

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Eptinezumab ในการรักษาไมเกรน

การศึกษาต่อเนื่อง สำหรับผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รหัสกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง 3003-1-000-001-01-2566

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 26 มกราคม 2566

วันที่หมดอายุ : 25 มกราคม 2567

วรัญญา วิริยะสุนทร ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

e-mail: ming_waranya@hotmail.com

พจนา โกเมศมนีบริรักษ์ ภ.ม.

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ผู้ประสานงาน e-mail: phojana.kom@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

Eptinezumab เป็นยากลุ่ม calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody ซึ่งได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อวันที่ 21 กุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2020 สำหรับใช้รักษาและป้องกันการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนในผู้ใหญ่ ยานี้บริหารทางหลอดเลือดดำครั้งละ 100 มิลลิกรัม ทุก 3 เดือน การศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า eptinezumab เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการปวดศีรษะไมเกรน โดยให้ผลการรักษาตั้งแต่ช่วงแรกของการได้รับยาและมีประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาการติดตามเป็นเวลาหนึ่งปีด้วยขนาดยา 100 หรือ 300 มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังพบว่ายา eptinezumab สามารถลดระยะเวลาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันได้ดี อีกทั้งเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น ๆ เช่น โรคอ้วน และโรคเบาหวานประเภทที่ 1 เนื่องจากไม่พบรายงานอันตรกิริยากับยาอื่นและมีอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างน้อย ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ การอักเสบของเยื่อจมูกและลำคอ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน และไซนัสอักเสบซึ่งส่วนใหญ่ไม่รุนแรง การศึกษาในอนาคตจำเป็นต้องประเมินเรื่องความปลอดภัยระยะยาว ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในกลุ่มประชากรอื่น ๆ และการเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันต่อไป

คำสำคัญ: eptinezumab; calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody; CGRP; ไมเกรน

สำหรับผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

สามารถเข้าไปทำแบบทดสอบเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องของบทความวิชาการหัวข้อนี้ได้ที่เว็บไซต์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง สภาเภสัชกรรม www.ccpe.pharmacycouncil.org

Efficacy and Safety of Eptinezumab in Migraine Treatment

Waranya Wiriyasontorn, B. Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

e-mail: ming_waranya@hotmail.com

Phojana Komesmuneeborirak, M. Pharm.

Pharmacy Department, Siriraj Hospital

Corresponding Author; e-mail: phojana.kom@mahidol.ac.th

Abstract

Eptinezumab, a calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody, was approved for the first time in the USA on 21 February 2020 for the prevention and treatment of migraine in adults. Eptinezumab 100 mg is administered intravenously every 3 months. Clinical studies have shown that eptinezumab is effective for migraine prevention from the first dose of its administration and maintain its efficacy throughout a one-year follow-up period at doses of 100 mg or 300 mg. Additionally, eptinezumab was found to reduce the duration of acute migraine headache. It is relatively safe for patients with other comorbidities such as obesity and type 1 diabetes patients because of no reported drug interaction and infrequent reported adverse events. The common adverse events were nasopharyngitis, upper respiratory tract infections, and sinusitis which were not serious. Further studies to evaluate the long-term safety, efficacy and safety in diverse populations, and the comparison with the other drugs of its class are necessary.

Keywords: eptinezumab; calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody; CGRP; migraine

บทนำ

อาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นอาการปวดศีรษะที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุหลักที่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันของประชากรทั่วโลกโดยเฉพาะในช่วงวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ (15-49 ปี) แม้อาการปวดที่เกิดขึ้นจะไม่ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต แต่หากผู้ป่วยเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนบ่อยครั้งจะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก โดยทั่วไปผู้ป่วยจะได้รับประทานยาบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันเพื่อช่วยให้ผู้ป่วยกลับมาดำเนินกิจวัตรได้ตามปกติ ยากลุ่มนี้ได้แก่ พาราเซตามอล ยาแก้อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NASIDs) เช่น ibuprofen, naproxen ยาที่มีส่วนประกอบของ ergotamine และยากลุ่ม triptans เช่น sumatriptan, eletriptan แต่หากผู้ป่วยมีอาการมากกว่า 4 ครั้งขึ้นไปต่อเดือน มีอาการรุนแรงจนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตหรือไม่สามารถใช้ยาบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันได้ ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วย ซึ่งยาที่มีการใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ ยากันชักบางชนิด เช่น valproic acid, topiramate ยากลุ่ม beta blockers เช่น propranolol, atenolol และยากลุ่มต้านอาการซึมเศร้า เช่น nortriptyline, amitriptyline ซึ่งยาดังกล่าวยังมีข้อจำกัดหลายประการ เช่นยาในกลุ่ม ergotamine และ triptans แม้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างดีสำหรับการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน แต่มีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัวจึงห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้การใช้ยาเพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนจำเป็นต้องรับประทานยาต่อเนื่องระยะยาวจึงจะเห็นผลการรักษาทำให้เป็นข้อจำกัดที่นำไปสู่ปัญหาความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยได้ จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงมีการศึกษาและพัฒนายาใหม่สำหรับการป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนอย่างมีประสิทธิภาพเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้

ยารักษาไมเกรนที่ออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ calcitonin gene-related peptide (CGRP)

แม้สาเหตุการเกิดโรคไมเกรนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่การศึกษาในปัจจุบันพบว่า พยาธิสภาพของการปวดศีรษะไมเกรนเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทและสมอง โดยมีปัจจัยร่วมจากพันธุกรรมและปัจจัยภายนอก เช่น ความเครียด การมีประจำเดือน หรือการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ทำให้เกิดการหลั่งสารที่ชื่อว่า calcitonin gene-related peptide (CGRP) ซึ่งมีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่า CGRP เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญและเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของการปวดศีรษะไมเกรน โดย CGRP มีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดและเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ (neurogenic inflammation) และพบว่า CGRP เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นและการส่งสัญญาณความเจ็บปวดภายใน trigemino-vascular pathways โดยทำงานร่วมกับ neuromediators อื่น ๆ ดังนั้นจึงมีการพัฒนายาที่มีผลขัดขวางการทำงานของ CGRP เพื่อใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน โดยปัจจุบันมียาที่ออกวางจำหน่ายและเป็นยาชีววัตถุในกลุ่ม monoclonal antibody มีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์จับกับ CGRP โดยตรง ได้แก่ fremanezumab, galcanezumab และยาที่ออกฤทธิ์จับกับตัวรับของ CGRP คือ erenumab จากการที่ยากลุ่มนี้เป็น monoclonal antibody จึงส่งผลให้ไม่สามารถบริหารโดยการรับประทานได้ erenumab, fremanezumab และ galcanezumab ต้องบริหารยาโดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในขณะที่ eptinezumab เป็นยาตัวแรกในกลุ่มที่บริหารทางหลอดเลือดดำ ซึ่งแตกต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่ม โดยบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลยา eptinezumab เพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยในการใช้รักษาและป้องกันการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนต่อไป

ข้อมูลทั่วไป¹⁻²

ชื่อสามัญ Eptinezumab

ชื่อการค้า Vyepti

สูตรโมเลกุล $C_{6352}H_{9838}N_{1694}O_{1992}S_{46}$
น้ำหนักโมเลกุล 143 kD

รูปแบบยา

ยาฉีด eptinezumab เป็นยาฉีดปราศจากเชื้อที่มีลักษณะเป็นสารละลายใส ไม่มีสี หรือสีเหลืองน้ำตาล บรรจุในขวดยาฉีดปริมาตร 1 มิลลิลิตรสำหรับใช้ครั้งเดียว ความแรง 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยต้องนำยามาเจือจางด้วยน้ำเกลือ (0.9% NaCl) 100 มิลลิลิตรก่อนฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเท่านั้น ไม่ควรเขย่ายาหลังผสม แต่สามารถพลิกขวดน้ำเกลือเพื่อให้ยาผสมเข้ากันได้ ควรเก็บยาที่ผสมแล้วในอุณหภูมิห้อง (20-25°C) หรือในตู้เย็น (2-8°C) และหากเก็บยาในตู้เย็นต้องนำยามาไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ควรเก็บยาให้พ้นแสงและใช้ภายใน 8 ชั่วโมงหลังผสม เมื่อต้องใช้ในขนาด 300 มิลลิกรัม ให้นำยา eptinezumab จำนวน 3 มิลลิลิตร มาเจือจางด้วยน้ำเกลือ 100 มิลลิลิตรเช่นกัน

ตำรับยาฉีด eptinezumab 1 มิลลิลิตร ประกอบด้วยตัวยาคัญคือ eptinezumab 100 มิลลิกรัม L-histidine 1 มิลลิกรัม L-histidine hydrochloride monohydrate 2.8 มิลลิกรัม polysorbate 80 0.15 มิลลิกรัม sorbitol 40.5 มิลลิกรัม และ water for Injection โดยมี pH ของตำรับเท่ากับ 5.8

เภสัชพลศาสตร์³⁻⁵

Eptinezumab เป็นยาชีววัตถุในกลุ่ม humanized IgG1 monoclonal antibody ที่ผลิตด้วยเทคนิค recombinant DNA ในเซลล์ยีสต์สายพันธุ์ *Pichia pastoris* โดยยาจะเข้าไปจับแบบจำเพาะเจาะจงกับ CGRP ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทประเภท neuropeptide ชนิดหนึ่งที่ถูกกระตุ้นให้หลังจาก trigeminal nerve โดยมีการศึกษาพบว่า CGRP มีบทบาทสำคัญกับการปวดศีรษะไมเกรน เช่น พบระดับ CGRP ในกระแสเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนกำเริบ โดยช่วงที่เกิดการกระตุ้นให้เกิดการปวดศีรษะไมเกรน trigeminal nerve จะหลั่งสาร CGRP ซึ่งทำให้เกิดผลดังนี้ คือ 1) จับ

กับตัวรับบนหลอดเลือดแดง จะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด 2) จับกับตัวรับบน mast cell และ satellite glial cell จะทำให้เกิดการหลั่งสาร proinflammatory cytokines ซึ่งมีผลต่อกระบวนการอักเสบ และ 3) จับกับตัวรับบนเซลล์ประสาทรับความเจ็บปวดใน spinal trigeminal nucleus บริเวณก้านสมอง ทำให้เกิดการส่งสัญญาณความเจ็บปวดต่อไปยัง thalamus และสมองส่วน somatosensory cortex ตามลำดับ ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของ eptinezumab ในการป้องกันการปวดศีรษะไมเกรน คือ การจับแบบจำเพาะเจาะจงกับ CGRP ligand เพื่อลดการปวดศีรษะไมเกรนที่เกิดจากการกระตุ้นของ CGRP นั้นเอง ผลของการเข้าไปจับแบบจำเพาะกับ CGRP ligand ของยา eptinezumab ทำให้ยาออกฤทธิ์เร็วและถูกกำจัดออกช้า ส่งผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ยาวนาน สามารถบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 3 เดือน

เภสัชจลนศาสตร์^{2,4}

ยา eptinezumab เป็นยาเพียงตัวเดียวในกลุ่มที่บริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทำให้ระดับยาในพลาสมาถึงระดับสมดุล (steady-state plasma concentrations) หลังจากให้ยาตั้งแต่การฉีดครั้งแรก จากการศึกษาพบว่ายามีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 100 หลังจากฉีดยา 30 นาที ยามีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่ระดับยาในเลือดคงที่ประมาณ 28 วัน เภสัชจลนศาสตร์ของ eptinezumab ไม่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ ร่วมกับยา sumatriptan 6 มิลลิกรัม โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ยา eptinezumab มีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) เมื่อระดับยาในเลือดคงที่ ประมาณ 3.7 ลิตร และมีค่าการขจัดยาออก (total plasma clearance) เท่ากับ 0.125 ลิตรต่อวัน จากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาพบว่าค่า maximum serum concentration (Cmax) หลังให้ยา eptinezumab ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม เท่ากับ 37.3 และ 114 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

โดยมีเวลาที่ระดับยาสูงสุด (Tmax) เท่ากับ 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมง ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายายาออกฤทธิ์เร็ว โดยยาจะถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์โปรตีเอสเพื่อเปลี่ยนเป็นสายเปปไทด์และกรดอะมิโนก่อนถูกกำจัดออก เนื่องจากยาไม่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยเอนไซม์ CYP450 จึงทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นได้น้อย นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว และปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการปวดศีรษะไมเกรน ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา eptinezumab ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับและไตบกพร่อง รวมทั้งหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกที่แสดงถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และผลข้างเคียงของยา eptinezumab ในด้านการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ทั้งชนิดไมเกรนแบบครั้งคราว (episodic migraine) และแบบเรื้อรัง (chronic migraine) มีทั้งหมด 4 การศึกษาหลัก ประกอบด้วยการศึกษาแบบสุ่มแบบปกปิดโดยเปรียบเทียบกับยาหลอก (randomized, double-blind, placebo-controlled) (การศึกษาที่ 1, 2 และ 4) และรูปแบบการศึกษาแบบเปิด (open label) (การศึกษาที่ 3) ทั้งนี้มี 2 การศึกษาที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบครั้งคราว (episodic migraine) คือมีจำนวนวันที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนต่อเดือน (monthly migraine days, MMDs) 4-14 วันต่อเดือน และอีก 2 การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเรื้อรัง (chronic migraine) คือมี MMDs ตั้งแต่ 15 วันต่อเดือนขึ้นไป โดยผู้ป่วยสามารถใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน เช่น ยาในกลุ่ม triptans ร่วมด้วยได้

การศึกษาที่ 1 (PROMISE-1)^{4,6}

PROMISE-1 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบครั้งคราวต่อเนื่องนาน 12 เดือนขึ้นไป จำนวน 888 คน การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออก

เป็น 4 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา eptinezumab ขนาด 30, 100, 300 มิลลิกรัม หรือยาหลอก ผู้ป่วยจะได้รับยา 1 เข็ม ทุก 3 เดือน ระยะเวลาการศึกษานาน 60 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยสามารถใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ได้แก่ ยาในกลุ่ม triptans ได้ ผลการศึกษาประเมินจากการเปลี่ยนแปลง MMDs ที่ลดลง สัปดาห์ที่ 1 ถึง 12 จากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย โดยประเมินจากการจดบันทึกอาการของผู้ป่วยประจำวัน ผ่านระบบอิเล็กทรอนิกส์ (eDiary data) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย MMDs ที่ลดลงจากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย เท่ากับ 3.9 วัน ($p=0.0182$) และ 4.3 วัน ($p<0.0001$) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (3.2 วัน) และจากการติดตามผลหลังการให้ยา 1 ปีพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และ 75 จะตอบสนองต่อยาสูงขึ้นในสัปดาห์ที่ 24 ถึง 48 เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับยาในสัปดาห์ที่ 1 ถึง 24 ของการศึกษา ดังนั้นทำให้สรุปได้ว่า เมื่อให้ยา eptinezumab นาน 12 สัปดาห์ขึ้นไปจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า นอกจากนี้มีการติดตามเรื่องความปลอดภัยของยาจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นตลอดการรักษา 1 ปี³ โดยผลข้างเคียงหลักที่พบ ได้แก่ การเกิดเยื่อจมูกและลำคออักเสบ และการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจส่วนบน

การศึกษาที่ 2 (PROMISE-2)^{4,7}

PROMISE-2 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 18-65 ปี ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเรื้อรังก่อนอายุ 50 ปี นาน 12 เดือนขึ้นไป จำนวน 1,072 คน การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม โดยสุ่มให้ผู้ป่วยได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัม จำนวน 356 คน ได้รับยา eptinezumab ขนาด 300 มิลลิกรัม จำนวน 350 คน และยาหลอกจำนวน 366 คน ผู้ป่วยจะได้รับยา 1 เข็ม ทุก 3 เดือน ระยะเวลาการศึกษานาน 6 เดือน โดยผู้ป่วยสามารถใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลันได้ (ยกเว้น onabotulinum toxin A) การศึกษาประเมินการลดลงของ MMDs ช่วง

สัปดาห์ที่ 1 ถึง 12 จากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย โดยประเมินจากการจัดบันทึกอาการของผู้ป่วยประจำวันผ่านระบบอิเล็กทรอนิกส์ (eDiary data) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ย MMDs ที่ลดลงจากค่าเฉลี่ยเดิมของผู้ป่วย เท่ากับ 7.7 วัน และ 8.2 วัน ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (5.6 วัน) ($p \leq 0.0001$) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และนอกจากนี้ยังพบว่ามียอัตราร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 75 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัม เท่ากับร้อยละ 27 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 300 มิลลิกรัม เท่ากับร้อยละ 33 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับร้อยละ 15 โดยอัตราการตอบสนองต่อยามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 และร้อยละ 75 เพิ่มขึ้นหลังให้ยา eptinezumab ในครั้งที่ 2 เมื่อเทียบกับยาหลอก และให้ผลการรักษาที่ต่อเนื่องจนถึงสัปดาห์ที่ 24 ซึ่งเป็นสัปดาห์สุดท้ายของการศึกษา

ต่อมาได้มีการวิเคราะห์เพิ่มเติม (post hoc analysis) จากการศึกษา PROMISE-2 ใน 4 สัปดาห์แรกพบว่า ยา eptinezumab ขนาด 100 และ 300 มิลลิกรัม สามารถเพิ่มจำนวนวันที่ทำให้ผู้ป่วยไม่เกิดอาการไมเกรนทั่วไป (typical migraine) เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ภาวะไวต่อแสงหรือเสียง และพบว่าค่าอัตราร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นหลังให้ยา (patients global impression of change, PGIC) เท่ากับร้อยละ 45 ในกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab 100 มิลลิกรัม และร้อยละ 59 ในกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab 300 มิลลิกรัม และร้อยละ 32 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab ได้รับผลกระทบต่อชีวิตประจำวันจากอาการปวดศีรษะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการประเมินโดยใช้แบบทดสอบ six-item Headache Impact Test (HIT-6 total score) ซึ่งให้ผลการรักษาต่อเนื่องถึงสัปดาห์ที่ 24 เช่นกัน

นอกจากนี้มีการทำการศึกษากลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา PROMISE-2 และมีประวัติการเกิด

อาการปวดศีรษะไมเกรนแบบรุนแรงบ่อยครั้ง พบว่าการให้ยา eptinezumab 100 และ 300 มิลลิกรัม นาน 12 สัปดาห์สามารถลดความถี่ของอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบรุนแรงได้อย่างน้อย 1 category ประเมินอาการโดยใช้ PGIC scale ค่า MMDs ที่ลดลง ประเมินด้านคุณภาพชีวิตโดยใช้ Short-Form Health Survey และประเมินผลกระทบของการปวดศีรษะกับการดำเนินชีวิตประจำวันโดย HIT-6 และสิ่งที่น่าสนใจคือจากการศึกษา PROMISE-1 และ PROMISE-2 ในเรื่องคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้แสดงให้เห็นว่า ยา eptinezumab จะให้ผลดีในผู้ป่วยที่มีค่า MMDs สูงก่อนได้รับการรักษา ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ยา eptinezumab น่าจะให้ผลดีหากนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบรุนแรง อีกทั้ง Diener และคณะ⁸ ได้ทำการศึกษากลุ่มย่อยของการศึกษา PROMISE-2 เพื่อนำมาประเมินการใช้ยา eptinezumab 100 และ 300 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่ปวดศีรษะไมเกรนแบบเรื้อรัง (chronic migraine) และมีการใช้ยาบรรเทาอาการปวดศีรษะเกินขนาด พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab สามารถลดค่า MMDs ได้มากกว่า และมีอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยสูงกว่า อีกทั้งหลังการให้ยามีผู้ป่วยที่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนเรื้อรังและใช้ยาบรรเทาอาการปวดเกินขนาดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอก จึงแสดงให้เห็นว่ายา eptinezumab มีประสิทธิภาพเหมาะสมกับผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าว

จากทั้ง 2 การศึกษาข้างต้น แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยา eptinezumab ในการป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนได้อย่างชัดเจน ทั้งการศึกษา PROMISE-1 ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นไมเกรนแบบครั้งคราว และในการศึกษา PROMISE-2 ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นไมเกรนแบบเรื้อรัง โดยพบว่าผู้ป่วย มากกว่าร้อยละ 50 มีค่า MMDs ลดลงภายใน 4 สัปดาห์แรกหลังได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ให้ผลการรักษาที่ดีตั้งแต่วันแรกในทั้ง 2 การศึกษา ทั้งนี้ในการศึกษา PROMISE-1 พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนในวันแรกหลังได้รับยา eptinezumab ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ โดยพบเพียงร้อยละ 14.8 ในกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัม ($p < 0.05$) และร้อยละ 13.9 ในกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 300 มิลลิกรัม ($p < 0.05$) และร้อยละ 22.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และยังแสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab สามารถลดการใช้ยารักษาอาการปวดไมเกรนแบบเฉียบพลัน (abortive drug) ได้ดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอีกด้วย นอกจากนี้การทำ post hoc analysis โดยประเมินจากจำนวนเดือนที่ผู้ป่วยไม่เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน (migraine-free month) พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า migraine-free month เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป หลังได้รับยา eptinezumab มีจำนวนมากกว่าผู้ป่วยที่ดยาหลอกในทั้งสองการศึกษาเช่นกัน

การศึกษาที่ 3 (PREVAIL)^{4,9}

PREVAIL เป็นการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัยของการใช้ยา eptinezumab ในระยะเวลายาว โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ อายุ 18-65 ปี ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเรื้อรังก่อนอายุ 50 ปี นาน 12 เดือนขึ้นไป จำนวน 128 คน โดยผู้ป่วยจะได้รับยา eptinezumab ขนาด 300 มิลลิกรัม 1 เข็ม ทุก 12 สัปดาห์ (รวมทั้งหมด 8 ครั้ง) ระยะเวลาการศึกษานาน 48 เดือน แล้วประเมินผลด้านความปลอดภัยจากการติดตามผลข้างเคียงหลังการรักษา (treatment-emergent adverse event, TEAEs) ค่า immunogenicity ซึ่งดูการเปลี่ยนแปลงของ antidrug antibodies และการรายงานของผู้ป่วยจากแบบสอบถาม MIDAS (migraine disability assessment test), PGIC และ HIT-6 ผลการศึกษาพบรายงานการเกิดผลข้างเคียงร้อยละ 71 หลังได้รับยา eptinezumab โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (ร้อยละ 14.1) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 7.8) ไซนัสอักเสบ (ร้อยละ 7.8) และไข้หวัด (ร้อยละ 6.3) โดยระดับความรุนแรงที่พบอยู่ในระดับไม่รุนแรงถึงปานกลาง นอกจากนี้ยังพบอาการภูมิแพ้ (ร้อยละ 4) และอาการคลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 3) ได้ด้วย โดยมีผู้ป่วยที่ขอยุติการศึกษาต่อเนื่องจากการเกิดอาการ

ข้างเคียงร้อยละ 6.3 สำหรับค่า antidrug antibodies ตรวจพบสูงสุดที่สัปดาห์ที่ 24 และค่อย ๆ ลดลงจนตรวจไม่พบในสัปดาห์ที่ 104 แม้ว่าจะให้ยาต่อ นอกจากนี้ยังพบว่ายาให้ผลการรักษาที่ดีตั้งแต่การให้ยาครั้งแรกและให้ผลดีอย่างต่อเนื่องตลอดการศึกษา

การศึกษาที่ 4 (RELIEF)^{4,10}

RELIEF เป็นการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน ระดับปานกลางถึงรุนแรงนาน 12 เดือนขึ้นไป จำนวน 480 คน โดยผู้ป่วยได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัมและกลุ่มยาหลอก ผู้ป่วยจะได้รับยา 1 เข็มภายใน 1-6 ชั่วโมงหลังจากเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน ระยะเวลาการศึกษานาน 6 เดือน การศึกษาประเมินจากระยะเวลาที่ใช้ในการหายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนและระยะเวลาที่ใช้ในการหายจากอาการอื่นที่พบร่วมกับไมเกรน เช่น อาการคลื่นไส้ อาการกลัวแสงหรือเสียง ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัม ใช้ระยะเวลาที่หายจากอาการปวดศีรษะไมเกรนเฉลี่ย 4 ชั่วโมง ซึ่งใช้เวลาน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก (9 ชั่วโมง) (hazard ratio เท่ากับ 1.54 และ $p < 0.001$) และระยะเวลาที่ใช้ในการหายจากอาการอื่นที่พบร่วมกับไมเกรนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัม ใช้เวลาเฉลี่ย 2 ชั่วโมง ซึ่งใช้เวลาน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก (3 ชั่วโมง) (hazard ratio เท่ากับ 1.75) นอกจากนี้ยังพบรายงานผลข้างเคียงเรื่องผื่นแพ้เฉียบพลัน (hypersensitivity) โดยพบร้อยละ 2.9 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab

นอกจากการศึกษาหลักที่ได้กล่าวไป Baker และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มแบบปกปิดโดยเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยการศึกษาแรกทำเพื่อประเมินข้อมูลด้านความปลอดภัยและข้อมูลด้าน metabolic effect ของยา eptinezumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วน 24 คน พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าอัตราการเผาผลาญของร่างกายในชีวิตประจำวัน (basal metabolic rate, BMR) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ขนาด 100 มิลลิกรัม กับกลุ่มที่ได้รับ

ยาหลอกในวันที่ 7 หลังจากที่ได้รับยา (least-squares mean change in BMR เท่ากับ 31.6%; 95% CI -90.6, 153.8) และการศึกษาที่ 2 ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมิน insulin sensitivity ในแง่ของน้ำหนักตัวและค่า insulin concentration corrected glucose infusion rate (MI) กับผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 จำนวน 21 คน พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่า insulin sensitivity ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโดยวัดการเปลี่ยนแปลงค่า MI ratio จากค่า body weight-corrected glucose infusion rate (GIR) หรือค่า insulin sensitivity ในวันที่ 7 หลังจากได้รับยา นอกจากนี้ทั้งสองการศึกษายังพบการเกิดผลข้างเคียงที่ใกล้เคียงกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก จากการศึกษาจึงแสดงให้เห็นเบื้องต้นว่ายา eptinezumab สามารถใช้ในผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 และในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนได้

อาการไม่พึงประสงค์⁴

ทั้งการศึกษา PROMISE-1 และ PROMISE-2 แสดงให้เห็นว่า eptinezumab เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี พบรายงานผลข้างเคียงสูงสุดคือ การเกิดเยื่อจมูกและลำคออักเสบ โดยการศึกษา PROMISE-1 รายงานอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงหลังได้รับยามากกว่าร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยพบการเกิดเยื่อจมูกและคอหอยอักเสบ ร้อยละ 6.4, 7.6, และ 6.3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab 30, 100 และ 300 มิลลิกรัมตามลำดับ เมื่อเทียบกับร้อยละ 5.4 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และพบการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจส่วนบนร้อยละ 11.4, 9.9 และ 10.3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab 30, 100 และ 300 มิลลิกรัมตามลำดับ เมื่อเทียบกับร้อยละ 7.2 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้มีรายงานการเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 1.6 และอาการเมื่อยล้าร้อยละ 1.4 ซึ่งพบในระดับไม่รุนแรงถึงปานกลาง สำหรับรายงานการ

เกิดผลข้างเคียงแบบรุนแรง พบร้อยละ 2 ในกลุ่มที่ได้รับยา eptinezumab และร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกโดยพบว่าผลข้างเคียงแบบรุนแรงไม่ได้เกิดจากยา eptinezumab นอกจากนี้ยังพบรายงานการหยุดการรักษาร้อยละ 6, 3 และ 2 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab 30, 100 และ 300 มิลลิกรัมตามลำดับ เมื่อเทียบกับร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

สำหรับการศึกษา PROMISE-2 มีการรายงานผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกัน แต่ไม่มีรายงานเรื่องผลข้างเคียงแบบรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา และในการศึกษา PREVAIL นอกจากผลข้างเคียงที่ได้กล่าวไปแล้วมีรายงานผู้ป่วยหยุดการรักษาเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงร้อยละ 6.3 และมีผู้ป่วย 3 รายตั้งครุฑระหว่างการศึกษา โดย 2 รายยุติการตั้งครุฑ ส่วนอีก 1 รายคลอดปกติหลังจากหยุดการรักษา

หนึ่งในความเสี่ยงของยาในกลุ่ม anti CGRP monoclonal antibody คือความเสี่ยงต่อการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย (risk of immunogenicity) การศึกษาข้างต้นทั้งหมดมีการรายงานค่า anti-eptinezumab antibodies ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 21, 18 และ 18 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา eptinezumab ในการศึกษา PROMISE-1 PROMISE-2 และ PREVAIL ตามลำดับ และมีการรายงานค่า anti-eptinezumab neutralizing antibodies ที่เพิ่มขึ้นเท่ากับร้อยละ 41, 35 และ 39 ตามลำดับการศึกษาที่ได้กล่าวมาเช่นกัน แม้การประเมินผลกระทบทางคลินิกในการเพิ่มขึ้นของ anti-eptinezumab antibodies จะมีความยุ่งยาก แต่ถึงอย่างไรก็ตามการศึกษาข้างต้นสรุปว่า ไม่พบผลกระทบการเพิ่มขึ้นของ antibodies ในรายงานด้านความปลอดภัยของยา eptinezumab กล่าวโดยสรุปคือยา eptinezumab มีความปลอดภัยโดยมีผลข้างเคียงเล็กน้อยในระดับไม่รุนแรงถึงปานกลางดังที่ได้กล่าวไป

การศึกษาในอนาคต

จากผลการศึกษาเบื้องต้นแม้ยา eptinezumab จะค่อนข้างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเป็นน่าพึงพอใจ

อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็นยาใหม่ที่ได้รับการอนุมัติในระยะเวลาไม่นาน ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อประเมินถึงความปลอดภัยสำหรับการใช้ระยะยาวในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ เช่น เด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร การเกิด anti-eptinezumab antibody และการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ เช่น erenumab และ fremanezumab ซึ่งได้รับการอนุมัติการใช้ยาก่อนหน้า ในด้านความคุ้มค่าและอรรถประโยชน์จากการใช้ในด้านต่าง ๆ ต่อไป

สรุป

บทความนี้ได้นำเสนอข้อมูลในด้านต่าง ๆ รวมถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา eptinezumab ซึ่งเป็นยาชีววัตถุในกลุ่ม CGRP monoclonal antibody ตัวแรกที่ได้รับการอนุมัติให้ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อใช้รักษาและป้องกันการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนใน

ผู้ใหญ่ โดยออกฤทธิ์จับแบบจำเพาะเจาะจงกับ CGRP ซึ่งเป็นเป้าหมายล่าสุดของการรักษาและป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นยาที่บริหารโดยให้ทางหลอดเลือดดำจึงทำให้ยาออกฤทธิ์เร็ว มีค่าครึ่งชีวิตยาว สามารถบริหารยาได้ทุก 3 เดือน แต่มีข้อจำกัดคือผู้ป่วยไม่สามารถบริหารยาได้เองต่างจากยาอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกันที่บริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในหลายการศึกษาพบว่ายา eptinezumab ให้ผลการรักษาตั้งแต่วันแรกของการได้รับยา เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอื่นได้น้อยเนื่องจากยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP450 สามารถใช้กับผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 และในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ การเกิดเยื่อจมูกและลำคออักเสบ และการติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบนโดยระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นอยู่ในระดับไม่รุนแรงถึงปานกลาง eptinezumab จึงเป็นยาทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยเพื่อใช้รักษาและป้องกันการเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรน

เอกสารอ้างอิง

1. Lundbeck Seattle BioPharmaceuticals, Inc. VYEPTI™ (eptinezumab-jjmr) injection [Internet]. Washington; 2020 [cited 2022 Sep 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf
2. Morgan KW, Joyner KR. Eptinezumab: a calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody infusion for migraine prevention. SAGE Open Med. 2021;9:1-8.
3. Dhillon S. Eptinezumab: first approval. Drugs. 2020;80(7):733-9.
4. Datta A, Maryala S, John R. A review of eptinezumab use in migraine. Cureus. 2021;13(9):e18032. doi: 10.7759/cureus.18032.
5. Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, Naturale MD, Morrone LA, Bagetta G, et al. New trends in migraine pharmacology: targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) with monoclonal antibodies. Front Pharmacol. 2019;10:363.
6. Ashina M, Saper J, Cady R, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia. 2020;40(3):241-54.
7. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, Schaeffler BA, Biondi DM, Hirman J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology.

- 2020;94(13):e1365–77. doi: 10.1212/WNL.00000000009169.
8. Diener H, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache*. 2021;61(1):125–36.
 9. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurology*. 2021;21(1):126.
 10. Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(23):2348-56.
 11. Baker B, Schaeffler B, Hirman J, Hompesch M, Pederson S, Smith J. Tolerability of eptinezumab in overweight, obese or type 1 diabetes patients. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(2):e00217. doi: 10.1002/edm2.217.