



นูกาล่า

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

นูกาล่า 100 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในปากกาสำหรับฉีด

นูกาล่า 100 มิลลิกรัม สารละลายปราศจากเชื้อสำหรับฉีด บรรจุในกระบอกฉีดยาแบบใช้ครั้งเดียว

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ปากกาสำหรับฉีด (เข็มฉีดยาอัตโนมัติ) หรือกระบอกฉีดยา (กระบอกฉีดยาซึ่งมีระบบความปลอดภัย) ที่บรรจุสารละลายยาพร้อมฉีด ประกอบด้วย mepolizumab 100 มก. ใน 1 มล. (100 มก./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 มีข้อบ่งใช้เพื่อเป็นการรักษาเสริมสำหรับ severe eosinophilic asthma ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)

นูกาล่า มีข้อบ่งใช้เพื่อใช้ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูกเพื่อรักษา CRSwNP ชนิดรุนแรงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่การรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือการผ่าตัดควบคุมโรคได้ไม่เพียงพอ

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

CRSwNP

ผู้ใหญ่

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

เด็ก

ไม่มีข้อมูลการใช้ยา นูกาล่า ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี สำหรับโรค CRSwNP

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 นูกาล่า 200 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) ทุก 4 สัปดาห์

เด็กที่มีน้ำหนัก < 40 กก.

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

HES

บริเวณที่ฉีดยาควรอยู่ห่างกันอย่างน้อย 5 ซม. (โปรดดู คำแนะนำในการใช้ยา)

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

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

เด็ก

ยังไม่มีข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา *นูคาล่า* 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

การกำเริบเฉียบพลันของโรคหืด

ไม่ควรใช้ *นูคาล่า* สำหรับรักษาการกำเริบ (exacerbations) เฉียบพลันของโรคหืด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หรือการกำเริบที่เกี่ยวข้องกับโรคหืดอาจเกิดขึ้นระหว่างรักษาด้วย *นูคาล่า* ผู้ป่วยควร

ได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์หากไม่สามารถควบคุมโรคหืด หรือมีอาการแย่ลงหลังจากเริ่มการรักษาด้วย *นูคาล่า*

ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ไม่แนะนำให้หยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อย่างฉับพลันภายหลังเริ่มต้นการรักษาด้วย *นูคาล่า* หากจำเป็นควรค่อย ๆ ลดขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง และดำเนินการภายใต้การดูแลของแพทย์

การแพ้ยาและปฏิกิริยาจากการฉีดยา

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

การติดเชื้อพยาธิ

Eosinophils อาจเกี่ยวข้องกับการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อพยาธิบางชนิด ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิอยู่ก่อน ได้ถูกคัดออกจากการเข้าร่วมโปรแกรมการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิอยู่ก่อนควรได้รับการรักษาการติดเชื้อดังกล่าวก่อนได้รับยา *นูกาล่า* หากผู้ป่วยติดเชื้อระหว่างได้รับยา *นูกาล่า* และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านพยาธิ ควรพิจารณาหยุดยา *นูกาล่า* ชั่วคราว

ตัวยาไม่สำคัญ

ยานี้มีปริมาณโซเดียมไม่น้อยกว่า 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 และยังไม่มีความชัดเจนของการมี 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* ต่อความสามารถในการขับขี้เวดยานหรือการทำงานกับเครื่องจักร 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 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 ปฏิกิริยาเฉพาะบริเวณที่ฉีด*	พบบ่อย พบบ่อย

* อาการที่พบบ่อยที่สุดซึ่งเกี่ยวข้องกับการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ได้แก่: ปวด แดง บวม คัน และรู้สึกแสบร้อน

CRSwNP

จากการศึกษาแบบสุ่ม ปิณฑลสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 52 สัปดาห์ ในผู้ป่วย CRSwNP (น้ำหนัก 100 มก. จำนวน 206 ราย, ยาหลอก จำนวน 201 ราย) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่รายงานในการศึกษาโรคหืดชนิดรุนแรง

EGPA

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

HES

จากการศึกษาแบบสุ่ม ปิณฑลสองทาง และควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 32 สัปดาห์ ในผู้ป่วย HES (น้ำหนัก 300 มก. จำนวน 54 ราย, ยาหลอก จำนวน 54 ราย) ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่ได้รับรายงานในการศึกษาโรคหืดชนิดรุนแรง ข้อมูลความปลอดภัยของ *นูคาล่า* ในผู้ป่วย HES (จำนวน 102 ราย) จากการศึกษารายงานต่ออีก 20 สัปดาห์ แบบเปิดฉลาก พบว่ามีความคล้ายคลึงกับข้อมูลจากการศึกษาหลักที่ควบคุมด้วยยาหลอก

ข้อมูลภายหลังยาออกจำหน่ายในตลาด

กลุ่มระบบอวัยวะ	อาการไม่พึงประสงค์	ความถี่
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ปฏิกิริยาภูมิแพ้ รวมถึง anaphylaxis	พบน้อย

คำอธิบายของอาการไม่พึงประสงค์ที่สนใจ

ปฏิกิริยาทั่วร่างกาย รวมถึงปฏิกิริยาภูมิแพ้ในผู้ป่วย EGPA

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอกเป็นเวลา 52 สัปดาห์ เปรอ์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีอาการของปฏิกิริยาทั่วร่างกาย (ทั้งอาการแพ้และไม่แพ้) คือ 6% ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. และ 1% ในกลุ่มยาหลอก มี รายงาน

ปฏิกิริยาการแพ้ / ภูมิแพ้ทั่วร่างกายจาก 4% ของผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. และ 1% ของผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก มีรายงานปฏิกิริยาการทั่วร่างกายแบบไม่เกี่ยวกับภูมิแพ้ (angioedema) จากผู้ป่วย 1 ราย (1%) ในกลุ่มที่ได้รับ mepolizumab 300 มก. โดยไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มยาหลอก

ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา

Severe Eosinophilic Asthma

ในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก อุบัติการณ์ของปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา mepolizumab 100 มก. ได้ผิวหนังและยาหลอกเท่ากับ 8% และ 3% ตามลำดับ เหตุการณ์เหล่านี้ทั้งหมดไม่ร้ายแรง มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง และส่วนใหญ่หายได้ภายในไม่กี่วัน ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยาส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงเริ่มต้นของการรักษาและภายใน 3 ครั้งแรกของการฉีดยา โดยมีรายงานน้อยลงในการฉีดยาครั้งต่อไป 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 *นาคาล่า* เกินขนาด

ในการศึกษาทางคลินิก มีข้อมูลการให้ยาขนาดสูงถึง 1,500 มก. ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วย eosinophilic disease โดยไม่พบหลักฐานความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับยา

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีการรักษาโดยเฉพาะสำหรับการใช้ยา *นาคาล่า* เกินขนาด กรณีใช้ยาเกินขนาด ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น

การให้การดูแลเพิ่มเติมควรเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของ National poisons centre (ถ้ามี)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

รหัส ATC

กลุ่มทางเภสัชวิทยาตามการรักษา: ยารักษาโรคทางเดินหายใจอุดกั้น, ยาอื่น ๆ ที่ใช้ทั่วร่างกาย สำหรับรักษาโรคระบบทางเดินหายใจอุดกั้น

R03DX09

กลไกการออกฤทธิ์

นูกาล่า เป็น humanized monoclonal antibody (IgG1, kappa) ออกฤทธิ์ที่ interleukin-5 (IL-5) ของมนุษย์ โดยมี ความสามารถในการจับและความจำเพาะเจาะจงสูง IL-5 เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญ ซึ่งรับผิดชอบการเจริญเติบโต และการเปลี่ยนแปลง, การดึงดูดเซลล์, การกระตุ้นและการรอดชีวิตของ eosinophils นูกาล่า ยับยั้งการออกฤทธิ์ ทางชีวภาพของ IL-5 ด้วย nanomolar potency โดยขัดขวางการจับกันของ IL-5 เข้ากับสายอัลฟาของ IL-5 receptor complex ที่อยู่บนผิวเซลล์ของ eosinophil จึงยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-5 และลดการผลิตและการอยู่ รอดของ eosinophils

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในการทดลองทางคลินิกพบว่ามีการลดลงของ eosinophils ในเลือดหลังจากได้รับยา นูกาล่า โดยปริมาณการ ลดลงในกลุ่มผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้พบภายใน 4 สัปดาห์หลังจากได้รับยา และยังคงระดับตลอดระยะเวลาการรักษา ซึ่งแสดงรายละเอียดดังนี้

ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (ผู้ใหญ่/วัยรุ่น) หลังจากได้รับยาขนาด 100 มก. ฉีด เข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 32 และ 52 สัปดาห์ ตามลำดับ ระดับ eosinophil ในเลือดลดลงโดยมีค่าเฉลี่ย ทางเรขาคณิตที่ 40 เซลล์/มค. ซึ่งสอดคล้องกับการลดลงของค่าเฉลี่ยเรขาคณิตที่ 84% และ 79% ตามลำดับเมื่อ เทียบกับยาหลอก ปริมาณ eosinophils ในเลือดที่ลดลงนี้ยังคงระดับในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (n = 998) ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลามัธยฐานที่ 2.8 ปี (4 สัปดาห์ถึง 4.5 ปี) ในการศึกษาส่วน ขยายแบบเปิดฉลาก

ในเด็กอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง หลังจากได้รับยาขนาด 40 มก. (กรณี ที่น้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. (กรณีที่น้ำหนักตัว ≥ 40 กก.) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ ระดับ eosinophil ในเลือดลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 48 และ 44 เซลล์/มค. ตามลำดับ เมื่อเทียบ กับค่าเริ่มต้น baseline พบว่าลดลง 85% และ 87% ตามลำดับ

ในผู้ป่วย CRSwNP หลังจากได้รับยาขนาด 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่า ระดับ eosinophil ในเลือดลดลง โดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 60 เซลล์/มค. ซึ่งสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต ที่ลดลง 83% เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยระดับ eosinophil ที่ลดลงนี้ พบภายใน 4 สัปดาห์หลังจากได้รับยา และ ยังคงระดับตลอดระยะเวลาการรักษา

ในผู้ป่วย EGPA หลังจากได้รับยาขนาด 300 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ ระดับ eosinophil ในเลือดลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 38 เซลล์/มค. ซึ่งคิดเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตลดลง 83% เมื่อเทียบกับยาหลอก

ในผู้ป่วย HES หลังจากได้รับยาขนาด 300 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 32 สัปดาห์ ระดับ eosinophil ในเลือดลดลง โดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตที่ 70 เซลล์/มค. ซึ่งคิดเป็นค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตลดลง 92% เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยระดับ eosinophil ที่ลดลงนี้ คงระดับต่อไปอีก 20 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา นูกาล่า อย่างต่อเนื่องในการศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลาก

ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยอาจสร้าง antibody ต่อต้านฤทธิ์ของ mepolizumab หลังจากได้รับยา ซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่อาจเกิดขึ้นจากโปรตีนและเปปไทด์ที่นำมาใช้เพื่อการรักษา

ในอาสาสมัครที่ได้รับ mepolizumab อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ สามารถตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies ในผู้ป่วย 15/260 (6%) (ขนาดยา 100 มก., โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง), 6/196 (3%) (ขนาดยา 100 มก., CRSwNP), 1/68 (1%) (ขนาดยา 300 มก., EGPA) และ 1/53 (2%) (ขนาดยา 300 มก., HES) ข้อมูลความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของ mepolizumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (จำนวน 998 ราย) ที่ได้รับยาเป็นระยะเวลามัธยฐานที่ 2.8 ปี (4 สัปดาห์ ถึง 4.5 ปี) หรือในผู้ป่วย HES (จำนวน 102 ราย) ที่ได้รับยา 20 สัปดาห์ ในการศึกษาส่วนขยายแบบเปิดฉลาก เหมือนกับที่พบในการศึกษาที่ควบคุมด้วยยาหลอก

ในเด็กอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง หลังจากได้รับยาขนาด 40 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (กรณี น้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (กรณี น้ำหนักตัว ≥ 40 กก.) สามารถตรวจพบ anti-mepolizumab antibodies ในผู้ป่วย 2/35 (6%) ในระยะเริ่มต้นของการศึกษา สำหรับในระหว่างการศึกษาระยะยาวไม่พบว่าเด็กคนใดมี antibody ต่อ mepolizumab ที่สามารถตรวจพบได้ มีการตรวจพบ neutralising antibodies ในผู้ใหญ่ 1 ราย (โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง) จากทุกข้อบ่งชี้ของยา Anti-mepolizumab antibodies ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อ PK หรือ PD ในการรักษาด้วยยา mepolizumab ในผู้ป่วยส่วนใหญ่และไม่มีหลักฐานความสัมพันธ์ระหว่าง antibody titre กับการเปลี่ยนแปลงระดับของ eosinophil

การศึกษาทางคลินิก

โรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง

ประสิทธิผลของ *นูกาล่า* ในการรักษากลุ่มเป้าหมายที่เป็น severe eosinophilic asthma ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปกปิดสองทาง โดยมีกลุ่มศึกษาควบคุม 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 โดยมีกลุ่มศึกษาควบคุม แบบหลายศูนย์วิจัย มีระยะเวลาในการศึกษา 52 สัปดาห์ ดำเนินการในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ใน

เลือดสูงจำนวน 616 ราย mepolizumab สามารถลดการกำเริบของโรคหืดชนิดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (ซึ่งมีนิยามคือ โรคหืดที่แย่งจนมีความจำเป็นต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือต้องเข้ารับการรักษาคิวในโรงพยาบาล และ/หรือเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน) เมื่อให้ขนาด 75 มก., 250 มก. หรือ 750 มก. ทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับยาหลอก (ดูตารางที่ 1)

ตารางที่ 1: 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 โดยมีกลุ่มศึกษาควบคุม เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของ *นูกาล่า* ซึ่งใช้เป็นการรักษาเสริมในผู้ป่วย 576 รายที่เป็น severe eosinophilic asthma โดยประเมินความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งกำหนดว่า: อาการหืดแย่ง ต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน/ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย และ/หรือ ต้องพักรักษาในโรงพยาบาล และ/หรือ ต้องเข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน

ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป มีประวัติโรคหืดกำเริบตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมาและไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยารักษาโรคหืดที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาควบคุมอาการอย่างน้อยอีกหนึ่งตัว เช่น beta₂-adrenergic agonists ชนิดออกฤทธิ์ยาว (LABA) หรือ leukotriene modifiers) ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานและยังคงได้รับยารักษาโรคหืดที่ใช้อยู่มาก่อนในระหว่างการศึกษาคำจำกัดความของ severe eosinophilic asthma คือ ต้องมีระดับ eosinophils ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 150 เซลล์/มคก. ภายใน 6 สัปดาห์หลังถูกสุ่ม (ให้ยาครั้งแรก) หรือระดับ eosinophils ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 300 เซลล์/มคก. ภายใน 12 เดือนก่อนหน้าการสุ่ม

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

ผลลัพธ์หลัก ความถี่ของการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p <0.001) ตารางที่ 2 แสดงผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รองของ MEA115588

ตารางที่ 2: ผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง ณ สัปดาห์ที่ 32 ใน Intent to Treat population (MEA115588)

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

ตารางที่ 3: การวิเคราะห์รวมของอัตราการกำเริบของโรคหืดที่มีนัยสำคัญทางคลินิก ตามค่า eosinophil เริ่มต้นในกระแสเลือด 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		

	Mepolizumab 75 มก. IV /100 มก. SC จำนวน 538 ราย	ยาหลอก จำนวน 346 ราย
Rate ratio (95% CI)	0.27 (0.19,0.37)	---

การลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (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) トラบเท่าที่ยังสามารถควบคุมโรคหืดได้ ในระหว่างการศึกษาผู้ป่วยยังคงได้รับยาการรักษาโรคหืดพื้นฐานที่ได้รับอยู่เดิม (ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS) ขนาดสูง ร่วมกับยาควบคุมอาการอย่างน้อยอีกหนึ่งตัว เช่น beta₂-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 4)

ตารางที่ 4: 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)	
p-value	0.008	

	นูกาล่า (100 มก. SC) จำนวน 69 ราย	ยาหลอก จำนวน 66 ราย
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 สักส่วนของอาสาสมัครที่มีคะแนน SGRQ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (หมายถึงลดลงอย่างน้อย 4 หน่วยจาก baseline) ในกลุ่มที่ได้รับ นูกาล่า (58%, 40/69) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (41%, 27/66)

รายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิผลระยะยาวของ นูกาล่า ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูง (จำนวน 998 ราย) ที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลามัธยฐานที่ 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 ปิคนลาทสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดย
ประเมินผู้ป่วย 407 ราย อายุ ≥ 18 ปี ที่เป็น CRSwNP

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะต้องมีคะแนน nasal obstruction VAS (Visual Analogue Scale) มากกว่า 5 คะแนน
จากคะแนนเต็ม 10 คะแนน, มีคะแนน 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 ปีก่อน
หน้าเข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยได้รับ *นูควาล่า* ขนาด 100 มก. หรือยาหลอก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ เพิ่มขึ้นจากยาพื้นฐานคือ คอร์ติ
โคสเตียรอยด์ชนิดพ่นจมูก

ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยในการศึกษา 205687 แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: 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)
เคยใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (OCS) สำหรับรักษาโรคจมูก (≥ 1 คอร์ส) 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 ^e , 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 = พบริดสีดวงจมูกขนาดใหญ่ซึ่งทำให้เกือบจะอุดกั้นทางเดินหายใจโดยสมบูรณ์ (complete congestion) หรืออุดกั้นบริเวณ 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/ใบหน้า, การนอน, ความเหนื่อยล้า, ผลกระทบทางด้านอารมณ์). คะแนนที่มากขึ้นแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับด้านสุขภาพที่แย่ลง

ผลลัพธ์หลักร่วม ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมของ endoscopic NP จากค่าเริ่มต้นถึงสัปดาห์ที่ 52 และการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของคะแนน Nasal obstruction VAS ระหว่างสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา *นูกาล่า* มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (คะแนนการลดลง) ในคะแนนรวมของ endoscopic NP ที่สัปดาห์ที่ 52 และในคะแนน Nasal obstruction VAS ระหว่างสัปดาห์ที่ 49 ถึง 52 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ดูตารางที่ 6)

ตารางที่ 6: การวิเคราะห์ของผลลัพธ์หลักร่วม (Intent To Treat population)

	ยาหลอก (จำนวน 201 ราย)	<i>นูกาล่า</i> 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)

	ยาหลอก (จำนวน 201 ราย)	นูกาล่า 100 มก. SC (จำนวน 206 ราย)
\geq 1-point improvement, n (%)	57 (28)	104 (50)
\geq 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)
\geq 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 ผลลัพธ์รองที่สำคัญคือระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรกจนถึงสัปดาห์ที่ 52 (ดูรูปที่ 1) ข้อมูลของผลลัพธ์รองแสดงในตารางที่ 7

ระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรก

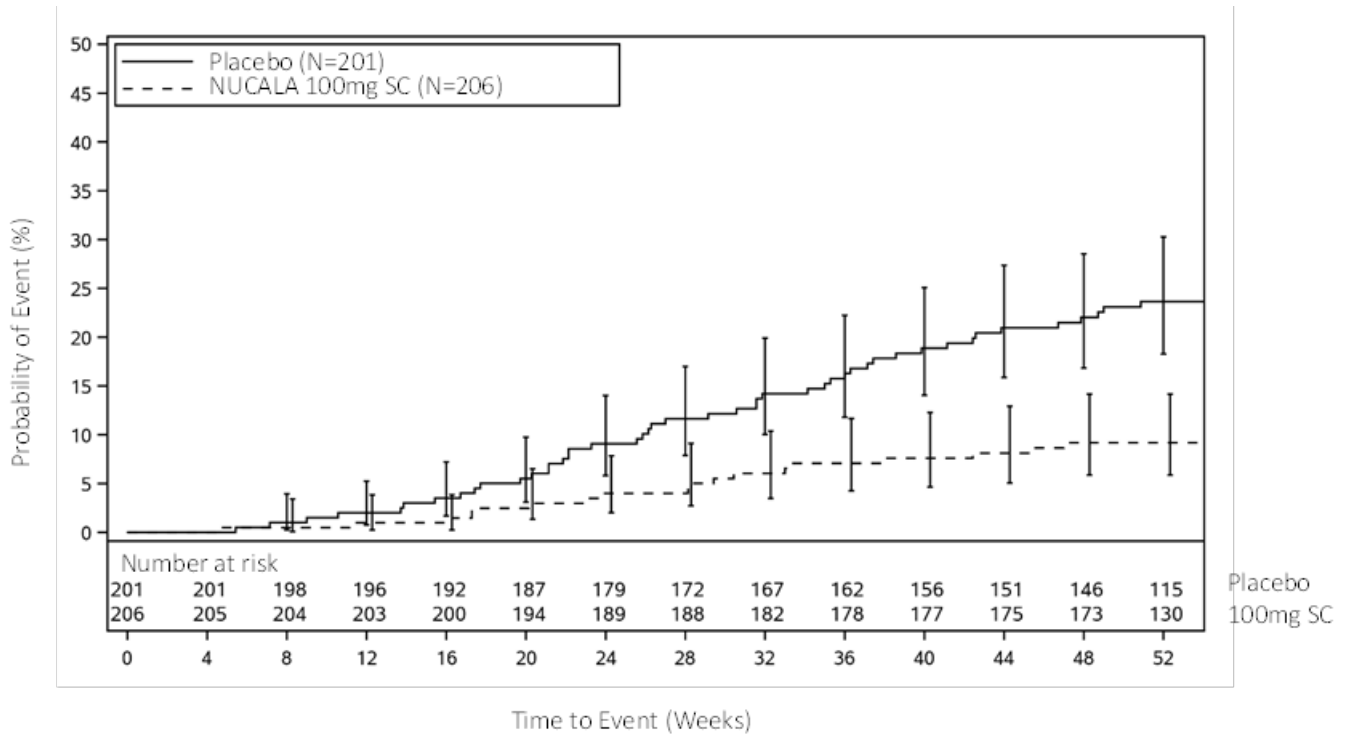
ตลอด 52 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา นูกาล่า มีความน่าจะเป็นที่จะต้องผ่าตัดริดสีดวงจมูกน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (การผ่าตัด หมายความว่ารวมถึงหัตถการที่ต้องใช้เครื่องมือใด ๆ ที่ทำให้เกิดการผ่าตัดหรือการนำเนื้อเยื่อออก [polypectomy] จากโพรงจมูก)

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

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา นูกาล่า มีระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดริดสีดวงจมูกครั้งแรกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ความเสี่ยงของการผ่าตัดต่อระยะเวลาการรักษาลดลง 57% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา

มูลค่า 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 ของระยะเวลาจนถึงการผ่าตัดรีดสีดวงจมูกครั้งแรก



ตารางที่ 7: 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)	นุคาล่า (จำนวน 206 ราย)
≥ 28 -point improvement (%) ^g		54
ผู้ป่วยต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมองจนถึงสัปดาห์ที่ 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

^e วิเคราะห์โดยใช้ logistic regression model ที่มีตัวแปรร่วมคือ กลุ่มการรักษา, ภูมิภาคทางภูมิศาสตร์, จำนวนคอร์สของคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกายเพื่อรักษาโรคหลอดเลือดสมองใน 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, เมื่อกในลำคอ 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).

Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA)

MEA115921 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิดฉลากสองทาง 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 *นูคาล่า* 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 *นูคาล่า* 300 มก. สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ ยังพบว่าอาสาสมัครที่ปลอดอาการในกลุ่มที่ได้รับ *นูคาล่า* 300 มก. มีสัดส่วนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ทั้งสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 (ตารางที่ 8)

สำหรับผลลัพธ์หลักร่วมทั้งสอง เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าหลังจากการรักษาด้วย *นูคาล่า* 300 มก. มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยไม่ขึ้นกับว่าจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยหรือไม่

โดยใช้นิยามการปลอดอาการตามที่กำหนดในผลลัพธ์รอง BVAS=0 ร่วมกับ prednisolone/prednisone \leq 7.5 มก./วัน ผู้ป่วยที่ได้รับ นูคาล่า 300 มก. ยังมีระยะเวลาปลอดอาการสะสมสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และมีผู้ป่วยที่ปลอดอาการในสัดส่วนสูงกว่าทั้งในสัปดาห์ที่ 36 และสัปดาห์ที่ 48 ($p < 0.001$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 8: การวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักรวม (ITT Population)

	จำนวน (%) ของผู้ป่วย	
	ยาหลอก จำนวน 68 ราย	นูคาล่า 300 มก. จำนวน 68 ราย
ระยะเวลาปลอดอาการสะสมในช่วง 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)
\geq 36 สัปดาห์	2 (3)	9 (13)
Odds ratio (mepolizumab/ยาหลอก)		5.91
95% CI	---	2.68, 13.03
p-value	---	<0.001
ผู้ป่วยที่ปลอดอาการในสัปดาห์ที่ 36 และ 48		
Odds ratio (mepolizumab/ยาหลอก)		16.74
95% CI	---	3.61, 77.56
p-value	---	<0.001

Odds ratio >1 แสดงว่าผลของ นูคาล่า เหนือกว่า

การปลอดอาการ: BVAS = 0 ร่วมกับ OCS ขนาด \leq 4 มก./วัน

การกลับมากำเริบซ้ำ

เมื่อเทียบกับยาหลอก ระยะเวลาจนกระทั่งกำเริบครั้งแรก (นิยามว่าอาการเลวลงซึ่งเกี่ยวข้องกับหลอดเลือดอักเสบ, หืด, หรืออาการทางไซนัสจมูก ซึ่งจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกัน หรือพักรักษาในโรงพยาบาล) ในผู้ที่ได้รับ นูคาล่า 300 มก. ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ ผู้ที่ได้รับ นูคาล่า นั้นมีอัตราการกลับมากำเริบซ้ำต่อปีลดลง 50% เมื่อเทียบกับยาหลอก: 1.14 เทียบกับ 2.27 ตามลำดับ

การลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน

เมื่อเทียบกับยาหลอก อาสาสมัครที่ได้รับ *นูกาล่า* 300 มก. ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในขนาดเฉลี่ยต่อวันต่ำกว่าในช่วงสัปดาห์ที่ 48 ถึง 52 ($p < 0.001$) อาสาสมัคร 12 ราย (18%) ในกลุ่มที่ได้รับ *นูกาล่า* ขนาด 300 มก. สามารถลดขนาด OCS ลงจนไม่ต้องใช้ยา เทียบกับ 2 คน (3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Hypereosinophilic Syndrome (HES)

การศึกษา 200622 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิคนลาสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ระยะเวลา 32 สัปดาห์ โดยประเมินผู้ป่วย 108 ราย อายุ ≥ 12 ปี ที่เป็น HES ผู้ป่วยได้รับ *นูกาล่า* ขนาด 300 มก. หรือยาหลอก นิดเข้าได้ ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ โดยยังคงใช้ยารักษาโรค HES เดิมต่อไป ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ป่วยวัยรุ่น 4 รายที่เข้าร่วมการศึกษา วัยรุ่น 1 รายได้รับยา *นูกาล่า* ขนาด 300 มก. ขณะที่วัยรุ่นอีก 3 ราย ได้รับยาหลอกเป็นเวลา 32 สัปดาห์ การรักษาตามมาตรฐานของโรค HES อาจรวมถึงคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานและยากดภูมิคุ้มกัน หรือการรักษาด้วยยา cytotoxic ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องเคยเป็น HES flare อย่างน้อย 2 ครั้งและมีค่า eosinophil ในกระแสเลือด ≥ 1000 เซลล์/มคล. ณ ช่วงการคัดกรอง

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา 200622 คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น HES flare ระหว่างช่วงเวลา 32 สัปดาห์ของการรักษา โดย HES flare ถูกระบุจากอาการและอาการแสดงทางคลินิกและที่แย่งของโรค HES หรือค่า eosinophil เพิ่มขึ้น (ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป) ทำให้ต้องเพิ่มขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน หรือต้องได้รับยา cytotoxic (หรือเพิ่มขนาดยา cytotoxic) หรือยากดภูมิคุ้มกันเพื่อรักษา HES

การวิเคราะห์ปฐมภูมิทำการเปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็น HES flare หรือถอนตัวออกจากการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยา *นูกาล่า* หรือยาหลอก ตลอดระยะเวลาการรักษา 32 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา *นูกาล่า* 300 มก. เกิด HES flare หรือถอนตัวออกจากการศึกษาน้อยกว่ายาหลอก 50% (28% เทียบกับ 56% ตามลำดับ) (OR 0.28, 95% CI: 0.12, 0.64) (ดูตารางที่ 9)

ผลลัพธ์รองของการศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาการเกิด HES flare ครั้งแรก, อัตราของผู้ป่วยที่เกิด HES flare ระหว่างช่วงสัปดาห์ที่ 20 ถึง 32, อัตราการเกิด HES flare และการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของความรุนแรงของอาการเหนื่อยล้า พบว่าผลลัพธ์รองดังกล่าวทั้งหมดมีนัยสำคัญทางสถิติ และสนับสนุนผลลัพธ์หลักของการศึกษา (ดูรูปที่ 2 และตารางที่ 10)

Table 9: ผลของผลลัพธ์หลัก/วิเคราะห์ใน Intent to Treat population (Study 200622)

	นูกาล่า จำนวน 54 ราย	ยาหลอก จำนวน 54 ราย
สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น HES flare		
ผู้ป่วยที่เป็น HES flare ≥ 1 ครั้ง หรือผู้ป่วยที่ถอนตัวออกจากการศึกษา (%)	15 (28)	30 (56)
ผู้ป่วยที่เป็น HES flare ≥ 1 ครั้ง (%)	14 (26)	28 (52)

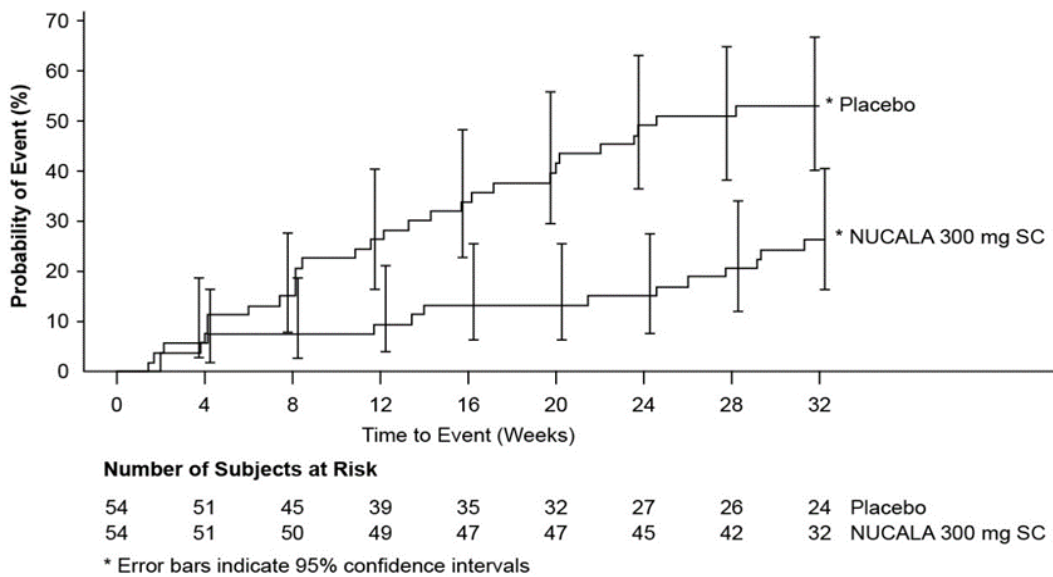
	นูกาล่า จำนวน 54 ราย	ยาหลอก จำนวน 54 ราย
ผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษาโดยที่ไม่มี HES flare (%)	1 (2)	2 (4)
Odds ratio (95% CI)	0.28 (0.12, 0.64)	
CMH p-value	0.002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

ระยะเวลาการเกิด HES flare ครั้งแรก

ผู้ป่วยที่ได้รับยา นูกาล่า ขนาด 300 มก. มีระยะเวลาในการเกิด HES flare ครั้งแรกนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 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 10: ผลของผลลัพธ์รองอื่นๆ 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 หรือผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการศึกษา (%)	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 ยังคงเห็นต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ยังใช้นูกาล่า 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

ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในผู้ที่เป็โรคหืดชนิดปานกลาง/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 ชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของ mepolizumab อยู่ที่ 64%, 71% และ 75% ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด ชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ของ 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 ซึ่งกระจายอยู่ทั่วร่างกายและไม่จำกัดอยู่เฉพาะที่เนื้อเยื่อตับ

การกำจัดยา

ภายหลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยโรคหืด ค่าการขจัดยาออกจากร่างกาย (systemic clearance, CL) เฉลี่ยอยู่ในช่วง 1.9 ถึง 3.3 มล./วัน/กก. โดยมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 20 วัน ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 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 ภายหลังการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในอาสาสมัครอายุ 6-11 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงที่มีระดับ Eosinophil ในเลือดสูงมีความสอดคล้องกันอย่างมากกับเภสัชจลนศาสตร์ที่พบในผู้ใหญ่และ

วัยรุ่นหลังจากนำน้ำหนักตัวและbioavailability มาคิดคำนวณด้วย โดย absolute bioavailability ได้ผิวหนังเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์เมื่อเทียบกับที่พบในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ 76% Exposure ภายหลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังขนาด 40 มก. (กรณีน้ำหนักตัว < 40 กก.) หรือ 100 มก. (กรณีน้ำหนักตัว ≥ 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 EGPA ถูกทำนายโดยใช้แบบจำลองและการเลียนแบบ โดยใช้เภสัชจลนศาสตร์ที่ได้จากโรค 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./นาทีก และมีข้อมูลจำกัดสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance <50 มล./นาทีก

ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาโดยเฉพาะเพื่อประเมินผลของภาวะตับบกพร่องต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ mepolizumab เนื่องจาก mepolizumab แตกตัวโดย proteolytic enzymes ที่กระจายอยู่ทั่วร่างกาย ซึ่งไม่ได้จำกัดเฉพาะในเนื้อเยื่อตับ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับจึงไม่น่าส่งผลกระทบต่อการศึกษา mepolizumab

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การก่อมะเร็ง/การกลายพันธุ์

เนื่องจาก mepolizumab เป็น monoclonal antibody จึงไม่ได้ดำเนินการศึกษาเกี่ยวกับความเป็นพิษต่อพันธุกรรมและความสามารถในการก่อมะเร็ง

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

การเจริญพันธุ์

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

การตั้งครรภ์

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

พิษวิทยา และ/หรือ เภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

ข้อมูลการศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีอันตรายใดเป็นพิเศษต่อมนุษย์ซึ่งดำเนินการศึกษาแบบดั้งเดิมเกี่ยวกับเภสัชวิทยาความปลอดภัยหรือการศึกษาความเป็นพิษจากการได้รับยาซ้ำๆ ในลิง การให้ยาทางหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนังในลิงสัมพันธ์กับการลดระดับ eosinophil ในกระแสเลือดและที่ปอด โดยไม่พบความเป็นพิษ

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

วันหมดอายุของยาระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

สภาวะการเก็บรักษายาระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

เก็บในตู้เย็น (2 ถึง 8 °ซ) ห้ามแช่แข็ง

ป้องกันจากแสง เก็บยาในกล่องบรรจุภัณฑ์จนกว่าจะนำมาใช้

สามารถนำปากกาและกระบอกฉีดยาที่บรรจุยาพร้อมฉีดออกมาจากตู้เย็นและเก็บไว้ในกล่องที่ยังไม่เปิดได้นานถึง 7 วัน ที่อุณหภูมิห้อง (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

โปรดอ่านคำแนะนำการใช้ยาฉบับสมบูรณ์พร้อมภาพประกอบในเอกสารกำกับยาสำหรับผู้ป่วย

ข้อมูลหรือขนาดยาบางอย่างอาจไม่ได้มีในทุกประเทศ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แก๊สโซซิสมิทไคล์สัน (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 20/67 (NBC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

31 กรกฎาคม 2567

10. วันที่มีการปรับปรุงเอกสาร

8 กรกฎาคม 2565

Version number: GDS16/IPI06

Date of issue: 08 July 2022

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

NUCALA LIQUID 06 TH