigue (FACIT-F) และ แบบวัดคุณภาพชีวิตทั่วไป (The generic Medical Outcome Study Short-Form 36 Health Survey version 2; SF36) โดยคะแนนที่เพิ่มขึ้นควรมีค่ามากกว่าค่าความแตกต่างที่เกิดขึ้นน้อยที่สุดที่สามารถแสดงนัยสำคัญทางคลินิก (Minimum clinically important differences; MCID)² ซึ่งการประเมินด้วย SF36 สามารถแบ่งการประเมินออกเป็น 2 ด้าน คือ ด้านร่างกาย (Physical component summary score; PCS) และด้านจิตใจ (Mental component summary score; MCS) เนื่องจากเครื่องมือจะประเมินด้านสุขภาพครอบคลุม 8 มิติ ได้แก่ การทำงานด้านร่างกาย (physical functioning; PF), ข้อจำกัดเนื่องจากปัญหาทางร่างกาย (role physical; RP), ความเจ็บปวดทางกาย (bodily pain; BP), การรับรู้สุขภาพทั่วไป (general health; GH), การมีชีวิต (vitality; VT), การทำงานทางสังคม (social functioning; SF), ข้อจำกัดเนื่องจากปัญหาทางอารมณ์ (role emotional; RE) และสุขภาพจิตทั่วไป (mental health; MH)¹⁰

ตารางที่ 8 มาตรวัดที่ใช้ในการศึกษาคุณภาพชีวิตของยา apremilast²⁴

Instrument	Description	Assessment	MCID
Global disease activity and pain by VAS	Disease activity and pain scales	0-100 mm, include “anchors”	Improvement: 10.0 points
HAQ-DI	Functional ability questionnaire	0-3(0=no difficulty, 3=unable to do)	Improvement: 10.0 points
FACIT-F	Fatigue questionnaire; 13 questions evaluated on 5-point scale	0-4(0= not at all, 4 = very much)	Improvement: -0.13 points and -0.3 points Improvement: 4.0
SF-36 domains	Self-administered instrument assessing 8 health domains :physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE) and mental health	0-100 points, worst to best	Improvement: 5.0 points Deterioration: -2.5 points
SF-36 physical and mental component summary scores (PCS and MCS)	Summarized SF-36 subscale scores	0-50 points (normative value = 50, SD 10)	Improvement: 2.5 points Deterioration: -0.8 points
SF-6D (Utility-based measure)	Preference-based measure derived from the SF-36; yields a single score that qualifies changes across all 8 SF-36 domains	0.296-1.0 (0=death, 1.0 = perfect health)	MICD > 0.041

จากการศึกษาผลของยา apremilast ต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา apremilast 20 mg วันละ 2 ครั้ง และ apremilast 40 mg วันละครั้ง ทั้ง 2 กลุ่ม มีคะแนน Global VAS ณ จุดเริ่มต้น อยู่ระหว่าง 54-60 มิลลิเมตร เมื่อครบการศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่าค่า VAS ลดลงอย่างในทั้ง 2 กลุ่ม ($P<0.05$) และเมื่อหาความแตกต่างที่จุดเริ่มต้นกับสัปดาห์ที่ 12 ในแต่ละกลุ่ม พบว่า ความแตกต่างมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ MCID แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของ VAS ในทั้ง 2 กลุ่ม พบว่า มีความแตกต่าง

กัน ($p \geq 0.10$) ในการประเมินด้านการทำงาน พบว่า คะแนน HAQ-DI ณ จุดเริ่มต้นของทั้ง 2 กลุ่มมีค่าแตกต่างกัน (95%CI 0.96-1.24, SD 0.77-0.65) และเมื่อครบสัปดาห์ที่ 12 ทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนนที่ดีขึ้นจากจุดเริ่มต้น โดยมีคะแนนลดลง 0.16 และ 0.15 ตามลำดับ ในส่วนค่า FACIT-F ณ จุดเริ่มต้น มีค่าอยู่ระหว่าง 27.7-32.1 SD 12.8-11.9 เมื่อสัปดาห์ที่ 12 พบว่ามีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้รับ apremilast 20 mg วันละ 2 ครั้ง ($p = 0.004$) และกลุ่มที่ได้รับ apremilast 40 mg วันละครั้ง ($p = 0.028$) มีคะแนนเพิ่มขึ้นร้อยละ 43.5 และ 53.7 ตามลำดับ โดยพบว่ามีค่าแตกต่างจากสัปดาห์ที่ 0 ($p < 0.05$) ในการวัดคุณภาพชีวิตทั่วไปด้วย SF-36 พบว่า ค่าคะแนน PCS และ MCS ณ จุดเริ่มต้นของทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของประชากรที่มีอายุและเพศที่เท่ากัน เมื่อครบ 12 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ apremilast 20 mg วันละ 2 ครั้ง มีคะแนนเพิ่มขึ้น 2.4 ($p=0.026$), 3.4 ($p=.003$) ตามลำดับ แต่ในกลุ่มที่ได้รับ apremilast 40 mg วันละครั้ง คะแนนที่เพิ่มขึ้นมีความแตกต่าง ที่ baseline SF36 โดยเฉลี่ยผู้ป่วยมีค่าต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของกลุ่มเพศและอายุเดียวกัน และที่สัปดาห์ที่ 12 กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นใน 5 ด้าน แต่ในด้าน RE กลับมีค่าลดลง โดยค่าที่ลดลง ต่ำกว่า MCID -2.5 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ apremilast 20 mg วันละสองครั้ง มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น 7 ใน 8 ด้าน เมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 8 และเมื่อวัดความสัมพันธ์ของ SF-36 กับค่า VAS, HSQ-DI และ FACIT-F ในสัปดาห์ที่ 12 โดยใช้ Pearson correlation ในกลุ่มที่ได้รับ apremilast 20 mg วันละสองครั้ง พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง SF36 และ VT กับ FACIT-F ที่สูง และในกลุ่มที่ได้รับ apremilast 40 mg วันละครั้ง พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่าง SF36 กับ HAQ-DI ($p < 0.001$)

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า baseline คุณภาพชีวิตพื้นฐานของผู้ป่วยค่อนข้างต่ำทั้งด้านจิตใจและด้านร่างกายเมื่อเทียบกับอายุและเพศ เมื่อดูจากแบบประเมินคุณภาพชีวิต SF36 ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตโดยรวมที่ดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 12 และผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเมื่อพิจารณาจากเกณฑ์ ACR20 โดยในกลุ่มที่ได้ apremilast 20 mg รับประทานวันละ 2 ครั้งมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นร้อยละ 43.5 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีคุณภาพชีวิตโดยรวมที่ดีขึ้นจากค่า PCS MCS และ SF36 ที่ดีขึ้น 7 ใน 8 มิติ และผู้ป่วยที่ได้รับ apremilast 40 mg รับประทานวันละครั้งมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นร้อยละ 35.8 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้ง 2 กลุ่มมี Global and Pain VAS และ FACIT-F ลดลงเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยรวมแล้วพบว่ายา apremilast สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและมีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งกลุ่มที่เกิดผลลัพธ์ที่ดีที่สุดในการศึกษานี้คือกลุ่มที่ได้รับ apremilast 20 mg รับประทานวันละสองครั้ง²⁴

จากการทบทวนวรรณกรรมของ NICE guidance (2017)¹⁷ ที่ศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยา apremilast ด้วยการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ที่วัดปีสุขภาพวะ (Quality-adjusted life year; QALY) ในการรักษาโรคข้ออักเสบที่ล้มเหลวจากการรักษาโดย DMARDs โดยการเปรียบเทียบแผนการรักษาที่ใช้ยา apremilast ก่อนการใช้ยากลับ TNF- α inhibitor (apremilast, adalimumab, etanercept และ การรักษาแบบประคับประคองที่ดีที่สุด) เทียบกับแผนการรักษาที่ไม่มี apremilast (adalimumab, etanercept และ การรักษาแบบประคับประคองที่ดีที่สุด) พบว่า การใช้ apremilast ทำให้ ICER ถูกลง £18,300 ต่อ 1 QALY ที่หายไป นอกจากนี้ยังได้มีการเปรียบเทียบแผนการรักษาที่ใช้ apremilast ไปแทน golimumab (adalimumab, etanercept, golimumab และการรักษาประคับประคองที่ดีที่สุด) เทียบกับ แผนการรักษาเดิมที่ใช้ยากลับ TNF- α inhibitor (adalimumab, etanercept, golimumab และการรักษาประคับประคองที่ดีที่สุด) พบว่า apremilast ทำให้ ICER ถูกลง £14,800 ต่อ 1 QALY ที่หายไป¹⁷

และแม้ว่า apremilast มีประสิทธิผลในการรักษาที่ต่ำกว่ายาในกลุ่ม TNF- α inhibitors และ biologics แต่ต้นทุนในการรักษาก็ถูกกว่า โดยพบว่าต้นทุนของยา apremilast ต่อ 1 QALY มีค่าระหว่าง €26973.21 - €30201.22²⁰ และคณะกรรมการ NICE guidance พิจารณาว่า ICER ที่ถูกลงของ apremilast ยังลดลงไม่มากเพียงพอต่อประสิทธิผลที่หายไป แต่เมื่อเปรียบเทียบกับค่า ICER ที่เชื่อถือได้จากบริษัทยาโดยการทำ patient access scheme (PAS) พบว่า apremilast มีค่า ICER ถูกลง £39,052 ต่อ 1 QALY ที่หายไป ดังนั้น NICE guidance จึงพิจารณาให้ใช้ apremilast ตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับ DMARDs ในการรักษาโรคข้อสะเก็ดเงินโดยมีเงื่อนไข คือ มีข้อบวมหรือข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อและโรคไม่ตอบสนองต่อ DMARDs อย่างน้อย 2 ตัวที่ให้รักษาแบบเดี่ยวหรือแบบให้ร่วมกัน¹⁷

ผลิตภัณฑ์ยา Apremilast

Apremilast ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2557 ในการใช้รักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน⁶ โดยชื่อการค้าของยา apremilast คือ Otezla[®] ผลิตโดย Celgene Corporation ประเทศสหรัฐอเมริกา ยา apremilast ขนาด 30 mg ยาในรูปแบบที่ใช้ในการเริ่มยา (starter pack) จะมีการปรับขนาดยา 2 สัปดาห์แรกของการกิน ซึ่งจะประกอบไปด้วยขนาด 10 mg, 20 mg และ 30 mg รวม 27 เม็ด

ขนาดยาและข้อบ่งใช้ในการรักษา¹

Adult & Geriatric Active psoriatic arthritis or plaque psoriasis (moderate to severe)

ขนาดยาทั่วไป

เริ่มรับประทานวันแรก ขนาด 10 mg ครั้งเดียวในตอนเช้า
วันที่ 2 รับประทานขนาด 10 mg 2 ครั้ง เช้า-เย็น
วันที่ 3 รับประทานขนาด 10 mg ในตอนเช้า และ ขนาด 20 mg ในตอนเย็น
วันที่ 4 รับประทาน 20 mg 2 ครั้ง เช้า-เย็น
วันที่ 5 รับประทานขนาด 20 mg ในตอนเช้า และขนาด 30 mg ในตอนเย็น
ตั้งแต่วันที่ 6 เป็นต้นไป รับประทานขนาด 30 mg วันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต (Renal Impairment; CrCl <30 mL/minute)

ในวันที่ 1-3 รับประทานขนาด 10 mg ครั้งเดียวในตอนเช้า
วันที่ 4-5 รับประทานขนาด 20 mg ครั้งเดียวในตอนเช้า
ตั้งแต่วันที่ 6 เป็นต้นไป รับประทานขนาด 30 mg วันละครั้งในตอนเช้า

การปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ (Liver impairment)

ไม่ต้องปรับขนาดยา

รูปแบบผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่าย

Apremilast ขึ้นทะเบียนเป็นยาภายใต้ชื่อการค้า Otezla[®] ในรูปแบบ tablet โดยเม็ดยามีลักษณะเป็นสี่เหลี่ยมขนมเปียกปูนขอบมน มีตัวอักษร APR และตัวเลข 30 บนเม็ดยา เม็ดสีชมพูอมส้ม ส่วนในรูปแบบ starter pack จะประกอบด้วยเม็ดขนาด 10 mg จะมีตัวเลข 10 บนเม็ดยา เม็ดสีชมพูอ่อน, ขนาด 20 mg จะมีตัวเลข 20 บนเม็ดยา เม็ดสีเหลือง และขนาด 30 mg

สรุป

Apremilast เป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase-4 inhibitor จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส 4 (Phosphodiesterase4; PDE4) โดยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2557 ในการใช้รักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีผลการรายงานการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย ในด้านความปลอดภัย ผลไม่พึงประสงค์จากยาส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อย (mild) และผู้ป่วยสามารถทนได้ ซึ่งที่พบได้บ่อย คือ คลื่นไส้ ท้องเสีย ทิดเชื้อ และมีความผิดปกติทางระบบประสาท ในการศึกษาประสิทธิภาพของยาทางคลินิก พบว่า apremilast สามารถลดการกำเริบของโรค เพิ่มการตอบสนองต่อยา และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ได้มากกว่ายาหลอก ในด้านต้นทุนประสิทธิผลของยาในการรักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำกว่ายากลุ่ม TNF- α inhibitors และ biologics แต่ต้นทุนในการรักษาก็ถูกกว่าเช่นกัน ซึ่งคณะกรรมการ Nice guidance แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินเมื่อมีข้อบวมหรือข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อและโรคไม่ตอบสนองต่อ DMARDs อย่างน้อย 2 ตัวที่ให้รักษาแบบเดี่ยวหรือแบบให้ร่วมกัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นศภ. นพวรรณ ลาตซ้าย, นศภ. ปฎิญา มาลีรัตน์, นศภ. พชรกร เพ็ญงาม, นศภ.อรยา ศรีภูมิสุรียกานต์, นศภ. ภัคพิชา กลัดสงวน, นศภ. พันธิตรา ภูคำมี, นศภ. มนัสวิน นาคเสน และ นศภ. จิราพัชร ทุนศิริ ในการรวบรวมและเรียบเรียงข้อมูล

บรรณานุกรม

1. American Pharmacists Association. Drug information handbook: with international trade names index. 25th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp 2016
2. Bruce, B., & Fries, J. F. The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes* 2003; 1:20.
3. Celgent. Mechanism of Action Otezla® (apremilast) inhibits PDE4 intracellularly and has anti inflammatory properties [internet] [Retrieved February 25, 2019]. Form: <https://www.otezlapro.com/psoriatic-arthritis/mechanism-of-action/#>
4. Center for drug evaluation and research [internet]. 2014 [Retrieved February 25, 2019]. From: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/206088Orig1s000Approv.pdf
5. Cutolo, M., Myerson, G. E., Fleischmann, R. M., Lioté, F., Díaz-González, F., Van den Bosch, F., Stevens, R. M. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *The Journal of rheumatology* 2016 ;9: 1724-4.
6. Food and drug administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OTEZLA [internet]. 2014 [Retrieved February 25, 2019]. From : <https://goo.gl/qLbALs>
7. Hoffmann, M., Kumar, G., Schafer, P., Cedzik, D., Capone, L., Fong, K. L., Laskin, O. Disposition, metabolism and mass balance of [14C] apremilast following oral administration. *Xenobiotica* 2011; 12 :1063-5.
8. Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Handa, H. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science* 2011; 5971 : 1345-50.
9. Kavanaugh, A., Mease, P. J., Gomez-Reino, J. J., Adebajo, A. O., Wollenhaupt, J., Gladman, D. D., ... & Hall, S. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology* 2015 ; 3 : 479-8.
10. Lins, L., Carvalho, F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine* 2011
11. Liu, Y., Zhou, S., Nissel, J., Wu, A., Lau, H., & Palmisano, M. The pharmacokinetic effect of coadministration of apremilast and methotrexate in individuals with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical pharmacology in drug development* 2014; 6:456-5.
12. Qu, X., Zhang, S., Tao, L., & Song, Y. A meta-analysis of apremilast on psoriatic arthritis long- term assessment of clinical efficacy (PALACE) . *Expert review of clinical pharmacology* 2016;6:799-5.
13. Man, H. W., Schafer, P., Wong, L. M., Patterson, R. T., Corral, L. G., Raymon, H., Babusis, D. M. Discovery of (S)-N-{2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonyl]ethyl}-1, 3-

dioxo-2, 3-dihydro-1 H-isindol-4-yl} acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor- α inhibitor. *Journal of medicinal chemistry* 2009;6:1522-4.

14. Moustafa F, Feldman SR. A review of phosphodiesterase-inhibition and the potential role for phosphodiesterase 4-inhibitors in clinical dermatology. *Dermatol Online J* 2014;20(5):22608
15. Muller, G. W., Shire, M. G., Wong, L. M., Corral, L. G., Patterson, R. T., Chen, Y., & Stirling, D. I. Thalidomide analogs and PDE4 inhibition. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 1998;19:2669-4.
16. Nash, P., Ohson, K., Walsh, J., Delev, N., Nguyen, D., Teng, L., Aelion, J. A. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Annals of the rheumatic diseases* 2018;5:690-8.
17. The national institute for health and care excellence. Apremilast for treating active psoriatic arthritis(TA433). Technology appraisal guidance 2017
18. Nograles, K. E., Brasington, R. D., & Bowcock, A. M. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2009;2:83.
19. Pharmacy checker.com. Otezla [internet] [Retrieved February 25, 2019]. From: <https://www.pharmacychecker.com/otezla/>
20. Purmonen, T., Puolakka, K., Bhattacharyya, D., Jain, M., & Martikainen, J. Cost-effectiveness analysis of secukinumab versus other biologics and apremilast in the treatment of active Psoriatic arthritis: a Finnish perspective. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2018;1:56.
21. Schafer, P. H., Chen, P., Fang, L., Wang, A., & Chopra, R. The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *Journal of immunology research*, 2015.
22. Schett, G., Wollenhaupt, J., Papp, K., Joos, R., Rodrigues, J. F., Vessey, A. R., de Vlam, K. L. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 2012;10:3156-67.
23. Strand, V., Husni, E., Griffith, J., Zhou, Z. Y., Signorovitch, J., & Ganguli, A. Economic evaluation of timely versus delayed use of tumor necrosis factor inhibitors for treatment of psoriatic arthritis in the US. *Rheumatology and therapy* 2016;2:305-22.

24. Strand, V., Schett, G., Hu, C., & Stevens, R. M. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *The Journal of rheumatology* 2013;7:1158-5.
25. Telford & Wrekin. Treatment for Psoriatic Arthritis (NICE pathway). n.p. The national institute for health and care excellence [internet] 2017 [Retrieved February 25, 2019]. Form: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta433/chapter/1-Recommendations>
26. Wells, A. F., Edwards, C. J., Kivitz, A. J., Bird, P., Nguyen, D., Paris, M., Aelion, J. A. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology* 2018;7:1253-3.
27. Wollenhaupt, J., Klopsch, T., Strothmeyer, H., Morys, S., Bach, C., & Nunez-Gomez, N. AB0930 Real-world effectiveness and safety of apremilast in german patients with psoriatic arthritis: analysis of an ongoing multicentre, prospective, non-interventional study 2018
28. Zerilli, T., & Ocheretyaner, E. Apremilast (Otezla): a new oral treatment for adults with psoriasis and psoriatic arthritis. *Pharmacy and Therapeutics* 2015;8:495.