บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง Tezepelumab ยาใหม่สำหรับโรคหืดชนิดรุนแรง

ผู้เขียน

อาจารย์ เภสัชกรจิตติพล ตันติวิท

สาขาวิชาการบริบาลทางเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัสกิจกรรม 1017-1-000-002-06-2568

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 16 มิถุนายน 2568

วันหมดอายุ 15 มิถุนายน 2569

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. ทราบข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ และเภสัชวิทยาของยา tezepelumab
2. ทราบข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของยา tezepelumab
3. สามารถเปรียบเทียบยา tezepelumab กับยาชีวภาพอื่นในการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงได้

บทคัดย่อ

Tezepelumab เป็นยากลุ่ม monoclonal antibody ตัวแรกที่มุ่งเป้าหมายการรักษาไปที่ thymic stromal lymphopoietin (TSLP) ซึ่งนำไปสู่การรักษาทางเลือกใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับโรคหืดชนิดรุนแรงซึ่งครอบคลุมได้หลาย phenotype ของโรคหืด ในการศึกษา randomized, double-blind ระยะสอง (PATHWAY) และระยะ 3 (NAVIGATOR) พบว่าการบริหารยา tezepelumab ทางการฉีดใต้ผิวหนังมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการกำเริบของโรคหืดต่อปี ในผู้ป่วยโรคหืดแบบควบคุมไม่ได้ชนิดรุนแรง ซึ่งพบประสิทธิของยาในโรคหืดหลาย endotypes และ phenotypes ได้แก่ โรคหืดชนิด eosinophilic และ noneosinophilic, โรคหืดชนิดภูมิแพ้, และโรคหืดชนิด type-2 ประสิทธิภาพของยาได้มีการศึกษาในระยะยาวถึง 104 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ของยา tezepelumab ที่พบบ่อย ได้แก่ คอหอยอักเสบ ปวดเมื่อยตามร่างกาย และปวดหลัง

คำสำคัญ

Tezepelumab, severe asthma, monoclonal antibody, thymic stromal lymphopoietin, phenotype

แบบประเมินบทความ

ขอความกรุณาทุกท่านแบบประเมินบทความวิชาการ เพื่อนำไปพัฒนาและปรับปรุงการเขียนบทความวิชาการในโอกาสต่อไป และขอขอบคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

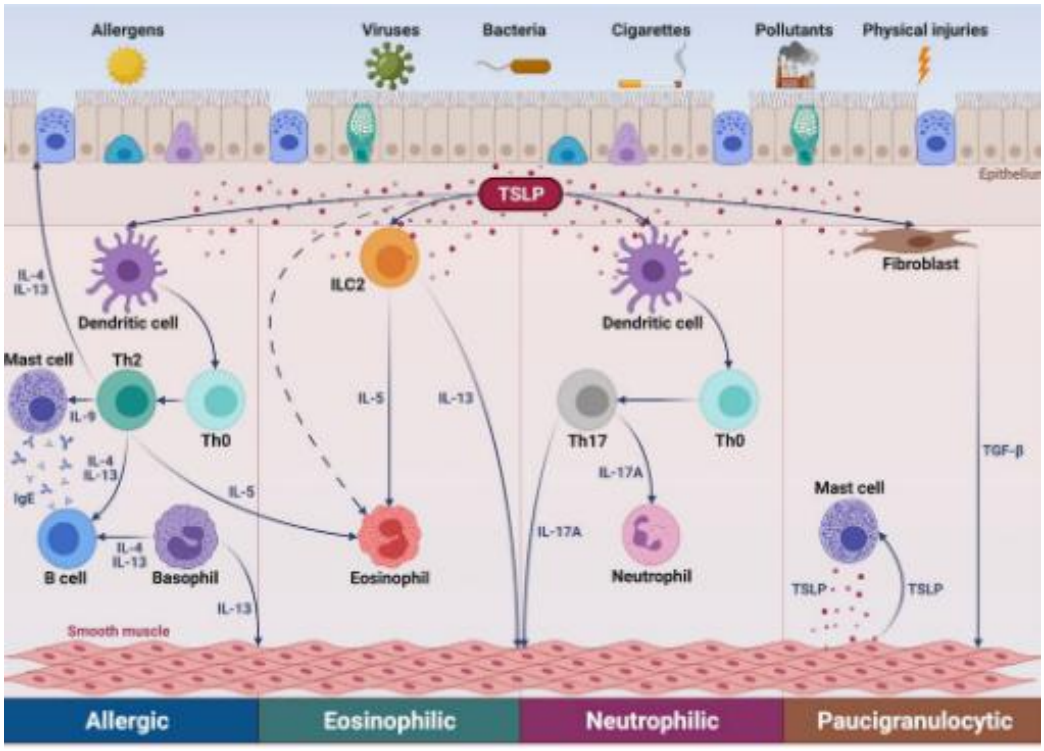
บทนำ

ผู้ป่วยโรคหืดประมาณร้อยละ 3-10 จะมีภาวะโรคหืดชนิดรุนแรง ซึ่งไม่สามารถควบคุมโรคได้ถึงแม้จะใช้ยาสำหรับควบคุมโรคซึ่งประกอบด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ (inhaled corticosteroid: ICS) ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิด long-acting β2-agonist (LABA) ในขนาดสูง และผู้ป่วยมีการใช้ยาสม่ำเสมอ เทคนิคการสูดพ่นยาถูกต้อง รวมถึงมีการจัดการปัจจัยกระตุ้นภาวะหืดอย่างเหมาะสมแล้ว หรือผู้ป่วยจะมีอาการหืดแย่ลงทุกครั้งที่มีการลดขนาดยา ICS-LABA[1] ถึงแม้ในปัจจุบันจะเริ่มมีกลุ่มยาชีวภาพสำหรับโรคหืดชนิดรุนแรงแล้ว ผู้ป่วยถึงร้อยละ 60 ยังคงไม่สามารถควบคุมโรคได้หรือสามารถควบคุมโรคได้เพียงบางส่วน ส่งผลให้ยังคงต้องมีการค้นหายาที่มีเป้าหมายการออกฤทธิ์ใหม่ ๆ เพื่อทำให้สามารถควบคุมโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดีขึ้น[2]

เนื้อหา

Tezepelumab ยาใหม่สำหรับโรคหืดชนิดรุนแรง

โรคหืดเป็นโรคที่มีกลไกการก่อโรค (endotypes) รวมถึงอาการแสดงทางคลินิก (phenotypes) ที่มีความหลากหลายอีกทั้งมีการทับซ้อนกัน[3-6] โดยกลไกในการก่อโรคสามารถแบ่งได้กว้าง ๆ เป็นชนิด type 2 (T2)-high และ T2-low ซึ่งโรคชนิด T2-high จะแสดงภาวะอักเสบแบบ eosinophil เด่น ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับภาวะภูมิแพ้หรือไม่ก็ได้ และถูกขับเคลื่อนโดย type 2 cytokines ได้แก่ interleukin (IL)-4, IL-5 และ IL-13 ซึ่ง cytokine เหล่านี้จะนำไปสู่ภาวะ eosinophilia สูงในทางเดินหายใจ การสร้างเยื่อเมือกที่เพิ่มขึ้นและการสังเคราะห์ immunoglobulin E (IgE) ที่เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นในโรคชนิด T2-high จะพบความสัมพันธ์กับการตรวจพบ biomarker ได้แก่ ระดับ eosinophil ในเลือด, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) และ ระดับ IgE ในเลือด[3-6] ยากลุ่ม Monoclonal antibodies ที่ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ IL-4, IL-5, IL-13, IgE ได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพในการควบคุมโรคในผู้ป่วยโรคหืดแบบ T2-high ชนิดรุนแรง[1] ในทางตรงกันข้าม ร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยโรคหืดแบบ T2-low ชนิดรุนแรงกลับไม่ตอบสนองต่อกลุ่มยาเหล่านี้[7] จึงทำให้ยากลุ่มใหม่ที่จะออกมาได้มุ่งเน้นสารที่ออกฤทธิ์ที่สาร ซึ่งเชื่อว่าเป็นกระบวนการตั้งต้นของการอักเสบในโรคหืด ได้แก่ thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25 และ IL-33 ซึ่งน่าจะทำให้โรคหืดที่มีความหลากหลายของ endotypes และ phenotypes นั้นถูกควบคุมได้ดียิ่งขึ้น[8] โดย TSLP นั้นจะอยู่จุดตั้งต้นของ inflammatory cascade[3] ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งเมื่อถูกปัจจัยกระตุ้น TSLP จะถูกคัดหลั่งออกมาจากเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจและไปกระตุ้นกระบวนการอักเสบในทางเดินหายใจ ส่งผลให้เกิดภาวะอักเสบได้ทั้งชนิด eosinophilic และ noneosinophilic และภาวะความไวเกินของทางเดินหายใจ นอกจากนี้พบว่า TSLP ยังสามารถถูกคัดหลั่งได้โดยเซลล์ชนิดอื่นนอกจากเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ รวมถึงเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้กระบวนการอักเสบของทางเดินหายใจเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง อีกทั้ง TSLP ยังสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของทางเดินหายใจในระยะยาวได้ ผู้ป่วยโรคหืดมักจะพบปริมาณของ TSLP ที่สูงในทางเดินหายใจและระดับของ TSLP สัมพันธ์กับความรุนแรงของการอุดกั้นหลอดลมและความรุนแรงของโรคหืด จากข้อมูลที่กล่าวมา TSLP จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนายาใหม่[3]



รูปที่ 1 แสดงถึงบทบาทของ TSLP ในการก่อกระบวนการอักเสบของทางเดินหายใจ[9]

Tezepelumab เป็นยาตัวแรกที่ถูกออกแบบมาเพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ TSLP โดยยาจะอยู่ในรูปแบบ human IG2λ monoclonal antibody ซึ่งบริหารยาด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ยาได้รับการอนุมัติในสหรัฐอเมริกาและยุโรปสำหรับการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป โดยไม่แนะนำให้ใช้ยาสำหรับรักษาภาวะกำเริบของหืดชนิดเฉียบพลันหรือภาวะ status asthmaticus

เภสัชพลศาสตร์ของยา tezepelumab

ยา Tezepelumab จับกับ human TSLP โดยมี dissociation constant 15.8-29.2 pM ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายาสามารถจับกับ TSLP ได้ดี ส่งผลต่อการป้องกันไม่ให้ TSLP ไปจับกับตัวรับ[10] และนำไปสู่การลดภาวะหืดกำเริบในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้ตามกลไกดังต่อไปนี้[11]

• ลดการสร้าง IL-5 นำไปสู่การลดภาวะอักเสบชนิด eosinophilic ในทางเดินหายใจและลดความเสี่ยงต่อภาวะหืดกำเริบได้

• ลดการสร้าง IL-4 และ IL-13 นำไปสู่การลดการสร้าง IgE และเพิ่มสมรรถภาพของปอด โดยยับยั้งการหนาตัวของ goblet cell และยับยั้งการสร้างเยื่อเมือกที่มากเกินไป

• ลดผลของ TSLP ต่อ mast cell และกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ ส่งผลต่อการลดภาวะความไวเกินของทางเดินหายใจ

ในการศึกษาระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคหืดชนิด atopic พบว่ายา tezepelumab ลดการเกิดภาวะหลอดลมหดเกร็งจากสิ่งกระตุ้นรวมถึงสามารถลดการอักเสบของหลอดลมได้[10] เมื่อเทียบกับยาหลอก ยา tezepelumab สามารถลดการเกิดหืดจากการกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้ที่ระยะต้น (0-2 ชั่วโมง) และระยะปลาย (3-7 ชั่วโมง) ได้ นอกจากนี้ยา tezepelumab สามารถลด eosinophil ในเลือดและในเสมหะ รวมถึง

ระดับ FeNO ทั้งก่อนและหลังการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ได้ อีกทั้งสามารถลดภาวะความไวเกินของหลอดลมจากการกระตุ้นด้วย methacholine ได้[10] การศึกษาระยะที่สอง (CASCADE trial) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่สามารถควบคุมได้ชนิดปานกลางถึงรุนแรง พบว่ายา tezepelumab สามารถลด airway submucosal eosinophil counts และภาวะความไวเกินของหลอดลมเมื่อกระตุ้นด้วย mannitol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 28 สัปดาห์ แต่ไม่สามารถลดการเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพของทางเดินหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [12] ผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab เมื่อทำการตรวจโดยใช้ CT scan พบว่ามีการลดลงของเมือกที่อุดกั้นทางเดินหายใจซึ่งสัมพันธ์กับสมรรถภาพของปอดที่ดีขึ้น[13] ในการศึกษาระยะที่สอง (UPSTREAM trial) พบว่าการใช้ยา tezepelumab ไม่สามารถลดภาวะความไวเกินของหลอดลมเมื่อกระตุ้นด้วย mannitol ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 สัปดาห์[14] อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab มีสัดส่วนของการปลอดจากภาวะความไวเกินของหลอดลมเมื่อกระตุ้นด้วย mannitol ที่มากกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 45 เทียบกับร้อยละ 15 ; p = 0.04)[14]

มีการศึกษาเพิ่มเติมโดย A. Sverrild และคณะในปี 2024 พบว่า tezepelumab ลดการหลั่งสาร alarmins ซึ่งเป็นกลุ่มของ cytokine ที่ประกอบด้วย TSLP, IL-33 และ IL-25 รวมไปถึง T2 cytokines จากการกระตุ้นด้วยไวรัสได้ ในขณะที่ cytokine ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัสได้แก่ interferon-β ไม่ได้รับผลกระทบจากการใช้ยา[15] นอกจากนี้ยา tezepelumab สามารถลดสารที่บ่งชี้ถึงภาวะ eosinophilic inflammation และ allergic reactions ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดแบบควบคุมไม่ได้ชนิดรุนแรง[16-17] จากการศึกษาระยะที่ 2 (PATHWAY trial)[18] และการศึกษาระยะที่ 3 (NAVIGATOR trials) [19] ใน NAVIGATOR trial ผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab มีการลดลงของระดับ FeNO [least-squares mean difference -13.8 parts per billion (ppb); 95% CI – 17.1 to -10.6], จำนวน eosinophil ในเลือด (-130 cells/ μL; -156 to 104) และระดับ IgE ในเลือด (-208.0 IU/ mL; -303.7 to -112.3) ที่ 52 สัปดาห์[19] ซึ่งการลดของระดับ FeNO และ จำนวน eosinophil ในเลือด จะเห็นได้ชัดเจนหลังใช้ยาไป 2 สัปดาห์และผลจะคงอยู่ไปจนถึงระยะเวลาการศึกษาที่ 52 สัปดาห์ ส่วนระดับ IgE ในเลือดจะลดลงแบบค่อยเป็นค่อยไปในช่วงระยะเวลาการศึกษาที่ 52 สัปดาห์ [19] ในการศึกษา PATHWAY ยา Tezepelumab สามารถลดระดับ IL-5 และ IL-13 ที่สูงในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงให้ลงมาสู่ระดับปกติได้[17]

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา tezepelumab โดยอ้างอิงจากการศึกษา PATHWAY สามารถทำนายได้ว่า การบริหารยา tezepelumab แบบฉีดใต้ผิวหนังขนาด 210 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์ สามารถคงประสิทธิภาพของยาได้ถึงประมาณร้อยละ 90 ของประสิทธิภาพยาสูงสุดในการควบคุมภาวะหืดกำเริบและการลดระดับ FeNO รวมถึงการเพิ่มขนาดยาเป็น 280 มิลลิกรัมทุก 2 สัปดาห์มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการใช้ขนาดยา 210 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์ จึงทำให้ขนาดยา 210 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์ได้ถูกนำไปใช้ต่อในการศึกษาระยะที่ 3[20]

เภสัชจลนศาสตร์ของยา tezepelumab

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของการบริหารยา tezepelumab โดยการฉีดใต้ผิวหนังมาจาก population pharmacokinetic model โดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยใน 7 การศึกษาทางคลินิก ซึ่งประกอบด้วยอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วย atopic dermatitis ผู้ป่วย atopic asthma ผู้ป่วยโรคหืดแบบควบคุมไม่ได้ชนิดรุนแรง รวมถึงผู้ป่วยวัยรุ่นที่เป็นโรคหืดชนิดไม่รุนแรง[20] เมื่อบริหารยาด้วยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ยา tezepelumab ได้แสดงถึง dose-proportional pharmacokinetics ในช่วงขนาดยา 2.1-420 มิลลิกรัม เภสัชจลนศาสตร์ของยา tezepelumab สามารถอธิบายได้ดีที่สุดโดยใช้ linear two-compartment model with first order absorption ยาใช้เวลา 3-10 วัน หลังฉีดใต้ผิวหนังในการไปถึงระดับยาสูงสุด[21] ค่าชีวประสิทธิผลของยา tezepelumab อยู่ที่ร้อยละ 77 โดยการฉีดยาที่ชั้นใต้ผิวหนังบริเวณต่าง ๆ ได้แก่ หน้าท้อง ต้นขา ต้นแขน ไม่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าชีวประสิทธิผลของยาอย่างมีนัยสำคัญ การบริหารยาด้วยขนาด 210 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์ จะทำให้ยาเข้าสู่ระดับ steady-state หลังจาก 12 สัปดาห์ ยามี central volumes of distribution และ peripheral volumes of distribution ที่ 3.9 และ 2.2 ลิตร ตามลำดับ และถูกกำจัดโดยกระบวนการ intracellular catabolism ผ่าน proteolytic enzymes โดยไม่มีอวัยวะจำเพาะสำหรับทำหน้าที่กำจัดยา ค่า clearance ของยา tezepelumab โดยประมาณอยู่ที่ 0.17 ลิตรต่อวัน และมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ประมาณ 26 วัน[21] เพศและเชื้อชาติของผู้ป่วยไม่ส่งผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tezepelumab การกำจัดยา tezepelumab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (estimated creatinine clearance 30-89 mL/min) ไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (estimated creatinine clearance ≥ 90 mL/min) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา tezepelumab ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (estimated creatinine clearance <30 mL/min) เนื่องจากยา tezepelumab ไม่ได้ถูกกำจัดทางตับ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องจึงไม่น่าจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา รวมถึงไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยา tezepelumab กับยาอื่นอย่างชัดเจน ยาที่มักให้ร่วมกับยา tezepelumab สำหรับรักษาโรคหืด ได้แก่ leukotriene receptor antagonists, theophylline/aminophylline, สเตียรอยด์ชนิดรับประทานและสูดพ่น ไม่มีผลต่อการกำจัดยา tezepelumab อย่างมีนัยสำคัญ

ประสิทธิภาพของยา tezepelumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง

ยา tezepelumab ได้มีการศึกษาที่สำคัญสองการศึกษาซึ่งเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trials ได้แก่ PATHWAY trial[18] และ NAVIGATOR trial[19] โดยมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาดังต่อไปนี้

- อายุ 18-75 ปี (PATHWAY) หรืออายุ 12-80 ปี (NAVIGATOR)
- ได้รับการวินิจฉัยโรคหืดซึ่งต้องได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดปานกลางถึงสูงร่วมกับการได้รับยาเพื่อควบคุมอาการชนิดอื่น ๆ ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป โดยอาจมียาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
- มีการกำเริบของโรคหืดตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปในช่วง 12 เดือน

• มีสมรรถภาพของปอดลดลง [prebronchodilator forced expiratory volume in 1 second (pre-FEV1) < 80% of the predicted normal value in adults and <90% in adolescents]
• มีการควบคุมโรคหืดได้ไม่ดี [Asthma Control Questionnaire 6 (ACQ-6) score ≥ 1.5]

ในการศึกษาทั้งสอง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับยา tezepelumab 210 mg หรือยาหลอกทุก 4 สัปดาห์ ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ โดยยังคงได้รับการรักษาโรคหืดด้วยยาพื้นฐานที่ผู้ป่วยเคยได้รับอยู่ตลอดการศึกษา ผลลัพธ์หลักของการศึกษาทั้งสองคืออัตรากำเริบของโรคหืดต่อปี (annualized asthma exacerbation rate: AAER) โดยรายงานเป็น events per patient-year

การลดการกำเริบของโรคหืด

ใน PATHWAY trial[18] และ NAVIGATOR trial[19] การใช้ยา tezepelumab สัมพันธ์กับการลดอัตรากำเริบของโรคหืดต่อปีได้ร้อยละ 71 และร้อยละ 56 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ถึงแม้ได้รับยากลุ่ม LABA คู่กับการใช้สเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดปานกลางถึงสูง นอกจากนี้การใช้ยาสามารถลดอัตราการเข้าห้องฉุกเฉินหรือการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากโรคหืดกำเริบได้ร้อยละ 79-86[22] ใน NAVIGATOR trial ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะหืดกำเริบ ผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab ร้อยละ 38 ถูกจำแนกว่าเป็นภาวะหืดกำเริบรุนแรง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกซึ่งร้อยละ 82 ถูกจำแนกว่าเป็นภาวะหืดกำเริบชนิดรุนแรง[23] ในทั้ง PATHWAY และ NAVIGATOR trial ระยะเวลาที่ใช้ในการเกิดภาวะหืดกำเริบครั้งแรกจะนานกว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยา tezepelumab เมื่อเทียบกับยาหลอก การศึกษาเพิ่มเติมใน NAVIGATOR trial พบว่าการใช้ยา tezepelumab สามารถลดภาวะหืดกำเริบในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้ในทุกฤดูกาลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิแพ้ทั้งแบบ seasonal และ perennial[24] ต่อมาได้มีการนำ PATHWAY และ NAVIGATOR trial มาทำ post hoc pooled analysis[22] พบว่า tezepelumab มีประสิทธิภาพในการลดภาวะหืดกำเริบในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงทั้งที่มีและไม่มีภูมิแพ้ชนิด perennial allergy รวมถึงผู้ป่วยโรคหืดชนิด T2-low asthma

นอกจากนี้ประสิทธิภาพของยา tezepelumab ยังคงเห็นได้ชัดเจนเมื่อแยกตาม subgroup ต่าง ๆ ได้แก่ จำนวนครั้งของการเกิดโรคหืดกำเริบในช่วง 12 เดือน (≤2 ครั้ง หรือ >2 ครั้ง), ขนาดยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (ขนาดสูง หรือ ขนาดปานกลาง), การใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (ใช้ หรือ ไม่ใช้), ประวัติโรคริดสีดวงจมูก (มี หรือ ไม่มี) และ ดัชนีมวลกาย (< 25.0, 25.0 to < 30.0 หรือ ≥ 30.0)[22] การศึกษาประสิทธิภาพของยา tezepelumab ในประเทศญี่ปุ่นให้ผลไปในทางเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา กล่าวคือสามารถลดอัตราการกำเริบของโรคหืดต่อปีได้เช่นเดียวกัน[25-26]

การเพิ่มขึ้นของสมรรถภาพปอดและผลอื่น ๆ

การใช้ยา tezepelumab สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้[18,19,22] โดยใน PATHWAY[18] และ NAVIGATOR[19] trial, การใช้ยา tezepelumab สามารถเปลี่ยนแปลง ค่า FEV1 ก่อนพ่นยาขยายหลอดลมจาก baseline เดิมได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผลจะเริ่มเห็นที่

สัปดาห์ที่ 2-4 หลังใช้ยาและคงต่อเนื่องไปตลอดการรักษา โดยกลุ่มที่มี eosinophil ในเลือดสูง ≥300 cells/μL จะเห็นผลการเพิ่มสมรรถภาพทางปอดชัดเจน[19] นอกจากนี้การใช้ยา tezepelumab สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหืดแบบควบคุมไม่ได้ชนิดรุนแรง โดยใช้แบบประเมิน AQLQ(S)+12 [Asthma Quality of Life Questionnaire (standardized)] ซึ่งเป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคหืดตั้งแต่อายุ 12 ปีขึ้นไป และแบบประเมิน Asthma Symptom Diary scores[22,24] ใน NAVIGATOR trial ทั้งยา tezepelumab และยาหลอกสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้เกินมาตรฐานขั้นต่ำ อย่างไรก็ตามการใช้ยา tezepelumab แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก[19] แต่การเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหืดจากการใช้ยา tezepelumab นั้นให้ผลไม่ชัดเจนในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดที่มี T2-low [22] จาก NAVIGATOR trial มีข้อมูลเพิ่มเติมพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab มีสัดส่วนของการเกิด complete response (โดยวัดผลรวมจากการลดการกำเริบของโรคหืด, ความสามารถในการควบคุมโรคหืด, สมรรถภาพทางปอด และการประเมินโดยแพทย์ผู้รักษา) สูงกว่าการใช้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.2 เทียบกับร้อยละ 25.3; odds ratio [OR] 2.78; 95% CI 2.05-3.77)[28] รวมถึงการใช้ยา tezepelumab สามารถลดภาระงานของบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้ ได้แก่ ลดการมาพบแพทย์นอกตารางนัด ลดการติดต่อทางโทรศัพท์กับบุคลากรทางการแพทย์ ลดการใช้รถพยาบาล ลดการเข้าห้องฉุกเฉิน ลดการเข้าโรงพยาบาล และลดจำนวนวันของการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติได้[23]

การลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน

จาก SOURCE trial ซึ่งเป็นการศึกษาระยะ 3 เป็นการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled พบว่าการใช้ยา tezepelumab ไม่สามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก[29] ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานสำหรับโรคหืดเป็นเวลาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปโดยได้รับยา prednisone ที่ขนาดคงที่ต่อวันหรือยาสเตียรอยด์ที่เทียบเท่าขนาดยา 7.5-30 มิลลิกรัมต่อวันของ prednisone เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 1 เดือน ขึ้นไปก่อนเข้าสู่การศึกษา การศึกษาได้แบ่งระยะเวลาของการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเป็น 3 ระยะ รวมระยะเวลา 48 สัปดาห์ คือ 1) ระยะที่ได้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในขนาดคงที่ 4 สัปดาห์แรก 2) ระยะที่ลดขนาดยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานรวมเวลา 36 สัปดาห์ และ 3) การคงขนาดยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานไว้ที่ 8 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ยา tezepelumab มีร้อยละของขนาดสเตียรอยด์ชนิดรับประทานที่ลดลงในช่วง 48 สัปดาห์ไม่แตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (cumulative OR 1.28; 95% CI 0.69-2.35) อย่างไรก็ตามใน subgroup ที่มีระดับ eosinophil ในเลือด ≥150 cells/μL tezepelumab จะให้ผลแตกต่างกับกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (cumulative OR 2.58; 95% CI 1.16-5.75) แต่ใน subgroup ที่มีระดับ eosinophil ในเลือด < 150 cells/μL กลับไม่ให้ผลแตกต่างกับกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (cumulative OR 0.40; 95% CI 0.14-1.13) ส่วนผลในการลดอัตราการกำเริบของโรคหืดต่อปีเป็นไปในทางเดียวกับ PATHWAY และ NAVIGATOR trials[29]

ประสิทธิภาพของยา tezepelumab ในระยะยาว

ผู้ป่วยที่สามารถรับยา tezepelumab ได้อย่างต่อเนื่องและมีการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอโดยที่ไม่มีการหยุดยาจนจบระยะเวลาการศึกษาของ NAVIGATOR และ SOURCE trials จะถูกนำเข้าการศึกษาในระยะยาว ซึ่งเรียกว่า DESTINATION trial[30] โดยในการศึกษานี้ ผู้ป่วยที่เคยได้รับยา tezepelumab มาก่อนจะได้รับยาต่อไป ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะถูกสุ่มอีกครั้งให้ได้รับยา tezepelumab หรือยาหลอก รวมระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 104 สัปดาห์ โดยนับระยะเวลาของการศึกษาเดิมเข้าไปด้วย ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มาจาก NAVIGATOR trial มีอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบต่อปีเป็น 0.82 ในกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab เทียบกับ 1.93 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (rate ratio 0.42; 95% CI 0.35-0.51). นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepelumab ยังมีสมรรถภาพทางปอดที่ดีขึ้น มีค่า ACQ-6 score และ St George's Respiratory Questionnaire score ซึ่งบ่งบอกถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มาจาก SOURCE trial ได้ผลลัพธ์ในการรักษาไปในทิศทางเดียวกัน ข้อมูลอื่น ๆ ที่พบได้แก่

• ผู้ป่วยที่ได้รับยา of tezepelumab เป็นเวลาต่อเนื่อง 100 สัปดาห์ จะมีระดับ IgE ในเลือดลดลงต่อเนื่อง 40 สัปดาห์ถึงแม้หยุดยาไปแล้ว[31] อย่างไรก็ตามประสิทธิผลของยา tezepelumab ต่อระดับ eosinophil ในเลือด และ FeNO รวมถึงผลลัพธ์ทางคลินิก ได้แก่ FEV1 ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม และค่า ACQ-6 ได้มีแนวโน้มลดลงเรื่อย ๆ หลังจากหยุดยา tezepelumab ไปแล้ว[32]

• สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้ on-treatment clinical remission (โดยประเมินจากค่า ACQ-6 score ≤ 1.5, ไม่มีโรคหืดกำเริบ, ค่าสมรรถภาพทางปอดคงที่โดยดูจากค่า FEV1 ก่อนพ่นยาขยายหลอดลมมีค่า >95% of baseline และไม่มีการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน) ในกลุ่มที่ได้รับยา tezepelumab เมื่อเทียบกับยาหลอกมีค่าเป็นร้อยละ 28.5 เมื่อเทียบกับร้อยละ 21.9 ตามลำดับ (OR 1.44; 95% CI 0.95–2.19) ในช่วง 0 ถึง 52 สัปดาห์ และร้อยละ 33.5 เทียบกับร้อยละ 26.7 ตามลำดับ (OR 1.44; 95% CI 0.94–2.14) ในช่วง 52 ถึง 104 สัปดาห์[33]

• ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดชนิดรุนแรงซึ่งต้องพึ่งพายาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ผู้ป่วยที่ได้รับยา tezepalumab มีสัดส่วนที่สามารถหยุดยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานที่ 104 สัปดาห์ได้มากกว่ายาหลอกร้อยละ (ร้อยละ 37.9 เทียบกับร้อยละ 7.7 ในกลุ่มผู้ป่วยจาก NAVIGATOR trial และ ร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 46.9% ในกลุ่มผู้ป่วยจาก SOURCE trial)[34]

• ในผู้ป่วยวัยรุ่นอายุ 12-17 ปี ที่มีโรคหืดชนิดรุนแรงซึ่งควบคุมไม่ได้ การใช้ยาในกลุ่ม adolescents (age 12–17 years) tezepelumab สามารถลดอัตราการเกิดโรคหืดกำเริบต่อปีได้ร้อยละ 28 (95% CI – 45 to 64) เมื่อเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามการศึกษามีข้อจำกัดเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่างที่เล็ก จึงได้มีวางแผนทำการศึกษา PASSAGE trial ซึ่งจะดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tezepelumab ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป[35]

ความปลอดภัยจากการใช้ยา tezepelumab

ใน NAVIGATOR และ PATHWAY trials อาการไม่พึงประสงค์โดยรวมจากยา tezepelumab เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากยาหลอก โดยเกิดร้อยละ 74.6 และร้อยละ 76.5 ตามลำดับ[22] สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงเกิดขึ้นจากยา tezepelumab ได้ร้อยละ 9 เมื่อเทียบกับยาหลอกซึ่งเกิดร้อยละ 13 โดยอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งนำไปสู่การหยุดการใช้ยาเกิดขึ้นร้อยละ 1 จากยา tezepelumab และร้อยละ 2 จากยาหลอก อย่างไรก็ตามไม่มีผู้เสียชีวิตจากการรักษาจากทั้งยา tezepelumab และยาหลอก[22] อาการไม่พึงประสงค์จาก tezepelumab ที่พบได้มากกว่ายาหลอกได้แก่ คอหอยอักเสบ ปวดศีรษะ หลอดลมอักเสบ อาการปวดเมื่อยตามร่างกาย และอาการปวดหลัง ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง[22,30] ยา tezepelumab มีความเสี่ยงในการเกิดปอดอักเสบรวมไปการติดเชื้อ COVID ไม่แตกต่างจากยาหลอก[30] การบริหารยา tezepelumab ทางการฉีดใต้ผิวหนังอาจมีการปวด บวม แดง บริเวณที่ฉีดได้ร้อยละ 3-4[22] ส่วนภาวะภูมิไวเกินเกิดได้ 0.33 และ 0.29 รายต่อ 100 คน-ปีจากยา tezepelumab และยาหลอกตามลำดับ[30]

บทบาทในปัจจุบันของยา tezepelumab ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรง

ยา tezepelumab เป็นยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคหืดชนิดรุนแรงได้หลาย phenotypes และ endotypes โดยยาสามารถลดอัตราการกำเริบของโรคหืดต่อปี เพิ่มสมรรถภาพทางปอด และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ ซึ่งประสิทธิภาพคงอยู่อย่างต่อเนื่องหลังจากได้รับยา 104 สัปดาห์ ยา tezepelumab เป็นยาที่มีรูปแบบการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยาชีวภาพชนิดอื่นที่มีก่อนหน้านี้ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยยาอื่นที่มีใช้ก่อนหน้านี้จะมีประสิทธิภาพจำกัดเพียงแค่ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีลักษณะเป็น allergic หรือ eosinophilic เท่านั้น ในขณะที่ยา tezepelumab มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคหืดโดยไม่จำเป็นต้องมีลักษณะเป็น allergic หรือ eosinophilic รวมไปถึงมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีระดับ eosinophil ในเลือดต่ำ (< 150 cells/μL) ซึ่งยาชีวภาพตัวอื่นก่อนหน้านี้ที่ได้รับการอนุมัติไม่มีข้อมูลในการรักษาสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนี้[36] นอกจากนี้ยา tezepelumab เป็นยาชีวภาพตัวเดียวในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคหืดชนิด T2-low asthma ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องตรวจสารชีวภาพเพื่อทดสอบชนิดของโรคหืดก่อนได้รับยา tezepelumab อย่างไรก็ตามข้อจำกัดหนึ่งคือยา tezepelumab ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยลดขนาดยาหรือหยุดยาสเตียรอยด์สำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงอยู่ได้[29] ในปัจจุบันไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบยา tezepelumab กับยาชีวภาพอื่นโดยตรง อย่างไรก็ตามการศึกษาอภิวิเคราะห์ได้แสดงถึงประสิทธิภาพของยา tezepelumab ซึ่งเทียบเท่าหรืออาจเหนือกว่ายาชีวภาพอื่นในแง่ของผู้ป่วยโรคหืดที่มีความหลากหลายของ endotype และ phenotype[36-40] รวมไปถึงถึงประสิทธิภาพในแง่ของการลดการรักษาตัวในแผนกฉุกเฉินและการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหืดกำเริบ[36,39] ดังนั้นในแนวทางการรักษาของ The Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines ได้แนะนำการใช้ยา tezepelumab เป็นหนึ่งในยากลุ่มชีวภาพสำหรับการรักษาโรคหืดชนิดรุนแรงในผู้ป่วยที่ยังคงมีการกำเริบร่วมกับการควบคุมอาการของโรคหืดได้ยาก ถึงแม้ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นขนาดสูงร่วมกับยาอื่นเพื่อควบคุมอาการอย่างเต็มที่แล้ว

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลของยาชีวภาพสำหรับรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง[41]

ยา (เป้าหมาย)	ข้อบ่งใช้ (อายุ)	การปรับขนาดยา (วิธีบริหาร,ความถี่)	ประสิทธิภาพ	ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองที่ดี	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
Tezepelumab (TSLP)	โรคหืดชนิดรุนแรง (อายุ 12 ปีขึ้นไป)	ไม่จำเป็น (ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์)	-ลดการกำเริบของโรคหืด -เพิ่มสมรรถภาพทางปอด -เพิ่มคุณภาพชีวิต -ไม่ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน	-Eosinophil สูง -FeNO สูง	คอหอยอักเสบ (4%), ปวดตามร่างกาย (4%), ปวดหลัง (4%)
Omalizumab (IgE)	โรคหืดภูมิแพ้ชนิดปานกลางถึงรุนแรง (อายุ 6 ปีขึ้นไป)	ปรับตามระดับ IgE ในเลือด (ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2-4 สัปดาห์)	-ลดการกำเริบของโรคหืด -ไม่มีผลเพิ่มสมรรถภาพทางปอด -เพิ่มคุณภาพชีวิต -ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น	-Eosinophil สูง -FeNO สูง -อาการอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับภูมิแพ้ -ผู้ป่วยโรคหืดตั้งแต่วัยเด็ก	คอหอยอักเสบ (11%), ปวดตามร่างกาย (8%), ปวดศีรษะ (15%), ไข้ (6.4%), Anaphylaxis (0.1%)
Mepolizumab (IL-5)	โรคหืดแบบ eosinophilic ชนิดรุนแรง (อายุ 6 ปีขึ้นไป)	ปรับตามอายุ (ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์)	-ลดการกำเริบของโรคหืด -ไม่มีผลเพิ่มสมรรถภาพทางปอด -เพิ่มคุณภาพชีวิต -ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน	-Eosinophil สูง -ประวัติโรคหืดกำเริบในปีที่ผ่านมา -ผู้ป่วยโรคหืดในวัยผู้ใหญ่ -ริดสีดวงจมูก	ปวดศีรษะ (19%), ปวด บวม แดง บริเวณที่ฉีด (8%), ปวดหลัง (5%), อ่อนเพลีย (5%)
Reslizumab (IL-5)	โรคหืดแบบ eosinophilic ชนิดรุนแรง (อายุ 18 ปีขึ้นไป)	ไม่จำเป็น (ฉีดหลอดเลือดดำทุก 4 สัปดาห์)	-ลดการกำเริบของโรคหืด -เพิ่มสมรรถภาพทางปอด -เพิ่มคุณภาพชีวิต	-Eosinophil สูง -ประวัติโรคหืดกำเริบในปีที่ผ่านมา -ผู้ป่วยโรคหืดในวัยผู้ใหญ่	เจ็บคอ (2.6%)

ยา (เป้าหมาย)	ข้อบ่งใช้ (อายุ)	การปรับขนาดยา (วิธีบริหาร,ความถี่)	ประสิทธิภาพ	ปัจจัยที่ส่งผลต่อการตอบสนองที่ดี	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย
				-ริดสีดวงจมูก	
Benralizumab (IL-5Rα)	โรคหืดแบบ eosinophilic ชนิดรุนแรง (อายุ 12 ปีขึ้นไป)	ไม่จำเป็น (ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ 3 ครั้ง จากนั้นฉีดทุก 8 สัปดาห์)	-ลดการกำเริบของโรคหืด -เพิ่มสมรรถภาพทางปอด -เพิ่มคุณภาพชีวิต -ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน	-Eosinophil สูง -ประวัติโรคหืดกำเริบในปีที่ผ่านมา -ผู้ป่วยโรคหืดในวัยผู้ใหญ่ -ริดสีดวงจมูก	ปวดศีรษะ (8%), คอหอยอักเสบ (5%)
Dupilumab (IL-4Rα)	โรคหืดแบบ eosinophilic ชนิดปานกลางถึงรุนแรง หรือ โรคหืดที่ต้องอาศัยยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน (อายุ 6 ปีขึ้นไป)	ปรับตามอายุและน้ำหนักตัว (ฉีดใต้ผิวหนังแบบ loading dose จากนั้นฉีดทุก 2 สัปดาห์)	-ลดการกำเริบของโรคหืด -เพิ่มสมรรถภาพทางปอด -เพิ่มคุณภาพชีวิต -ลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน	-Eosinophil สูง -FeNO สูง	ปวด บวม แดง บริเวณที่ฉีด (10%), เจ็บคอ (2%)

FeNO= fractional exhaled nitric oxide, TSLP= thymic stromal lymphopoietin

บทสรุป

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tezepelumab สำหรับโรคหืดชนิดรุนแรงซึ่งควบคุมไม่ได้ ได้รับการยืนยันจากหลายการศึกษาจากหลาย ๆ ประเทศ ยา tezepelumab สามารถลดอัตราการกำเริบของโรคหืดในผู้ป่วยหลากหลาย phenotypes ได้ผ่านการยับยั้งสาร TSLP ซึ่งเป็น cytokine ที่สำคัญในการก่อกระบวนการอักเสบที่ทางเดินหายใจ รวมไปถึงการยับยั้งเซลล์ภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ แบบออกฤทธิ์กว้าง

ในปัจจุบันยังคงมีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tezepelumab ในผู้ป่วยโรคหืดที่กำลังดำเนินการอยู่ ได้แก่ การศึกษา SUNRISE (NCT05398263) และการศึกษา WAYFINDER (NCT05274815) ซึ่งศึกษาผลของยา tezepelumab ในลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน นอกจากนี้ การศึกษาข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tezepelumab ในโลกแห่งความเป็นจริงหลังยาได้รับการอนุมัติ ยังคงเป็นที่ต้องการอยู่ในขณะนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2025 update). 2025. https://ginasthma.org. Accessed 11 May 2025.

2. Reibman J, Tan L, Ambrose C, et al. Clinical and economic burden of severe asthma among US patients treated with biologic therapies. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(3):318-25e2

3. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. Expert Opin Ther Targets. 2020;24(8):777–92.

4. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. Nat Immunol. 2015;16(1):45–56

5. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. Immunity. 2019;50(4):975–91

6. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2019;56(2):219–33.

7. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. Eur Respir J. 2021;57(1):2000528.

8. Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(6):1497–505.

9. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, Vatrella A. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(9):4369.

10. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. N Engl J Med. 2014;370(22):2102–10.

11. Brusselle G, Riemann S. Is efficacy of tezepelumab independent of severe asthma phenotype? Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(1):1–12.

12. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2021;9(11):1299–312.

13. Nordenmark LH, Hellqvist Å, Emson C. Tezepelumab and mucus plugs in patients with moderate-to-severe asthma. NEJM Evidence. 2023;2(10).

14. Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). Eur Respir J. 2022;59(1):1–11.

15. Sverrild A, Cerps S, Nieto-Fontarigo J, et al. Effects of tezepelumab on host epithelial tolerance to virus in patients with uncontrolled asthma [abstract no. OA1492]. Eur Respir J. 2021;58(Suppl 65).

16. Corren J, Pham TH, Garcia Gil E, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. Allergy. 2022;77(6):1786–96.

17. Pham TH, Chen C, Colice G, et al. Tezepelumab normalizes serum interleukin-5 and -13 levels in patients with severe, uncontrolled asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;127(6):689–91.

18. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2017;377(10):936–46.

19. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med. 2021;384(19):1800–9.

20. Ly N, Zheng Y, Griffiths JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of tezepelumab to guide phase 3 dose selection for patients with severe asthma. J Clin Pharmacol. 2021;61(7):901–12.

21. Syed, Y.Y. Tezepelumab in severe asthma: a profile of its use. Drugs Ther Perspect. 2023;39:393–403.

22. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, et al. Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of PATHWAY and NAVIGATOR studies. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(1):13–24.

23. Menzies-Gow A, Bourdin A, Chupp G, et al. Effect of tezepelumab on healthcare utilization in patients with severe, uncontrolled asthma: the NAVIGATOR study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(3):343-8.e2.

24. Pavord ID, Hoyte FCL, Lindsley AW, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). Ann Allergy Asthma Immunol. 2023;131(5):587-597.

25. Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, et al. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. J Asthma. 2023;60(3):616–24.

26. Ishizuka T, Menzies-Gow A, Okada H, et al. Efficacy and safety of tezepelumab in patients recruited in Japan who participated in the phase 3 NAVIGATOR study. Allergol Int. 2023;72(1):82–8.

27. Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. Ann Allergy Asthma Immunol. 2021;126(2):187–93.

28. Lugogo NL, Ambrose CS, Colice G, et al. Clinical responses to treatment with tezepelumab among patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study [abstract no. A3419]. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205.

29. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Respir Med. 2022;10(7):650–60.

30. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. Lancet Respir Med. 2023;11(5):425–38.

31. Caminati M, Llanos JP, Spahn JD, et al. Changes in serum total IgE after cessation of tezepelumab after 2 years of treatment (DESTINATION) [oral presentation plus poster]. In: European Respiratory Society International Congress. 2023.

32. Brightling CE, Jackson DJ, Kotalik A, et al. Biomarkers and clinical outcomes after cessation of tezepelumab after 2 years of treatment (DESTINATION) [oral presentation plus poster]. In: European Respiratory Society International Congress. 2023.

33. Wechsler ME, Brusselle G, Virchow JC, et al. On-treatment clinical remission with tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 DESTINATION study [oral presentation plus poster]. In: European Respiratory Society International Congress. 2023.

34. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with severe asthma: results from the DESTINATION study [abstract no. A5987]. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207.

35. Brusselle G, Cook B, Lawson K, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in adolescents with severe, uncontrolled asthma [oral presentation plus poster]. In: European Respiratory Society International Congress. 2023.

36. Korn S, Cook B, Simpson LJ, et al. Efficacy of biologics in severe, uncontrolled asthma stratified by blood eosinophil count: a systematic review. Adv Ther. 2023;40(7):2944–64.

37. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 2023;151(3):747–55.

38. Pitre T, Jassal T, Angjeli A, et al. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: a systematic review and network meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2022;130(5):595–606.

39. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. J Med Econ. 2022;25(1):679–90.

40. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, et al. Comparative efficacy and safety of tezepelumab and other biologics in patients with inadequately controlled asthma according to thresholds of type 2 inflammatory biomarkers: a systematic review and network meta-analysis. Cells. 2022;11(5):1–19.

41. Gyawali B, Georas SN, Khurana S. Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. Eur Respir Rev. 2025;34(175):240088.