



นูกาล่า

Mepolizumab

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

นูกาล่า 100 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในปากกาสำหรับฉีด

นูกาล่า 100 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในกระบอกฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว

นูกาล่า 40 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในกระบอกฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาลำค้า

ปากกาสำหรับฉีด (เข็มฉีดยาอัตโนมัติ) หรือกระบอกฉีดยา (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย) ที่บรรจุสารละลายยาพร้อมฉีด ประกอบด้วย mepolizumab 100 มก. ใน 1 มล. (100 มก./มล.)

กระบอกฉีดยาที่บรรจุสารละลายยาพร้อมฉีด ประกอบด้วย mepolizumab 40 มก. ใน 0.4 มล. (40 มก./0.4 มล.)

Mepolizumab เป็น humanized monoclonal antibody (IgG1, kappa) ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ interleukin-5 (IL-5) ของมนุษย์ ผลิตในเซลล์รังไข่ของ Chinese hamster โดย recombinant DNA technology

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด สี ไม่มีสี ถึงขุ่น สีเหลืองจางหรือน้ำตาลจาง บรรจุในปากกาสำหรับฉีดหรือกระบอกฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Severe Eosinophilic Asthma

นูกาล่า มีข้อบ่งชี้เพื่อเป็นการรักษาเสริมสำหรับ severe eosinophilic asthma ในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)

นูกาล่า มีข้อบ่งชี้เพื่อใช้ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูกเพื่อรักษา CRSwNP ชนิดรุนแรงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือการผ่าตัดควบคุมโรคได้ไม่เพียงพอ

การรักษาเพื่อคงสภาพในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)

นูกาล่า มีข้อบ่งชี้เพื่อเป็นการรักษาเสริมในผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถควบคุมโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ได้ดีพอ และมีลักษณะทางคลินิกของโรคแบบ eosinophilic phenotype

ข้อจำกัดในการใช้ยา

นูกาล่า ไม่มีข้อบ่งชี้สำหรับการบรรเทาอาการหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลัน (โปรดดู 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

นูกาล่า มีข้อบ่งชี้เพื่อเป็นการรักษาเสริมสำหรับ Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป

Hypereosinophilic syndrome (HES)

นูกาล่า มีข้อบ่งชี้เพื่อเป็นการรักษาเสริมสำหรับ Hypereosinophilic syndrome ซึ่งไม่สามารถระบุสาเหตุแบบทุติยภูมิจากโรคอื่นนอกเหนือจากทางโลหิตวิทยา ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ควรฉีด นูกาล่า เข้าใต้ผิวหนังเท่านั้น (โปรดดู คำแนะนำในการใช้ยา)

ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยอาจเป็นผู้ฉีด นูกาล่า ให้ผู้ป่วย หากบุคลากรทางการแพทย์ประเมินแล้วว่าสามารถทำได้ และผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยได้รับการฝึกฝนเกี่ยวกับเทคนิคการฉีดยา

การฉีดยาในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 11 ปี ต้องทำโดยบุคลากรทางการแพทย์หรือผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการฝึกฝนเกี่ยวกับเทคนิคการฉีดยาแล้ว

กลุ่มผู้ป่วย

Severe Eosinophilic Asthma

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูกาล่า* 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็กที่มีอายุตั้งแต่ 6 ถึง 11 ปี

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูกาล่า* 40 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

ยังไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา *นูกาล่า* ในเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี

CRSwNP

ผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูกาล่า* 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็ก

ไม่มีข้อมูลการใช้ยา *นูกาล่า* ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี สำหรับโรค CRSwNP

COPD

ผู้ใหญ่

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูกาล่า* 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็ก

การใช้ยาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี ไม่เกี่ยวข้องกับโรค COPD

EGPA

บริเวณที่ฉีดยาควรอยู่ห่างกันอย่างน้อย 5 ซม. (โปรดดู คำแนะนำในการใช้ยา)

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

ขนาดยาที่แนะนำ คือ *นูกาล่า* 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็กอายุ 6 ถึง 11 ปี:

เด็กที่มีน้ำหนัก ≥ 40 กก.

ขนาดยาที่แนะนำ คือ อนุภาคล้ำ 200 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์
เด็กที่มีน้ำหนัก < 40 กก.

ขนาดยาที่แนะนำ คือ อนุภาคล้ำ 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

HES

บริเวณที่ฉีดยาควรอยู่ห่างกันอย่างน้อย 5 ซม. (โปรดดู คำแนะนำในการใช้ยา)

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

ขนาดยาที่แนะนำ คือ อนุภาคล้ำ 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็ก

ยังไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา อนุภาคล้ำ ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี

ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป (โปรดดู เกณฑ์ชดเชย - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู เกณฑ์ชดเชย - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง (โปรดดู เกณฑ์ชดเชย - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ mepolizumab หรือส่วนประกอบใด ๆ ในตำรับยา

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

การกำเริบเฉียบพลันของโรคหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) หรือโรคหลอดลมอักเสบ

ไม่ควรใช้ อนุภาคล้ำ สำหรับรักษาอาการกำเริบ (exacerbations) เฉียบพลันของโรคหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ห้ามใช้ อนุภาคล้ำ สำหรับรักษาอาการหลอดลมอักเสบเฉียบพลัน หรือ status asthmaticus ผู้ป่วยควรขอคำแนะนำ

ทางการแพทย์หากโรคหืดหรือโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังยังคงควบคุมไม่ได้หรือแย่ลงหลังจากเริ่มการรักษาด้วย *นูกาล่า*

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ไม่แนะนำให้หยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างฉับพลันภายหลังเริ่มต้นการรักษาด้วย *นูกาล่า* หากจำเป็นควรค่อย ๆ ลดขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง และดำเนินการภายใต้การดูแลของแพทย์

การแพ้ยาและปฏิกิริยาจากการฉีดยา

ปฏิกิริยาที่เกิดทั่วร่างกายชนิดเฉียบพลันและชนิดเกิดภายหลัง รวมถึงปฏิกิริยาแพ้ยา (เช่น anaphylaxis, ลมพิษ, angioedema, ผื่น, หลอดลมหดรัดเกร็ง, ความดันโลหิตต่ำ) อาจเกิดขึ้นหลังจากฉีดยา *นูกาล่า* ปฏิกิริยาเหล่านี้มักเกิดขึ้นภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากฉีดยา แต่ในบางกรณีอาจเกิดขึ้นภายหลังจากฉีดยาไประยะหนึ่ง (เช่น ระบุเป็นวันหลังจากฉีดยา)

การติดเชื้อพยาธิ

Eosinophils อาจเกี่ยวข้องกับการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อพยาธิบางชนิด ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิอยู่ก่อนได้ถูกคัดออกจากการเข้าร่วมโปรแกรมการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิอยู่ก่อนควรได้รับการรักษาการติดเชื้อดังกล่าวก่อนได้รับยา *นูกาล่า* หากผู้ป่วยติดเชื้อระหว่างได้รับยา *นูกาล่า* และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านพยาธิ ควรพิจารณาหยุดยา *นูกาล่า* ชั่วคราว

ตัวยาไม่สำคัญ

ยานี้มีปริมาณโซเดียมน้อยกว่า 1 มิลลิโมล (23 มก.) ต่อขนาดยา 100 มก. จึงกล่าวได้ว่า “ปราศจากโซเดียม”

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาด้านอันตรกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ *นูกาล่า* โดยเฉพาะ

ทั้งเอนไซม์ Cytochrome P450, efflux pumps และ protein-binding mechanisms ล้วนแต่เกี่ยวข้องกับการกำจัด mepolizumab การเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokines (เช่น IL-6) จะเกิดอันตรกิริยากับ receptor ที่เซลล์ตับ ทำให้ยับยั้งการก่อตัวของเอนไซม์ CYP450 และ drug transporters ได้ อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokines ทั่วร่างกายใน severe refractory eosinophilic asthma นั้นมีปริมาณน้อย และยังไม่มีความรู้พื้นฐานของการมี IL-5 receptor alpha expression บนเซลล์ตับ ดังนั้น โอกาสในการเกิดอันตรกิริยากับ mepolizumab จึงถือว่าค่อนข้างต่ำ

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ไม่มีข้อมูลการศึกษาด้านการเจริญพันธุ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญพันธุ์จากการใช้ anti-IL5 (โปรดดู ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง)

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ *นูกาล่า* ต่อการตั้งครรภ์ในมนุษย์ การศึกษาในสัตว์ไม่พบผลต่อการพัฒนาของตัวอ่อนในครรภ์หรือหลังคลอดที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (โปรดดู ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลอง)

ควรใช้ *นูกาล่า* ระหว่างตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับคุ้มกับความเสี่ยงที่อาจเกิดกับทารกในครรภ์

การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับ *นูกาล่า* ออกทางน้ำนมในมนุษย์ อย่างไรก็ตาม mepolizumab ถูกขับออกทางน้ำนมของลิง cynomolgus ที่ความเข้มข้นต่ำกว่า 0.5% ของปริมาณที่ตรวจพบในพลาสมา

ควรตัดสินใจว่าจะหยุดให้เลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองหรือหยุด *นูกาล่า* โดยคำนึงถึงความสำคัญของการให้นมบุตรต่อทารกและความสำคัญของยาต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเพื่อประเมินผลของ *นูกาล่า* ต่อความสามารถในการขับขี้ชวดยานหรือการทำงานกับเครื่องจักร ไม่สามารถประเมินผลกระทบที่เป็นอันตรายต่อกิจกรรมดังกล่าวจากข้อมูลทางเภสัชวิทยาหรือข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์ของ *นูกาล่า*

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิก

โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

มีการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ในโครงการที่พัฒนาขึ้นสำหรับผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่เป็น severe eosinophilic asthma ในหลายศูนย์ศึกษา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก 3 การศึกษา (จำนวน 1,327 ราย) โดยอาสาสมัครได้รับ mepolizumab แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) หรือแบบให้ทางหลอดเลือดดำ (IV) หรือยาหลอก เป็นระยะเวลา 24-52 สัปดาห์ โดยได้แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ *นูกาล่า* 100 มก. แบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (จำนวน 263 ราย) ไว้ในตารางด้านล่าง ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง (จำนวน 998 ราย) ในการศึกษาส่วนต่อขยายแบบเปิดฉลาก ซึ่งมีระยะเวลามัธยฐานที่ได้รับยาอยู่ที่ 2.8 ปี (อยู่ในช่วง 4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลที่พบในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก

เด็กอายุ 6-11 ปี จำนวน 36 ราย ที่เป็น severe eosinophilic asthma ได้รับ *นูกาล่า* เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ หลังจากหยุดการรักษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ เด็กจำนวน 30 รายได้รับ *นูกาล่า* เป็นเวลาอีก 52 สัปดาห์ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมใด ๆ จากรายงานของการศึกษา severe asthma ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่

ความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ถูกระบุตามเกณฑ์ต่อไปนี้: พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $<1/10$), พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $<1/100$) และพบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $<1/1,000$)

กลุ่มระบบอวัยวะ	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
การติดเชื้อและการติดเชื้อจากปรสิต	คออักเสบ	พบบ่อย
	การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง	พบบ่อย
	การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ	พบบ่อยมาก
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และเยื่อชั้นกลางช่องอก	คัดจมูก	พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ปวดท้องส่วนบน	พบบ่อย
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผื่นผิวหนังอักเสบ eczema	พบบ่อย
ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดหลัง	พบบ่อย
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสภาวะบริเวณที่ฉีดยา	มีไข้	พบบ่อย
	ปฏิกิริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีด*	พบบ่อย

* อาการที่พบบ่อยที่สุดซึ่งเกี่ยวข้องกับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ได้แก่: ปวด แดง บวม คัน และรู้สึกแสบร้อน

CRSwNP

จากการศึกษาแบบสุ่ม ปิดฉลากสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วย CRSwNP (*นูกาล่า* 100 มก. จำนวน 206 ราย, ยาหลอก จำนวน 201 ราย) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่รายงานในการศึกษาโรคหืดชนิดรุนแรง

COPD

ข้อมูลด้านความปลอดภัยด้านล่างแสดงถึงความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถควบคุมโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ได้ดีพอ และมีลักษณะทางคลินิกแบบ eosinophilic phenotype การประเมิน *นูกาล่า* ทำใน pooled safety population ที่ประกอบด้วยผู้ป่วย COPD จำนวน 2,089 ราย จากการศึกษาระบบสุ่ม ควบคุมด้วย

ยาหลอก หลายศูนย์การศึกษา จำนวน 3 การศึกษา ระยะเวลา 52 ถึง 104 สัปดาห์ ได้แก่ การศึกษา MATINEE, METREX [ดู การศึกษาทางคลินิก] และการศึกษา Trial 3 โดยการศึกษา Trial 3 รับผู้ป่วย COPD ผู้ใหญ่ที่มีระดับ eosinophils ในเลือด ≥ 150 เซลล์/มล. ขณะคัดกรอง หรือ ≥ 300 เซลล์/มล. ในปีที่ผ่านมา กลุ่ม pooled safety population ได้รับ *นูกาล่า* 100 มก. (n = 1,043) หรือยาหลอก (n = 1,046) โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ ร่วมกับการรักษาพื้นฐานด้วยยาพ่นสูดสามชนิด (เช่น ICS, ยากระตุ้นเบต้า-2 ชนิดออกฤทธิ์ยาว [LABA], และยาต้าน muscarinic ชนิดออกฤทธิ์ยาว [LAMA])

ตารางที่ 1 สรุปอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน $\geq 3\%$ ของผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* และพบมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษาผู้ป่วย COPD

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นใน $\geq 3\%$ ของผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* และพบมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในการศึกษาผู้ป่วย COPD ใน pooled safety population (MATINEE, METREX และ Trial 3)

อาการไม่พึงประสงค์	<i>นูกาล่า</i> (Mepolizumab 100 มก. ฉีด เข้าใต้ผิวหนัง) (n = 1,043) %	ยาหลอก (n = 1,046) %
ปวดหลัง	7	6
ท้องเสีย	5	4
ไอ	5	4
เจ็บคอ	4	2
การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	4	3
ปวดแขนขา	4	3

งูสวัด (Herpes Zoster): ในกลุ่ม pooled safety population พบผู้ป่วย 14 ราย (1%) ในกลุ่ม *นูกาล่า* เทียบกับ 7 ราย (0.7%) ในกลุ่มยาหลอกที่มีการเกิดงูสวัด

EGPA

จากการศึกษาแบบปกปิดสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วย EGPA (*นูกาล่า* 300 มก. จำนวน 68 ราย, ยาหลอก จำนวน 68 ราย) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้นจากที่ได้รับรายงานในการศึกษาโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

HES

จากการศึกษาแบบสุ่ม ปิณฑลสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 32 สัปดาห์ ในผู้ป่วย HES (*นูกาล่า* 300 มก. จำนวน 54 ราย, ยาหลอก จำนวน 54 ราย) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่ได้รับรายงานใน

การศึกษาโรคหืดชนิดรุนแรง ข้อมูลความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ในผู้ป่วย HES (จำนวน 102 ราย) จากการศึกษา ส่วนขยายต่ออีก 20 สัปดาห์ แบบเปิดฉลาก พบว่ามีความคล้ายคลึงกับข้อมูลจากการศึกษาหลักที่ควบคุมด้วยยา หลอก

ข้อมูลภายหลังยาออกจำหน่ายในตลาด

กลุ่มระบบอวัยวะ	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาภูมิแพ้ รวมถึง anaphylaxis	พบน้อย

คำอธิบายของอาการไม่พึงประสงค์ที่สนใจ

ปฏิกิริยาทั่วร่างกาย รวมถึงปฏิกิริยาภูมิแพ้ในผู้ป่วย EGPA

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 52 สัปดาห์ เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีอาการของปฏิกิริยาทั่วร่างกาย (ทั้งอาการแพ้และไม่แพ้) คือ 6% ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. และ 1% ในกลุ่มยาหลอก มี รายงาน ปฏิกิริยาการแพ้ / ภูมิแพ้ทั่วร่างกายจาก 4% ของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. และ 1% ของ ผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก มีรายงานปฏิกิริยาการทั่วร่างกายแบบไม่เกี่ยวกับภูมิแพ้ (angioedema) จากผู้ป่วย 1 ราย (1%) ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. โดยไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา

Severe Eosinophilic Asthma

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา mepolizumab 100 มก. ได้ผิวหนังและ ยาหลอกเท่ากับ 8% และ 3% ตามลำดับ เหตุการณ์เหล่านี้ทั้งหมดไม่ร้ายแรง มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง และส่วนใหญ่หายได้ภายในไม่กี่วัน ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษาและ ภายใน 3 ครั้งแรกของการฉีดยา โดยมีรายงานน้อยลงในการฉีดครั้งต่อไป อาการที่พบบ่อยที่สุดที่ได้รับรายงาน ได้แก่ อาการเจ็บปวด ผื่นแดง บวม คัน และรู้สึกแสบร้อน

EGPA

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (เช่น อาการเจ็บปวด ผื่นแดง บวม) เกิดขึ้นในอัตรา 15% ของผู้ป่วยที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. เมื่อเทียบกับ 13% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ยา *นูกาล่า* เกินขนาด

ในการศึกษาทางคลินิก มีข้อมูลการให้ยาขนาดสูงถึง 1,500 มก. ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย eosinophilic disease โดยไม่พบหลักฐานความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับยา

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีการรักษาโดยเฉพาะสำหรับการใช้ยา นูคาลา เกินขนาด กรณีใช้ยาเกินขนาด ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น

การให้การดูแลเพิ่มเติมควรเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของ National poisons centre (ถ้ามี)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

รหัส ATC

กลุ่มทางเภสัชวิทยาตามการรักษา: ยารักษาโรคทางเดินหายใจอุดกั้น, ยาอื่น ๆ ที่ใช้ทั่วร่างกาย สำหรับรักษาโรคระบบทางเดินหายใจอุดกั้น

R03DX09

กลไกการออกฤทธิ์

IL-5 เป็นไซโตไคน์หลักที่มีบทบาทต่อการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนแปลง การดึงดูด การกระตุ้น และการอยู่รอดของ eosinophils ซึ่ง Mepolizumab เป็น IL-5 antagonist (IgG1 kappa) โดยจับกับ IL-5 โดยมีค่า dissociation constant เท่ากับ 100 pM และยับยั้งการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของ IL-5 ด้วยการขัดขวางการจับของ IL-5 เข้ากับสายอัลฟาของ IL-5 receptor complex ที่แสดงออกบนผิวเซลล์ของ eosinophil โดยกระบวนการอักเสบเป็นองค์ประกอบสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืด, CRSwNP, COPD, EGPA และ HES ในกระบวนการอักเสบมีเซลล์หลายชนิด (เช่น mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) และสารก่อการอักเสบหลายชนิด (เช่น histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) ที่มีส่วนเกี่ยวข้อง Mepolizumab ได้้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-5 โดยช่วยลดการสร้างและลดการอยู่รอดของ eosinophils อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ของ mepolizumab ในโรคหืด, CRSwNP, COPD, EGPA และ HES ยังไม่ได้ถูกอธิบายอย่างชัดเจน

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

การตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ (การลดจำนวน eosinophils ในเลือด) หลังการให้ mepolizumab ซ้ำทางใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำ ได้รับการประเมินในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีโรคหืดและมีระดับ eosinophils ในเลือด >200 เซลล์/มคล. อาสาสมัครได้รับการรักษา mepolizumab 1 ใน 4 แบบ (ให้ทุก 28 วัน รวมทั้งหมด 3 ครั้ง): 12.5 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง, 125 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง, 250 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง หรือ 75 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในอาสาสมัครจำนวน 66 จาก 70 รายที่เสร็จสิ้นการศึกษา เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน จำนวน eosinophils ในเลือด

ลดลงตามขนาดยา การลดลงของระดับ eosinophils ในเลือด สังเกตได้ในทุกกลุ่มการรักษาภายในวันที่ 3 (48 ชั่วโมงหลังการให้ยา) โดยในวันที่ 84 (4 สัปดาห์หลังการได้รับยาครั้งสุดท้าย) พบว่าค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ eosinophils ลดลงจากค่าพื้นฐาน เท่ากับ 64%, 78%, 84% และ 90% ในกลุ่มที่ได้รับ 12.5 มก. นิดได้ฟิวหนั, 75 มก. นิดเข้าหลอดเลือดดำ, 125 มก. นิดได้ฟิวหนั และ 250 มก. นิดได้ฟิวหนั ตามลำดับ แบบจำลองคาดการณ์ขนาดยาที่ได้รับโดยการนิตได้ฟิวหนัที่ให้ผลการลดระดับ eosinophils ในเลือดสูงสุด 50% และ 90% ในวันที่ 84 โดยคาดว่าจะอยู่ที่ 11 และ 99 มก. ตามลำดับ จากผลการศึกษานี้ร่วมกับข้อมูลประสิทธิผลทางคลินิกจากการศึกษาแบบ dose-ranging exacerbation (DREAM Trial) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรง สนับสนุนการประเมิน mepolizumab 75 มก. นิดเข้าหลอดเลือดดำ และ 100 มก. นิดได้ฟิวหนั ในการศึกษายืนยันประสิทธิผลของโรคหืดชนิดรุนแรง (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก) ภายหลังจากนิต mepolizumab 100 มก. นิดได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 32 สัปดาห์ ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีโรคหืดชนิดรุนแรง (MENSA Trial) จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงเหลือค่าเฉลี่ยเรขาคณิต 40 เซลล์/มค. ซึ่งสอดคล้องกับการลดลง 84% เมื่อเทียบกับยาหลอก การตอบสนองทางเภสัชพลศาสตร์ (การลด eosinophils ในเลือด) ยังได้รับการประเมินในเด็กอายุ 6 ถึง 11 ปี ที่มีโรคหืดชนิดรุนแรง ภายหลังจากนิต mepolizumab 40 มก. นิดได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงเหลือค่าเฉลี่ยเรขาคณิต 48 เซลล์/มค. ซึ่งสอดคล้องกับการลดลงจากค่าพื้นฐาน 85%

ขนาดของการลด eosinophils ในผู้ใหญ่ วัยรุ่น และเด็กที่มีโรคหืดชนิดรุนแรงสามารถสังเกตได้ภายใน 4 สัปดาห์ หลังการรักษา และคงอยู่ตลอดระยะเวลาการรักษา

ภายหลังจากนิต นูคาล่า 100 มก. เข้าได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ (สำหรับ CRSwNP หรือ COPD) หรือ 300 มก. นิดได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ (สำหรับ EGPA หรือ HES) จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงในระดับใกล้เคียงกับที่พบในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงเมื่อเทียบกับยาหลอก

สำหรับผู้ใหญ่ที่เป็นโรค CRSwNP ภายหลังจากนิต mepolizumab 100 มก. เข้าได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงเหลือค่าเฉลี่ยเรขาคณิต 60 เซลล์/มค. คิดเป็นการลดลง 83% เมื่อเทียบกับยาหลอก ระดับการลดลงนี้สังเกตได้ภายใน 4 สัปดาห์หลังการรักษาและคงอยู่ตลอดช่วงเวลาการรักษา (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

สำหรับผู้ใหญ่ที่เป็นโรค COPD ภายหลังจากนิต mepolizumab 100 มก. เข้าได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 ถึง 104 สัปดาห์ จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงเหลือค่าเฉลี่ยเรขาคณิต 50–60 เซลล์/มค. คิดเป็นการลดลงประมาณ 79% เมื่อเทียบกับยาหลอก ระดับการลดลงนี้สังเกตได้ภายใน 4 สัปดาห์หลังการรักษาและคงอยู่ตลอดช่วงเวลาการรักษา (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

สำหรับผู้ใหญ่ที่เป็นโรค EGPA ภายหลังจากนิต mepolizumab 300 มก. เข้าได้ฟิวหนั ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงเหลือค่าเฉลี่ยเรขาคณิต 38 เซลล์/มค. คิดเป็นการลดลง 83% เมื่อเทียบกับยาหลอก ระดับการลดลงนี้สังเกตได้ภายใน 4 สัปดาห์หลังการรักษา (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

สำหรับผู้ใหญ่และผู้ป่วยเด็กอายุ ≥ 12 ปี ที่เป็นโรค HES ภายหลังจากฉีด mepolizumab 300 มก. เข้าฉีดใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 32 สัปดาห์ จำนวน eosinophils ในเลือดลดลงเหลือค่าเฉลี่ยเรขาคณิต 70 เซลล์/มก. คิด เป็นการลดลง 92% เมื่อเทียบกับยาหลอก (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

อุปสรรคของการตรวจพบ antibody ต่อต้านยา (anti-drug antibodies) ขึ้นอยู่กับความไวและความจำเพาะของ วิธีการทดสอบ ความแตกต่างของวิธีการทดสอบทำให้ไม่สามารถเปรียบเทียบอุปสรรคของการตรวจพบ antibody ต่อต้านยาในการศึกษาที่กล่าวถึงด้านล่างกับอุปสรรคของการตรวจพบ antibody ต่อต้านยาในการศึกษาอื่น ๆ ได้ รวมถึงการศึกษาเกี่ยวกับ *นูกาล่า* หรือผลิตภัณฑ์ mepolizumab อื่น ๆ

ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีโรคหืดชนิดรุนแรงและได้รับ *นูกาล่า* 100 มก. พบผู้ป่วย 15/260 ราย (6%) ที่สามารถ ตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies และพบ neutralizing antibody ในผู้ป่วยโรคหืด 1 รายที่ได้รับ *นูกาล่า* 100 มก. การตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies มีผลเพิ่มการกำเริบของ mepolizumab เพียงเล็กน้อย (ประมาณ 20%) แต่ไม่พบหลักฐานของความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ anti-mepolizumab antibody titers กับการ เปลี่ยนแปลงของระดับ eosinophils ความสำคัญทางคลินิกของการตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies ยังไม่ ทราบแน่ชัด ในการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 11 ปี ที่มีโรคหืดชนิดรุนแรงและได้รับ *นูกาล่า* 40 หรือ 100 มก. พบผู้ป่วย 2/35 ราย (6%) ที่ตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies ในระยะสั้นเริ่มต้นของ การศึกษา แต่ไม่พบการตรวจพบ antibody ใด ๆ ในระยะยาวของการศึกษา

ในผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* 100 มก. เป็นเวลา 52 สัปดาห์ สำหรับ CRSwNP หรือเป็นเวลา 52 ถึง 104 สัปดาห์ สำหรับ COPD พบผู้ป่วย 6/196 ราย (3%) และ 35/999 ราย (4%) ตามลำดับ ที่ตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies ในผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* 300 มก. เป็นเวลา 52 สัปดาห์ สำหรับ EGPA หรือเป็นเวลา 32 สัปดาห์ สำหรับ HES พบผู้ป่วย 1/68 ราย (<2%) และ 1/53 ราย (2%) ตามลำดับ ที่ตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies ไม่พบการตรวจพบ neutralizing antibodies ในผู้ป่วยกลุ่มเหล่านี้ เนื่องจากการเกิด anti-drug antibodies มี อุปสรรคต่ำ ผลกระทบของ antibody เหล่านี้ต่อเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ความปลอดภัย และ/หรือ ประสิทธิภาพของ *นูกาล่า* จึงยังไม่ทราบแน่ชัด

ความถี่ที่รายงานของการตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies อาจต่ำกว่าความถี่ที่แท้จริง เนื่องจากความไวของ การทดสอบลดลงในกรณีที่มีความเข้มข้นของยาในเลือดสูง ข้อมูลที่นำเสนอเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีผลการ ทดสอบเป็นบวกต่อการตรวจหา antibody ต่อ mepolizumab ในการทดสอบเฉพาะ

การศึกษาทางคลินิก

โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

ประสิทธิผลของ *นูกาล่า* ในการรักษากลุ่มเป้าหมายที่เป็น severe eosinophilic asthma ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง โดยมีกลุ่มศึกษาควบคู่ ซึ่งประกอบด้วย 3 การศึกษา เป็นระยะเวลา 24-52 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไปที่ยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ (มีการกำเริบรุนแรงอย่างน้อย 2 ครั้ง ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา) โดยยามาตรฐาน รวมถึงผู้ป่วยมีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับการรักษาแบบ maintenance อื่นๆ หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายได้ โดยการรักษาแบบ maintenance อื่นๆ นั้นหมายรวมถึงการใช้ยากกลุ่ม beta₂-adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA), ยากลุ่ม leukotriene modifiers, ยากลุ่ม leukotriene modifiers, ยากลุ่ม muscarinic antagonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LAMA), ยา theophylline และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (OCS)

ประสิทธิผลของขนาดต่างๆ ในการศึกษา MEA112997

ในการศึกษา MEA112997 แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก โดยมีกลุ่มศึกษาควบคู่ แบบหลายศูนย์วิจัย มีระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ ดำเนินการในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูงจำนวน 616 ราย mepolizumab สามารถลดการกำเริบของโรคหืดชนิดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ซึ่งมีนิยามคือ โรคหืดที่แย่งจนมีความจำเป็นต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือต้องเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาล และ/หรือเข้ารับการรักษานในแผนกฉุกเฉิน) เมื่อให้ขนาด 75 มก., 250 มก. หรือ 750 มก. ทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับยาหลอก (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ความถี่ของการกำเริบที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ณ สัปดาห์ที่ 52 ใน Intent to Treat population

	Mepolizumab ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ			ยาหลอก
	75 มก. จำนวน 153 ราย	250 มก. จำนวน 152 ราย	750 มก. จำนวน 156 ราย	จำนวน 155 ราย
อัตราการกำเริบต่อปี	1.24	1.46	1.15	2.40
% ที่ลดลง	48%	39%	52%	
Rate ratio (95% CI)	0.52 (0.39, 0.69)	0.61(0.46, 0.81)	0.48 (0.36, 0.64)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	-

การลดการกำเริบ (MEA115588)

MEA115588 เป็นการศึกษาหลายศูนย์ แบบสุ่มปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก โดยมีกลุ่มศึกษาควบคู่ เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ซึ่งใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วย 576 รายที่เป็น severe eosinophilic asthma โดยประเมินความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งกำหนดว่า: อาการ

หืดแย่ง ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือ ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล และ/หรือ ต้องเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน

ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป มีประวัติโรคหืดกำเริบตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาและไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยารักษาโรคหืดที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาควบคุมอาการอย่างน้อยอีกหนึ่งตัว เช่น β_2 -adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA) หรือ leukotriene modifiers) ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานและยังคงได้รับยารักษาโรคหืดที่ใช้ก่อนในระหว่างการศึกษา คำจำกัดความของ severe eosinophilic asthma คือ ต้องมีระดับ eosinophils ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 150 เซลล์/มค. ภายใน 6 สัปดาห์หลังถูกสุ่ม (ให้ยาครั้งแรก) หรือระดับ eosinophils ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 300 เซลล์/มค. ภายใน 12 เดือนก่อนหน้าการสุ่ม

ผู้ป่วยได้รับ *นูคาล่า* 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC), *นูคาล่า* 75 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) หรือ ยาหลอกทุก 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 32 สัปดาห์

ผลลัพธ์หลัก ความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ตารางที่ 3 แสดงผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของ MEA115588

ตารางที่ 3: ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ณ สัปดาห์ที่ 32 ใน Intent to Treat population (MEA115588)

	นูคาล่า (100 มก. SC) จำนวน 194 ราย	ยาหลอก จำนวน 191 ราย
ผลลัพธ์หลัก		
ความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก		
อัตราการกำเริบต่อปี	0.83	1.74
% ที่ลดลง	53%	-
Rate ratio (95% CI)	0.47 (0.35, 0.64)	
p-value	<0.001	
ผลลัพธ์รอง		
ความถี่ของการกำเริบที่ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล/รับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน		
อัตราการกำเริบต่อปี	0.08	0.20
% ที่ลดลง	61%	-
Rate ratio (95% CI)	0.39 (0.18, 0.83)	

	นุคาล่า (100 มก. SC) จำนวน 194 ราย	ยาหลอก จำนวน 191 ราย
p-value	0.015	
ความถี่ของการกำเริบที่ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล		
อัตราการกำเริบต่อปี	0.03	0.10
% ที่ลดลง	69%	
Rate ratio (95% CI)	0.31 (0.11, 0.91)	
p-value	0.034	
Pre-bronchodilator FEV₁ (ม.ล) ณ สัปดาห์ที่ 32		
การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเทียบกับค่าเริ่มต้น (SE)	183 (31.1)	86 (31.4)
ความแตกต่าง (mepolizumab กับยาหลอก)	98	
95% CI	11, 184	
p-value	0.028	
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ณ สัปดาห์ที่ 32		
การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเทียบกับค่าเริ่มต้น (SE)	-16.0 (1.13)	-9.0 (1.16)
ความแตกต่าง (mepolizumab กับยาหลอก)	-7.0	
95% CI	-10.2, -3.8	
p-value	<0.001	

การลดลงของอัตราการกำเริบของโรคหืดตามค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือด (baseline blood eosinophil count)

ตารางที่ 4 แสดงผลลัพธ์ของการวิเคราะห์รวมจากการศึกษาเกี่ยวกับการกำเริบของโรคหืด 2 การศึกษา (MEA112997 และ MEA115588) โดยพบว่าอัตราการกำเริบในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอกเพิ่มขึ้นเมื่อค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น และพบว่ากลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับ mepolizumab ที่มีค่า eosinophil ในกระแสเลือดมาก จะมีอัตราการกำเริบลดลงมากขึ้น

ตารางที่ 4: การวิเคราะห์รวมของอัตราการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ตามค่า eosinophil เริ่มต้นใน กระแสเลือด ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี severe refractory eosinophilic asthma

	Mepolizumab 75 มก. IV /100 มก. SC จำนวน 538 ราย	ยาหลอก จำนวน 346 ราย
MEA112997+MEA115588		
<150 เซลล์/มคล.		
n	123	66
อัตราการกำเริบต่อปี	1.16	1.73
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.67 (0.46,0.98)	---
150 ถึง <300 เซลล์/มคล.		
n	139	86
อัตราการกำเริบต่อปี	1.01	1.41
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.72 (0.47,1.10)	---
300 ถึง <500 เซลล์/มคล.		
n	109	76
อัตราการกำเริบต่อปี	1.02	1.64
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.62 (0.41,0.93)	---
≥500 เซลล์/มคล.		
n	162	116
อัตราการกำเริบต่อปี	0.67	2.49
Mepolizumab เทียบกับยาหลอก		
Rate ratio (95% CI)	0.27 (0.19,0.37)	---

การลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (MEA115575)

MEA115575 ประเมินผลของ *นูกาล่า* 100 มก. SC ในการลดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (OCS) ขณะที่ยังสามารถควบคุมโรคหืดได้ในผู้ป่วย severe eosinophilic asthma ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย โดยผู้ป่วยมี eosinophil ในกระแสเลือด ≥ 300 /มล. ใน 12 เดือนก่อนตรวจคัดกรอง หรือ eosinophil ในกระแสเลือด ≥ 150 /มล. ที่ baseline ผู้ป่วยได้รับยา *นูกาล่า* หรือยาหลอกทุก 4 สัปดาห์ตลอดระยะเวลาการรักษา โดยปรับขนาด OCS ลดลงทุก 4 สัปดาห์ ในช่วงทำการลดขนาด OCS (สัปดาห์ที่ 4-20) ตราบเท่าที่ยังสามารถควบคุมโรคหืดได้ ในระหว่างการศึกษานี้ผู้ป่วยยังคงได้รับยารักษาโรคหืดพื้นฐานที่ได้รับอยู่เดิม (ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาควบคุมอาการอย่างน้อยอีกหนึ่งตัว เช่น β_2 -adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA) หรือ leukotriene modifiers)

การศึกษานี้ดำเนินการในผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย: อายุเฉลี่ย 50 ปี, 55% เป็นเพศหญิง, 48% ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานมาอย่างน้อย 5 ปี และที่ baseline มีการใช้ prednisone ขนาดเฉลี่ยประมาณ 13 มก./วัน ผลลัพธ์หลักคือการลดขนาดยา OCS ที่ใช้ต่อวัน (สัปดาห์ที่ 20-24) ในขณะที่ยังคงสามารถควบคุมโรคหืดได้เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาหลอก (ดูตารางที่ 5)

ตารางที่ 5: ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองใน Intent to Treat population (MEA115575)

	<i>นูกาล่า</i> (100 มก. SC) จำนวน 69 ราย	ยาหลอก จำนวน 66 ราย
ผลลัพธ์หลัก		
% การลดขนาด OCS จาก baseline ในสัปดาห์ที่ 20-24 (%)		
90% - 100%	16 (23%)	7 (11%)
75% - <90%	12 (17%)	5 (8%)
50% - <75%	9 (13%)	10 (15%)
>0% - <50%	7 (10%)	7 (11%)
ไม่มีการลดขนาด OCS/ควบคุมโรคหืดไม่ได้/ถอนการใช้ยา	25 (36%)	37 (56%)
Odds ratio (95% CI)	2.39 (1.25, 4.56)	

	นูกาล่า (100 มก. SC) จำนวน 69 ราย	ยาหลอก จำนวน 66 ราย
p-value	0.008	
ผลลัพธ์รอง		
ลดขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน (%)		
ลดลงอย่างน้อย 50%	37 (54%)	22 (33%)
Odds ratio (95% CI)	2.26 (1.10, 4.65)	
p-value	0.027	
ลดขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน (%)		
เหลือขนาด ≤ 5 มก./วัน	37 (54%)	21 (32%)
Odds ratio (95% CI)	2.45 (1.12, 5.37)	
p-value	0.025	
ลดขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน		
เหลือขนาด 0 มก./วัน	10 (14%)	5 (8%)
Odds ratio (95% CI)	1.67 (0.49, 5.75)	
p-value	0.414	
ค่ามัธยฐานของ % ที่ลดลงของขนาด OCS ที่ใช้ต่อวัน		
ค่ามัธยฐานของ % ที่ลดลงจาก baseline (95% CI)	50.0 (20.0, 75.0)	0.0 (-20.0, 33.3)
ความแตกต่างของค่ามัธยฐาน (95% CI)	-30.0 (-66.7, 0.0)	
p-value	0.007	

นอกจากนี้ ยังมีการประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพโดยใช้ SGRQ ในสัปดาห์ที่ 24 พบว่าค่าเฉลี่ยของคะแนน SGRQ ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ นูกาล่า เมื่อเทียบกับยาหลอก: -5.8 (95% CI: -10.6, -1.0; P = 0.019) ในสัปดาห์ที่ 24 สัดส่วนของอาสาสมัครที่มีคะแนน SGRQ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (หมายถึงลดลงอย่างน้อย 4 หน่วยจาก baseline) ในกลุ่มที่ได้รับ นูกาล่า (58%, 40/69) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (41%, 27/66)

รายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิภาพระยะยาวของ *นูคาล่า* ในผู้ป่วยโรคหิดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (จำนวน 998 ราย) ที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาพื้นฐานที่ 2.8 ปี (4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) ในการศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลาก MEA115666, MEA115661 และ 201312 โดยทั่วไปจะสอดคล้องกับ 3 การศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก

Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP)

การศึกษา 205687 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิดฉลากสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยประเมินผู้ป่วย 407 ราย อายุ ≥ 18 ปี ที่เป็น CRSwNP

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะต้องมียะเนน nasal obstruction VAS (Visual Analogue Scale) มากกว่า 5 คะแนน จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน, มียะเนน overall VAS มากกว่า 7 คะแนน จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน และมีคะแนน endoscopic bilateral NP มากกว่าหรือเท่ากับ 5 คะแนน จากคะแนนเต็ม 8 คะแนน (โดยอย่างน้อยต้องได้ 2 คะแนน ในโพรงจมูกแต่ละข้าง) ผู้ป่วยต้องเคยมีประวัติการผ่าตัดริดสีดวงจมูกอย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วง 10 ปีก่อนหน้าเข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยได้รับ *นูคาล่า* ขนาด 100 มก. หรือยาหลอก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ เพิ่มขึ้นจากยาพื้นฐานคือ คอर्टิโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูก

ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยในการศึกษา 205687 แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6: ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย CRSwNP

	ผู้ป่วยจำนวน 407 ราย
อายุ (ปี) ของผู้ป่วย, ค่าเฉลี่ย (SD)	49 (13)
เพศหญิง, จำนวน (%)	143 (35)
ผิวขาว, จำนวน (%)	379 (93)
ระยะเวลาที่เป็น CRSwNP (ปี), ค่าเฉลี่ย (SD)	11.4 (8.39)
ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัด ≥ 1 ครั้ง, จำนวน (%)	407 (100)
ผู้ป่วยที่เคยผ่าตัด ≥ 3 ครั้ง, จำนวน (%)	124 (30)
เคยใช้ยาคอर्टิโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (OCS) สำหรับรักษาริดสีดวงจมูก (≥ 1 คอर्टิส) ในช่วง 12 เดือน, จำนวน (%)	197 (48)
คะแนนรวม endoscopic NP ^{a b c} , ค่าเฉลี่ย (SD), คะแนนสูงสุด = 8	5.5 (1.29)
คะแนน Nasal obstruction VAS ^{a d} , ค่าเฉลี่ย (SD), คะแนนสูงสุด = 10	9.0 (0.83)

คะแนน overall VAS symptom ^{a,d} , ค่าเฉลี่ย (SD), คะแนนสูงสุด = 10	9.1 (0.74)
คะแนนรวม SNOT-22 ^c , ค่าเฉลี่ย (SD), ช่วงคะแนน 0-110	64.1 (18.32)
คะแนน Composite VAS symptoms ^a , ค่าเฉลี่ย (SD), คะแนนสูงสุด = 10	9.0 (0.82)
คะแนน Loss of smell VAS ^{a,d} , ค่าเฉลี่ย (SD), คะแนนสูงสุด = 10	9.7 (0.72)
โรคหืด, จำนวน (%)	289 (71)
AERD, จำนวน (%)	108 (27)
ค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของ eosinophil เริ่มต้น, เซลล์/มล. (95% CI)	390 (360, 420)

CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps, SD = standard deviation, OCS = oral corticosteroid, NP = nasal polyps, VAS = visual analogue scale, SNOT-22 = Sino-Nasal Outcome Test, AERD = aspirin-exacerbated respiratory disease

^a คะแนนมากขึ้นแสดงถึงความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น

^b ให้คะแนนโดยผู้ประเมินปกปิดอิสระ

^c คะแนน NP score เป็นคะแนนรวมของรูจมูกทั้งสองข้าง (เกณฑ์คะแนน 0-8) โดยรูจมูกแต่ละข้างจะถูกประเมินด้วยเกณฑ์ดังนี้

0 คะแนน = ไม่พบริดสีดวงจมูก

1 คะแนน = พบริดสีดวงจมูกขนาดเล็กบริเวณ middle meatus โดยไม่ยื่นออกมาต่ำกว่า inferior border ของ middle concha

2 คะแนน = พบริดสีดวงจมูกยื่นออกมาต่ำกว่า lower border ของ middle turbinate

3 คะแนน = พบริดสีดวงจมูกขนาดใหญ่ยื่นออกมาถึงบริเวณ lower border ของ inferior turbinate หรือ ริดสีดวงจมูกอยู่บริเวณกลาง middle concha

4 คะแนน = พบริดสีดวงจมูกขนาดใหญ่ซึ่งทำให้เกือบจะอุดตันทางเดินหายใจโดยสมบูรณ์ (complete congestion) หรืออุดตันบริเวณ inferior meatus

^d เก็บคะแนนรายวันโดยผู้ป่วย คะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 10 (0=ไม่มีอาการ; 10=ร้ายแรงมากเท่าที่จะจินตนาการได้).

^e SNOT-22 คือ เครื่องมือประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับด้านสุขภาพ ซึ่งรวมรายการประเมิน 22 รายการ ของอาการต่าง ๆ ใน 6 ด้าน ที่เกี่ยวข้องกับ CRSwNP (เกี่ยวข้องกับจมูก, ไม่เกี่ยวข้องกับจมูก, หู/โพรงจมูก, การนอน, ความเหนื่อยล้า, ผลกระทบทางอารมณ์). คะแนนที่มากขึ้นแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับด้านสุขภาพที่แย่ลง

ผลลัพธ์หลักร่วม ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมของ endoscopic NP จากค่าเริ่มต้นถึงสัปดาห์ที่ 52 และการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของคะแนน Nasal obstruction VAS ระหว่างสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา **นูคาล่า** มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (คะแนนการลดลง) ในคะแนนรวมของ endoscopic NP ที่สัปดาห์ที่ 52 และในคะแนน Nasal obstruction VAS ระหว่างสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ดูตารางที่ 7)

ตารางที่ 7: การวิเคราะห์ของผลลัพธ์หลักร่วม (Intent To Treat population)

	ยาหลอก (จำนวน 201 ราย)	นูคาล่า 100 มก. SC (จำนวน 206 ราย)
คะแนนรวมของ endoscopic สัปดาห์ที่ 52 ^a		
คะแนนมัธยฐานที่เริ่มต้น (ค่าน้อยสุด, ค่ามากที่สุด)	6.0 (0, 8)	5.0 (2, 8)
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานจากเริ่มต้น	0.0	-1.0
p-value ^b		<0.001
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) ^c		-0.73 (-1.11, -0.34)
≥ 1-point improvement, n (%)	57 (28)	104 (50)
≥ 2-point improvement, n (%)	26 (13)	74 (36)
คะแนน Nasal obstruction VAS (สัปดาห์ที่ 49 ถึง 52) ^a		
คะแนนมัธยฐานที่เริ่มต้น (ค่าน้อยสุด, ค่ามากที่สุด)	9.14 (5.31, 10.00)	9.01 (6.54, 10.00)
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานจากเริ่มต้น	-0.82	-4.41
p-value ^b		<0.001
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) ^c		-3.14 (-4.09, -2.18)
>1-point improvement, n (%)	100 (50)	146 (71)
≥ 3-point improvement, n (%) ^d	73 (36)	124 (60)

a) ผู้ป่วยที่มีประวัติการผ่าตัดจมูกหรือไซนัสก่อนเข้าร่วมการศึกษา ประเมินคะแนนที่แย่ที่สุดที่สังเกตได้ก่อนการผ่าตัดจมูกหรือไซนัส สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยผ่าตัดจมูกหรือไซนัสที่ถอนตัวจากการศึกษา ประเมินคะแนนที่แย่ที่สุดที่สังเกตได้ก่อนถอนตัวจากการศึกษา

b) จากการทดสอบ Wilcoxon rank-sum

- c) Quantile regression ที่มีตัวแปรร่วมคือ กลุ่มการรักษา, ภูมิภาคทางภูมิศาสตร์, คะแนนเริ่มต้น และ $\log(e)$ ค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือด
- d) ในการประเมินนี้ คะแนนเพิ่มขึ้น 3 คะแนนใน Nasal Obstruction VAS ถือว่าการเปลี่ยนแปลงภายในของผู้ป่วยที่มีความหมาย

พบว่าผลลัพธ์รองทุกด้านมีนัยสำคัญทางสถิติ และสนับสนุนผลของผลลัพธ์หลักร่วม ผลลัพธ์รองที่สำคัญคือ ระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรกจนถึงสัปดาห์ที่ 52 (ดูรูปที่ 1) ข้อมูลของผลลัพธ์รองแสดงในตารางที่ 8

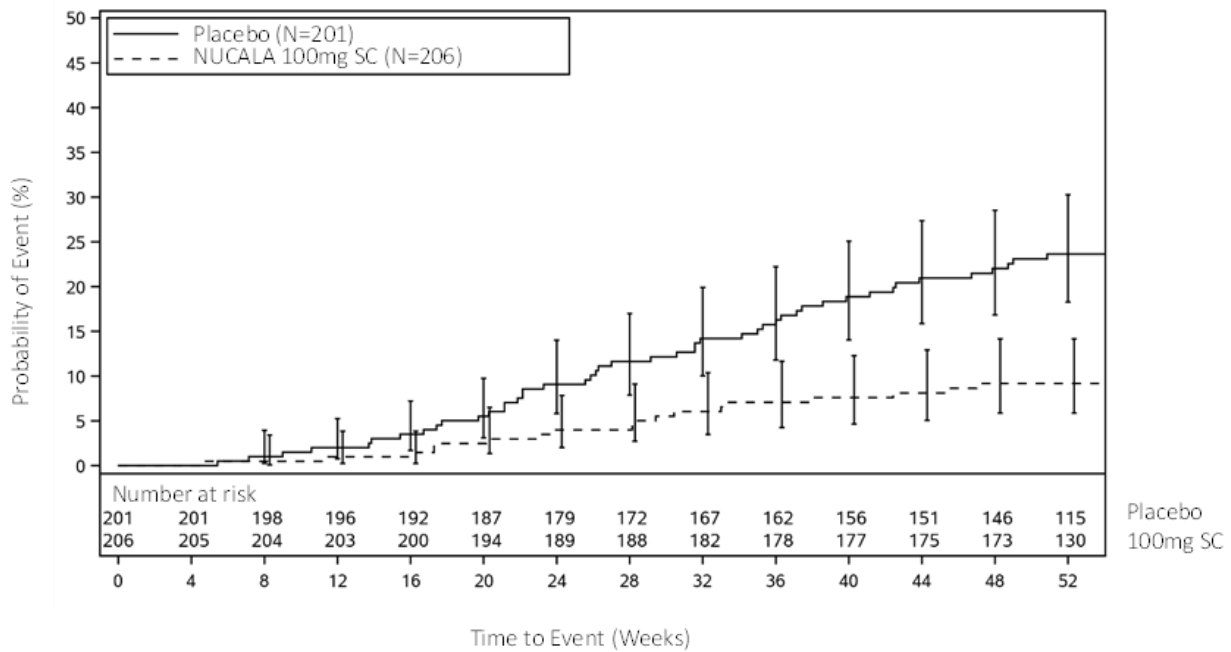
ระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรก

ตลอด 52 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา *นูคาล่า* มีความน่าจะเป็นที่จะต้องผ่าตัดริดสีดวงจมูกน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (การผ่าตัด หมายความว่ารวมถึงหัตถการที่ต้องใช้เครื่องมือใด ๆ ที่ทำให้เกิดการผ่าตัดหรือการนำเนื้อเยื่อออก [polypectomy] จากโพรงจมูก)

ที่สัปดาห์ที่ 52 ผู้ป่วย 18 ราย (9%) ในกลุ่มที่ได้รับยา *นูคาล่า* เข้ารับการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรก เปรียบเทียบกับผู้ป่วยจำนวน 46 ราย (23%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา *นูคาล่า* มีระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ความเสี่ยงของการผ่าตัดต่อระยะเวลาการรักษาลดลง 57% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา *นูคาล่า* เมื่อเทียบกับยาหลอก (Hazard Ratio: 0.43; 95% CI 0.25, 0.76; unadjusted/adjusted $p=0.003$) การวิเคราะห์ post-hoc พบโอกาสการผ่าตัดลดลง 61% (OR: 0.39, 95% CI: 0.21, 0.72; $p=0.003$)

รูปที่ 1: Kaplan Meier Curve ของระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรก



ตารางที่ 8: ผลของผลลัพธ์รองอื่น ๆ ในกลุ่ม Intent to Treat population

	ยาหลอก (จำนวน 201 ราย)	มูลค่า (จำนวน 206 ราย)
คะแนน VAS (สัปดาห์ที่ 49-52) ^a		
คะแนนมัธยฐานที่เริ่มต้น (ค่าน้อยสุด, ค่ามากที่สุด)	9.20 (7.21, 10.00)	9.12 (7.17, 10.00)
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานจากเริ่มต้น	-0.90	-4.48
Unadjusted/adjusted p-value ^{b,c}		<0.001/0.003
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) ^d		-3.18 (-4.10, -2.26)
≥ 2.5-point improvement (%)	40	64
คะแนน SNOT-22 รวม ที่สัปดาห์ที่ 52 ^{a,g}		
จำนวน	198	205
คะแนนมัธยฐานที่เริ่มต้น (ค่าน้อยสุด, ค่ามากที่สุด)	64.0 (19, 110)	64.0 (17, 105)
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานจากเริ่มต้น	-14.0	-30.0
Unadjusted/adjusted p-value ^{b,c}		<0.001/0.003
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) ^d	32	-16.49 (-23.57, -9.42)

	ยาหลอก (จำนวน 201 ราย)	นูลาล่า (จำนวน 206 ราย)
≥ 28 -point improvement (%) ^g		54
ผู้ป่วยต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเพื่อรักษาโรคผิวหนังจนถึงสัปดาห์ที่ 52		
จำนวนของผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา ≥ 1 คอร์สการรักษา	74 (37)	52 (25)
Odds Ratio ต่อยาหลอก (95% CI) ^c		0.58 (0.36, 0.92)
Unadjusted/adjusted p-value ^{c, e}		0.020/0.020
คะแนน Composite VAS - อาการทางจมูก (สัปดาห์ที่ 49-52)^{a, f}		
คะแนนมัธยฐานที่เริ่มต้น (ค่าน้อยสุด, ค่ามากที่สุด)	9.18 (6.03, 10.00)	9.11 (4.91, 10.00)
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานจากเริ่มต้น	-0.89	-3.96
Unadjusted/adjusted p-value ^{b, c}		<0.001/0.020
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) ^d		-2.68 (-3.44, -1.91)
≥ 2 -point improvement (%) ^h	40	66
คะแนน VAS สูญเสียการรับกลิ่น (สัปดาห์ที่ 49-52)^a		
คะแนนมัธยฐานที่เริ่มต้น (ค่าน้อยสุด, ค่ามากที่สุด)	9.97 (6.69, 10.00)	9.97 (0.94, 10.00)
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานจากเริ่มต้น	0.00	-0.53
Unadjusted/adjusted p-value ^{b, c}		<0.001/0.020
Adjusted treatment difference in medians (95% CI) ^d		-0.37 (-0.65, -0.08)
≥ 3 -point improvement (%) ^h	19	36

^a ผู้ป่วยที่มีประวัติการผ่าตัดจมูกหรือไซนัสก่อนเข้าร่วมการศึกษา ประเมินคะแนนที่แย่ที่สุดที่สังเกตได้ก่อนการผ่าตัดจมูกหรือไซนัส สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยผ่าตัดจมูกหรือไซนัสที่ถอนตัวจากการศึกษา ประเมินคะแนนที่แย่ที่สุดที่สังเกตได้ก่อนถอนตัวจากการศึกษา

^b จากการทดสอบ Wilcoxon rank-sum

^c ควบคุมหลายชั้นโดยการทดสอบผลลัพธ์รองที่กำหนดลำดับชั้นไว้ล่วงหน้า

^d Quantile regression ที่มีตัวแปรร่วมคือ กลุ่มการรักษา, ภูมิภาคทางภูมิศาสตร์, คะแนนเริ่มต้น และ log(e) ค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือด

^c วิเคราะห์โดยใช้ logistic regression model ที่มีตัวแปรร่วมคือ กลุ่มการรักษา, ภูมิภาคทางภูมิศาสตร์, จำนวนคอร์สของคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเพื่อรักษาริดสีดวงจมูกใน 12 เดือนที่ผ่านมา (0, 1, >1 as ordinal), คะแนนรวม ENP ที่เริ่มต้น (อ่านผลโดยส่วนกลาง), คะแนน nasal obstruction VAS ที่เริ่มต้น และ log(e) ค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือด

^f คะแนน Composite VAS ของการอุดกั้นของโพรงจมูก, น้ำมูกไหล, เมื่อกลืนลำบาก และการสูญเสียการรับกลิ่น

^g การดีขึ้น (improvement) ของของอาการต่าง ๆ ทั้ง 6 ด้าน ที่เกี่ยวข้องกับ CRSwNP

^h เกณฑ์การดีขึ้นของผลลัพธ์แต่ละด้านจะถูกประเมินจากการเปลี่ยนแปลงภายในของผู้ป่วยที่มีความหมาย ในการประเมินนี้

ผลลัพธ์ของผู้ป่วยที่มีโรคหืด

ในจำนวนผู้ป่วย 289 (71%) รายที่มีโรคหืดเป็นโรคร่วม การวิเคราะห์ที่กำหนดไว้ล่วงหน้าแสดงให้เห็นการดีขึ้นในผลลัพธ์หลักร่วมที่สอดคล้องกับประชากรของการศึกษาโดยรวมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา *นูคาล่า* ขนาดยา 100 มก. เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหืดและได้รับยา *นูคาล่า* ที่สัปดาห์ที่ 52 พบการดีขึ้นของการควบคุมอาการหืดจากค่าเริ่มต้นเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยประเมินจาก Asthma Control Questionnaire (ACQ 5) (การเปลี่ยนแปลงมัธยฐาน [Q1, Q3] of -0.80 [-2.20, 0.00] และ 0.00 [-1.10, 0.20], ตามลำดับ).

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

ประสิทธิผลของ *นูคาล่า* ในการรักษาเสริมเพื่อคงสภาพสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถควบคุมโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ได้ดีพอ และมีลักษณะทางคลินิกแบบ eosinophilic phenotype ได้รับการประเมินในการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอก หลายศูนย์วิจัย จำนวน 2 การศึกษา (MATINEE [NCT04133909] และ METREX [NCT02105948]) การศึกษาทั้งสองรวมผู้ป่วยผู้ใหญ่ทั้งหมด 1,640 ราย โดยถูกสุ่มให้ได้รับ *นูคาล่า* 100 มก. หรือยาหลอก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ โดยมีระยะเวลาการรักษา 52 ถึง 104 สัปดาห์ในการศึกษา MATINEE หรือ 52 สัปดาห์ในการศึกษา METREX ขณะที่ผู้ป่วยทั้งหมด 1,640 รายที่เข้าร่วมการศึกษา MATINEE และ METREX แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลมีจำนวน 1,266 ราย ทั้งสองการศึกษาได้รับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น COPD และมีภาวะการจำกัดการไหลของอากาศในระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก (post-bronchodilator FEV₁/FVC ratio <0.7 และ post-bronchodilator FEV₁ เท่ากับ 20% ถึง 80% ของค่าที่คาดการณ์ได้) และมีประวัติการกำเริบของโรค COPD อย่างน้อย 2 ครั้งในระดับปานกลาง หรือ 1 ครั้งในระดับรุนแรง ในปีที่ผ่านมา แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาพ่นสูดสามชนิดร่วมกันแล้วก็ตาม

ในการศึกษา MATINEE ผู้ป่วยต้องมีจำนวน eosinophils ในเลือดอย่างน้อย 300 เซลล์/มคล. ขณะคัดกรอง ส่วนในการศึกษา METREX ไม่ได้กำหนดค่าขั้นต่ำของ eosinophils ในเลือด แต่การสุ่มแบ่งชั้นตามค่าของ eosinophils ที่ baseline ได้แก่ ≥ 150 เซลล์/มคล. ที่คัดกรอง หรือ ≥ 300 เซลล์/มคล. ใน 12 เดือนที่ผ่านมา หรือ <150 เซลล์/มคล. ที่คัดกรอง โดยไม่มีหลักฐานว่าเคยมีค่า eosinophils ≥ 300 เซลล์/มคล. ใน 12 เดือนที่ผ่านมา

จากการศึกษา METREX มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนประสิทธิผลของนูกาล่าในผู้ป่วย COPD ที่มีค่า eosinophils <150 เซลล์/มคล. ขณะคัดกรอง โดยไม่มีหลักฐานว่าเคยมีค่า eosinophils ≥ 300 เซลล์/มคล. ใน 12 เดือนที่ผ่านมา ดังนั้น กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้วิเคราะห์ประสิทธิผล (N = 1,266) ประกอบด้วยผู้ป่วยจากการศึกษา MATINEE (n = 804) และผู้ป่วยจากการศึกษา METREX ที่มีค่า eosinophils ในเลือด ≥ 150 เซลล์/มคล. ขณะคัดกรอง หรือ ≥ 300 เซลล์/มคล. ใน 12 เดือนที่ผ่านมา (n = 462) ข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้วิเคราะห์ประสิทธิผลนี้จะแสดงรายละเอียดด้านล่าง

ลักษณะด้านประชากรและข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษา MATINEE และ METREX แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9: ข้อมูลด้านประชากรและลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในการศึกษา MATINEE และ METREX^a

	MATINEE	METREX^a
	N = 804	N = 462
อายุเฉลี่ย (ปี) (SD)	66 (8.0)	65 (8.4)
เพศหญิง, n (%)	253 (31)	163 (35)
ผิวขาว, n (%)	673 (84)	391 (85)
เชื้อชาติเอเชีย, n (%)	112 (14)	5 (1)
ผิวดำหรือแอฟริกัน-อเมริกัน, n (%)	10 (1)	6 (1)
อื่น ๆ/หลายเชื้อชาติ, n (%)	9 (1)	60 (13)
ฮิสแปนิก/ละตินอเมริกัน, n (%)	189 (24)	75 (16)
ผู้สูบบุหรี่ปัจจุบัน, n (%)	222 (28)	134 (29)
ประวัติการสูบบุหรี่เฉลี่ย (pack-years) (SD)	43 (24.9)	44 (25.8)
Post-bronchodilator % predicted FEV ₁ , ค่าเฉลี่ย (SD)	48 (15.8)	44 (14.8)
Post-bronchodilator FEV ₁ /FVC, ค่าเฉลี่ย (SD)	0.5 (0.12)	0.5 (0.12)
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการกำเริบระดับปานกลาง ^b หรือรุนแรง ^c ในปีที่ผ่านมา (SD)	2.3 (0.94)	2.5 (1.29)
ยาพื้นฐานสำหรับ COPD ที่ใช้เมื่อสุ่มกลุ่ม: ICS/LAMA/LABA, n (%)	794 (99)	454 (98)
คะแนน SGRQ, ค่าเฉลี่ย (SD)	55 (17.8)	55 (16.7)
ค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของ eosinophil ในเลือดขณะคัดกรอง, เซลล์/มคล. (95% CI)	480 (470, 490)	260 (250, 280)

SD = standard deviation, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second, FVC = forced vital capacity, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, ICS = inhaled corticosteroids, LAMA = long-acting muscarinic antagonist, LABA = long-acting beta agonist, SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire, CI = confidence interval.

^a ผู้ป่วยที่มีจำนวน eosinophils ในเลือด ≥ 150 เซลล์/มคล. ขณะคัดกรอง หรือ ≥ 300 เซลล์/มคล. ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาเท่านั้น

^b การกำเริบที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย ร่วมกับหรือไม่ร่วมกับยาปฏิชีวนะ

^c การกำเริบที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

อัตราการกำเริบในระดับปานกลางหรือรุนแรงต่อปีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา MATINEE และ METREX คือ อัตราการกำเริบในระดับปานกลางหรือรุนแรงต่อปี ในช่วงระยะเวลาการรักษา 52 ถึง 104 สัปดาห์ และ 52 สัปดาห์ ตามลำดับ การกำเริบในระดับปานกลางถูกนิยามตามแผนการศึกษาว่าเป็นการกำเริบที่มีความสำคัญทางคลินิกซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือยาปฏิชีวนะ ส่วนการกำเริบในระดับรุนแรงถูกนิยามตามแผนการศึกษาว่าเป็นการกำเริบที่มีความสำคัญทางคลินิกซึ่งจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (เช่น ≥ 24 ชั่วโมง) หรือทำให้เสียชีวิต

ในการศึกษาทั้งสอง *นูกาล่า* แสดงให้เห็นถึงการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการกำเริบในระดับปานกลางหรือรุนแรงต่อปี เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เมื่อให้รวมกับการรักษาด้วยยาฟอสเฟตสามชนิด (โปรดรู ดาราง ที่ 10)

ตารางที่ 10: อัตราการกำเริบในระดับปานกลาง^a หรือรุนแรง^b ต่อปีในการศึกษา MATINEE และ METREX

	MATINEE		METREX ^c	
	<i>นูกาล่า</i> N = 403	ยาหลอก N = 401	<i>นูกาล่า</i> N = 233	ยาหลอก N = 229
อัตราการกำเริบต่อปี	0.80	1.01	1.40	1.71
อัตราส่วนเมื่อเทียบกับยาหลอก (95% CI)	0.79 (0.66, 0.94)		0.82 (0.68, 0.98)	

CI = confidence interval

^a การกำเริบที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือยาปฏิชีวนะ

^b การกำเริบที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือทำให้เสียชีวิต

^c ผู้ป่วยที่มีค่า eosinophils ในเลือดขณะคัดกรอง >150 เซลล์/มคล. หรือ ≥ 300 เซลล์/มคล. ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา

การวิเคราะห์เวลาในการเกิดเหตุการณ์ครั้งแรกพบว่าการลดความเสี่ยงของการกำเริบระดับปานกลางหรือรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับ *นูกาล่า* เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (HR: 0.77; 95% CI: 0.64, 0.93) ในระยะเวลา 104 สัปดาห์ในการศึกษา MATINEE

นูกาล่า ช่วยลดอัตราการกำเริบต่อปีของโรค COPD ที่ต้องเข้ารับการรักษาในหออฉุกเฉิน และ/หรือการรักษาในโรงพยาบาล เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (อัตราส่วน [RR]: 0.65; 95% CI: 0.43, 0.96) [ไม่ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากไม่ผ่านเกณฑ์ของลำดับขั้นการทดสอบที่กำหนดไว้ล่วงหน้า]) ในการศึกษา MATINEE

คุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (Health Related Quality of Life)

ในการศึกษา MATINEE และ METREX ได้มีการประเมินอัตราการตอบสนองของคะแนนรวม St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (นิยามว่าเป็นสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีคะแนน SGRQ ดีขึ้นจากค่าเริ่มต้นอย่างน้อย 4 คะแนน) ที่สัปดาห์ที่ 52 ในการศึกษา MATINEE พบว่าอัตราการตอบสนองอยู่ที่ 50% ในกลุ่ม *นูลาล่า* เทียบกับ 46% ในกลุ่มยาหลอก (N = 783, odds ratio [OR]: 1.17; 95% CI: 0.87, 1.57) ในการศึกษา METREX สำหรับประชากรที่ใช้วิเคราะห์ประสิทธิภาพพบว่าอัตราการตอบสนองอยู่ที่ 42% ในกลุ่ม *นูลาล่า* เทียบกับ 40% ในกลุ่มยาหลอก (N = 451, odds ratio [OR]: 1.08; 95% CI: 0.74, 1.59)

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

MEA115921 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิณฑลสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยประเมินผู้ป่วย 136 ราย อายุ ≥ 18 ปี ที่เป็น EGPA ซึ่งกลับมากำเริบหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา และผู้ที่ได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดคงที่ (OCS; ≥ 7.5 ถึง ≤ 50 มก./วัน prednisolone prednisone) มีผู้ป่วยร้อยละ 53 (จำนวน 72 ราย) ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ขนาดคงที่ร่วมด้วย

ผู้ป่วยได้รับ *นูลาล่า* ขนาด 300 มก. หรือยาหลอก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ นอกเหนือจากยาพื้นฐาน prednisolone/prednisone ที่ได้รับอยู่ก่อนแล้ว โดยอาจได้รับหรือไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ส่วนยา OCS จะถูกลดขนาดลงตามดุลยพินิจของผู้วิจัย

ผลลัพธ์หลักร่วม คือ ระยะเวลาปลอดอาการสะสมทั้งหมด หมายถึง Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 (ไม่มีหลอดเลือดอักเสบเกิดอยู่) ร่วมกับ prednisolone/prednisone ขนาด ≤ 4 มก./วัน และสัดส่วนของอาสาสมัครที่ปลอดอาการทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ของการได้รับยา

การปลอดอาการ

ผลลัพธ์หลักร่วม คือ ระยะเวลาปลอดอาการสะสมทั้งหมด หมายถึง Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) = 0 ร่วมกับ prednisolone/prednisone ขนาด ≤ 4 มก./วัน และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ปลอดอาการทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ของการได้รับยา BVAS = 0 หมายถึงไม่มีหลอดเลือดอักเสบเกิดอยู่

ระยะเวลาปลอดอาการสะสมของผู้ป่วยที่ได้รับ *นูลาล่า* 300 มก. สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ ยังพบว่าอาสาสมัครที่ปลอดอาการในกลุ่มที่ได้รับ *นูลาล่า* 300 มก. มีสัดส่วนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 (ตารางที่ 11)

สำหรับผลลัพธ์หลักร่วมทั้งสอง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าหลังจากการรักษาด้วย *นูลาล่า* 300 มก. มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยไม่ขึ้นกับว่าจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยหรือไม่

โดยใช้นิยามการปลดอาการตามที่กำหนดในผลลัพธ์รอง BVAS=0 ร่วมกับ prednisolone/prednisone ≤ 7.5 มก./วัน ผู้ป่วยที่ได้รับ นูคาล่า 300 มก. ยังมีระยะเวลาปลดอาการสะสมสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) และมีผู้ป่วยที่ปลดอาการในสัดส่วนสูงกว่าทั้งในสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ($p<0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 11: การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักร่วม (ITT Population)

	จำนวน (%) ของผู้ป่วย	
	ยาหลอก จำนวน 68 ราย	นูคาล่า 300 มก. จำนวน 68 ราย
ระยะเวลาปลดอาการสะสมในช่วง 52 สัปดาห์		
0 สัปดาห์	55 (81)	32 (47)
>0 ถึง <12 สัปดาห์	8 (12)	8 (12)
12 ถึง <24 สัปดาห์	3 (4)	9 (13)
24 ถึง <36 สัปดาห์	0	10 (15)
≥ 36 สัปดาห์	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/ยาหลอก)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
ผู้ป่วยที่ปลดอาการในสัปดาห์ที่ 36 และ 48	2 (3)	22 (32)
Odds ratio (mepolizumab/ยาหลอก)		16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

Odds ratio >1 แสดงว่าผลของ นูคาล่า เหนือกว่า

การปลดอาการ: BVAS = 0 ร่วมกับ OCS ขนาด ≤ 4 มก./วัน

การกลับมากำเริบซ้ำ

เมื่อเทียบกับยาหลอก ระยะเวลาจนกระทั่งกำเริบครั้งแรก (นิยามว่าอาการเลวลงซึ่งเกี่ยวข้องกับหลอดเลือดอักเสบ, หืด, หรืออาการทางไซนัสจมูก ซึ่งจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกัน หรือพักรักษา

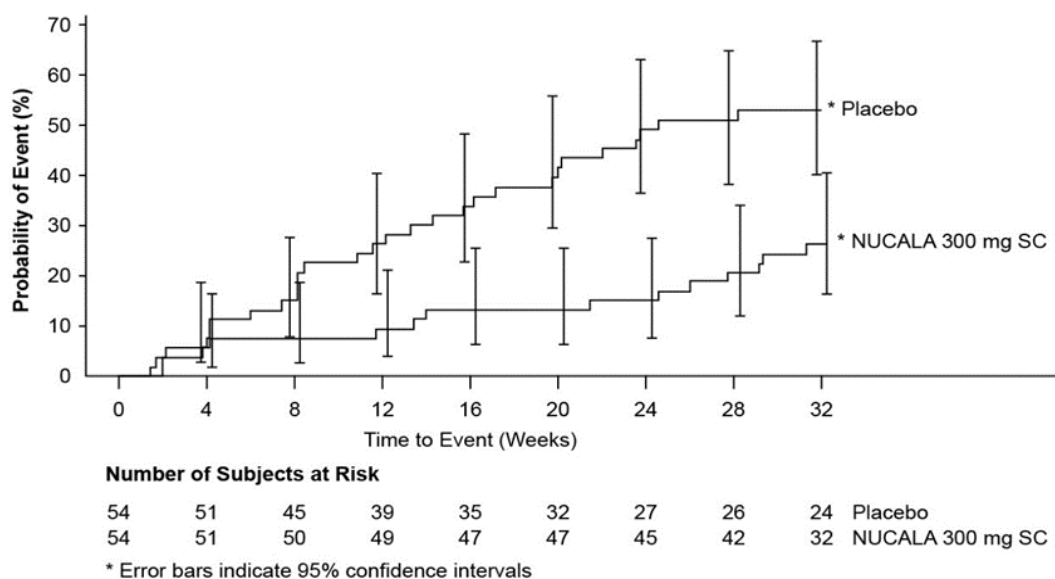
	นุคาล่า จำนวน 54 ราย	ยาหลอก จำนวน 54 ราย
สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น HES flare		
ผู้ป่วยที่เป็น HES flare ≥ 1 ครั้ง หรือผู้ป่วย ที่ถอนตัวออกจากการศึกษา (%)	15 (28)	30 (56)
ผู้ป่วยที่เป็น HES flare ≥ 1 ครั้ง (%)	14 (26)	28 (52)
ผู้ป่วยที่ถอนตัวออกจากการศึกษาโดยที่ ไม่มี HES flare (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% CI)	0.28 (0.12, 0.64)	
CMH p-value	0.002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

ระยะเวลาการเกิด HES flare ครั้งแรก

ผู้ป่วยที่ได้รับยา นุคาล่า ขนาด 300 มก. มีระยะเวลาในการเกิด HES flare ครั้งแรกนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ และมีความเสี่ยงที่จะเกิด HES flare ตลอดการรักษาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก 66% (Hazard Ratio: 0.34; 95 % CI 0.18, 0.67; p=0.002)

รูปที่ 2: Kaplan Meier Curve ของระยะเวลาในการเกิด HES flare ครั้งแรก



ตารางที่ 13: ผลของผลลัพธ์รองอื่น ๆ ในกลุ่ม Intent to Treat population (การศึกษา 200622)

	นูกาล่า จำนวน 54 ราย	ยาหลอก จำนวน 54 ราย
การเกิด HES flare ระหว่างสัปดาห์ที่ 20 จนถึงสัปดาห์ที่ 32		
ผู้ป่วยที่เป็น HES flare ≥ 1 ครั้ง หรือผู้ป่วยที่ถอนตัว ออกจากการศึกษา (%)	9 (17)	19 (35)
Odds ratio (95% CI)	0.33 (0.13,0.85)	
CMH p-value (unadjusted/adjusted) ^a	0.02/0.02	
อัตราการเกิด HES flare		
ค่าเฉลี่ยโดยประมาณของอัตราการเกิดต่อปี	0.50	1.46
Rate ratio (95% CI)	0.34 (0.19, 0.63)	
Wilcoxon p-value (unadjusted/adjusted) ^a	0.002/0.02	
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของความรุนแรงของอาการเหนื่อยล้า ประเมินจาก Brief Fatigue Inventory (BFI) Item 3 (ระดับความเหนื่อยล้าที่มากที่สุดในช่วง 24 ชั่วโมงที่ผ่านมา) ที่สัปดาห์ที่ 32 ^b		
การเปลี่ยนแปลงมัธยฐานของ BFI item 3	-0.66	0.32
การเปรียบเทียบ (นูกาล่า vs. ยาหลอก) p-value (unadjusted/adjusted) ^a	0.036/0.036	

^a adjusted p- values จากการกำหนดลำดับชั้นของผลลัพธ์ไว้ล่วงหน้า

^b ผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่ครบถูกระบุเป็นค่าที่รุนแรงที่สุดที่สังเกตได้

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

การศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลากของ HES

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ ซึ่งรวมถึงวัยรุ่นจำนวน 4 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษา 200622 จนจบ ได้เข้าร่วมการศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลาก 205203 เพื่อศึกษาความปลอดภัยระยะยาวและศึกษาประโยชน์ทางคลินิกเพิ่มเติมของยา นูกาล่า ในผู้ป่วย HES หลังจากการใช้ยามากกว่า 32 สัปดาห์

ผลของการรักษาด้วย นูกาล่า ในการลด HES flare ที่พบในการศึกษา 200622 ยังคงเห็นต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ยังใช้ยา นูกาล่า ในการศึกษา 205203 โดยพบว่าผู้ป่วย 94% (47/50) ไม่เกิด HES flare

ในสัปดาห์ที่ 16 ถึง 20 พบว่า ผู้ป่วย 28% จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่มีการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานตั้งแต่สัปดาห์ที่ 0-4 ขนาดยาเฉลี่ย >0 มก./วัน (prednisone หรือเทียบเท่า) สามารถลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเฉลี่ยต่อวันได้ $\geq 50\%$ ข้อมูลประสิทธิภาพของการศึกษานี้บ่งชี้ว่าประโยชน์ทางคลินิกของ *นูกาล่า* คงอยู่ถึงสัปดาห์ที่ 52 และสามารถลดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในผู้ป่วย HES ได้

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ที่เป็นโรคหืดชนิดปานกลาง/รุนแรง พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab แปรผันตามขนาดยาในช่วง 12.5 มก. ถึง 250 มก. โดยเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab มีความสม่ำเสมอทั้งในอาสาสมัครที่เป็นโรคหืด, CRSwNP, EGPA หรือ HES การได้รับยา *นูกาล่า* ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 300 มก. มีค่า systemic exposure ประมาณ 3 เท่าของ mepolizumab ขนาด 100 มก. ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากได้รับยาขนาด 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเพียงครั้งเดียว ซึ่งดำเนินการในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา mepolizumab ของแต่ละสูตรตำรับสามารถเทียบเคียงกันได้

การดูดซึม

ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังให้กับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดพบว่า mepolizumab จะถูกดูดซึมอย่างช้า ๆ โดยมีระยะเวลาครึ่งชีวิตเพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (T_{max}) ตั้งแต่ 4 ถึง 8 วัน

ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่ช่องท้อง ต้นขา หรือแขนเพียงครั้งเดียวให้กับอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี ชีวปริมาณออกฤทธิ์สมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ mepolizumab อยู่ที่ 64%, 71% และ 75% ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด ชีวปริมาณออกฤทธิ์สมบูรณ์ของ mepolizumab ที่ถูกฉีดเข้าใต้ผิวหนังที่แขนอยู่ในช่วง 74-80% ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังซ้ำ ทุก 4 สัปดาห์ จะมีการสะสมของยาประมาณ 2 เท่าที่ steady state

การกระจายยา

ภายหลังการให้ยา mepolizumab ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยโรคหืด ค่าเฉลี่ยการกระจายตัวของยา อยู่ที่ 55 ถึง 85 มล./กก.

เมตาบอลิซึม

Mepolizumab เป็น humanized IgG1 monoclonal antibody ที่สามารถทำให้แตกตัวโดย proteolytic enzymes ซึ่งกระจายอยู่ทั่วร่างกายและไม่จำกัดอยู่เฉพาะที่เนื้อเยื่อ

การกำจัดยา

ภายหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยโรคหืด ค่าการขจัดยาออกจากร่างกาย (systemic clearance, CL) เฉลี่ยอยู่ในช่วง 1.9 ถึง 3.3 มล./วัน/กก. โดยมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 20 วัน ภายหลังการฉีดยา mepolizumab เข้าใต้ผิวหนัง ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยา ($t_{1/2}$) เฉลี่ยอยู่ในช่วง 16 ถึง 22 วัน ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรประมาณการได้ว่า mepolizumab มีค่าการขจัดยาออกจากร่างกายอยู่ที่ 3.1 มล./วัน/กก.

ประชากรกลุ่มพิเศษ

จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยา mepolizumab เพื่อประเมินผลของลักษณะทางประชากรศาสตร์ โดยการวิเคราะห์ข้อมูลที่จำกัดเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับปัจจัยด้านเชื้อชาติหรือเพศ

เด็ก

Severe Eosinophilic Asthma

เภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในอาสาสมัครอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูงมีความสอดคล้องกันอย่างมากกับเภสัชจลนศาสตร์ที่พบในผู้ใหญ่และวัยรุ่นหลังจากนําน้ำหนักตัวและ bioavailability มาคิดคำนวณด้วย โดย absolute bioavailability ใต้ผิวหนังเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์เมื่อเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ 76% Exposure ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังขนาด 40 มก. (กรณีน้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. (กรณีน้ำหนักตัว $\geq$ 40 กก.) คือ 1.32 และ 1.97 เท่าของที่พบในผู้ใหญ่ที่ขนาดยา 100 มก.

การประเมินขนาดยา 40 มก. เมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ ในเด็กอายุ 6-11 ปี ที่มีช่วงน้ำหนักกว้างคือ 15-70 กก. โดยการสร้างแบบจำลอง PK และเลียนแบบทำนายว่า exposure ของการให้ยาในรูปแบบนี้จะยังคงอยู่ในค่าเฉลี่ย 38% ของผู้ใหญ่ที่ได้รับขนาด 100 มก. โดยการให้ยาในรูปแบบนี้ถือว่ายอมรับได้เนื่องจาก mepolizumab มีดัชนีการรักษาที่กว้าง

EPGA

เภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab ในเด็ก (อายุ 6-17 ปี) ที่เป็น EPGA ถูกทำนายโดยใช้แบบจำลองและการเลียนแบบโดยใช้เภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากโรค eosinophilic อื่น ๆ คาดว่าจะสอดคล้องกับที่พบในเด็กที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

ผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 65 ปี)

ไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ อย่างไรก็ตาม ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากร ไม่มีข้อบ่งชี้ถึงผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab ในช่วงอายุ 12 ถึง 82 ปี

ผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะเพื่อประเมินผลของภาวะไตบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance ระหว่าง 50-80 มล./นาที และมีข้อมูลจำกัดสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance <50 มล./นาที

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะเพื่อประเมินผลของภาวะตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab เนื่องจาก mepolizumab แตกตัวโดย proteolytic enzymes ที่กระจายอยู่ทั่วร่างกาย ซึ่งไม่ได้จำกัดเฉพาะในเนื้อเยื่อตับ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับจึงไม่น่าส่งผลกระทบต่อ การกำจัดยา mepolizumab

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การก่อมะเร็ง/การกลายพันธุ์

เนื่องจาก mepolizumab เป็น monoclonal antibody จึงไม่ได้ดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อพันธุกรรม และความสามารถในการก่อมะเร็ง

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

การเจริญพันธุ์

ไม่พบความบกพร่องของการเจริญพันธุ์ในการศึกษาเกี่ยวกับการเจริญพันธุ์และพิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์ โดยทั่วไป ซึ่งทำการศึกษาในหนู โดยใช้ analogous antibody ที่ยับยั้ง IL-5 ในหนู การศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมการประเมินไปถึงรุ่นลูก หรือ functional offspring

การตั้งครรภ์

ในลิงพบว่า mepolizumab ไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์หรือตัวอ่อน/ทารกในท้องและการพัฒนาหลังคลอด (รวมถึงการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน) ของลูกลิง ไม่ได้ตรวจสอบความผิดปกติภายในหรือการผิดปกติของโครงกระดูก ข้อมูลในลิง cynomolgus แสดงให้เห็นว่า mepolizumab สามารถผ่านรก โดยความเข้มข้นของ mepolizumab ในทารกสูงกว่าในแม่ประมาณ 2.4 เท่า เป็นเวลานานหลายเดือนหลังคลอดและไม่ได้ส่งผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันของทารก

พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีอันตรายใดเป็นพิเศษต่อมนุษย์ซึ่งดำเนินการศึกษาแบบดั้งเดิมเกี่ยวกับเภสัชวิทยาความปลอดภัยหรือการศึกษาความเป็นพิษจากการได้รับยาซ้ำๆ ในลิง การให้ยาทางหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนังในลิงสัมพันธ์กับการลดระดับ eosinophil ในกระแสเลือดและที่ปอดโดยไม่พบความเป็นพิษ

Eosinophils เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อพยาธิบางชนิด การศึกษาในหนูเมาส์ที่ได้รับ anti-IL-5 antibodies หรือการขาด IL-5 หรือ eosinophils จากกรรมพันธุ์ ไม่พบความบกพร่องของความสามารถในการกำจัดเชื้อพยาธิ

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

Sucrose

Sodium phosphate dibasic heptahydrate

Citric acid monohydrate

Polysorbate 80

EDTA disodium dihydrate

น้ำสำหรับเตรียมยาฉีด

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ผสมยานี้กับยาตัวอื่นๆ

6.3 อายุของยา

วันหมดอายุของยาระบอบนบบรรจุภัณฑ์

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

สถานะการเก็บรักษาระบอบนบบรรจุภัณฑ์

เก็บในตู้เย็น (2 ถึง 8 °ซ) ห้ามแช่แข็ง

ป้องกันจากแสง เก็บยาในกล่องบรรจุภัณฑ์จนกว่าจะนำมาใช้

สามารถนำปากกาและกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดออกมาจากตู้เย็นและเก็บไว้ในกล่องที่ยังไม่เปิดได้นานถึง 7 วันที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 30 °ซ) โดยไม่ให้โดนแสง หากนำออกมาจากตู้เย็นนานเกิน 7 วัน ต้องทิ้งยานั้น

จะต้องนำปากกาและกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดมาใช้ภายใน 8 ชั่วโมงหลังเปิดซอง หากไม่ได้ใช้ภายใน 8 ชั่วโมง ต้องทิ้งยานั้น

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

สารละลายยาบรรจุในปากกาพร้อมฉีด (เข็มฉีดยาอัตโนมัติ)

กระบอกฉีดยาผลิตจากแก้ว type 1 เคลือบซิลิโคน พร้อมเข็มสแตนเลสขนาด 0.5 นิ้ว (12.7 มม.) เบอร์ 29, ประกอบเป็นเข็มฉีดอัตโนมัติ

สารละลายยาบรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีด (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย)

กระบอกฉีดยาผลิตจากแก้ว type 1 เคลือบซิลิโคน พร้อมเข็มสแตนเลสขนาด 0.5 นิ้ว (12.7 มม.) เบอร์ 29 ซึ่งมีปลอกป้องกันเข็ม

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

โปรดอ่านเอกสารคำแนะนำในการใช้ยาสำหรับวิธีการใช้ยาฉบับสมบูรณ์พร้อมภาพประกอบ

ข้อมูลหรือขนาดยาบางอย่างอาจไม่ได้มีในทุกประเทศ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สโซเซสมิทไคล์สัน (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 20/67 (NBC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

31 กรกฎาคม 2567

10. วันที่มีการปรับปรุงเอกสาร

17 กุมภาพันธ์ 2568

Version number: 100 MG GDS19/IPI08 & 40 MG GDS15/IPI01

Date of issue: 17 February 2025 & 13 August 2021

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

NUCALA LIQUID 100 MG IPI08 & 40 MG IPI01 SMPC TH

คำแนะนำการใช้ยา

สารละลายยาบรรจุในปากกาพร้อมฉีด (เข็มฉีดยาอัตโนมัติ)

ปากกาบรรจุ *นูคาล่า* พร้อมฉีด (เข็มฉีดยาอัตโนมัติ)

(มีโพลีซูแมบ)

ฉีดยา 1 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์

ควรปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีใช้ปากกาบรรจุยาพร้อมฉีด การไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานที่เหมาะสมของปากกาบรรจุยาพร้อมฉีด คุณต้องได้รับการฝึกเพื่อใช้ปากกาบรรจุยาพร้อมฉีด ปากกาบรรจุ *นูคาล่า* พร้อมฉีดใช้สำหรับฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เท่านั้น

วิธีเก็บยา *นูคาล่า*

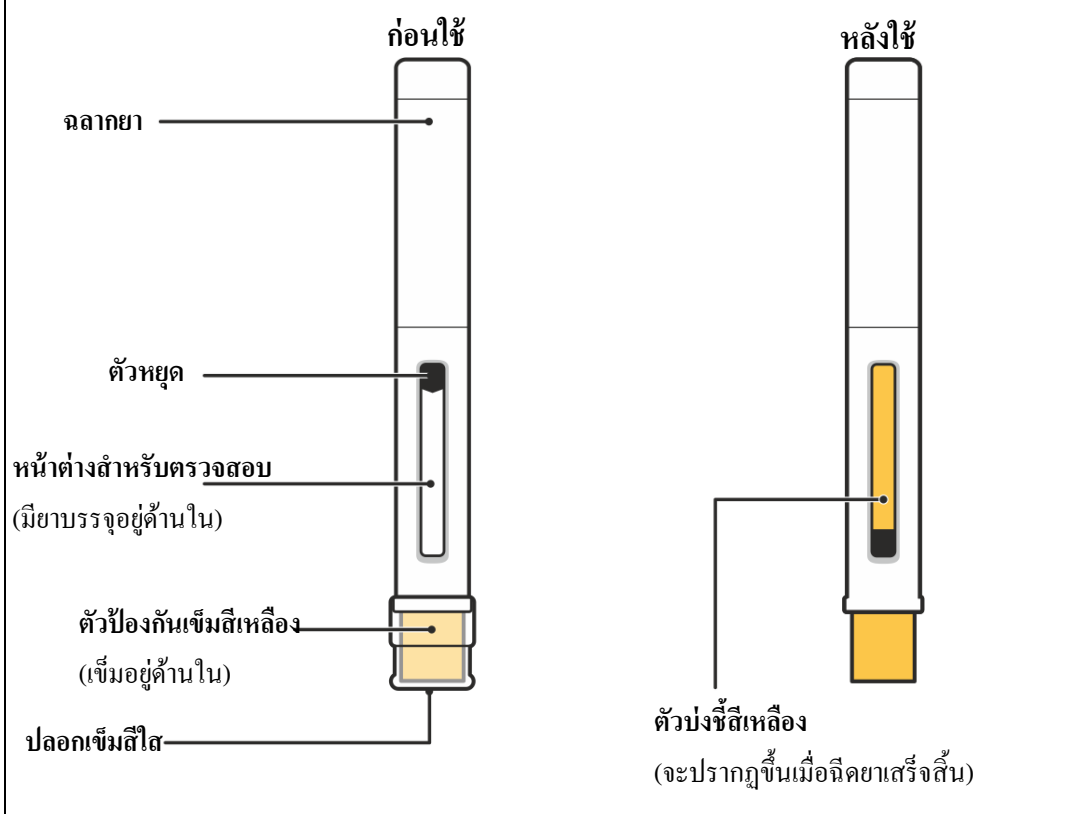
- เก็บไว้ในตู้เย็นก่อนใช้งาน
- ห้ามแช่แข็ง
- เก็บยาไว้ในกล่องเพื่อป้องกันแสง
- เก็บยาให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก
- หากจำเป็น อาจเก็บปากกาบรรจุยาพร้อมฉีดไว้ในอุณหภูมิห้องได้ไม่เกิน 30°C เป็นเวลาไม่เกิน 7 วัน เมื่อเก็บไว้ในกล่องบรรจุภัณฑ์เดิม
- อย่าเก็บยาที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C
- หากนำยาออกจากตู้เย็นและไม่ได้ใช้ภายใน 7 วัน ต้องทิ้งยา โดยดำเนินการด้วยวิธีที่ปลอดภัย

ก่อนใช้ยา *นูคาล่า*

ควรใช้ปากกาบรรจุยาพร้อมฉีดเพียงครั้งเดียว แล้วนำไปทิ้ง

- ห้ามใช้ปากกาบรรจุ *นูคาล่า* พร้อมฉีด ร่วมกับบุคคลอื่น
- ห้ามเขย่าปากกา
- ห้ามใช้ปากกาหากตกกระแทกบนพื้นแข็ง
- ห้ามใช้ปากกาหากชำรุดเสียหาย
- ห้ามถอดปลอกเข็มจนกว่าก่อนจะฉีดยา

รู้จักปากกาบรรจุยาพร้อมฉีดของคุณ

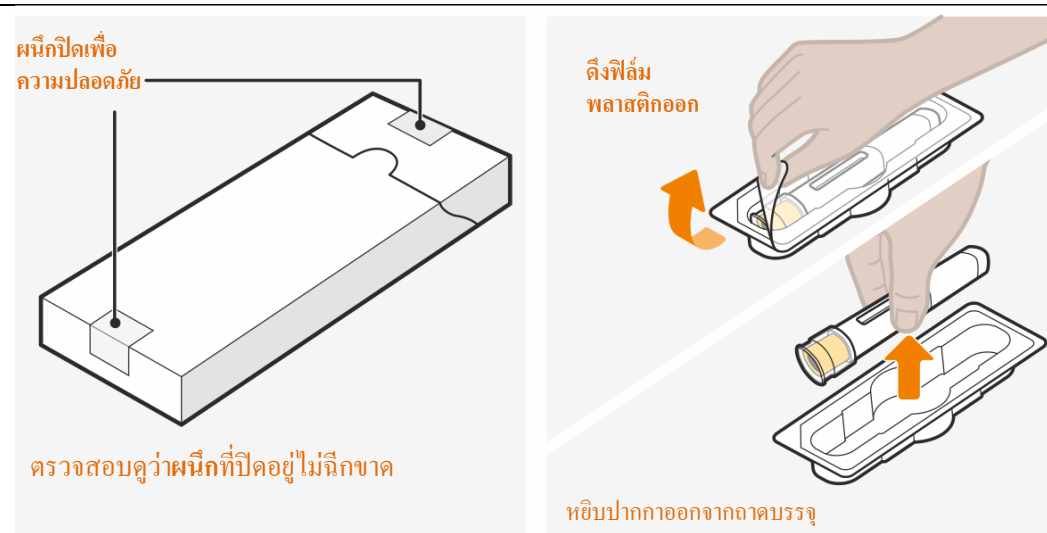


การเตรียม

1. เตรียมสิ่งที่ต้องการให้พร้อม

- หาบริเวณที่สะอาด สว่างและพื้นผิวสะอาด ตรวจสอบให้แน่ใจว่าคุณมีสิ่งเหล่านี้อยู่ใกล้มือ:
 - ปากกาบรรจุ ยา 100 มก. พร้อมฉีด
 - แผ่นแอลกอฮอล์สำเร็จรูป (ไม่รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์)
 - แผ่นผ้าก๊อชหรือสำลีก้อน (ไม่รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์)

2. นำปากกาบรรจุยาพร้อมฉีดออกจากบรรจุภัณฑ์

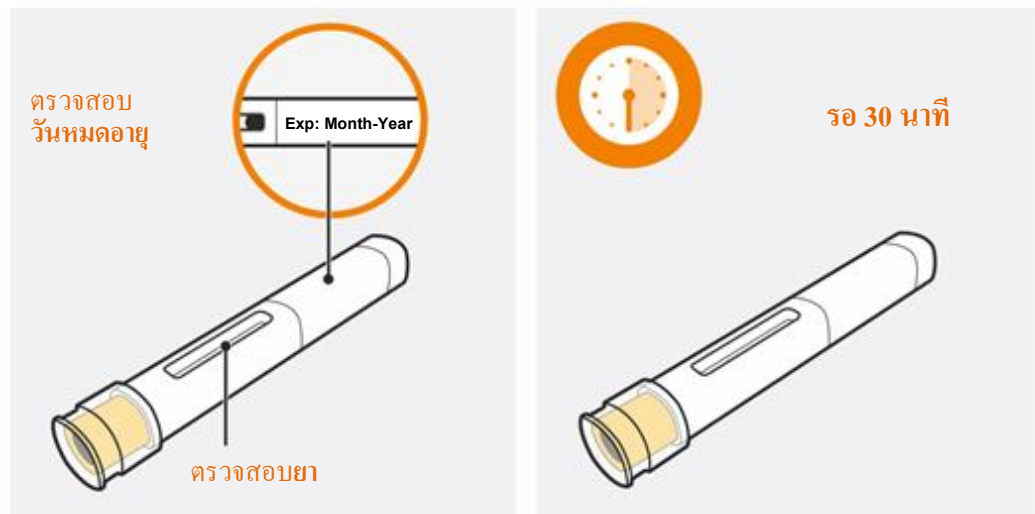


- นำกล่องบรรจุภัณฑ์ออกมาจากตู้เย็น ตรวจสอบดูว่าผนึกปิดเพื่อความปลอดภัยไม่ฉีกขาด
- นำถาดออกจากกล่อง
- ดึงฟิล์มพลาสติกออกจากถาด
- จับตรงกลางปากกา และค่อย ๆ หยิบออกจากถาดอย่างระมัดระวัง
- วางปากกาบนพื้นผิวที่สะอาดและเรียบ ที่อุณหภูมิห้อง ห่างจากแสงแดดและพื้นมือเด็ก

ห้ามใช้ปากกาหากผนึกที่ปิดอยู่บนกล่องฉีกขาด

ห้ามถอดปลอกเข็มในขั้นตอนนี้

3. ตรวจสอบและรอ 30 นาทีก่อนใช้งาน



- ตรวจสอบวันหมดอายุในฉลากบนปากกา
- สังเกตที่หน้าต่างเพื่อตรวจสอบว่าของเหลวด้านใน ใส (ไม่ขุ่นหรือไม่มีตะกอน) และไม่มีสีหรือมีสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาลอ่อน
- อาจเห็นฟองอากาศบ้างถือเป็นเรื่องปกติ
- รอ 30 นาที (และไม่เกิน 8 ชั่วโมง) ก่อนใช้งาน

ห้ามใช้ยาหากเลยวันหมดอายุ

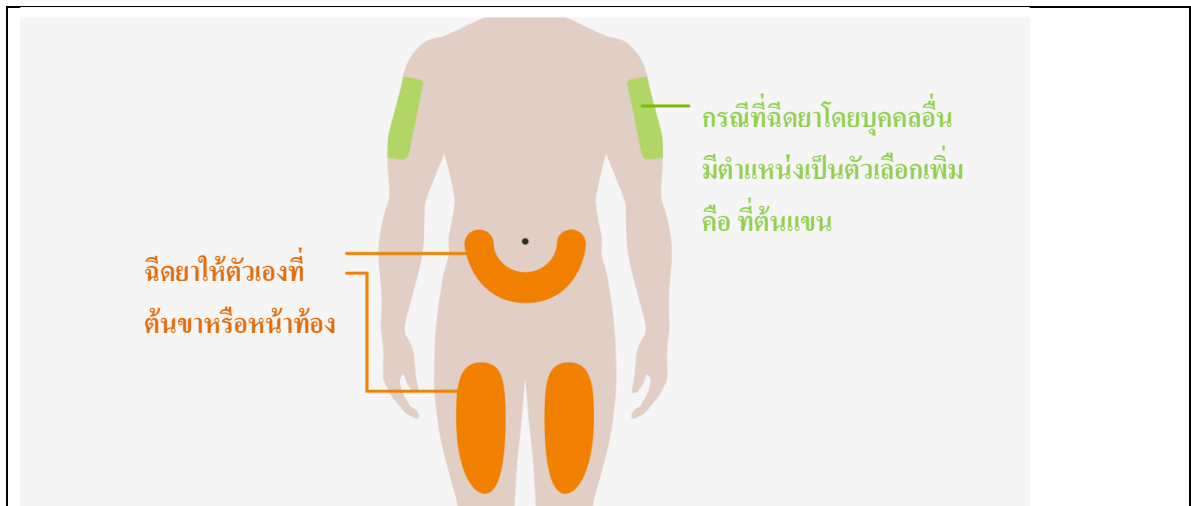
ห้ามอุ่นปากกาในไมโครเวฟ น้ำร้อน หรือนำไปตากแดดโดยตรง

ห้ามฉีดยาถ้าสารละลายขุ่น หรือเปลี่ยนสี หรือมีตะกอน

ห้ามใช้ปากกาหากปล่อยทิ้งไว้นอกกล่องบรรจุภัณฑ์เกินกว่า 8 ชั่วโมง

ห้ามถอดปลอกเข็มระหว่างขั้นตอนนี้

4. เลือกตำแหน่งที่จะฉีดยา

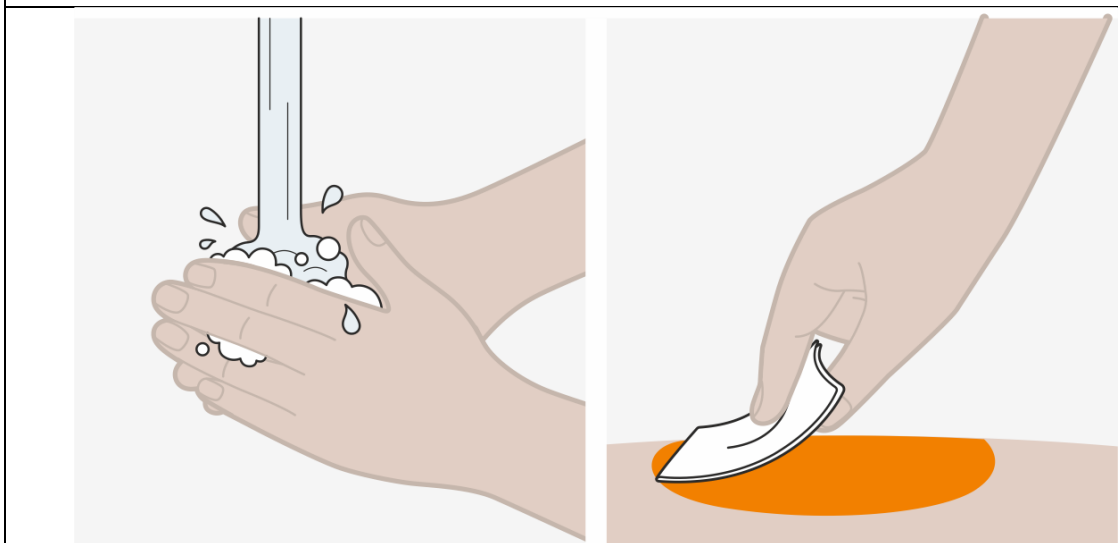


- คุณอาจฉีด *นูคาล่า* ที่ต้นขาหรือหน้าท้องของคุณ
- กรณีที่ฉีดยาโดยบุคคลอื่น มีตำแหน่งเป็นตัวเลือกเพิ่ม คือ ที่ต้นแขน
- หากคุณต้องฉีดยามากกว่า 1 เข็มเพื่อให้ได้ขนาดยาครบ บริเวณที่ฉีดยาแต่ละเข็มควรห่างกันอย่างน้อย 5 ซม.

ห้ามฉีดยาในบริเวณผิวหนังที่มีรอยฟกช้ำ บอบบาง แดง หรือแฉีก

ห้ามฉีดยาในบริเวณ 5 ซม. รอบสะดือ

5. ทำความสะอาดตำแหน่งฉีดยา

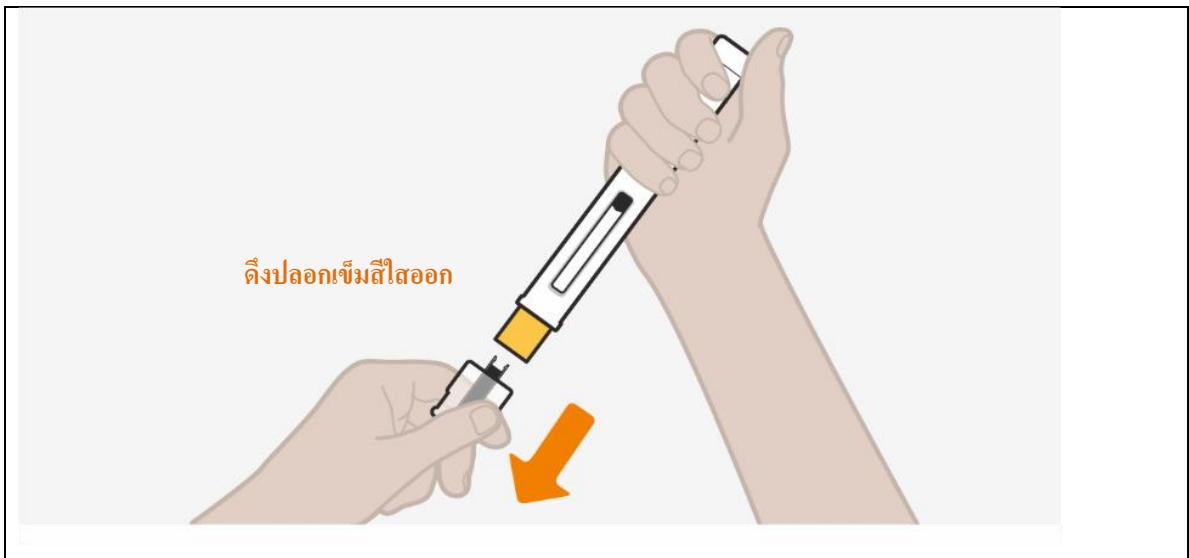


- ล้างมือให้สะอาดด้วยสบู่และน้ำสะอาด
- ทำความสะอาดตำแหน่งที่จะฉีดยาด้วยแผ่นแอลกอฮอล์สำเร็จรูป และปล่อยให้ผิวแห้งก่อนที่จะฉีดยา

ห้ามสัมผัสตำแหน่งที่จะฉีดยาอีกจนกว่าจะฉีดยาเสร็จ

การฉีดยา

6. ดึงปลอกเข็มสีใสออก

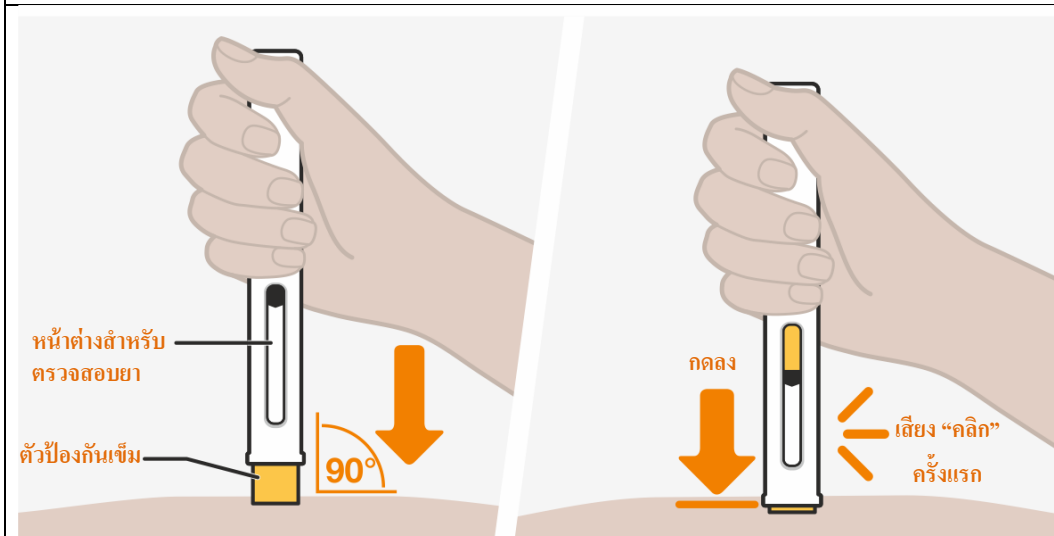


- งปลดกเข็มสีใสออกจากปากกา โดยจับให้แน่นแล้วดึงออกตรง ๆ
- ไม่ต้องกังวลหากเห็นหยดของเหลวที่ปลายเข็ม ถือเป็นเรื่องปกติ
- หลังจากถอดปลอกเข็มออกให้นำไปฉีดทันที และภายในเวลาไม่เกิน 5 นาทีเสมอ

ห้ามนำนิ้วไปสัมผัสตัวป้องกันเข็มซึ่งมีสีเหลือง เพราะจะเป็นการกระตุ้นให้เข็มทำงานเร็วเกินไปและอาจทำให้ได้รับบาดเจ็บจากเข็มแทง

หลังจากถอดปลอกเข็มออก อย่าสวมปลอกเข็มกลับเข้าไปในปากกาอีกเพราะอาจทำให้เข็มเริ่มฉีดยาโดยที่ไม่ได้ตั้งใจ

7. เริ่มฉีดยา



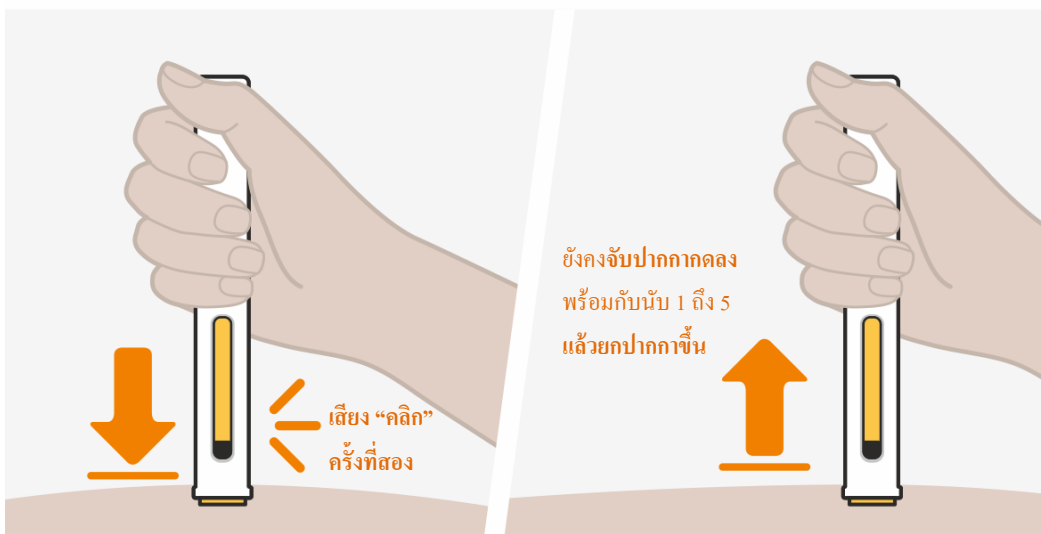
- ถือปากกาโดยให้หน้าตาส่งสำหรับตรวจสอบยาหันเข้าหาคุณเพื่อให้คุณสามารถมองเห็น และให้ตัวป้องกันเข็มสีเหลืองคว่ำลง
- วางปากกาลงตรง ๆ บนตำแหน่งที่จะฉีดยา โดยให้ตัวป้องกันเข็มสีเหลืองแนบกับผิวของคุณตามภาพ
- ขณะเริ่มฉีด ให้กดปากกาลงไปจนสุด และกดกระชับไว้กับผิวของคุณ ตัวป้องกันเข็มสีเหลืองจะเลื่อนขึ้นไปยังปากกา

- คุณควรได้ยินเสียง “คลิก” ครั้งแรก เพื่อแสดงการเริ่มฉีดยา
- ตัวบ่งชี้สีเหลืองจะเลื่อนลงมาถึงหน้าต่างสำหรับตรวจสอบยาเมื่อยาถูกฉีดเข้าสู่ร่างกาย

ห้ามยกปากกาขึ้นจากผิวหนังของคุณในขั้นตอนนี้ เพราะอาจทำให้คุณได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่กำหนด การฉีดยาอาจใช้เวลา 15 วินาทีที่จะเสร็จสมบูรณ์

ห้ามใช้ปากกาหากตัวป้องกันเข็มเหลืองไม่เลื่อนขึ้นตามที่อธิบายไว้ข้างต้น ให้ทิ้งปากกาค้างไว้ (โปรดดูข้อที่ 9) และเริ่มต้นใหม่ด้วยปากกาค้างใหม่

8. จับปากกาให้เข้าที่เพื่อฉีดยาให้เสร็จสมบูรณ์



- กดปากกาค้างไว้จนกว่าจะได้ยินเสียง “คลิก” ครั้งที่สอง โดยตัวหยุดและตัวบ่งชี้สีเหลืองจะหยุดเคลื่อนที่และเติมเข้ามาแทนที่ในหน้าต่างสำหรับตรวจสอบ
- ยังคงจับปากกาไว้ในตำแหน่งเดิมพร้อมกับนับ 1 ถึง 5 แล้วยกปากกาออกจากผิวหนังของคุณ
- หากคุณไม่ได้ยินเสียง “คลิก” ครั้งที่สอง:
 - ตรวจสอบที่หน้าต่างสำหรับตรวจสอบว่ามีตัวบ่งชี้สีเหลืองบรรจุเต็ม
 - หากไม่แน่ใจให้กดปากกาค้างไว้อีก 15 วินาที เพื่อให้แน่ใจว่าการฉีดยาเสร็จสมบูรณ์

ห้ามยกปากกาออกจนกว่าจะแน่ใจว่าได้ฉีดยาเสร็จสมบูรณ์

- อาจมีเลือดหยดเล็ก ๆ ตรงตำแหน่งที่ฉีดยาถือเป็นเรื่องปกติ อาจใช้สำลีก้อนหรือผ้าก๊อชกดบนบริเวณที่มีเลือดออกสักครู่

ห้ามถูบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา

การกำจัด

9. กำจัดปากกาที่ใช้แล้ว

- กำจัดปากกาและปลอกเข็มที่ใช้แล้วตามข้อกำหนดของท้องถิ่น หากจำเป็น กรุณาปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเพื่อขอคำแนะนำ

- เก็บปากกาและหลอดเข็มที่ใช้แล้วของคุณให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก

คำแนะนำการใช้ยา

สารละลายยาบรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีด (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย)

กระบอกฉีดยาบรรจุ นูคาล่า พร้อมฉีด (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย)

(มีโพลีชูแมบ)

ฉีดยา 1 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์

ควรปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีใช้กระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีด การไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำอาจส่งผลต่อการ
ทำงานที่เหมาะสมของกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีด คุณต้องได้รับการฝึกเพื่อใช้กระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีด

กระบอกฉีดยาบรรจุ นูคาล่า พร้อมฉีดใช้สำหรับฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เท่านั้น

วิธีเก็บยา นูคาล่า

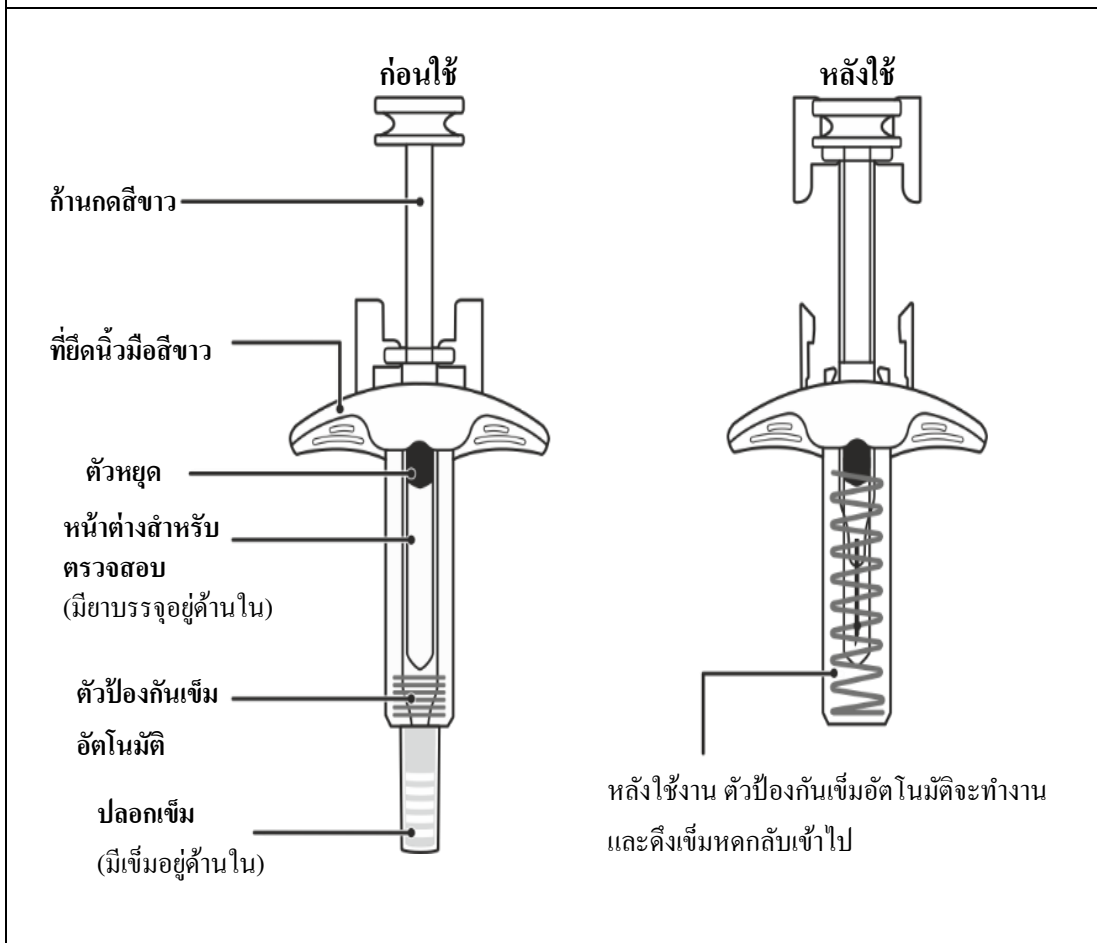
- เก็บไว้ในตู้เย็นก่อนใช้งาน
- ห้ามแช่แข็ง
- เก็บยาไว้ในกล่องเพื่อป้องกันแสง
- เก็บยาให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก
- หากจำเป็น อาจเก็บกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดไว้ที่อุณหภูมิห้องได้ไม่เกิน 30°C เป็นเวลาไม่เกิน 7 วัน
เมื่อเก็บไว้ในกล่องบรรจุภัณฑ์เดิม
- อย่าเก็บยาที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C
- หากนำออกจากตู้เย็นและไม่ได้ใช้ภายใน 7 วัน ให้ทิ้งโดยวิธีที่ปลอดภัย

ก่อนใช้ยา นูคาล่า

ควรใช้กระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดเพียงครั้งเดียว แล้วนำไปทิ้ง

- ห้ามใช้กระบอกฉีดยาบรรจุ นูคาล่า พร้อมฉีด ร่วมกับบุคคลอื่น
- ห้ามเขย่ากระบอกฉีดยา
- ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากตกกระแทกบนพื้นแข็ง
- ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากชำรุดเสียหาย
- ห้ามถอดปลอกเข็มจนกว่าก่อนจะฉีดยา

รู้จักกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดของคุณ

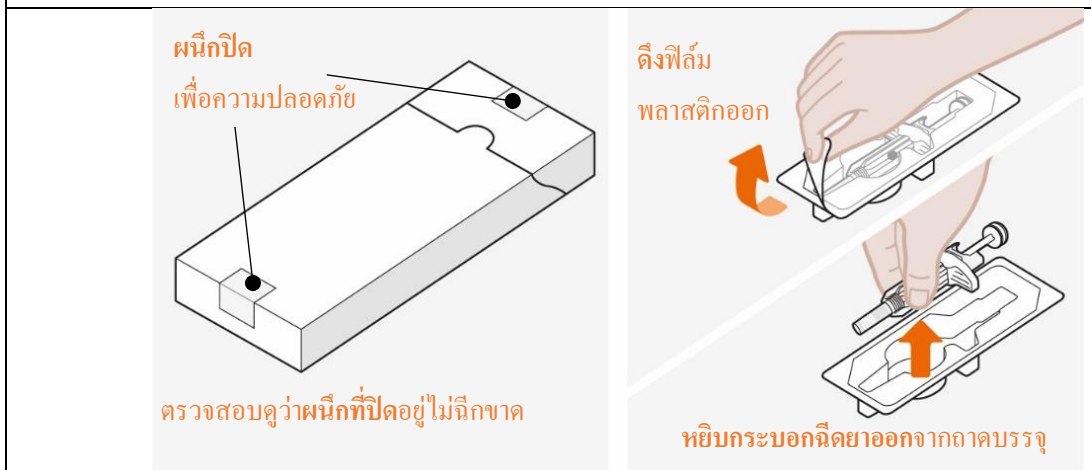


การเตรียม

1. เตรียมสิ่งที่ต้องการให้พร้อม

- หาบริเวณที่สะอาด สว่างและพื้นผิวสะอาด ตรวจสอบให้แน่ใจว่าคุณมีสิ่งเหล่านี้อยู่ใกล้มือ:
 - กระบอกฉีดยาบรรจุ อนุบาล่า พร้อมฉีด
 - แผ่นแอลกอฮอล์สำเร็จรูป (ไม่รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์)
 - แผ่นผ้าก๊อชหรือสำลีก้อน (ไม่รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์)

2. นำกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดออกจากบรรจุภัณฑ์

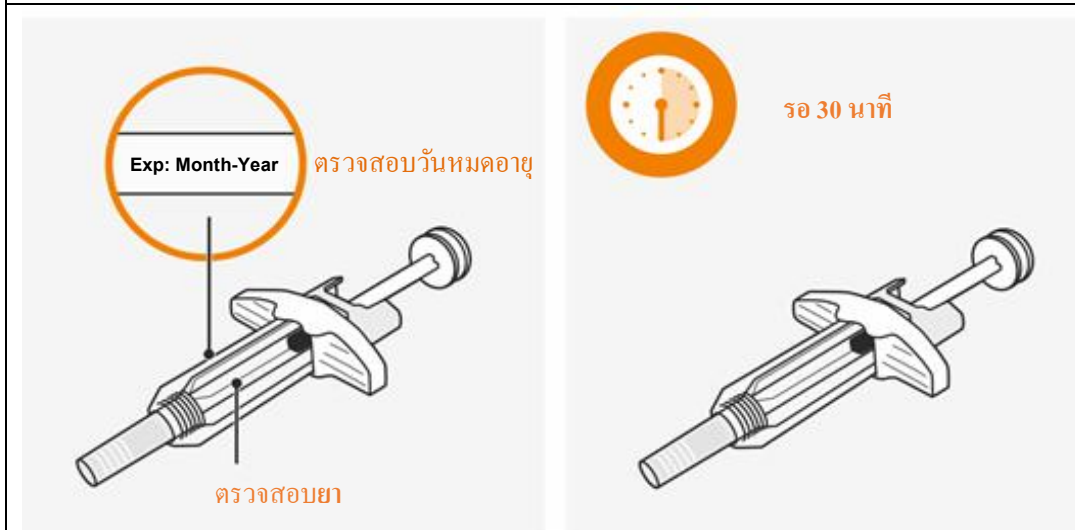


- นำกล่องบรรจุภัณฑ์ออกจากตู้เย็น ตรวจสอบดูว่าผนึกปิดเพื่อความปลอดภัยไม่ฉีกขาด
- นำถาดออกจากกล่อง
- ดึงฟิล์มพลาสติกออกจากถาด
- จับตรงกลางกระบอกฉีดยา และค่อย ๆ หยิบออกจากถาดอย่างระมัดระวัง
- วางกระบอกฉีดยาบนพื้นผิวที่สะอาดและเรียบ ที่อุณหภูมิห้อง ห่างจากแสงแดดและพื้นมือเด็ก

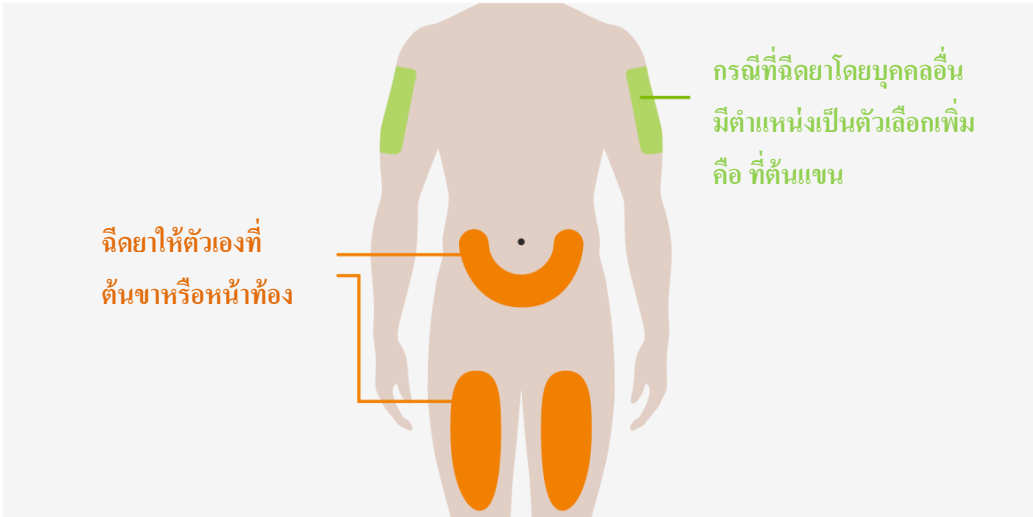
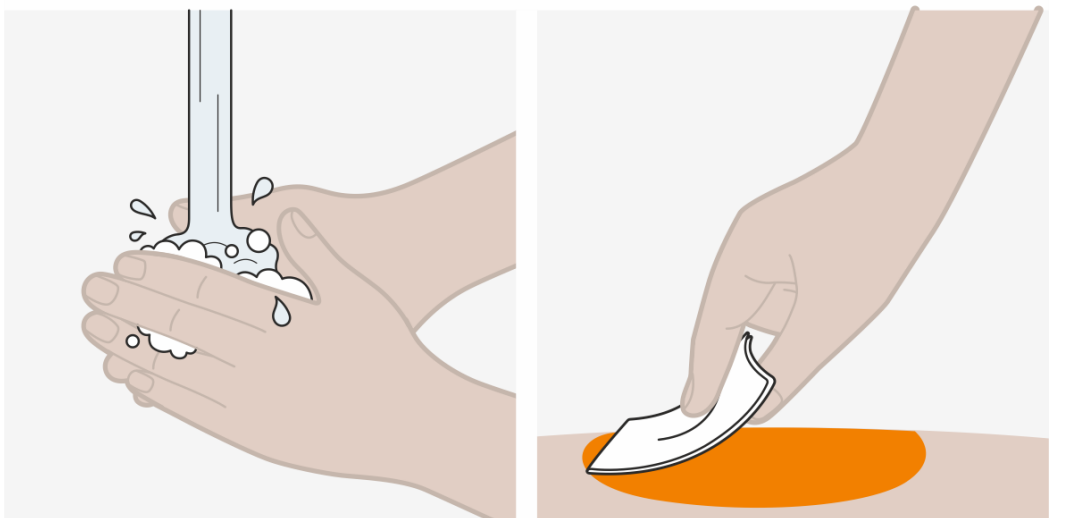
ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากผนึกที่ปิดอยู่บนกล่องฉีกขาด

ห้ามถอดปลอกเข็มในขั้นตอนนี้

3. ตรวจสอบและรอ 30 นาที ก่อนการใช้งาน



- ตรวจสอบวันหมดอายุในฉลากบนกระบอกฉีดยา
- สังเกตที่หน้าต่างเพื่อตรวจสอบว่าของเหลวด้านในใส (ไม่ขุ่นหรือไม่มีตะกอน) และไม่มีสีหรือมีสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาลอ่อน
- อาจเห็นฟองอากาศบ้างถือเป็นเรื่องปกติ

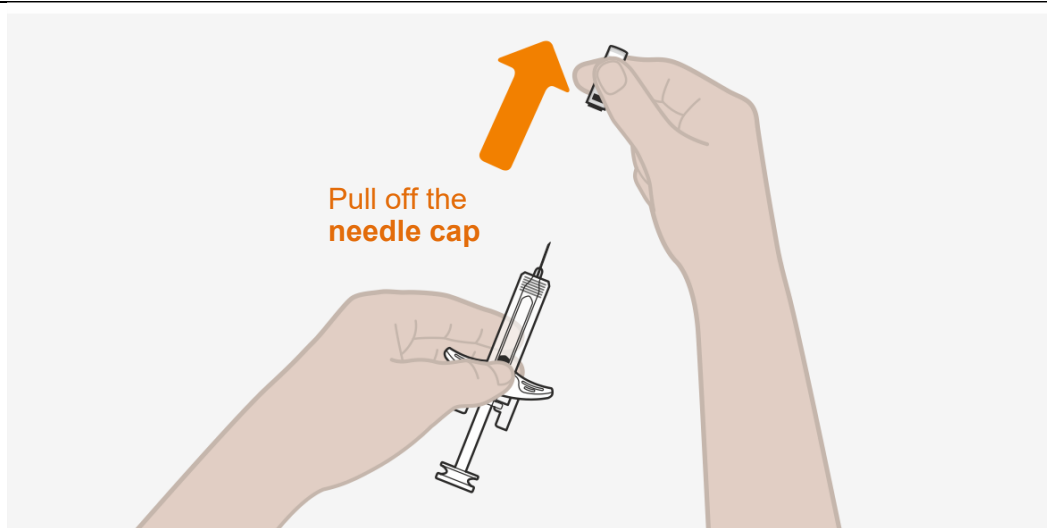
• รอ 30 นาที (และไม่เกิน 8 ชั่วโมง) ก่อนใช้งาน ห้ามใช้ยาหากเลยวันหมดอายุ ห้ามอุ่นกระบอกฉีดยาในไมโครเวฟ น้ำร้อน หรือนำไปตากแดดโดยตรง ห้ามฉีดยาถ้าสารละลายขุ่น หรือเปลี่ยนสี หรือมีตะกอน ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากปล่อยทิ้งไว้นอกกล่องบรรจุภัณฑ์เกินกว่า 8 ชั่วโมง ห้ามถอดปลอกเข็มระหว่างขั้นตอนนี้	4. เลือกตำแหน่งที่จะฉีดยา
	• คุณอาจฉีด <i>นูกาล่า</i> ที่ต้นขาหรือหน้าท้องของคุณ • กรณีที่ฉีดยาโดยบุคคลอื่น มีตำแหน่งเป็นตัวเลือกเพิ่ม คือ ที่ต้นแขน • หากคุณต้องฉีดยามากกว่า 1 เข็มเพื่อให้ได้ขนาดยาครบ บริเวณที่ฉีดยาแต่ละเข็มควรห่างกันอย่างน้อย 5 ซม. ห้ามฉีดยาในบริเวณผิวหนังที่มีรอยฟกช้ำ บอบบาง แดง หรือแข็ง ห้ามฉีดยาในบริเวณ 5 ซม. รอบสะดือ
5. ทำความสะอาดตำแหน่งที่ฉีดยา	

- ล้างมือให้สะอาดด้วยสบู่และน้ำสะอาด
- ทำความสะอาดตำแหน่งที่จะฉีดด้วยแผ่นแอลกอฮอล์สำเร็จรูป และปล่อยให้ผิวแห้งก่อนที่จะฉีด

ห้ามสัมผัสตำแหน่งที่จะฉีดอีกจนกว่าจะฉีดเสร็จ

การฉีด

6. ดึงปลอกเข็มออก



- ดึงปลอกเข็มออกจากกระบอกฉีด โดยจับให้แน่นแล้วดึงออกตรง ๆ ในลักษณะดึงมือออกห่างจากปลายเข็ม (ดังภาพ) คุณอาจต้องออกแรงเพื่อดึงปลอกเข็มออก
- ไม่ต้องกังวลหากเห็นหยดของเหลวที่ปลายเข็ม ถือเป็นเรื่องปกติ
- หลังจากถอดปลอกเข็มออกให้นำไปฉีดทันที และภายในเวลาไม่เกิน 5 นาทีเสมอ

ห้ามให้เข็มไปสัมผัสกับพื้นผิวใด ๆ

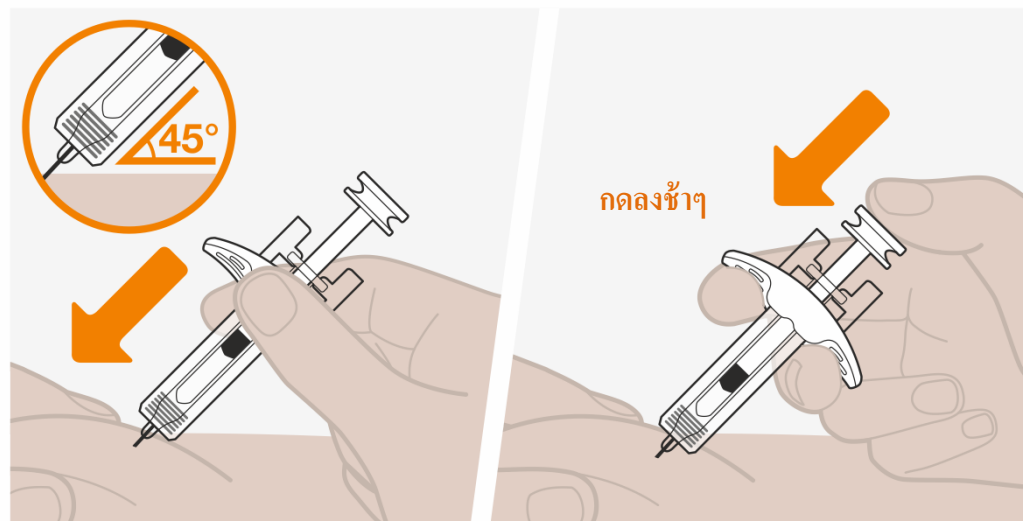
ห้ามแตะเข็ม

ห้ามแตะก้านกดในขั้นตอนนี้เพราะคุณอาจดันของเหลวออกมาโดยไม่ตั้งใจและจะทำให้ได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่กำหนด

ห้ามปล่อยอากาศออกจากกระบอกฉีด

ห้ามใส่ปลอกเข็มกลับเข้าไปในกระบอกฉีด เพราะอาจทำให้ได้รับบาดเจ็บจากเข็มแทง

7. เริ่มฉีดยา



- ใช้มือข้างที่ว่างหนีบผิวหนังบริเวณตำแหน่งที่จะฉีดยา หนีบผิวหนังไว้ตลอดเวลาที่ฉีดยา
- สอดเข็มเข้าไปในผิวหนังที่ถูกหนีบ โดยทำมุม 45° จนมีดหัวเข็ม ดังภาพ
- เลื่อนนิ้วหัวแม่มือของคุณไปที่ก้านกดและวางนิ้วบนที่ยึดนิ้วมือสีขาว ดังภาพ
- ดันก้านกดลงช้า ๆ เพื่อฉีดยาให้ครบตามขนาดที่กำหนด

8. ฉีดยาให้เสร็จสมบูรณ์



- ตรวจสอบให้แน่ใจว่าได้ดันก้านกดจนสุดแล้วจนตัวหยุดเลื่อนไปด้านล่างสุดของกระบอกฉีดยา และสารละลายถูกฉีดออกไปจนหมด
- ยกนิ้วหัวแม่มือขึ้นช้า ๆ ซึ่งจะทำการดึงก้านกดเลื่อนกลับขึ้นมาและเข็มหดกลับเข้าไปในกระบอกฉีดยา
- เมื่อฉีดยาเสร็จสมบูรณ์ ให้ปล่อยผิวหนังที่หนีบไว้
 - อาจมีเลือดหยดเล็ก ๆ ตรงตำแหน่งที่ฉีดยาถือเป็นเรื่องปกติ อาจใช้สำลีก้อนหรือผ้าก๊อชกดบนบริเวณที่มีเลือดออกสักครู่
- ห้ามสวมปลอกเข็มกลับเข้าไปในกระบอกฉีดยา

ห้ามถูบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา
การจัด
9. จัดกระบอกฉีดยาที่ใช้แล้ว
- จัดกระบอกฉีดยาและปลอกเข็มที่ใช้แล้วตามข้อกำหนดของท้องถิ่น หากจำเป็น กรุณาปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเพื่อขอคำแนะนำ - เก็บกระบอกฉีดยาและปลอกเข็มที่ใช้แล้วให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก

INSTRUCTIONS FOR USE

**ขนาด 40 มก./ 0.4 มล. บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีด (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย)
(มีโพลิซูแมบ)**

ฉีดยา 1 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์

ควรปฏิบัติตามคำแนะนำเกี่ยวกับวิธีใช้กระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีด การไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำอาจส่งผลต่อการทำงานที่เหมาะสมของกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีด คุณต้องได้รับการฝึกเพื่อใช้กระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีด กระบอกฉีดยาบรรจุ ขนาด 40 มก./ 0.4 มล. พร้อมฉีดใช้สำหรับฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) เท่านั้น

วิธีเก็บยา ขนาด 40 มก./ 0.4 มล.

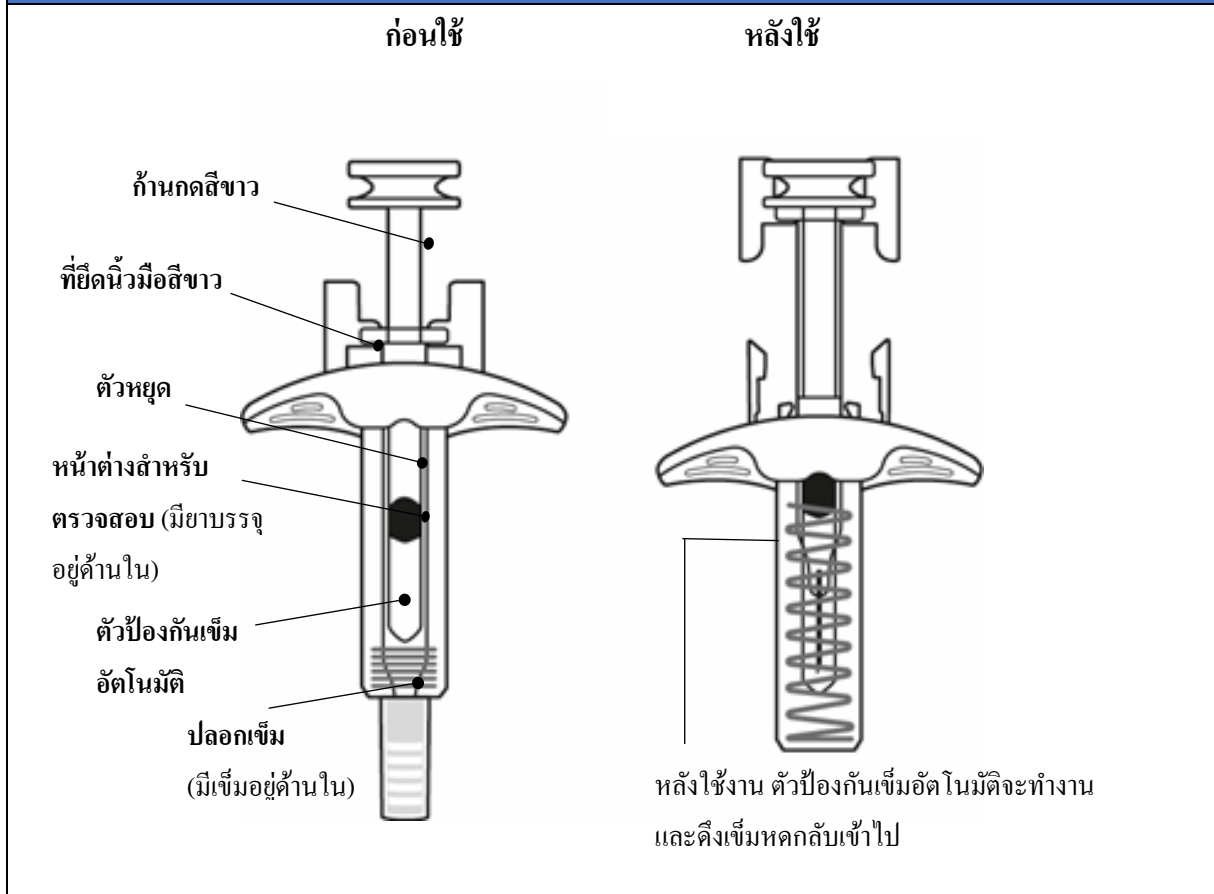
- เก็บไว้ในตู้เย็นก่อนใช้งาน
- ห้ามแช่แข็ง
- เก็บยาไว้ในกล่องเพื่อป้องกันแสง
- เก็บยาให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก
- หากจำเป็น อาจเก็บกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดไว้ที่อุณหภูมิห้องได้ไม่เกิน 30°C เป็นเวลาไม่เกิน 7 วัน เมื่อเก็บไว้ในกล่องบรรจุภัณฑ์เดิม
- อย่าเก็บยาที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C
- หากนำออกจากตู้เย็นและไม่ได้ใช้ภายใน 7 วัน ให้ทิ้งโดยวิธีที่ปลอดภัย

ก่อนใช้ยา ขนาด 40 มก./ 0.4 มล.

ควรใช้กระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดเพียงครั้งเดียว แล้วนำไปทิ้ง

- ห้ามใช้กระบอกฉีดยาบรรจุ ขนาด 40 มก./ 0.4 มล. พร้อมฉีด ร่วมกับบุคคลอื่น
- ห้ามเขย่ากระบอกฉีดยา
- ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากตกกระแทกบนพื้นแข็ง
- ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากชำรุดเสียหาย
- ห้ามถอดปลอกเข็มจนกว่าก่อนจะฉีดยา

รู้จักกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดของคุณ

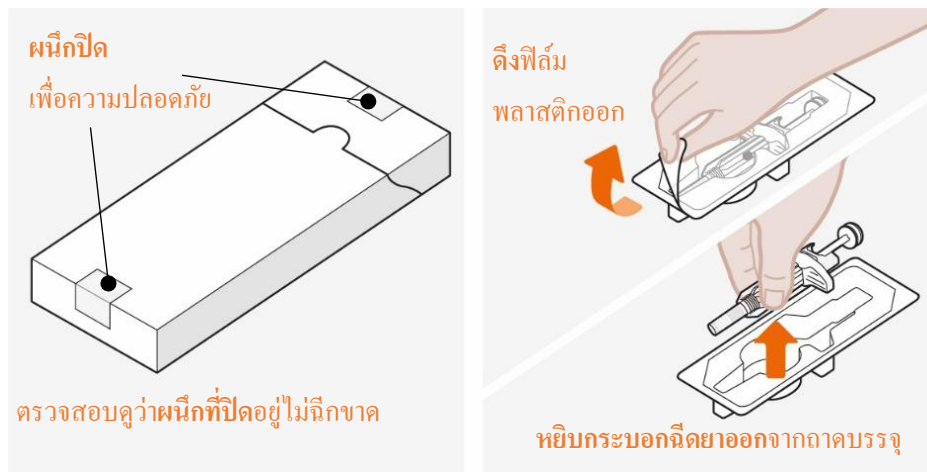


การเตรียม

1. เตรียมสิ่งที่ต้องการให้พร้อม

- หาบริเวณที่สะดวก สว่างและพื้นผิวสะอาด ตรวจสอบให้แน่ใจว่าคุณมีสิ่งเหล่านี้อยู่ใกล้มือ:
 - กระบอกฉีดยาบรรจุ นูคาล่า พร้อมฉีด
 - แผ่นแอลกอฮอล์สำเสร็จรูป (ไม่รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์)
 - แผ่นผ้าก๊อชหรือสำลีก้อน (ไม่รวมอยู่ในบรรจุภัณฑ์)

2. นำกระบอกฉีดยาบรรจุพร้อมฉีดออกจากบรรจุภัณฑ์

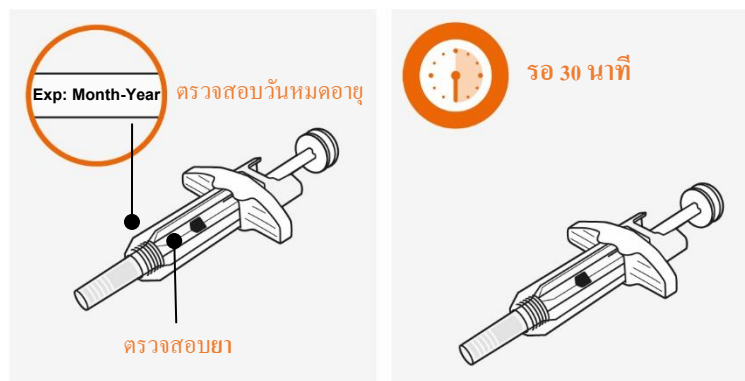


- นำกล่องบรรจุภัณฑ์ออกจากตู้เย็น ตรวจสอบว่าผนึกปิดเพื่อความปลอดภัยไม่ฉีกขาด
- นำถาดออกจากกล่อง
- ดึงฟิล์มพลาสติกออกจากถาด
- จับตรงกลางกระบอกฉีดยา และค่อย ๆ หยิบออกจากถาดอย่างระมัดระวัง
- วางกระบอกฉีดยาบนพื้นผิวที่สะอาดและเรียบ ที่อุณหภูมิห้อง ห่างจากแสงแดดและพื้นมือเด็ก

ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากผนึกที่ปิดอยู่บนกล่องฉีกขาด

ห้ามถอดปลอกเข็มในขั้นตอนนี้

3. ตรวจสอบและรอ 30 นาที ก่อนการใช้งาน



- ตรวจสอบวันหมดอายุในฉลากบนกระบอกฉีดยา
- สังเกตที่หน้าต่างเพื่อตรวจสอบว่าของเหลวด้านในใส (ไม่ขุ่นหรือไม่มีตะกอน) และไม่มีสีหรือมีสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาลอ่อน
- อาจเห็นฟองอากาศบ้างถือเป็นเรื่องปกติ
- รอ 30 นาที (และไม่เกิน 8 ชั่วโมง) ก่อนใช้งาน

ห้ามใช้ยาหากเลยวันหมดอายุ

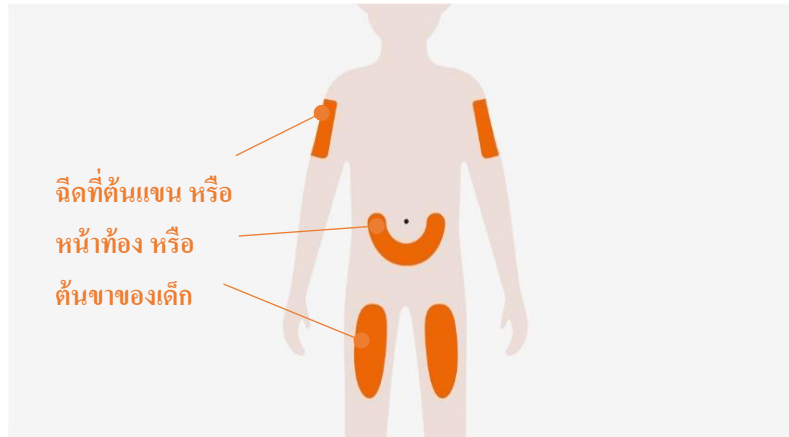
ห้ามอุ่นกระบอกฉีดยาในไมโครเวฟ น้ำร้อน หรือนำไปตากแดดโดยตรง

ห้ามฉีดยาถ้าสารละลายขุ่น หรือเปลี่ยนสี หรือมีตะกอน

ห้ามใช้กระบอกฉีดยาหากปล่อยทิ้งไว้นอกกล่องบรรจุภัณฑ์เกินกว่า 8 ชั่วโมง

ห้ามถอดปลอกเข็มระหว่างขั้นตอนนี้

4. เลือกตำแหน่งที่จะฉีดยา

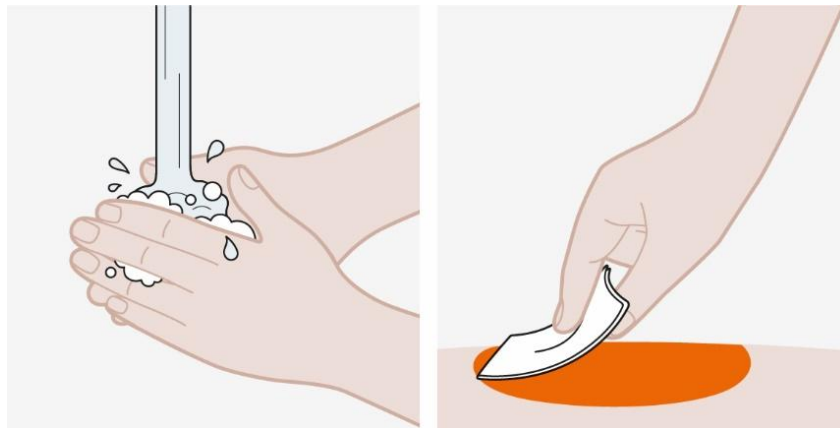


- คุณอาจฉีด **NUCALA** ที่ต้นแขน หรือหน้าท้อง หรือต้นขา ของเด็กที่คุณดูแล

ห้ามฉีดยาในบริเวณผิวหนังที่มีรอยฟกช้ำ บอบบาง แดง หรือแข็ง

ห้ามฉีดยาในบริเวณ 5 ซม. รอบสะดือ

5. ทำความสะอาดตำแหน่งที่ฉีดยา



- ล้างมือให้สะอาดด้วยสบู่และน้ำสะอาด
- ทำความสะอาดตำแหน่งที่จะฉีดยาด้วยแผ่นแอลกอฮอล์สำเร็จรูป และปล่อยให้ผิวแห้งก่อนที่จะฉีดยา

ห้ามสัมผัสตำแหน่งที่จะฉีดยาอีกจนกว่าจะฉีดยาเสร็จ

การฉีดยา

6. ดึงปลอกเข็มออก

		
	• ดึงปลอกเข็มออกจากกระบอกฉีดยา โดยจับให้แน่นแล้วดึงออกตรง ๆ ในลักษณะดึงมือออกห่างจากปลายเข็ม (ดังภาพ) คุณอาจต้องออกแรงเพื่อดึงปลอกเข็มออก • ไม่ต้องกังวลหากเห็นหยดของเหลวที่ปลายเข็ม ถือเป็นเรื่องปกติ • หลังจากถอดปลอกเข็มออกให้นำไปปิดทันที และภายในเวลาไม่เกิน 5 นาทีเสมอ ห้ามให้เข็มไปสัมผัสกับพื้นผิวใด ๆ ห้ามแตะเข็ม ห้ามแตะก้านกดในขั้นตอนนี้เพราะคุณอาจดันของเหลวออกมาโดยไม่ตั้งใจและจะทำให้ได้รับยาไม่ครบตามขนาดที่กำหนด ห้ามไล่ฟองอากาศออกจากกระบอกฉีดยา ห้ามใส่ปลอกเข็มกลับเข้าไปในกระบอกฉีดยา เพราะอาจทำให้ได้รับบาดเจ็บจากเข็มแทง	
7. เริ่มฉีดยา		
		
	• ใช้มือข้างที่ว่างหนีบผิวหนังบริเวณตำแหน่งที่จะฉีดยา หนีบผิวหนังไว้ตลอดเวลาที่ฉีดยา • สอดเข็มเข้าไปในผิวหนังที่ถูกหนีบโดยทำมุม 45° จนมีดหัวเข็ม ดังภาพ • เลื่อนนิ้วหัวแม่มือของคุณไปที่ก้านกดและวางนิ้วบนที่ยึดนิ้วมือสีขาว ดังภาพ • ดันก้านกดลงช้า ๆ เพื่อฉีดยาให้ครบตามขนาดที่กำหนด	
8. ฉีดยาให้เสร็จสมบูรณ์		



- ตรวจสอบให้แน่ใจว่าได้ดันทันก้นกลีจนสุดแล้วจนตัวหยุดเลื่อนไปด้านล่างสุดของกระบอกฉีดยา และสารละลายถูกฉีดออกไปจนหมด
- ยกนิ้วหัวแม่มือขึ้นช้า ๆ ซึ่งจะทำการก้นกลีเลื่อนกลับขึ้นมาและเข็มกดกลับเข้าไปในกระบอกฉีดยา
- เมื่อนัดยาเสร็จสมบูรณ์ ให้ปล่อยผิวหนังที่หนีบไว้
- อาจมีเลือดหยดเล็ก ๆ ตรงตำแหน่งที่ฉีดยาถือเป็นเรื่องปกติ อาจใช้สำลีก้อนหรือผ้าก๊อชกดบนบริเวณที่มีเลือดออกสักครู่
- ห้ามสวมปลอกเข็มกลับเข้าไปในกระบอกฉีดยา
- ห้ามถูบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา

การกำจัด

9. กำจัดกระบอกฉีดยาที่ใช้แล้ว

- กำจัดกระบอกฉีดยาและปลอกเข็มที่ใช้แล้วตามข้อกำหนดของท้องถิ่น หากจำเป็น กรุณาปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกรเพื่อขอคำแนะนำ
- เก็บกระบอกฉีดยาและปลอกเข็มที่ใช้แล้วให้พ้นจากมือและสายตาของเด็ก