



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

Tezepelumab: anti-TSLP antibody สำหรับใช้ใน การรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

ผู้เขียนบทความ ผศ.ดร.ภญ.รุ่งเพชร แก้วเกษ

สาขาวิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ. องค์กรักษ์ จ. นครนายก

ติดต่อผู้เขียน: roongpet@g.swu.ac.th

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง

จำนวนหน่วยกิต 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง วันที่ 25 ธันวาคม พ.ศ. 2566

วันที่หมดอายุ วันที่ 24 ธันวาคม พ.ศ. 2567

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เข้าใจถึงลักษณะของโรคหืดชนิดรุนแรง และภาพรวมของยาชีววัตถุที่ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง
2. สามารถอธิบายข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา tezepelumab เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาได้
3. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับยา tezepelumab ได้แก่ กลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งใช้ ขนาดและวิธีการใช้ และข้อควรระวังในการใช้ยา

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันมียาชีววัตถุ (biologic agent) หลายชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง (severe asthma) ได้แก่ omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab และ dupilumab เป็นต้น ยาชีววัตถุส่วนใหญ่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่จำเพาะเจาะจงต่อเป้าหมายบางชนิด เช่น immunoglobulin E (IgE), interleukin-5 (IL-5), IL-4 หรือ IL-13 ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง (eosinophilic asthma) หรือโรคหืดชนิด allergic asthma ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มี eosinophil ต่ำ มักไม่ค่อยตอบสนองต่อการใช้ยาชีววัตถุเหล่านี้

ยา tezepelumab เป็น human monoclonal antibody มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) โดย TSLP เป็นไซโตไคน์ที่หลั่งมาจากเซลล์เยื่อบุบริเวณทางเดินหายใจเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้ มลพิษทางอากาศ เชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรีย TSLP จะเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันส่งผลให้

เกิดการอักเสบที่ทางเดินหายใจ ดังนั้นการพัฒนา ยา tezepelumab ซึ่งสามารถยับยั้ง TSLP โดยตรงซึ่งเป็นต้นทางของกระบวนการอักเสบ จึงน่าจะให้ผลในการรักษาผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้ครอบคลุมมากกว่า

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tezepelumab ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง พบว่า tezepelumab สามารถลดอัตราการกำเริบเฉียบพลัน เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอด เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย มีความปลอดภัยในการใช้ นอกจากนี้ จากการศึกษาในระยะยาวเป็นเวลา 2 ปี พบว่า tezepelumab มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการได้ต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา อย่างไรก็ตาม tezepelumab ไม่มีผลช่วยลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ยา tezepelumab ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง โดยใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) ในผู้ใหญ่หรือเด็กที่มีอายุมากกว่า 12 ปี

คำสำคัญ: Tezepelumab, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), โรคหืดชนิดรุนแรง (severe asthma), ยาชีววัตถุ (biologic agent)

บทนำ

ปัจจุบันมีประชากรเป็นโรคหืด (asthma) มากกว่า 300 ล้านคนทั่วโลก โรคหืดเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม (chronic airway inflammation) มีการอุดกั้นของหลอดลมในขณะหายใจออก (expiratory airflow limitation) และหลอดลมมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ (airway hyperresponsiveness) ทำให้มีอาการไอ แน่นหน้าอก หอบเหนื่อย และหายใจมีเสียงหวีด⁽¹⁾ โรคหืดที่รักษายากและมีการควบคุมอาการได้ไม่ดีสามารถเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ (inhaled corticosteroid) ที่ไม่ดีของผู้ป่วย การใช้ยาสูดพ่นผิดวิธี หรือมีสภาวะร่วมอื่น ๆ เช่น มีการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้และสารก่อการระคายเคือง⁽²⁾ ผู้ป่วยโรคหืดจะถูกจัดว่าเป็นโรคหืดชนิดรุนแรง (severe asthma) เมื่อได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้วแต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการได้⁽¹⁾

โรคหืดชนิดรุนแรงพบได้ประมาณร้อยละ 10 โดยผู้ป่วยเหล่านี้มีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation) เพิ่มขึ้น มีการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น

และมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น⁽³⁾ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงจะมีอาการของโรคหืดตลอดเวลาหรือมีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อย ซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดสูงซ้ำ ๆ บ่อย ๆ หรือต้องได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเพื่อควบคุมอาการแม้ว่าจะได้รับการรักษาอย่างเพียงพอด้วยยารักษาโรคหืดมาตรฐาน (standard treatment) เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (inhaled corticosteroid), ยากลุ่ม β 2-agonists ชนิดออกฤทธิ์นาน (long-acting β 2-agonists) และยา กลุ่ม muscarinic antagonists ชนิดออกฤทธิ์นาน (long-acting muscarinic antagonists) แล้วก็ตาม⁽¹⁾ ดังนั้น การให้การรักษาเสริม (add-on therapy) ด้วยยาชีววัตถุ (biologic agent) ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง จึงมีความจำเป็นเพื่อช่วยลดความรุนแรงของโรค

โรคหืดชนิดรุนแรงมีลักษณะทางคลินิกที่มีความหลากหลาย ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น การมีหรือไม่มีภูมิแพ้ (allergy) ความรุนแรงของการอุดกั้นของหลอดลม ความถี่ของการเกิดอาการกำเริบ

เฉียบพลัน และการตอบสนองต่อยาที่ใช้ในการรักษา นอกจากนี้ โรคหืดชนิดรุนแรงยังมีรูปแบบของการอักเสบของหลอดลมที่แตกต่างกัน โดยมีความแตกต่างกันของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เด่นต่างชนิดกันในเสมหะ เช่น eosinophilic asthma, neutrophilic asthma เป็นต้น⁽⁴⁾

โรคหืดสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดตาม phenotype คือ 1) โรคหืดชนิด type 2 high-inflammation (type 2-high หรือ TH₂) และ 2) โรคหืดชนิด type 2-low inflammation (type 2-low หรือ non-TH₂) โดยโรคหืดชนิด type 2-high จะมีการอักเสบของหลอดลมที่เกี่ยวข้องกับเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil (เรียกว่า eosinophilic asthma) โรคหืดชนิด type 2-high สามารถพบได้หลายชนิด เช่น eosinophilic asthma และ allergic asthma ซึ่งจะมีการเพิ่มขึ้นของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในเลือด โดยมีค่าอย่างน้อย 150 หรือ 300 เซลล์/ไมโครลิตร และ/หรือมีค่า eosinophil ในเสมหะอย่างน้อยร้อยละ 2-3⁽⁵⁾ นอกจากนี้ ยังมีการเพิ่มขึ้นของไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) ส่วนโรคหืดชนิด type 2-low จะมีการอักเสบของหลอดลมที่เกี่ยวข้องกับเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil (เรียกว่า neutrophilic asthma)⁽⁶⁾ โดยพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่มีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง (mild-to-moderate asthma) และร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่มีความรุนแรงมาก (severe asthma) เป็นโรคหืดชนิด type 2-high⁽⁷⁻⁸⁾

โรคหืดชนิด type 2 high-inflammation

โรคหืดชนิด type 2 high-inflammation มีไซโตไคน์ (cytokine) ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ interleukin-5 (IL-5), interleukin-4 (IL-4) และ interleukin-13 (IL-13) โดย IL-5 มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นและการเจริญเติบโตของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil

ส่วน IL-4 มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้ B cell สร้างแอนติบอดีชนิด immunoglobulin E (IgE) ส่วน IL-13 มีบทบาทในการเหนี่ยวนำให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมและกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ที่เซลล์เยื่อบุผิวของหลอดลม ทำให้มีการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) เพิ่มขึ้น⁽⁹⁾

โดยปกติแล้ว คอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถลดการอักเสบชนิด type 2 high-inflammation ในผู้ป่วยโรคหืดได้ โดยสามารถลด FeNO (ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย IL-13) และลดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil (ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย IL-5) ได้ แต่จะมีผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยพบว่ายังมีระดับของเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในกระแสเลือดสูงอยู่แม้ว่าจะใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดสูงแล้วก็ตาม⁽¹⁰⁾

ดังนั้นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับ type 2 high-inflammation ซึ่งได้แก่ IL-5, IL-4, IL-13 และแอนติบอดีชนิด IgE จึงได้รับความสนใจในการเป็นเป้าหมายสำคัญในการออกฤทธิ์ของยาชีววัตถุที่ใช้ในการรักษาโรคหืด

ยาชีววัตถุ (Biologic agent) ที่ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

ในปัจจุบัน ยาชีววัตถุที่ใช้รักษาโรคหืดชนิดรุนแรง ได้แก่ monoclonal antibody ที่มีฤทธิ์ต้าน IgE, IL-5, IL-5 receptor และ IL-4 receptor ดังต่อไปนี้

1. Anti-IgE antibody

Omalizumab เป็น monoclonal antibody ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาโรคหืด (ตารางที่ 1) ยา omalizumab มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับที่ Fc fragment ของ IgE ทำให้ลดระดับของ IgE อิสระ

ในเลือด และยับยั้งการจับของ IgE กับตัวรับ (FcεRI) ที่ อยู่บริเวณผิวเซลล์ของ mast cell และ basophil โดย ยา omalizumab ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา ผู้ป่วยโรคหืดชนิด moderate to severe allergic asthma ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป จากการศึกษา ทางคลินิกพบว่ายา omalizumab ลดการกำเริบของ อาการ ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เพิ่ม ประสิทธิภาพการทำงานของปอด และเพิ่มคุณภาพชีวิต ของผู้ป่วย⁽¹¹⁾ การบริหารยา omalizumab ทำได้โดย การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2-4 สัปดาห์⁽¹⁾

2. Anti-IL-5 antibody และ anti-IL-5 receptor antibody

ยา mepolizumab และ reslizumab เป็น monoclonal antibody ที่ จับกับ IL-5 ส่วนยา benralizumab จับกับ IL-5 receptor โดยจับกับ alpha subunit ของ IL-5 receptor (IL-5Rα) ยาทั้ง 3 ชนิดได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหืด ชนิด severe eosinophilic asthma (ตารางที่ 1) การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 พบว่าการใช้ยา mepolizumab โดยให้ทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือยา reslizumab ให้ทางการ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) สามารถลดอัตราการกำเริบของโรคหืดได้ ประมาณร้อยละ 50 และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โรคหืดชนิด severe eosinophilic asthma ทั้งชนิดที่มีและไม่มีอาการแพ้ (allergy)⁽¹²⁻¹⁴⁾

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 พบว่า benralizumab ให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 หรือ 8 สัปดาห์ โดยใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) ใน ผู้ป่วย severe eosinophilic asthma ที่มีจำนวนเม็ด เลือดขาวชนิด eosinophil ในเลือดตั้งแต่ 300 เซลล์/

ไมโครลิตรขึ้นไป สามารถลดอัตราการกำเริบของโรค หืดและเพิ่ม forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ก่อนให้ยาขยายหลอดลม ได้อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

3. Anti-IL-4 receptor antibody

ยา dupilumab เป็น monoclonal anti- body ที่มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการส่งสัญญาณ ของทั้ง IL-4 และ IL-13 โดยจับกับตัวรับ IL-4Rα เนื่องจาก IL-4 และ IL-13 ใช้ตัวรับร่วมกันคือ IL-4Rα ยา dupilumab ได้รับการรับรองจากองค์การอาหาร และยาประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วย โรคหืดชนิด severe eosinophilic asthma (ตารางที่ 1) จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่เป็น โรคหืดชนิดปานกลางถึงรุนแรง พบว่ายา dupilumab สามารถลดอาการกำเริบที่รุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก⁽¹⁷⁾ การลดลง ของอัตราการกำเริบพบได้เด่นชัดที่สุดในผู้ป่วยที่มี จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในเลือดตั้งแต่ 150 เซลล์/ไมโครลิตรขึ้นไป หรือมีค่า FeNO ตั้งแต่ 25 ส่วนในล้านล้านส่วน (part per billion)⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรค หืดชนิดรุนแรงที่มี eosinophil สูงหรือโรคหืดชนิด allergic asthma โดยยาเหล่านี้ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีค่า eosinophil ในเลือดต่ำ ซึ่งยาที่ กล่าวมาข้างต้นนี้ไปมีผลที่ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับ type 2 high-inflammation แต่ละชนิด (เช่น IL-5, IL-4 หรือ IL-13) เท่านั้น ดังนั้นการใช้ยาที่มีผลที่ต้นทางของ การตอบสนองต่อการอักเสบ น่าจะมีฤทธิ์ที่ครอบคลุม มากกว่าและน่าจะมีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคได้ ดีกว่า รวมถึงสามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ต่ำได้ ซึ่งเป้าหมายนั้นก็คือ thymic stromal lymphopoietin (TSLP)

ตารางที่ 1 ยาชีววัตถุ (biologic agent) ที่ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง^(1, 19)

ยาชีววัตถุ	เป้าหมายของยา	ขนาดยาและวิธีการบริหารยา	ข้อบ่งใช้	สารบ่งชี้ทางชีวภาพที่ใช้ทำนายประสิทธิภาพของยา	อายุผู้ป่วย (ปี)	ปีที่ได้รับการรับรองโดย US FDA
Omalizumab	IgE	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 75-375 มิลลิกรัม ทุก 2-4 สัปดาห์ ตามน้ำหนักตัวและระดับ IgE ในเลือด	Moderate to severe allergic asthma	- จำนวน IgE ในเลือด > 30 IU/ml - เป็นภูมิแพ้ (Allergy)	≥ 6	2003
Mepolizumab	IL-5	ผู้ใหญ่และวัยรุ่น: ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 100 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ เด็ก (อายุ 6-11 ปี): ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 40 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	Severe eosinophilic asthma	- จำนวน eosinophil ในเลือด ≥ 150 หรือ 300 เซลล์/ไมโครลิตร - มีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อย	≥ 6	2015
Reslizumab	IL-5	ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุก 4 สัปดาห์	Severe eosinophilic asthma	- จำนวน eosinophil ในเลือด ≥ 150 หรือ 300 เซลล์/ไมโครลิตร - มีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อย	≥ 18	2016
Benralizumab	IL-5 receptor, α subunit	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 30 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ (3 dose แรก) หลังจากนั้น 30 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์	Severe eosinophilic asthma	- จำนวน eosinophil ในเลือด ≥ 150 หรือ 300 เซลล์/ไมโครลิตร - มีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อย	≥ 12	2017
Dupilumab	IL-4 receptor, α subunit	ผู้ใหญ่และวัยรุ่น: ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาดยาเริ่มต้น 400 มิลลิกรัม หลังจากนั้น 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ เด็ก (อายุ 6-11 ปี): ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาดยาขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัว*	Severe eosinophilic asthma	- จำนวน eosinophil ในเลือด > 150 เซลล์/ไมโครลิตร - ไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก ≥ 25 ส่วนในล้านล้านส่วน - มีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อย	≥ 6	2018
Tezepelumab	TSLP	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 210 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	Severe asthma	- มีอาการกำเริบเฉียบพลันบ่อย	≥ 12	2021

หมายเหตุ IU, international unit; ml, milliliter

*ถ้าน้ำหนักตัว มากกว่า 15 กิโลกรัม แต่น้อยกว่า 30 กิโลกรัม ขนาดยาที่แนะนำคือ 100 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ถ้าน้ำหนักตัวตั้งแต่ 30 กิโลกรัมขึ้นไป ขนาดยาที่แนะนำคือ 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์

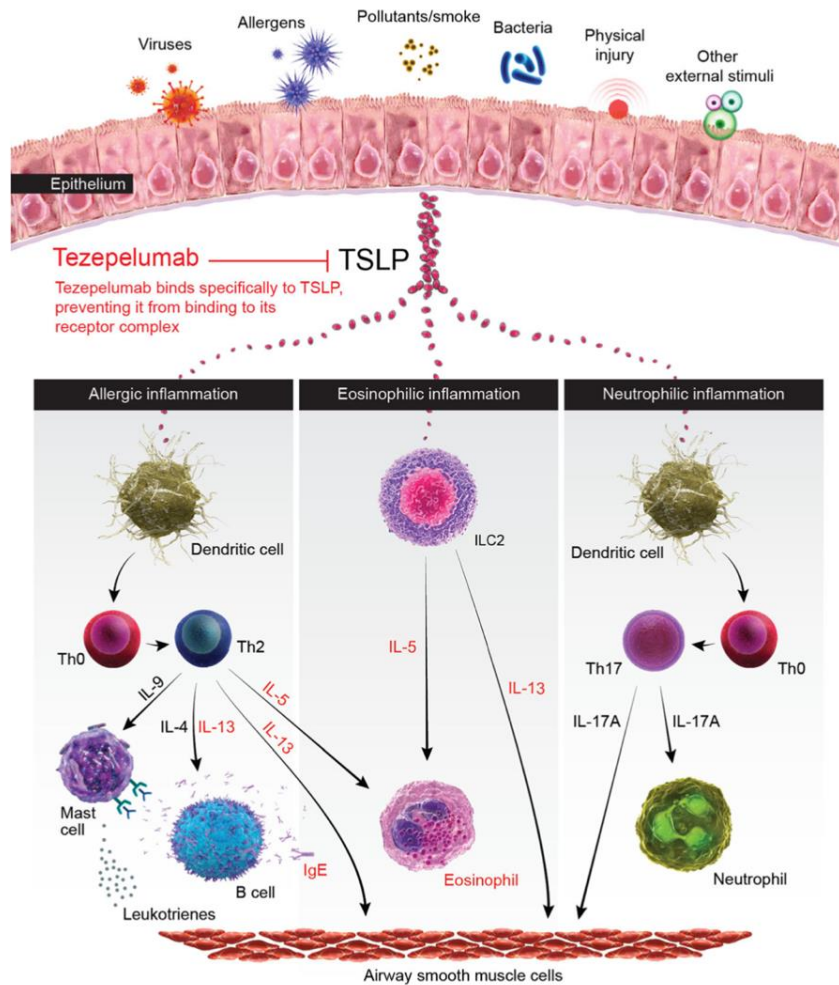
บทบาทและความสำคัญของ thymic stromal lymphopoietin (TSLP)

ไซโตไคน์ที่หลั่งมาจากเซลล์เยื่อบุ (epithelial-cell-derived cytokines) มี 3 ชนิด ได้แก่ thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25 และ IL-33 ซึ่งเรียกไซโตไคน์เหล่านี้ว่า “alarmins” โดยไซโตไคน์เหล่านี้จะถูกหลั่งออกมาจากเซลล์เยื่อบุ (epithelial cells) ที่บริเวณทางเดินหายใจเมื่อถูกกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้ มลพิษทางอากาศ เชื้อไวรัสหรือเชื้อแบคทีเรีย แล้วส่งผลทำให้เกิดการอักเสบที่ทางเดินหายใจตามมา⁽²⁰⁾

TSLP ที่หลั่งออกมาจากเซลล์เยื่อบุจะทำให้เกิดการอักเสบ โดยหากมีการสัมผัสสารที่เป็นสารก่อภูมิแพ้ เซลล์เยื่อบุที่ทางเดินหายใจจะหลั่ง TSLP ออกมา (รูปที่ 1) หลังจากนั้น TSLP จะไปกระตุ้น dendritic cells แล้วเหนี่ยวนำให้เซลล์ T-helper type 0 (Th0) เปลี่ยนไปเป็นเซลล์ T-helper type 2 (Th2) ซึ่งทำให้มีการหลั่งไซโตไคน์ IL-4, IL-5 และ IL-13 นำไปสู่เหตุการณ์ต่าง ๆ ตามมา กล่าวคือ 1) IL-4/IL-13 กระตุ้นให้ B cell สร้าง IgE มากขึ้น ส่งผลให้ mast cell แตก ทำให้มีการหลั่งสาร leukotrienes ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบและการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม 2) IL-5 กระตุ้นการเจริญเติบโตและการทำงานของ eosinophil และ 3) IL-13 กระตุ้นให้มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมมากขึ้น กระตุ้นให้ goblet cell สร้างสารคัดหลั่งมากขึ้น และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ iNOS ทำให้มีการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ⁽²¹⁾

หากมีการสัมผัสสิ่งกระตุ้นบางชนิด เช่น เชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย หรือมลพิษทางอากาศ จะทำให้มีการหลั่ง TSLP (รวมถึง IL-25 และ IL-33) ซึ่งจะไปกระตุ้น type 2 innate lymphoid cells (ILC2) ทำให้มีการสร้าง IL-5 และ IL-13 นอกจากนี้ TSLP ยังมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่เกี่ยวข้องกับ Th2 ด้วย โดย TSLP มีบทบาทในการอักเสบที่เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil โดย TSLP จะไปกระตุ้น dendritic cells แล้วเหนี่ยวนำให้ Th0 เปลี่ยนไปเป็น Th17 แล้วทำให้มีการหลั่งไซโตไคน์ IL-17A ส่งผลให้มีการอักเสบตามมา (รูปที่ 1)⁽²¹⁾

ดังนั้นจึงมีการตั้งสมมติฐานว่าหากมีการยับยั้งที่ไซโตไคน์ที่เป็นต้นทางของกระบวนการอักเสบด้วยการใช้ยาชีววัตถุที่มีเป้าหมายที่ไซโตไคน์ที่สร้างมาจากเซลล์เยื่อบุผิวเหล่านี้ ซึ่งได้แก่ TSLP, IL-25 และ IL-33 น่าจะให้ผลในการรักษาโรคหืดในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้ครอบคลุมมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่เป็น monoclonal antibody ที่มีผลจำเพาะเจาะจงต่อไซโตไคน์แต่ละชนิด (เช่น IL-4, IL-5 หรือ IL-13) ได้มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ tezepelumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ที่มีฤทธิ์ต้าน TSLP เพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง โดยในบทความนี้ จะกล่าวถึงการศึกษาทางคลินิกของยา tezepelumab



รูปที่ 1 Inflammatory cascade ของ TSLP และกลไกการออกฤทธิ์ของ tezepelumab⁽²¹⁾

หมายเหตุ IgE, immunoglobulin E; IL, interleukin; ILC2, type 2 innate lymphoid cell; Th, T-helper; TSLP, thymic stromal lymphopietin

Tezepelumab

ยา tezepelumab เป็น human monoclonal antibody (IgG2λ) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับ TSLP ส่งผลป้องกันไม่ให้ TSLP จับกับตัวรับของ TSLP (TSLP receptor) (รูปที่ 1) จึงสามารถต้านฤทธิ์ของ TSLP ทำให้ลดการอักเสบของหลอดลมได้

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tezepelumab⁽²²⁾

การดูดซึม (Absorption): เมื่อให้ยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จะใช้เวลา 3-10 วัน ในการที่ระดับความ

เข้มข้นของยาจะสูงสุดในเลือด โดยยามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 77

การกระจายตัว (Distribution): ยามีการกระจายตัวที่ central compartment และ peripheral compartment เท่ากับ 3.9 และ 2.2 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 70 กิโลกรัม ตามลำดับ

การเมแทบอลิซึม (Metabolism): ยาถูกทำลายโดย proteolytic enzyme ในร่างกาย โดยยาจะไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ที่ตับ (hepatic enzyme)

การกำจัดยา (Elimination): ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 26 วัน

การศึกษาทางคลินิกของยา tezepelumab

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 มีชื่อการศึกษาว่า “PATHWAY”⁽²³⁾ และการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 มีชื่อการศึกษาว่า “NAVIGATOR”⁽²⁴⁾ และ “SOURCE”⁽²⁵⁾ ซึ่งทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา tezepelumab ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงและควบคุมได้ยาก จากการศึกษาเหล่านี้พบว่ายา tezepelumab สามารถลดอัตราการกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation rate) เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอด และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ซึ่งจากผลการศึกษาเหล่านี้ ทำให้ยา tezepelumab ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนธันวาคม ค.ศ. 2021 ให้ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง รวมถึงแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ติดตาม Global Initiative for Asthma (GINA guideline) 2023 ได้มีการแนะนำให้ใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) สำหรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของยา tezepelumab มีรายละเอียดดังนี้

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (NAVIGATOR)⁽²⁴⁾

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ซึ่งมีชื่อการศึกษาว่า “NAVIGATOR” เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial โดยทำการศึกษาใน 18 ประเทศ มีสถานที่ทำการศึกษาทั้งหมด 297 สถานที่ เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่มีอายุอยู่ในช่วง 12-80 ปี และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดมาแล้วอย่างน้อย 12 เดือนก่อนการคัดกรอง ทั้งนี้ต้อง

มีการบันทึกผลการทดสอบสมรรถภาพปอด โดยค่า FEV₁ ในช่วงเช้ามืดก่อนได้รับยาขยายหลอดลมมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 80 ของค่าปกติ (สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุ 12-17 ปี มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 90) และค่า FEV₁ หลังได้รับยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 12 และมีปริมาตรอย่างน้อย 200 มิลลิลิตร ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นในขนาดกลางหรือขนาดสูง (ได้รับยาสูดพ่น fluticasone propionate \geq 500 ไมโครกรัม/วัน หรือเทียบเท่า) เป็นเวลาอย่างน้อย 12 เดือน และได้รับยาควบคุมโรคหืด (controller medication) ชนิดอื่นร่วมด้วยอีกอย่างน้อย 1 ชนิด โดยจะมีหรือไม่มียาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานก็ได้ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา และผู้ป่วยต้องมีประวัติเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันอย่างน้อย 2 ครั้ง ในระยะเวลา 12 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา (คำจำกัดความของอาการกำเริบเฉียบพลัน ได้แก่ อาการของโรคหืดที่นำไปสู่การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน หรือมีอาการของโรคหืดที่นำไปสู่การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดหรือรับประทานเป็นเวลาดูติดต่อกันตั้งแต่ 3 วันขึ้นไป)

ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยา tezepelumab 210 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ในอัตราส่วน 1:1 บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยมีผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) คือ อัตราการกำเริบเฉียบพลันในระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยทำการวัดผลลัพธ์หลักนี้ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด รวมถึงมีการประเมินผลลัพธ์หลักนี้ในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดต่ำกว่า 300 เซลล์/ไมโครลิตร ผลลัพธ์รอง (secondary

endpoint) ได้แก่ 1) การเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของค่า FEV₁ ก่อนใช้ยาขยายหลอดลม 2) การเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของคะแนน Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) โดย ACQ-6 จะมีคะแนนอยู่ในช่วง 0-6 หากได้ 0 คะแนน จะหมายถึงไม่มีความผิดปกติ หากได้ 6 คะแนน จะหมายถึงมีความผิดปกติมากที่สุด 3) การเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของคะแนน Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) โดย AQLQ จะมีคะแนนอยู่ในช่วง 1-7 หากได้ 1 คะแนน จะหมายถึงมีความผิดปกติมากที่สุด หากได้ 7 คะแนน จะหมายถึงไม่มีความผิดปกติ 4) การเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของคะแนน Asthma Symptom Diary (ASD) โดย ASD จะมีคะแนนอยู่ในช่วง 0-1 หากได้ 0 คะแนน จะหมายถึงไม่มีอาการ หากได้ 4 คะแนน จะหมายถึงมีอาการแย่มากที่สุด 5) การเปลี่ยนแปลงของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophils ในเลือด ปริมาณไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) และแอนติบอดีชนิด IgE

ผลการศึกษา

- ผลลัพธ์หลัก

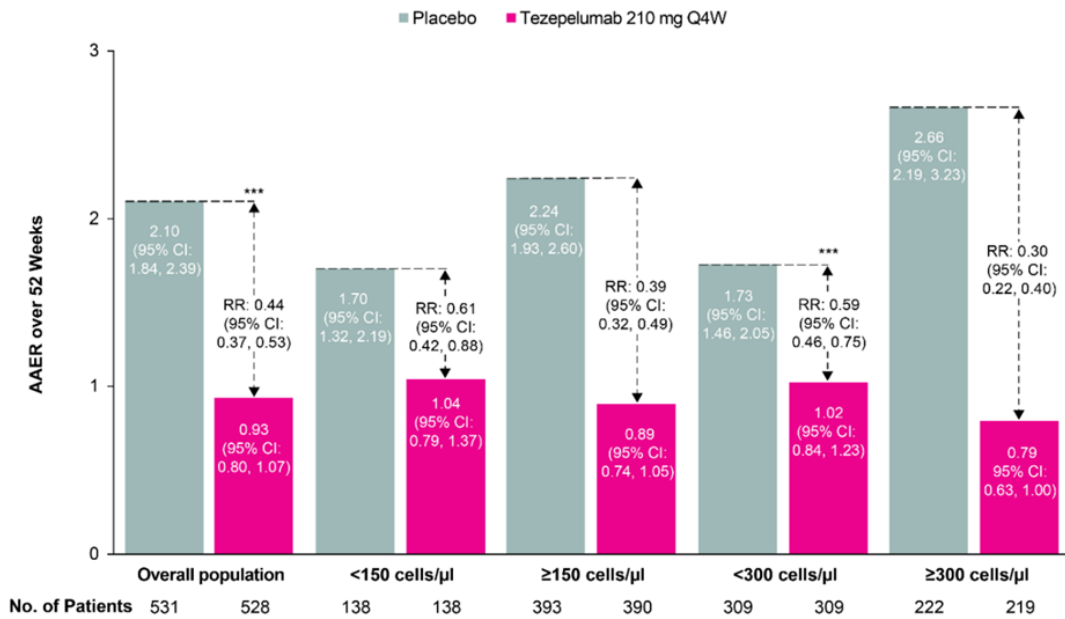
ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1,061 คน ถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 มีผู้ป่วยจำนวน 529 คน ได้รับการวางแผนให้ได้รับยา tezepelumab และกลุ่มที่ 2 มีผู้ป่วยจำนวน 532 คน ได้รับการวางแผนให้ได้รับยาหลอก โดยในบรรดาผู้ป่วยทั้งหมด 1,061 คนนี้ มีผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab 528 คน และได้รับยาหลอก 531 คน ผลการศึกษาพบว่า

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีอัตราการกำเริบเฉียบพลัน 0.93 ครั้งต่อคนต่อปี (95% confident interval (CI), 0.80-1.07) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการกำเริบเฉียบพลัน 2.10 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI, 1.84-2.39) เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันแล้วพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (rate ratio, 0.44; 95% CI, 0.37-0.53; $p < 0.001$) (รูปที่ 2)

หากพิจารณาผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาว eosinophil ในเลือดน้อยกว่า 300 เซลล์/ไมโครลิตร พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีอัตราการกำเริบเฉียบพลัน 1.02 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI, 0.84-1.23) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการกำเริบเฉียบพลัน 1.73 ครั้งต่อคนต่อปี (95% CI, 1.46-2.05) เมื่อนำมาเปรียบเทียบกันแล้วพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (rate ratio, 0.59; 95% CI, 0.46-0.75; $p < 0.001$) (รูปที่ 2)

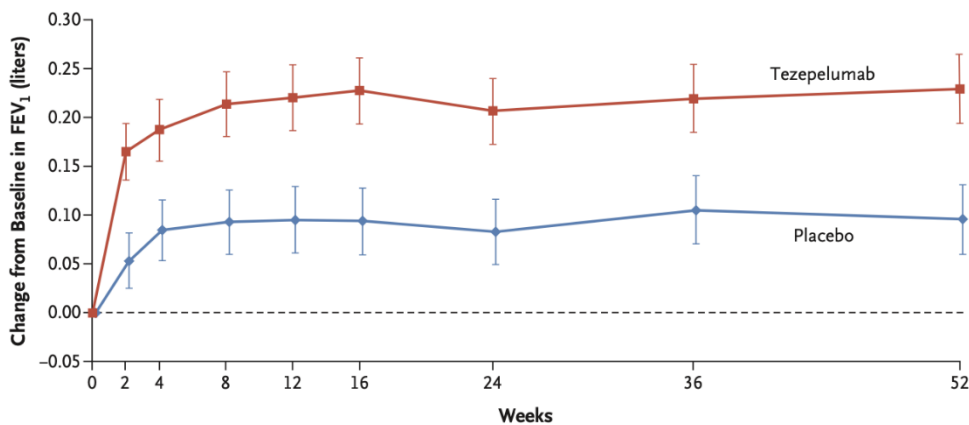
- ผลลัพธ์รอง

ในสัปดาห์ที่ 52 ของการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีค่า FEV₁ ก่อนใช้ยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นจาก baseline เท่ากับ 0.23 ลิตร ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า FEV₁ ก่อนใช้ยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นจาก baseline เท่ากับ 0.09 ลิตร (มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 0.13 ลิตร; 95% CI, 0.08-0.18; $p < 0.001$) ซึ่งความแตกต่างนี้เริ่มสังเกตได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 หลังจากได้รับยา tezepelumab และความแตกต่างนี้คงอยู่ตลอดการศึกษา (รูปที่ 3)



หมายเหตุ AAER, annualized asthma exacerbation rate; CI, confidence interval, RR, rate ratio

รูปที่ 2 อัตราการกำเริบเฉียบพลันในระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยจำแนกตามระดับเม็ดเลือดขาว eosinophil ก่อนได้รับยา (***) $p < 0.001$ ⁽²⁴⁾



หมายเหตุ FEV₁, Forced expiratory volume in 1 second

รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของค่า FEV₁ ก่อนใช้ยาขยายหลอดลม⁽²⁴⁾

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีการเปลี่ยนแปลงค่าคะแนน ACQ-6 จาก baseline เท่ากับ -1.55 และ -1.22 ตามลำดับ (มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ -0.33; 95% CI, -0.46 ถึง -0.20; $p < 0.001$) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีการเปลี่ยนแปลงค่าคะแนน AQLQ จาก

baseline เท่ากับ 1.49 และ 1.15 ตามลำดับ (มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ 0.34; 95% CI, 0.20-0.47; $p < 0.001$) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีการเปลี่ยนแปลงค่าคะแนน ASD จาก baseline เท่ากับ -0.71 และ -0.59 ตามลำดับ (มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มเท่ากับ -0.12; 95% CI, -0.19 ถึง -0.04; $p = 0.002$) ซึ่งค่าเหล่านี้

เปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีจำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophil ในเลือดลดลงจาก baseline เท่ากับ 170 ± 9 เซลล์/ไมโครลิตร ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีจำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophil ในเลือดลดลงจาก baseline เท่ากับ 40 ± 9 เซลล์/ไมโครลิตร ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีปริมาณ FeNO ลดลงจาก baseline เท่ากับ 17.3 ± 1.2 ส่วนในล้านล้านส่วน ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีปริมาณ FeNO ลดลงจาก baseline เท่ากับ 3.5 ± 1.2 ส่วนในล้านล้านส่วน โดยการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophil ในเลือด และปริมาณ FeNO ในผู้ป่วยที่ได้รับ tezepelumab เริ่มสังเกตได้ตั้งแต่วันที่ 2 และคงที่ตลอดการศึกษา (รูปที่ 4A และ 4B)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ tezepelumab มีแอนติบอดีชนิด IgE ในซีรัมลดลงจาก baseline เท่ากับ 164.4 ± 34.4 IU/ml ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีแอนติบอดีชนิด IgE ในซีรัมลดลงจาก baseline เท่ากับ 43.6 ± 34.5 IU/ml โดยในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab ระดับของแอนติบอดีชนิด IgE ในซีรัมค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ ตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์ (รูปที่ 4C)

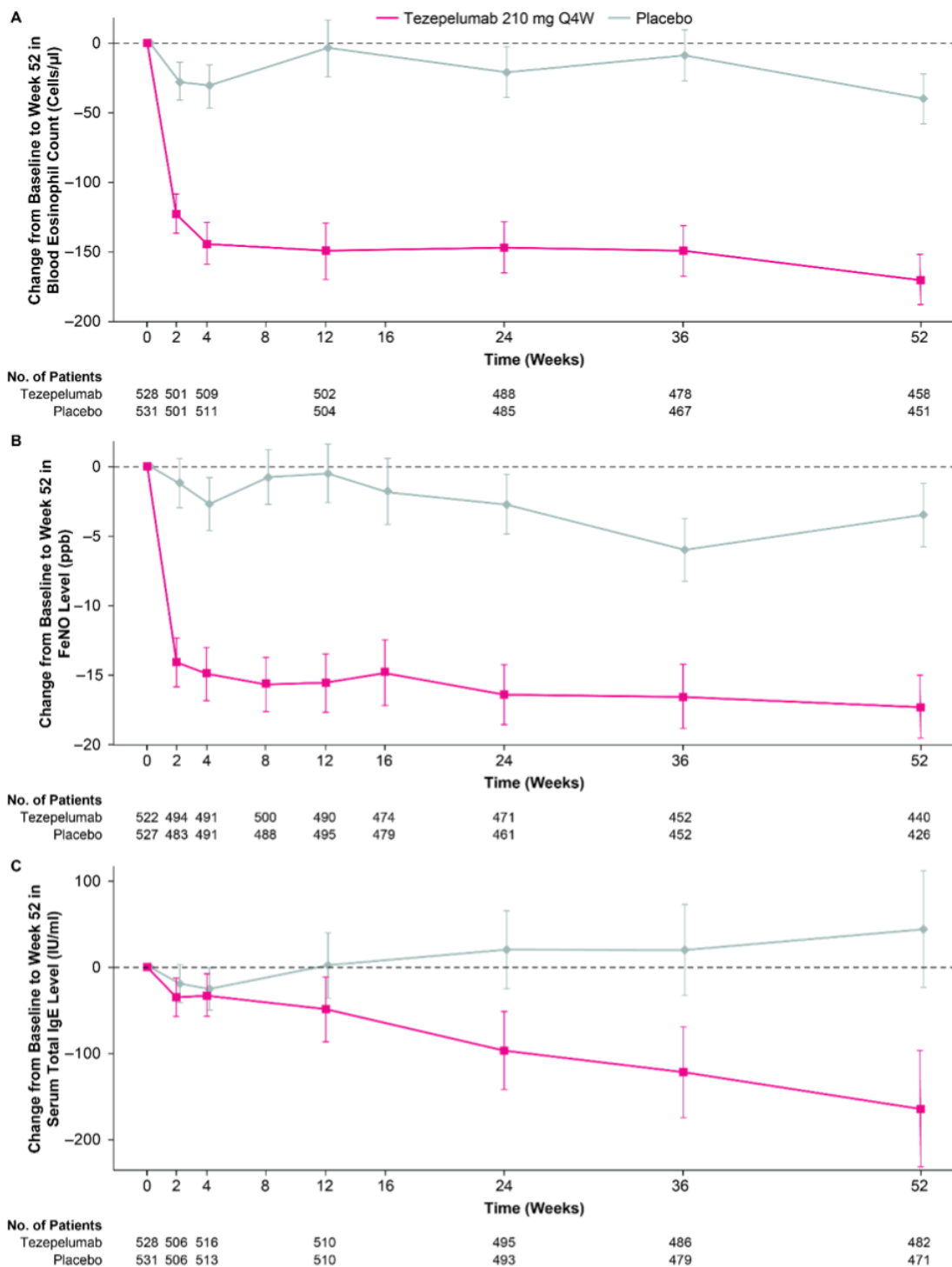
- ความปลอดภัยในการใช้ยา tezepelumab

มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse event) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab ร้อยละ 77.1 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 80.8 โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ เยื่อจมูกและคออักเสบ (กลุ่ม

tezepelumab ร้อยละ 21.4, กลุ่มยาหลอกร้อยละ 21.5) การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน (กลุ่ม tezepelumab ร้อยละ 11.2, กลุ่มยาหลอกร้อยละ 16.4) และปวดศีรษะ (กลุ่ม tezepelumab ร้อยละ 8.1, กลุ่มยาหลอกร้อยละ 8.5) นอกจากนี้ มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab ร้อยละ 9.8 และในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 13.7 โดยอุบัติการณ์ในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรงไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง เช่น การติดเชื้อรุนแรง (พบร้อยละ 8.7 ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม) และมะเร็ง (พบร้อยละ 0.8 ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม)

- สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า tezepelumab ขนาด 210 มิลลิกรัม บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ สามารถลดอัตราการกำเริบเฉียบพลันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ต่ำ (น้อยกว่า 300 เซลล์/ไมโครลิตร) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มยาหลอก นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab มีค่า FEV₁ ก่อนใช้ยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนสารบ่งชี้ทางชีวภาพที่แสดงถึงการอักเสบ เช่น จำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophil ในเลือด ปริมาณ FeNO ในลมหายใจออก และแอนติบอดีชนิด IgE ในซีรัม มีค่าลดลงแต่ไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าคะแนน ACQ-6, AQLQ และ ASD เปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้น และอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tezepelumab ไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก



หมายเหตุ FeNO = fractional exhaled nitric oxide

รูปที่ 4 การเปลี่ยนแปลงจาก baseline ของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในเลือด (A), ระดับ FeNO ในลมหายใจออก (B) และแอนติบอดีชนิด IgE ในซีรัม (C)⁽²⁴⁾

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 (SOURCE)⁽²⁵⁾

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ซึ่งมีชื่อการศึกษาว่า “SOURCE” เป็นการศึกษาแบบ

multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

tezepelumab ในการลดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ชนิดรับประทานในผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องพึ่งพิงยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (oral corticosteroid-dependent asthma) โดยทำการศึกษาใน 6 ประเทศ มีสถานที่ทำการศึกษารวม 60 สถานที่ ผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง มีอายุอยู่ในช่วง 18-80 ปี โดยผู้ป่วยต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดปานกลางหรือขนาดสูง (หากใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดปานกลางจะต้องเพิ่มเป็นขนาดสูงอย่างน้อย 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา) และใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา และจะต้องได้รับยา prednisolone ขนาด 7.5-30 มิลลิกรัม/วัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา มีประวัติการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันอย่างน้อย 1 ครั้งในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 150 คน โดยผู้ป่วยจะถูกสุ่มให้ได้รับยา tezepelumab หรือยาหลอก แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab 210 มิลลิกรัม จำนวน 74 คน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จำนวน 76 คน บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์

ผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) ได้แก่ ร้อยละของการลดลงจาก baseline ของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในสัปดาห์ที่ 48 โดยที่ยังสามารถควบคุมอาการได้

ผลการศึกษาพบว่า เมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษาในภาพรวมของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด พบว่าการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab ไม่

มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตาม หากวิเคราะห์ผลการศึกษาดังกล่าวโดยจำแนกตามระดับ eosinophil ในเลือด พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดอย่างน้อย 150 เซลล์/ไมโครลิตร ยา tezepelumab สามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดอย่างน้อย 150 เซลล์/ไมโครลิตร น่าจะได้รับประโยชน์ในการช่วยลดปริมาณการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานจากการให้ยา tezepelumab ร่วมด้วย

ในเรื่องของความปลอดภัยจากการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tezepelumab ไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก โดยพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 72 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab และร้อยละ 86 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ เยื่อจมูกและคออักเสบ (กลุ่ม tezepelumab ร้อยละ 16, กลุ่มยาหลอกร้อยละ 25) และการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน (กลุ่ม tezepelumab ร้อยละ 12, กลุ่มยาหลอกร้อยละ 11)

การศึกษาระยะยาว (long-term extension) เพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา tezepelumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง⁽²⁶⁾

การศึกษานี้เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีชื่อการศึกษาว่า “DESTINATION” เป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, long-term extension trial

เป็นการศึกษาในระยะยาว โดยผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ เป็นผู้ป่วยที่ผ่านการเข้าร่วมการศึกษา NAVIGATOR และ SOURCE มาก่อน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยา tezepelumab ในระยะยาวในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง โดยผู้เข้าร่วมการศึกษานี้ซึ่งเคยได้รับยา tezepelumab อยู่แล้วในการศึกษา NAVIGATOR และ SOURCE จะยังคงได้รับยา tezepelumab 210 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ ส่วนผู้ที่เคย ได้รับยาหลอกในการศึกษา NAVIGATOR และ SOURCE จะถูกสุ่มให้ได้รับยา tezepelumab 210 มิลลิกรัม หรือยาหลอกในอัตราส่วน 1:1 โดยผู้ป่วยที่ เข้าร่วมการศึกษานี้ DESTINATION มีจำนวน 951 คน ซึ่งในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่มาจากการศึกษา NAVIGATOR จำนวน 827 คน (ได้รับการวางแผนให้ได้รับยา tezepelumab 621 คน และยาหลอก 206 คน) และมาจากการศึกษา SOURCE จำนวน 124 คน (ได้รับการวางแผนให้ได้รับยา tezepelumab 92 คน และยาหลอก 32 คน) โดยมีระยะเวลาในการศึกษารวมทั้งสิ้น 104 สัปดาห์ (การศึกษาเดิม 52 สัปดาห์รวมกับการศึกษานี้ 52 สัปดาห์)

ผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้ ได้แก่ อุบัติการณ์ ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ผลลัพธ์รอง ได้แก่ อัตราการกำเริบเฉียบพลันในระยะยาว 1 ปี (annualized asthma exacerbation rate) โดยประเมินจากสัปดาห์ที่ 0 ของการศึกษา NAVIGATOR และ SOURCE จนถึงสัปดาห์ที่ 104 ของการศึกษา DESTINATION

ผลการศึกษา

- ผลลัพธ์หลัก

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tezepelumab จากการศึกษา NAVIGATOR มีอาการไม่พึงประสงค์ตลอดระยะเวลา 104 สัปดาห์ คิดเป็น 49.62 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี เปรียบเทียบกับ 62.66 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีอุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง 7.85 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง 12.45 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา tezepelumab จากการศึกษา SOURCE มีอาการไม่พึงประสงค์ตลอดระยะเวลา 104 สัปดาห์ คิดเป็น 47.15 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี เปรียบเทียบกับ 69.97 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีอุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง 13.14 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง 17.99 เหตุการณ์ต่อ 100 ราย-ปี

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ เยื่อจมูกและคออักเสบ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ และหลอดลมอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย

- ผลลัพธ์รอง

ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่ได้รับยา tezepelumab ตั้งแต่ในการศึกษา NAVIGATOR และยังคงได้รับยาต่อจนครบ 104 สัปดาห์ พบว่ามีอัตรา

การเกิดอาการกำเริบเฉียบพลันลดลงร้อยละ 58 (annualized asthma exacerbation rate ratio เท่ากับ 0.42, 95% CI 0.35-0.51)

ผู้ที่ได้รับยา tezepelumab ตั้งแต่ใน การศึกษา SOURCE และยังคงได้รับยาต่อจนครบ 104 สัปดาห์ พบว่ามีอัตราการเกิดอาการกำเริบเฉียบพลัน ลดลงร้อยละ 39 (annualized asthma exacerbation rate ratio เท่ากับ 0.61, 95% CI 0.38-0.96)

ดังนั้น จากผลการศึกษา จึงสรุปได้ว่าการ รักษาด้วยยา tezepelumab เป็นระยะเวลาจนถึง 2 ปี มีความปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และการลดลงของอัตราการกำเริบเฉียบพลันก็ยังคงลดลง อย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา tezepelumab⁽²²⁾

ข้อบ่งใช้: ใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) สำหรับ ผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป ที่มีอาการหอบหืดรุนแรง (severe asthma)

ขนาดและวิธีใช้: ขนาด 210 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์

รูปแบบของยา:

- 210 mg/1.91 ml (110 mg/ml) solution in a single-dose glass vial
- 210 mg/1.91 ml (110 mg/ml) solution in a single-dose pre-filled syringe

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย (มีอุบัติการณ์ในการเกิด ร้อย ละ 3): คออักเสบ (pharyngitis), ปวดข้อ (arthralgia) และปวดหลัง

ข้อแนะนำการใช้ยา tezepelumab

1. อาจทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reactions)

หลังการใช้ยา tezepelumab อาจทำให้เกิด ภาวะภูมิไวเกินขึ้นได้ เช่น ผื่นและเยื่อตาอักเสบจาก ภูมิแพ้ โดยปฏิกิริยาเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้ภายใน ไม่กี่ชั่วโมงหลังได้รับยา แต่ในบางคนอาจเริ่มมีอาการ ล่าช้า เช่น ใช้ระยะเวลาเป็นวัน ในกรณีที่เกิดภาวะภูมิ ไวเกิน ให้คำนึงถึงประโยชน์และความเสี่ยงสำหรับ ผู้ป่วยแต่ละคนเพื่อพิจารณาว่าจะใช้ยา tezepelumab ในการรักษาต่อหรือยุติการรักษา

2. ไม่ใช้รักษาอาการหอบหืดเฉียบพลันหรือ อาการกำเริบเฉียบพลัน

ไม่ควรใช้ tezepelumab เพื่อรักษาอาการ หอบหืดเฉียบพลันหรืออาการกำเริบเฉียบพลัน ผู้ป่วย ควรปรึกษาแพทย์หากโรคหอบหืดยังไม่สามารถควบคุม ได้หรือมีอาการแย่ลงหลังจากเริ่มการรักษาด้วย tezepelumab

3. ความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการลดขนาดยา corticosteroid อย่างกะทันหัน

ห้ามหยุดยา systemic corticosteroid หรือ corticosteroid ชนิดสูดพ่นทันทีเมื่อเริ่มการรักษาด้วย tezepelumab การลดขนาดยา corticosteroid ควร ค่อยเป็นค่อยไปและดำเนินการภายใต้การดูแลของ แพทย์โดยตรง

4. การติดเชื้อปรสิต (helminth infection)

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) อาจเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อพยาธิบางชนิด ดังนั้น ควรรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อพยาธิที่มีอยู่ก่อนเริ่มการรักษาด้วย tezepelumab

หากผู้ป่วยติดเชื้อพยาธิขณะรับการรักษาด้วย tezepelumab และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านพยาธิ ให้หยุดการรักษาด้วย tezepelumab จนกว่าการติดเชื้อพยาธิจะได้รับการแก้ไข

บทสรุป

ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงจะมีการใช้ยาชีววัตถุเพื่อช่วยควบคุมอาการ ซึ่ง tezepelumab เป็นยาชีววัตถุตัวล่าสุดที่ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาเสริม (add-on therapy) ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง โดย tezepelumab มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งที่ TSLP ในทางเดินหายใจ ทำให้ลดการอักเสบของหลอดลมได้ การยับยั้ง TSLP เป็นการยับยั้งกระบวนการอักเสบตั้งแต่ต้นทาง ทำให้สามารถใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดทั้งชนิด eosinophilic asthma และ non-eosinophilic asthma การศึกษาทางคลินิกพบว่า tezepelumab ลดการกำเริบเฉียบพลันของโรคหืดลงได้โดยไม่ขึ้นอยู่กับระดับเม็ดเลือดขาว eosinophil กล่าวคือ สามารถลดการกำเริบของโรคหืดได้แม้ว่าผู้ป่วยมีระดับของเม็ดเลือดขาว eosinophil ต่ำ ซึ่งยาชีววัตถุที่มีใช้ก่อนหน้านี้ ยังไม่มีตัวใดที่สามารถลดการกำเริบของโรคหืดในผู้ป่วยที่มีระดับของเม็ดเลือดขาว eosinophil ต่ำ tezepelumab สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอด เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย tezepelumab สามารถลดทั้งระดับ eosinophil ในเลือด และลดระดับ FeNO และ IgE ได้ในเวลาเดียวกัน เป็นการแสดงให้เห็นว่า tezepelumab สามารถลดการอักเสบได้หลายวิถี (pathway) นอกจากนี้ ในการศึกษาระยะยาวเป็นเวลาถึง 2 ปี พบว่ายา tezepelumab มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาในการควบคุมอาการของโรคหืดก็ยังคงอยู่ได้นานต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

5. วัคซีนชนิดเชื้อเป็น

ยังไม่มีผลการประเมินการใช้ tezepelumab ร่วมกับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น ดังนั้น ควรหลีกเลี่ยงวัคซีนชนิดเชื้อเป็นในผู้ป่วยที่ได้รับ tezepelumab

เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Asthma. 2023 GINA report, global strategy for asthma management and prevention (2023 update) [cited 2023 Nov 20] available from: <https://ginasthma.org/gina-reports>.
2. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017;377:965-76.
3. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(6):564-72.
4. Wenzel SE. Severe adult asthmas: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:809-21.
5. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(1):22-37.
6. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57-65.
7. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma.

- Am J Respir Crit Care Med 2009;180:388-95.
8. Frossing L, Silberbrandt A, Von Bulow A, Backer V, Porsbjerg C. The prevalence of subtypes of type 2 inflammation in an unselected population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1267-75.
 9. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021;184:1469-85.
 10. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
 11. Nowak D. Management of asthma with anti-immunoglobulin E: A review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 2006;100:1907-17.
 12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.
 13. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
 14. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
 15. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
 16. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
 17. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
 18. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide in severe asthma management. *Eur Respir J* 2020;55:1901633.
 19. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157-71.

20. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J* 2020;56:2000260.
21. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TLSP therapy with Tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res* 2020;21:268.
22. TEZSPIRETM (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use. Revised: 12/2021 [Cited 2023 Oct 10] Available from:https://www.accessdata.fda.gov/drugstfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf.
23. Corren J, Parnes J, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-46.
24. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler M, et al. Tezepelumab in adult and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
25. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Juna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of Tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Resp Med* 2022;10:650-60.
26. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of Tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomized, placebo-controlled extension study. *Lancet Resp Med* 2023;11(5):425-38.