ดูพิลูแมบ: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง

Dupilumab: A New Option for Severe Asthma

รสสุคนธ์ ทาขัด, ภ.บ. (บริบาลทางเภสัชกรรม)
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาธิบดี
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: PR008945@gmail.com

วริสสาร์ กอบเพ็ชรหยก, ภ.บ.
ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลรามาธิบดี
e-mail: warissa.kob@gmail.com

Rossukon Takhad, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
Corresponding author e-mail: PR008945@gmail.com

Warissa Kobpetchyok, B.Sc. in Pharm.
Pharmacy Department, Ramathibodi Hospital
e-mail: warissa.kob@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคหืดชนิดรุนแรงมีพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อน ปัจจุบันมียาชีววัตถุหลายชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง โดยพิจารณาจากชนิดของ phenotype และมีเป้าหมายต่อไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับ type 2 inflammation เป็นหลัก ดูพิลูแมบเป็นยาในกลุ่ม interleukin-4 receptor antagonist ซึ่งเป็น human monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับ alpha subunits ของ interleukin-4Rα receptor ส่งผลให้ลดการส่งสัญญาณทั้ง interleukin-4 และ interleukin-13 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอักเสบของโรคทางเดินหายใจชนิดเรื้อรังทั้งส่วนบนและส่วนล่างหลายชนิด ยามีข้อบ่งใช้ในการรักษาแบบเสริมของการรักษาโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิด type 2 inflammation ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพพบว่าการใช้ ดูพิลูแมบ ทำให้ควบคุมอาการของโรคหืดได้ ลดอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบใน 1 ปีได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอดได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดสูงกว่า 150 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมีระดับก๊าซไนตริกอ๊อกไซด์ในลมหายใจออกสูงกว่า 25 ส่วนในพันล้านส่วน ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี และลดขนาดการใช้ยากลูโค–

Abstract

Pathophysiology of severe asthma is complicated. Several biologic agents targeting cytokines involved in type 2 inflammation have been approved for the treatment of uncontrolled severe asthma based on phenotype. Dupilumab, an interleukin-4 receptor antagonist, is a human monoclonal antibody that specifically binds to the interleukin-4Rα receptor alpha subunit, thus inhibits the dual signaling pathways of both interleukin-4 and interleukin-13 which are associated with inflammation in many chronic upper and lower respiratory tract diseases. The drug is recommended as an add-on agent for long-term treatment in patients, 12 years of age and older, who suffer from moderate-to-severe asthma from type 2 inflammation caused by the eosinophilic phenotype. According to a pool analysis of efficacy trials, dupilumab significantly reduced severe exacerbations in one year and was better for asthma control over placebo. This agent also improved lung function, particularly in patients

รับบทความ: *27 กุมภาพันธ์ 2566* ***แก้ไข:*** *15 สิงหาคม 2566* ***ตอบรับ:*** *18 สิงหาคม 2566*

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

คอร์ติคอยด์ชนิดรับประทานได้ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อย คือ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา และภาวะอีโอซิโนฟิลล์ในเลือดสูง เมื่อวิเคราะห์ทางเภสัชเศรษฐศาสตร์พบว่ายามีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจากการอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลล์ที่ดื้อต่อการรักษา

with blood eosinophil count above 150 cells/microliter or exhaled nitric oxide level above 25 parts per billion. In addition, it improved quality of life while decreasing the need for oral glucocorticoid use. Injection-site reactions and hypereosinophilia were the most common adverse effects of dupilumab. Pharmacoeconomic analysis showed that dupilumab was cost-effective as an add-on agent for maintenance therapy in adult patients with refractory eosinophilic asthma.

คำสำคัญ: ดูพิลูแมบ; โรคหืด; human monoclonal antibody; interleukin-4 receptor antagonist

Keyword: dupilumab; asthma; anti-eosinophil; interleukin-4 receptor antagonist

การอ้างอิงบทความ:
รสสุคนธ์ ทาขัด, วริสสาร์ กอบเพ็ชรหยก. ดูพิลูแมบ: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):243-57.

Citation:
Takhad R, Kobpetchyok W. Dupilumab: a new option for severe asthma. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):243-57.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. เพื่อทบทวนเกี่ยวกับโรคหืดชนิดรุนแรงและการรักษาแบบมุ่งเป้า
2. เพื่อให้ทราบข้อมูลทางเภสัชวิทยาและบทบาทของ dupilumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง
3. เพื่อให้ทราบถึงหลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab

บทนำ

โรคหืดชนิดรุนแรง[1, 2]

โรคหืดเป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดลม ทำให้มีการอุดกั้นของหลอดลม เกิดอาการหอบเป็นช่วง ๆ อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ไอ หายใจเสียงหวีด (wheezing) หายใจไม่เต็มอิ่ม แน่นหน้าอก โดยอาการจะมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นกับสิ่งกระตุ้น ระยะเวลา และความรุนแรง

การประเมินความรุนแรงของโรคหืด ขึ้นอยู่กับความยากในการรักษาเพื่อควบคุมอาการและการเกิดหืดกำเริบ โดย นิยามของหืดชนิดรุนแรงคือ หืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย high dose inhaled corticosteroid (ICS)/long-acting beta2-agonist (LABA) เป็นเวลา 3 – 6 เดือน หรือต้องใช้ high dose ICS/LABA ในการป้องกันอาการ โดยที่ผู้ป่วยมีการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง มีเทคนิคในการสูดพ่นยาถูกต้อง และมีการตัดปัจจัยอื่น ๆ เช่น การวินิจฉัยโรคผิด โรคที่พบร่วมกับหืด (comorbidity) และการสัมผัสปัจจัยกระตุ้นไปแล้ว แต่ยังไม่สามารถคุมอาการของโรคหืดได้ ซึ่งกรณีหืดรุนแรงนี้ควรส่งต่อผู้ป่วยไปยังแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมิน phenotype และพิจารณาให้การรักษาเพิ่มเติม

Phenotype และ endotype ของโรคหืด[3,4,5]

นิยามของคำว่า phenotype หมายถึง อาการ

แสดงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยไม่ได้คำนึงถึงกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา ดังนั้น ในโรคที่มีความซับซ้อนซึ่งมีพยาธิสรีรวิทยาแบบผสมผสาน หากให้การรักษาโดยพิจารณาเฉพาะ phenotype อาจไม่เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้ ส่วน endotype หมายถึง ลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาหรือกลไกการเกิดโรค ซึ่งทำให้ทราบถึงความแตกต่างในด้านการแสดงออกของอาการ รวมทั้งการตอบสนองในการรักษาของผู้ป่วย ส่งผลให้สามารถนำมาประกอบการตัดสินใจที่จะทำการรักษาแบบมุ่งเป้าได้ (targeted therapy) การนำ endotype มาใช้ในทางปฏิบัติจะต้องวัดหรือระบุตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biological indicator) หรือเรียกว่า biomarker

ความเข้าใจเกี่ยวกับลักษณะทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืดในปัจจุบันพบว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการอักเสบที่เรียกว่า type 2 (T2) inflammation ซึ่งเกี่ยวข้องทั้งระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) และระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) เป็นพยาธิสรีรวิทยาของโรคเรื้อรังของทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างหลายชนิด เช่น โรคหืด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) โรคไซนัสอักเสบเรื้อรังร่วมกับริดสีดวงจมูก (chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRSwNP) โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) เป็นต้น

T2 inflammation เกิดจาก helper T cell ชนิดที่ 2 (Th2) และ innate lymphoid cell กลุ่มที่ 2 (ILC2) ซึ่งผลิตไซโตไคน์ (cytokine) ชนิดที่ 2 ได้แก่ interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 รวมทั้งสารสื่ออักเสบอื่น ๆ (inflammatory mediator) โดย IL-5 มีบทบาทสำคัญในการแบ่งตัว และเพิ่มจำนวนของ eosinophil ในไขกระดูก ส่งผลให้เพิ่มระดับ eosinophil ในเลือดและเนื้อเยื่อหลอดลมซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรคหืด นอกจากนี้ IL-5 ยังช่วยสนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์ชนิดที่ 2 อื่น ๆ เช่น mast cell และ basophil เป็นต้น ส่วน IL-4 และ IL-13 มีบทบาทในการเหนี่ยวนำ B cell ให้สร้าง IgE ส่งผลให้เกิด basophil และ mast cell degranulation ปลดปล่อยสารสื่ออักเสบและเกิดการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อ (barrier disruption and tissue remodeling) IL-13 มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างสารคัดหลั่ง และการเกิด goblet cell hyperplasia ซึ่งส่งผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ และทำให้เพิ่มการสร้าง nitric oxide จากการกระตุ้นเอนไซม์ nitric oxide synthase ได้ ส่งผลให้ระดับก๊าซไนตริกอ๊อกไซด์ในลมหายใจออก (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) เพิ่มขึ้น กล่าวโดยสรุป คือ IL-4, IL-5 และ IL-13 เป็นไซโตไคน์ที่อธิบายพยาธิสรีรวิทยาของ T2 inflammation ซึ่งส่งผลต่ออาการของผู้ป่วย เช่น การมีสมรรถภาพปอดลดลง หายใจมีเสียงหวีด แน่นหน้าอก ไอ ในผู้ป่วยโรคหืด และมักพบ T2 inflammation เป็นหลักในผู้ป่วยที่เป็นหืดชนิดรุนแรง

โรคหืดสามารถแบ่ง endotype ได้เป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ T2-high asthma และ T2-low asthma ซึ่งเป็นกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา ดังรูปที่ 1

- หืดชนิด T2-high มีกลไกสำคัญเกี่ยวข้องกับ T2 inflammation ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น จะพบ eosinophil เป็นหลักในกระบวนการอักเสบของทางเดินหายใจ ซึ่งสัมพันธ์กับการมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงขึ้น หรือมี FeNO เพิ่มขึ้น สามารถแบ่งชนิดของ T2-high เป็น 2 ชนิด ได้แก่ allergic และ non-allergic eosinophilic asthma

- หืดชนิด T2-low หรือ non-T2 พบได้น้อยกว่าชนิด T2-high แต่รวมไปถึง phenotype ของหืดที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วน การสูบบุหรี่ การประกอบอาชีพ (occupational exposure) และหืดในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุมากกว่า 40 ปี (late-onset asthma) ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มเหล่านี้มักดื้อต่อ ICS สำหรับไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ IL-8, IL-17, IL-22 และ alarmins ซึ่งประกอบด้วย IL-25, IL-33 และ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) พบว่า alarmins เป็นสารที่หลั่งจากเยื่อบุทางเดินหายใจ เพื่อตอบสนองในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย หรือมีการอักเสบจากสิ่งกระตุ้น มักพบว่าหืดชนิด T2-low มีการเพิ่มขึ้นของ

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

neutrophil จึงเรียกหืดชนิดนี้ว่า neutrophilic asthma นอกจากนี้ หืดชนิด T2-low ยังหมายรวมถึง paucigranulocytic asthma (PGA) ซึ่งจะตรวจพบระดับ eosinophil ในเสมหะน้อยกว่าร้อยละ 1-3 และระดับ neutrophil ในเสมหะน้อยกว่าร้อยละ 60

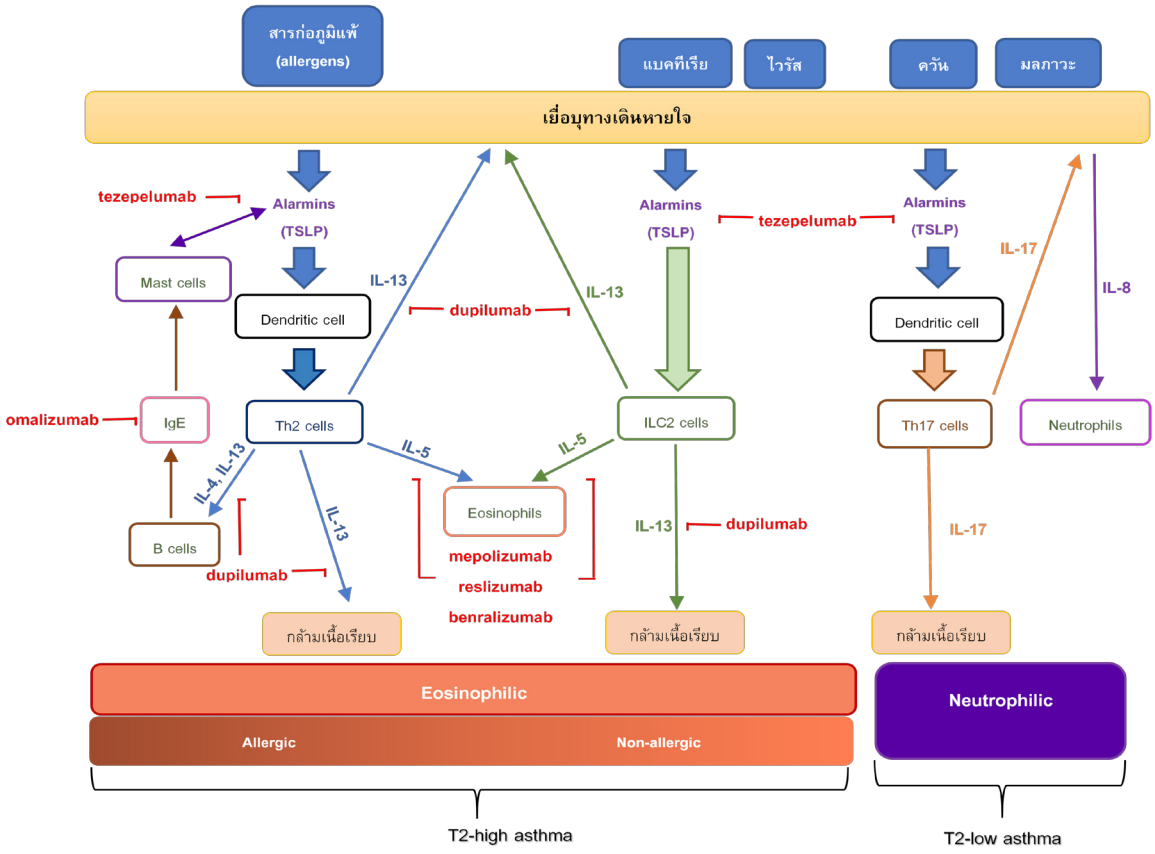
โรคหืดชนิดรุนแรงพบได้ในผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นผู้ใหญ่ร้อยละ 10 และในเด็กร้อยละ 2.5 ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตลดลง รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต ซึ่งเมื่อบ่งชี้ endotype ของผู้ป่วยที่เป็นหืดชนิดรุนแรงได้ จะทำให้สามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรค รวมทั้งเลือกใช้ยาชีววัตถุได้อย่างเหมาะสม โดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่ได้รับ oral corticosteroid (OCS) ต่อเนื่องทุกวัน หรือได้รับ high dose ICS มักเป็น T2-high เมื่อตรวจ biomarker จะพบอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่ง ได้แก่ ระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ/หรือ FeNO ≥ 20 ส่วนในพันล้านส่วน และ/หรือ ระดับ eosinophil ในเสมหะ ≥ ร้อยละ 2 และ/หรือ อาการของโรคหืดเกิดจากสารก่อภูมิแพ้ (allergens)[2]

การรักษามุ่งเป้าในหืดชนิดรุนแรง[2,4,5,6]

จากแนวทางของ GINA ปี ค.ศ. 2022 ได้จำแนกยาชีววัตถุเป็น 4 กลุ่ม ที่ใช้ในการรักษาหืดชนิดรุนแรง ดังต่อไปนี้

1. **anti-IgE** ได้แก่ omalizumab

ยาเป็น monoclonal antibody ต่อ immuno–



IgE = immunoglobulin E
IL = interleukin
T2 = Type 2
Th = helper T cells
TSLP = thymic stromal lymphopoietin

รูปที่ 1 กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคหืด และยาชีววัตถุที่ใช้ในหืดชนิดรุนแรง (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 4)

globulin E (IgE) มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการจับกับ IgE ที่อยู่ในกระแสเลือดโดยตรง ส่งผลยับยั้ง IgE ที่จะไปจับกับ IgE receptor จึงช่วยป้องกันการปลดปล่อยสารสื่ออักเสบที่กระตุ้นโดย IgE และทำให้เกิดการ downregulation ของ IgE receptor บน mast cell และ basophil ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IgE คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงจากสารก่อภูมิแพ้ (allergic asthma) โดยผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมักมีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 260 เซลล์ต่อไมโครลิตร มี FeNO ≥ 20 ส่วนในพันล้านส่วน มีอาการหืดกำเริบเมื่อสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 18 ปี (childhood-onset asthma)

2. anti-IL-5 และ anti-IL-5R ได้แก่ mepolizumab, reslizumab และ benralizumab

IL-5 ทำให้เกิดกระบวนการสร้าง แบ่งตัว และกระตุ้น eosinophil ส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดลม สร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) สร้าง mucus และทำให้เกิดการซ่อมสร้างหลอดลม (airway remodeling) ทำให้หลอดลมตีบแคบถาวร โดยยาที่เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-5 ได้แก่ mepolizumab และ reslizumab มีกลไกการออกฤทธิ์โดยจับกับ IL-5 โดยตรง ทำให้ยับยั้งการจับของ IL-5 กับ alpha chain ของ IL-5 receptor บน eosinophil และ basophil ส่งผลให้ eosinophil ในกระแสเลือดและเนื้อเยื่อลดลง สำหรับ benralizumab เป็น monoclonal antibody ออกฤทธิ์จับโดยตรงบริเวณ IL-5 alpha receptor บนผิวของ eosinophil และ basophil ทำให้ IL-5 และ IL-5 alpha receptor ไม่สามารถจับกันได้ นอกจากนี้ยังสามารถทำให้ eosinophil และ basophil ตายได้จากกระบวนการ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity โดยลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-5 หรือ anti-IL-5R คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรงชนิด eosinophilic ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาได้ดีมักมีระดับ eosinophil ในเลือดสูงมาก (≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร) มีหืดกำเริบหลายครั้งในช่วงปีที่ผ่านมา ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่อายุ 18-40 ปี (adult-onset asthma) และมีโรคริดสีดวงจมูกร่วมด้วย (nasal polyposis)

3. anti-IL-4Rα ได้แก่ dupilumab

ยาเป็น monoclonal antibody ต่อ IL-4 receptor บริเวณ alpha subunit ส่งผลยับยั้งกระบวนการส่งสัญญาณของทั้ง IL-4 และ IL-13 ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-IL-4Rα คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรงชนิด eosinophilic หรือ T2-high ซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง ≥ 150 และ ≤ 1,500 เซลล์ต่อไมโครลิตร หรือ FeNO ≥ 25 ส่วนในพันล้านส่วน หรือรับประทาน OCS อย่างต่อเนื่องทุกวัน

4. anti-TSLP ได้แก่ tezepelumab

TSLP ถูกสร้างขึ้นจากการกระตุ้นเยื่อบุผิวของปอดเนื่องจากมีการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมต่าง ๆ เช่น ไวรัส แบคทีเรีย สารก่อภูมิแพ้ สารเคมีที่ก่อให้เกิดการระคายเคือง และการบาดเจ็บทางร่างกาย เป็นต้น TSLP ถือเป็น upstream inflammatory cascade ดังนั้นจึงส่งผลได้อย่างกว้างขวางต่อไซโตไคน์ต่าง ๆ เมื่อ TSLP จับที่ dendritic cell จะส่งผลเพิ่มการตอบสนองใน T2 inflammation (IL-4, IL-5, IL-13)

Tezepelumab เป็น monoclonal antibody โดยตรงต่อ TSLP receptor ส่งผลลดการกระตุ้น dendritic cell ได้ ลักษณะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการเลือกใช้ anti-TSLP คือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ซึ่งมีระดับ eosinophil ในเลือดสูง หรือ FeNO สูง

บทความนี้จะนำเสนอข้อมูล dupilumab ซึ่งเป็นยามุ่งเป้าสำหรับโรคหืดรุนแรงที่ออกฤทธิ์ต่อ IL-4Rα เท่านั้น

Dupilumab

ข้อมูลทั่วไป[7,8]

Dupilumab เป็น monoclonal antibody (mAb) มีสูตรทางเคมีคือ $C_{6512}H_{10066}N_{1730}O_{2052}S_{46}$ มีจำหน่ายในประเทศไทยในชื่อการค้าคือ Dupixent® โดยบริษัท ซาโนฟี่-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด เป็นผู้แทนจำหน่าย มีรูป

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

แบบยาเป็นผลิตภัณฑ์ยาฉีดที่เป็นสารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงมีสีเหลืองอ่อน บรรจุในกระบอกฉีดยาพร้อมฉีด สำหรับใช้ครั้งเดียวที่มีปลอกหุ้มเข็มฉีดยา (solution in a single-use pre-filled syringe with needle shield) มีขนาด 300 mg/2 mL และ 200 mg/1.14 mL

ข้อบ่งใช้[7]

Dupilumab มีข้อบ่งใช้ดังนี้

1. โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis) แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไปที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก ที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้อย่างเพียงพอจากการรักษาด้วยยาเฉพาะที่หรือไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการรักษาดังกล่าวได้ สามารถใช้ dupilumab ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดทาเฉพาะที่หรือไม่ก็ได้

2. ใช้เป็นการรักษาแบบเสริมของการรักษาโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิด T2 inflammation ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป (โดยประเมินความรุนแรงของโรคหืดจากระดับ eosinophil ในเลือดหรือการวัด FeNO)

จาก GINA guidelines ปี ค.ศ. 2022 แนะนำให้ใช้ยา anti-IL-4Rα เป็นยาควบคุมโรคหืดขั้นที่ 5 (step 5 controller) ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับการดูแลรักษาในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคด้วยยา high dose ICS ผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวร่วมกับยาอื่น ๆ[2] ดังนั้น dupilumab ซึ่งเป็น anti-IL-4Rα จึงมีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงและควบคุมไม่ได้ที่เกิดจาก T2 inflammation โดยแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี

ขนาดและวิธีการให้ยาสำหรับรักษาโรคหืด[7]

1. แนะนำให้ใช้ dupilumab เริ่มต้นด้วยขนาด 400 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง และตามด้วยขนาด 200 มิลลิกรัม ในครั้งถัดไป ให้ยาทุก 2 สัปดาห์ ทั้งนี้ ขนาดยาอาจเพิ่มได้ถึง 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับการประเมินของแพทย์

2. แนะนำให้ใช้ dupilumab เริ่มต้นด้วยขนาด 600 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละครั้ง และตามด้วยขนาด 300 มิลลิกรัม ในครั้งถัดไป ทุก 2 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการรักษาด้วย OCS หรือผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังระดับปานกลางถึงรุนแรงร่วมด้วย

การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

สามารถบริหาร dupilumab ได้ด้วยตนเองโดยการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังที่ต้นขาหรือหน้าท้อง ยกเว้นบริเวณที่ห่างจากรอบสะดือไม่เกิน 5 เซนติเมตร หากผู้อื่นจะดำเนินการฉีดยาให้ ก็สามารถฉีดเข้าบริเวณต้นแขนได้ สำหรับผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาขนาด 400 มิลลิกรัม จะบริหารยาโดยการฉีด dupilumab ขนาด 200 มิลลิกรัม จำนวนสองครั้งติดต่อกันในตำแหน่งที่แตกต่างกันของการฉีดยา แนะนำให้มีการเปลี่ยนตำแหน่งที่ฉีดในการฉีดยาทุกครั้ง ไม่ควรฉีดยาเข้าไปในผิวหนังที่มีลักษณะนูน แข็ง มีการบาดเจ็บ มีรอยฟกช้ำ หรือมีรอยแผลเป็น (เมื่อนำยาออกจากตู้เย็นควรรอให้ยามีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้อง ประมาณ 30-45 นาทีก่อนฉีดยา) กรณีลืมฉีดยาควรฉีดยาครั้งที่ลืมโดยเร็วที่สุด หลังจากนั้นให้ฉีดยาตามกำหนดการปกติ

การเก็บรักษา[7]

- เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 - 8 องศาเซลเซียส ในกล่องบรรจุเดิมเพื่อป้องกันแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามโดนความร้อน ห้ามเขย่า ห้ามใช้หลังวันหมดอายุที่ระบุอยู่บนกล่องและฉลากของภาชนะบรรจุ
- ถ้าเก็บยานอกตู้เย็น ควรเก็บที่อุณหภูมิสูงสุดไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และควรใช้ภายใน 14 วัน
- เมื่อเปิดบรรจุภัณฑ์แล้ว ควรใช้ให้หมดในครั้งเดียว

ข้อห้ามใช้[7]

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้ต่อยา ตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบอื่นของยา

คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษ[7]

- ไม่ควรใช้ dupilumab เพื่อรักษาอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน ห้ามใช้ยาในการรักษาภาวะหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลันหรือภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการโรคหืดกำเริบอย่างรุนแรง
- ผู้ป่วยไม่ควรหยุดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ฉีด ทา หรือสูดพ่น ทันทีเมื่อเริ่มต้นการ

รักษาด้วย dupilumab การปรับลดขนาดยาคอร์ติโค–สเตียรอยด์ตามความเหมาะสมควรทำอย่างค่อยเป็นค่อยไปและดำเนินการภายใต้การดูแลโดยตรงของแพทย์

- ถ้ามีปฏิกิริยาการแพ้แบบทั่วร่างกายเกิดขึ้น (ทั้งชนิดที่เกิดขึ้นแบบทันทีและเกิดขึ้นช้า) ต้องหยุดการใช้ dupilumab ทันทีและเริ่มให้การรักษาที่เหมาะสม

- หากผู้ป่วยติดเชื้อหนอนพยาธิในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย dupilumab และไม่ตอบสนองต่อการรักษาหนอนพยาธิ ให้หยุดการรักษาด้วย dupilumab จนกว่าจะหายจากการติดเชื้อ

- ผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย dupilumab แล้วเกิดภาวะเยื่อบุตาอักเสบที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการรักษามาตรฐาน หรือมีอาการแสดงและอาการของภาวะกระ–จกตาอักเสบควรได้รับการตรวจวินิจฉัยจากจักษุแพทย์ตามความเหมาะสม

- ผู้ป่วยไม่ควรได้รับวัคซีนเชื้อเป็นในระหว่างที่ใช้ dupilumab เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยว–กับความปลอดภัยจากใช้ยาร่วมกับวัคซีนเชื้อเป็น

การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ[7]

การใช้ยาในเด็ก

ไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab ในผู้ป่วยเด็กโรคหืด ที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี

น้ำหนักตัว

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวในผู้–ป่วยโรคหืดที่มีอายุ 12 ปี ขึ้นไป

ผู้ป่วยสูงอายุ (≥65 ปี)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องชนิดไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง อย่างไรก็–ตาม ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอย่างรุนแรงมาก

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์

ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ยังคงมีอยู่อย่างจำกัด การศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองไม่พบผลที่เป็นอันตรายทั้งทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ควรใช้ dupilumab ในระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะกรณีที่มีการประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่เกิดขึ้นมีมากกว่าความเสี่ยงต่อทารกในครรภ์

การใช้ยาในมารดาให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลว่า dupilumab ถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ ดังนั้นจึงต้องมีการตัดสินใจว่าจะหยุดการให้นมบุตรหรือจะหยุดการรักษาด้วย dupilumab โดยพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้นมบุตรต่อทารกและประโยชน์ที่ได้จากการรักษาต่อมารดา

การสืบพันธุ์

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าไม่มีผลต่อการสืบพันธุ์

เภสัชพลศาสตร์[2,3,7,9]

Dupilumab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี (IgG4) ซึ่งจะยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 และ IL-13 โดยจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับชนิด interleukin-4 alpha (IL-4Rα) ซึ่งเป็นหน่วยย่อยที่ใช้ร่วมกันของตัวรับ IL-4 และ IL-13 ดังนั้นยาจึงยับยั้งการออกฤทธิ์ของทั้ง IL-4 และ IL-13 ได้ โดยยาจะยับยั้งการส่งสัญญาณของ IL-4 ผ่านตัวรับชนิดที่ 1 (IL-4Rα/γc) และยับยั้งการส่งสัญ–ญาณของทั้ง IL-4 และ IL-13 ผ่านตัวรับชนิดที่ 2 (IL-4Rα/IL-13Rα) ซึ่งทั้ง IL-4 และ IL-13 เป็นไซโตไคน์ชนิดที่ 2 ที่สำคัญ ซึ่งเกี่ยวข้องกับโรคภูมิแพ้ (รูปที่ 2)

เภสัชจลนศาสตร์[7]

การดูดซึมยา

หลังการฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง ระดับความเข้มข้นของยาจะมีค่าสูงสุดในซีรั่มที่เวลา 3-7 วัน และค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 61-64

การกระจายยา

ยามีค่าปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 4.6 ลิตร (4.8±1.3)

การขจัดยา

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

การขจัดยาเกิดขึ้นแบบวิถีเชิงเส้นและวิถีที่ไม่ใช่เชิงเส้นคู่ขนานกัน (linear and nonlinear pathways) ในระดับความเข้มข้นของยาที่สูง การขจัดยาจะเกิดผ่านกระบวนการย่อยสลายโปรตีนที่ไม่มีการอิ่มตัว ในขณะที่ระดับความเข้มข้นที่ต่ำกว่าการขจัดยาจะเกิดผ่านกระบวนการแบบเชิงเส้นที่มีเป้าหมายที่ IL-4Rα ที่มีการอิ่มตัวเป็นหลัก หลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายที่ทำให้มีระดับยาในเลือดคงที่พบว่า ค่ากลางของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาจะลดลงต่ำกว่าระดับต่ำสุดที่สามารถวัดได้จากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรคือ 10 สัปดาห์ สำหรับการให้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์และ 13 สัปดาห์ สำหรับการให้ยาขนาด 300 มิลลิกรัม ทุกสัปดาห์ และ 9 สัปดาห์สำหรับการให้ยาขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์

ปฏิกิริยาระหว่างยา[7]

จากการประเมินการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน ไม่พบปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในกรณีที่เป็นวัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็น ดังนั้น ในระหว่างที่ได้รับ dupilumab ผู้ป่วยอาจได้รับการฉีดวัคซีนที่ไม่ใช่เชื้อเป็นพร้อมกันได้ นอกจากนี้ dupilumab ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ cytochrome P-450 (CYP) จึงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน

อาการไม่พึงประสงค์[7]

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่พบ ได้แก่ ผื่นแดง บวม ปวดและคันบริเวณที่ฉีด ผื่นผิวหนังอักเสบชนิด eczema herpeticum ปวดข้อ ภาวะเยื่อบุตาอักเสบและกระจกตาอักเสบ ภาวะ eosinophil ในเลือดสูง นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) และอาการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณใต้ผิวหนัง (angioedema) ได้

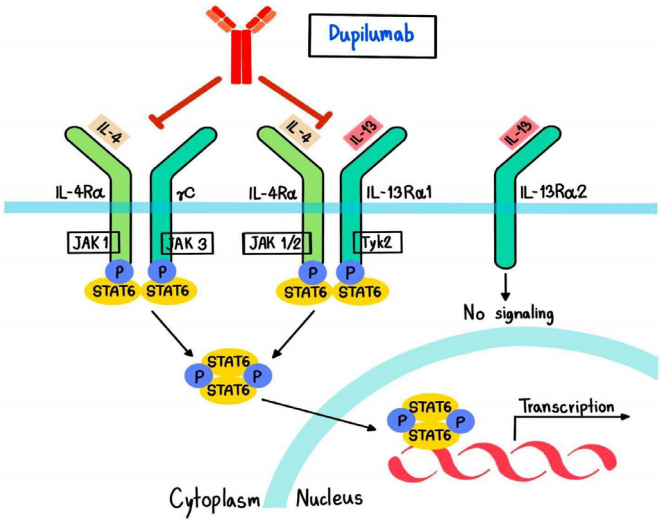
การได้รับยาเกินขนาด[7]

ไม่มีการรักษาที่จำเพาะสำหรับการใช้ dupilumab เกินขนาด ในกรณีที่มีเหตุการณ์การใช้ยาเกินขนาดเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามการเกิดอาการแสดงหรืออาการไม่พึงประสงค์ และให้การรักษาตามอาการอย่างเหมาะสมตามมาตรฐานของโรงพยาบาลทันที

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยที่ 1



IL = interleukin; JAK= Janus kinase; STAT = signal transducer and activator of transcription; Tyk = tyrosine kinase.

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ dupilumab ต่อ IL-4 และ IL-13 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

ในปี ค.ศ. 2016 Wenzel S และคณะ[10] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดกลางถึงสูงร่วมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวจำนวน 776 คน อายุ 18 ปี ขึ้นไป รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม ผู้ป่วยได้รับ dupilumab ขนาด 200 หรือ 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 หรือ 4 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก ทำการศึกษา 24 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary endpoint) คือ การเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดอย่างน้อย 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรและศึกษาความปลอดภัยในการใช้ dupilumab

ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดอย่างน้อย 300 เซลล์ต่อไมโครลิตร พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (forced expiratory volume in one second; FEV1) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.43 ลิตร, mean difference 0.26; 95% CI 0.11–0.40; *p*-value = 0.0008 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.39 ลิตร, mean difference 0.21; 95% CI 0.06–0.36; *p*-value = 0.0063) และพบว่าสามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจนสิ้นสุดการรักษาเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผลการศึกษาที่ 24 สัปดาห์ พบว่า dupilumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงใน 1 ปี (annualized severe exacerbation) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; event rate 0.269; 95% CI 0.157–0.462; *p*-value = 0.0002 และขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; event rate 0.265; 95% CI 0.157–0.445; *p*-value = 0.0001) โดยพบว่าสามารถลดการเกิดหืดกำเริบรุนแรงได้ถึงร้อยละ 70

คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยดูจากค่า ACQ-5 (asthma control questionnaire) ที่ลดลง (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean difference -0.35; 95%CI -0.57 ถึง -0.14; *p*-value = 0.0015 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean difference -0.31; 95%CI -0.52 ถึง -0.09; *p*-value = 0.0049) และค่า AQLQ (asthma quality of life questionnaire) ที่เพิ่มขึ้น (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean difference 0.31; 95%CI 0.08 - 0.55; *p*-value = 0.0090 และ 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์; mean difference 0.36; 95%CI 0.12 - 0.59; *p*-value = 0.0027) แสดงให้เห็นว่ายาสามารถควบคุมอาการโรคหืดได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงใน 1 ปี ลดลงและสมรรถภาพปอดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือด หรือค่า FeNO สูงกว่าซึ่งเป็น biomarker ที่บ่งชี้ถึงการอักเสบชนิดที่ 2

ด้านความปลอดภัย พบว่า การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 75-83 ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ ที่พบบ่อยคือ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา ปวดศีรษะ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ และหลอดลมอักเสบ เป็นต้น

งานวิจัยที่ 2

ในปี ค.ศ. 2018 Castro M และคณะ (QUEST trial)[11] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ จำนวน 1,902 คน อายุ 12 ปี ขึ้นไป รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม ผู้ป่วยได้รับ dupilumab ขนาด 200 หรือ 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก ทำการศึกษา 52 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี และการเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอด ผลลัพธ์รอง คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบและการเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือด 300 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือมากกว่า

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถเพิ่ม FEV1 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.32 ลิตร, mean difference 0.14; 95% CI 0.08–0.019; *p*-value <0.001 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์; mean change = 0.34 ลิตร, mean difference 0.13; 95% CI 0.08–0.18; *p*-value <0.001) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อติดตามไปถึง 52 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ยังคงมีการทำงานของปอดที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผลการศึกษาที่ 52 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ (rate 0.456, RR 0.523; 95% CI 0.413–0.662; *p*-value <0.001) และ 300 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์ (rate 0.524, RR 0.54; 95% CI 0.43–0.68; *p*-value <0.001))

คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของหืดดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยดูจากค่า คะแนน ACQ-5 ที่ลดลง (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference -0.39; 95% CI -0.53 ถึง -0.25 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference -0.22; 95% CI -0.36 ถึง -0.08) และค่า AQLQ ที่เพิ่มขึ้น (200 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference 0.29; 95% CI 0.15 ถึง 0.44 และ 300 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์ mean difference 0.26; 95% CI 0.12 ถึง 0.40)

ด้านความปลอดภัย พบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 81 ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และร้อยละ 83 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน หลอดลมอักเสบ ไซนัสอักเสบ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา เป็นต้น

งานวิจัยที่ 3

ในปี ค.ศ. 2022 Wechsler ME และคณะ (TRAVERSE Trial)[12] ทำการศึกษา open-label extension study เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab ขนาด 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ ทำการศึกษา 96 สัปดาห์ ในผู้ป่วยอายุ 12-84 ปี ที่มีโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงหรือผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จำนวน 2,282 คน ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลลัพธ์ คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี การเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอด คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของโรคหืด ระดับ eosinophil ในเลือด ระดับ IgE ในเลือด และการเกิด anti-drug antibodies (ADAs)

ผลการศึกษาที่ 96 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab มี FEV1 ที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean change 0.22-0.33 ลิตร) มีอัตราการเกิดอาการกำเริบของโรคหืดที่ลดลง (rate 0.227-0.327) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อติดตามไปถึง 148 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab ยังคงมีอัตราการกำเริบของโรคหืดที่ลดลง และมีการทำงานของปอดที่ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ พบว่าคะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของโรคหืดดีขึ้น (ค่า ACQ-5 ที่ลดลง และ AQLQ(S) ที่เพิ่มขึ้น) ในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab มีอัตราการตอบสนองที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ด้านความปลอดภัยพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 76.3-94.7 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (ร้อยละ 17.5-25.9) มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา (ร้อยละ 2.2-23.4) หลอดลมอักเสบ (ร้อยละ 9.3-19.0) หืดกำเริบรุนแรง (ร้อยละ 0.5-3.6) และปอดอักเสบ (ร้อยละ 0.7-2.7)

งานวิจัยที่ 4

ในปี ค.ศ. 2019 Xiong XF และคณะ[13] ทำการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ dupilumab ในการรักษาโรคหืดที่ควบคุมไม่ได้เทียบกับยาหลอก จาก 5 การศึกษา ที่เป็น randomized controlled trials ผลการวิเคราะห์จากงานวิจัย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dupilumab

จาก 5 การศึกษา สามารถเพิ่ม FEV1 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean difference 4.29; 95% CI 2.78 - 5.81; *p*-value <0.001) นอกจากนี้ ยาสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบรุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก จาก 4 การศึกษา (risk ratio 0.73; 95% CI 0.67– 0.79; *p*-value < 0.001)

คะแนนความสามารถในการควบคุมอาการของโรคหืด จาก 3 การศึกษา พบว่าค่า ACQ-5 มีค่าลดลงในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab (mean difference -4.95; 95% CI:-7.30 ถึง -2.60, *p*-value <0.001) และค่า AQLQ มีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่มได้รับ dupilumab (mean difference 4.39; 95% CI: 1.44 - 7.34, *p*-value = 0.004) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ค่า FeNO จาก 3 การศึกษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ dupilumab มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (mean difference -2.40; 95% CI:-3.64 ถึง-1.17, *p*-value <0.001)

อาการไม่พึงประสงค์ จาก 5 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับ dupilumab และยาหลอกเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 79.2 และ 78.6 ตามลำดับ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ หลอดลมอักเสบ และ ไซนัสอักเสบ

การวิเคราะห์อภิมานฉบับนี้ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากข้อมูลการศึกษาที่รวบรวมได้ยังน้อยและมีความแตกต่างของผลจากงานวิจัยในระดับที่สูง จึงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

งานวิจัยที่ 5

เป็นการศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ OCS ที่ใช้สำหรับควบคุมอาการโรคหืดเมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้น เมื่อใช้ dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยในปี ค.ศ. 2018 Rabe KF และคณะ (VENTURE trial)[14] ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ dupilumab ขนาด 300 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ในการลดขนาด OCS ที่ใช้สำหรับควบคุมอาการในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงที่ได้รับยาควบคุมอาการอยู่แล้ว จำนวน 210 คน รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบสุ่ม ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ ร้อยละของการลดลงของขนาด OCS ที่ 24 สัปดาห์ ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผลลัพธ์รอง คือ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงของขนาด OCS อย่างน้อยร้อยละ 50 และมีการลดลงของขนาด OCS น้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนี้ยังมีการประเมินการเกิดหืดกำเริบและการเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดร่วมด้วย

ผลการศึกษาที่ 24 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab สามารถลดขนาดการใช้ OCS เมื่อเทียบกับเริ่มต้นการวิจัยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถลดได้ ร้อยละ 70 กับร้อยละ 41.9 เมื่อเทียบกับยาหลอกตามลำดับ (*p*-value < 0.001) สามารถลดขนาด OCS ได้จนถึงน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวันได้มากกว่ายาหลอก 4.48 เท่า (95% CI 2.39-8.39; *p*-value < 0.001) (ร้อยละ 69 กับ 33 ตามลำดับ) รายละเอียดแสดงดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab มีอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบรุนแรงน้อยกว่าร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.407; 95% CI 0.263-0.630)

ผู้ป่วยที่ได้รับ dupilumab มีการเพิ่มขึ้นของค่า FEV1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (mean difference 0.22; 95% CI 0.09-0.34) และค่า ACQ-5 ลดลง (mean difference -0.47; 95% CI -0.76 ถึง -0.18) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและพบว่ากลุ่มที่ได้รับ dupilumab สามารถลดระดับ FeNO ได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์จนถึงสิ้นสุดการศึกษาวิจัย นอกจากนี้ ข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกัน โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจส่วนบน หลอดลมอักเสบ ไซนัสอักเสบ ไข้หวัดใหญ่ และ eosinophil สูง

ความคุ้มค่าในการใช้

การเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis)[15]

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

ผลจากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่น พบว่า dupilumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรง โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการหืดกำเริบรุนแรงน้อยกว่าและเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยวัดจากจำนวนปีชีพ (life-years; LYs) และปีสุขภาวะ (quality-adjusted LYs; QALYs) เมื่อเปรียบเทียบกับ benralizumab และ mepolizumab นอกจากนี้ พบว่า dupilumab มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ที่ดีกว่า mepolizumab (1,010,921 เยน (9,190 ดอลลาร์สหรัฐ)) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ omalizumab พบว่า dupilumab มี ICER ด้อยกว่า (10,802,368 เยน (98,203 ดอลลาร์สหรัฐ)) แต่มี QALYs สูงกว่าและลดอาการหืดกำเริบรุนแรงได้ อย่างไรก็ตาม เกณฑ์ในการพิจารณาว่ายามีความคุ้มค่าและราคายาในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาข้อมูลด้านความคุ้มค่าในประเทศไทยต่อไปเพิ่มเติม

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรงระหว่างยากลุ่ม anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4Rα และ anti-TSLP แต่มีข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่ายาทั้ง 4 กลุ่ม สามารถลดอัตราการเกิดหืดกำเริบ เพิ่ม FEV1 และทำให้ผู้ป่วยสามารถ

ตารางที่ 1 การศึกษาความสามารถในการลดขนาดการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน เมื่อเทียบกับขนาดเริ่มต้นของ dupilumab เปรียบเทียบกับยาหลอก[14]

ผลการศึกษา	กลุ่มใช้ dupilumab (103 คน)	กลุ่มใช้ยาหลอก (107 คน)	*p*-value
1. ค่าเฉลี่ยร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น (ร้อยละ)	70.1±4.91	41.9±4.6	<0.001
และความแตกต่าง (ร้อยละ)	28.2 (95% CI; 15.8-40.7)		
2. ร้อยละการลดลงของขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานต่อวันเมื่อเทียบกับขนาดการใช้เริ่มต้น ที่ 24 สัปดาห์ (ร้อยละ)			
- ลดลงเท่ากับ 100	52.4	29.0	
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 90	55.3	30.8	
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 75	68.9	39.3	
- ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 50	79.6	53.3	
- ลดลงมากกว่า 0	86.4	68.2	
- ไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์	13.6	31.1	
3. สัดส่วนของการลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้น้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ)	71.8	37.4	<0.001
Odds ratio (95% CI)	4.48 (2.39-8.39)		

ควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดี นอกจากนี้ยังพบว่ายากลุ่ม anti-IL-5/5R และ anti-IL-4Rα สามารถลดขนาดการใช้ยากลูโคคอร์ติคอยด์ชนิดรับประทานได้ ส่วนด้านความปลอดภัย ไม่พบว่าทั้ง 4 กลุ่มทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง[16]

ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในขณะนี้คือ anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5R (benralizumab) และ anti-IL-4Rα (dupilumab) หากจำเป็นต้องเลือกยาให้กับผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ในการรักษาขั้นที่ 4-5 ต้องพิจารณาดังนี้

1. อายุของผู้ป่วย omalizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุ 6 ปีขึ้นไป ส่วนยา benralizumab และ dupilumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป

2. ข้อบ่งใช้ของยา

2.1 omalizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ มีระดับ IgE ในเลือด ≥ 30-1,500 ยูนิตต่อมิลลิลิตร FeNO ≥ 25 ส่วนในพันล้านส่วน และระดับ eosinophil ในกระแสเลือด ≥150 เซลล์ต่อไมโครลิตร

2.2 benralizumab แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้และการอักเสบจาก eosinophil ที่มีระดับ eosinophil ในเลือด ≥150 เซลล์ต่อไมโครลิตร

2.3 dupilumab แนะนำให้ใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วยโรคหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงที่เกิดจากภูมิแพ้และการอักเสบจาก eosinophil ที่มีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร และ FeNO ≥ 25 ส่วนในพันล้านส่วน

3. วิธีการให้ยาและความถี่ของการให้ยา ซึ่งมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (omalizumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2- 4 สัปดาห์ benralizumab 3 เข็มแรก ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นฉีดทุก ๆ 8 สัปดาห์ ส่วน dupilumab ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์)

4. โรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วยเช่น ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง ไซนัสอักเสบเรื้อรัง ริดสีดวงจมูก เป็นต้น

บทสรุป

Dupilumab เป็นยาที่ออกฤทธิ์จับแบบเฉพาะเจาะจงกับ IL-4Rα

ยามีข้อบ่งใช้ในการให้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยหอบหืดระดับปานกลางถึงรุนแรงชนิดที่เกิดจากการอักเสบชนิด eosinophil สูงที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้จะใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวแล้วก็ตาม

จากการรวบรวมงานวิจัยที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพ พบว่า การใช้ dupilumab ลดอัตราการเกิดหืดกำเริบใน 1 ปี เพิ่ม FEV1 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก คะแนนผลการประเมินอาการของโรคหืดโดยใช้แบบประเมิน ACQ-5 และ AQLQ พบว่าคะแนน ACQ-5 ลดลง และ AQLQ เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ดีและมีคุณภาพชีวิตที่ดี สามารถลดขนาดการใช้ยากลูโคคอร์ติคอยด์ชนิดรับประทานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ dupilumab ในผู้ป่วยที่มีระดับเริ่มต้นของ biomarker ที่บ่งชี้ถึงการอักเสบชนิดที่ 2 (ระดับ eosinophil ในเลือด และ FeNO) ที่สูง ยังคงมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนในด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ มีปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน เยื่อจมูกและลำคออักเสบเฉียบพลัน หลอดลมอักเสบ และภาวะ eosinophil ในเลือดสูง เป็นต้น หากเปรียบเทียบด้านความคุ้มค่าจากการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล พบว่า dupilumab มีความคุ้มค่าในการใช้ร่วมกับการรักษาเดิมในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดรุนแรง ที่เกิดจาก eosinophil phenotype ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory eosinophilic asthma) แต่เนื่องจากยามีราคาค่อนข้างแพงและยังขาดข้อมูลการวิจัยดังกล่าวในประเทศไทยจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

Thai Journal of Hospital Pharmacy
Vol 33 No 2 May - Aug 2023:243-257

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่ในประเทศไทย 2565 [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย; 2565 [สืบค้นเมื่อ 1 ก.พ. 2566]. สืบค้นจาก: https://www.tac.or.th/wp-content/uploads/2022/03/แนวทางการรักษาโรคหืดในประเทศไทย-TAC-2022-TK-edited.pdf
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2022) [Internet]. Fontana: Global Initiative for Asthma – GINA; 2022 [cited 2023 Feb 1]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf
3. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219-33. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
4. Chheang C, Guinand S, von Garnier C, Sartori C. New perspectives of biological therapy for severe asthma in adults and adolescents. Swiss Med Wkly. 2022;152:w30176. doi: 10.4414/smw.2022.w30176.
5. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. N Engl J Med. 2022;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
6. Wenzel S. Treatment of severe asthma in adolescents and adults [Internet]. n.p.: UpToDate, Inc.; 2023. [cited 2023 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-severe-asthma-in-adolescents-and-adults?sectionName=Antithymic%20stromal%20lymphopoietin%20 (tezepelumab)&search=severe%20asthma&topicRef=544&anchor=H2019731393&source=see_link#H2019731393
7. Sanofi-aventis. Dupixent® [package insert]. Bangkok (Thailand): Sanofi-aventis (Thailand) Ltd.; 2021.
8. DrugBank. Drug information: dupilumab [Internet]. n.p.: DrugBank online; 2022 [cited 2023 Jan 14]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB12159
9. Barranco P, Phillips-Angles E, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Dupilumab in the management of moderate-to-severe asthma: the data so far. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1139-49. doi: 10.2147/TCRM.S125964.
10. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2486-96. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
12. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. Lancet Respir Med. 2022;10(1):11-25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
13. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. Respir Res. 2019;20(1):108. doi: 10.1186/s12931-019-1065-3.
14. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med. 2018;378(26):2475-85. doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
15. Tohda Y, Matsumono H, Miyata M, Taguchi Y, Ueyama M, Joulain F, et al. Cost-effectiveness analysis of dupilumab among patient with oral corticosteroid-dependent uncontrolled severe asthma in Japan. J Asthma. 2022;59(11):2162-73. doi: 10.1080/02770903.2021.1996596.
16. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizu–

mab) for severe allergic asthma: a systematic review for the EAACI guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy. 2020;75(5):1043-57. doi: 10.1111/all.14235.