

# 成人偏头痛预防性治疗药物——Eptinezumab-jjmr

黄雅群<sup>1,2</sup>, 封宇飞<sup>1</sup>, 文睿婷<sup>1\*</sup>

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

**【摘要】** Eptinezumab-jjmr是由灵北公司开发的一种单克隆抗体,可阻断降钙素基因相关肽(CGRP)与其内源性受体结合,从而预防偏头痛的发作。2020年2月21日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准 Eptinezumab-jjmr用于成人偏头痛的预防性治疗。本文对Eptinezumab-jjmr的药理作用与机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价及用法用量等进行综述。

**【关键词】** Eptinezumab-jjmr; 偏头痛; 降钙素基因相关肽; 预防性治疗

**【中图分类号】** R747.2

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)05-0043-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.009

## New drug for the preventive treatment of migraine in adults—Eptinezumab-jjmr

HUANG Ya-qun<sup>1,2</sup>, FENG Yu-fei<sup>1</sup>, WEN Rui-ting<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

偏头痛(migraine)是一种常见的慢性神经血管性疾病,其临床表现为反复发作的、单侧或双侧、具有搏动性的中度至重度头痛。全球有10.4亿偏头痛患者,总人群患病率为14.4%,女性患病率18.9%,男性为9.8%;欧洲患病率最高,非洲和中国最低<sup>[1]</sup>。与男性患者相比,女性患者疼痛强度更高,伴随症状更严重,且与头痛相关的躯体障碍更常见<sup>[1]</sup>。2017年全球疾病负担调查结果显示,按伤残所致生命年损失(years of life lost to disability, YLDs)计算,偏头痛为第2位致残性疾病<sup>[2]</sup>。该病可影响人体多种运动功能,并严重降低生活质量。

目前,偏头痛的治疗可分为急性期和预防性治疗。急性期以快速、持续镇痛,减少头痛再次发生为原则,常用药物有非甾体抗炎药(布洛芬、双氯芬酸等)、曲坦类(舒马曲普坦、佐米曲普坦等)和麦角胺类(酒石酸麦角胺、双氢麦角胺等)。预防性治疗药物有抗癫痫药(托吡酯、丙戊酸钠等)、 $\beta$ 受体拮抗剂(普萘洛尔、美托洛尔等)和抗抑郁药(阿米替林、文拉法辛

等),用以降低偏头痛发作频率、发作程度并减少失能<sup>[3]</sup>。然而上述大部分并非偏头痛的特异性治疗药物,有导致严重不良反应的可能且疗效欠佳。

降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是由37个氨基酸组成的神经肽,是神经源性炎症的介质之一。CGRP免疫反应神经纤维起源于三叉神经节。动物实验中,刺激三叉神经节可引起CGRP逆向释放,从而舒张脑血管<sup>[4-5]</sup>。目前,所有基于CGRP靶标的偏头痛疗法均获得了积极的疗效。多项研究表明,针对CGRP或其受体的单克隆抗体可有效预防发作性偏头痛和慢性偏头痛<sup>[6]</sup>。Eptinezumab-jjmr(商品名VYEPTI)是由灵北公司研发的全球首个也是唯一一个通过静脉途径给药的CGRP拮抗剂。其是一种人源化单克隆抗体,可与CGRP结合并阻断其作为配体与内源性受体结合。2020年2月21日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 Eptinezumab-jjmr用于成人偏头痛的预防性治疗。本文对Eptinezumab-jjmr的药

\*通信作者:文睿婷, E-mail: tzuwxm@bjmu.edu.cn

理作用与机制、药物代谢动力学、临床疗效评价、安全性评价、用法用量等进行综述。

## 1 药理作用与机制

Eptinezumab-jjmr可以极低浓度与人CGRP的 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基选择性快速结合,使CGRP失活,并阻断CGRP受体的活化。Eptinezumab-jjmr与CGRP结合后解离极其缓慢,因此其对偏头痛的治疗作用起效快,持续时间长,但目前尚不清楚其发挥作用的确切机制<sup>[7]</sup>。

## 2 药物代谢动力学

静脉给药后,Eptinezumab-jjmr在体内呈线性药物代谢动力学,给药剂量在100~300 mg之间时,体内暴露量成比例增加。根据每3个月给药1次的治疗方案,首次给药后可达到稳态血药浓度。Eptinezumab-jjmr的中央室分布容积(central volume of distribution,  $V_c$ )约为3.7 L。Eptinezumab-jjmr可被蛋白水解酶降解为小分子的肽和氨基酸,其表观清除率为0.006 L/h,终末消除半衰期约为27 d。群体药物代谢动力学分析显示,年龄、种族、性别和体重对Eptinezumab-jjmr的体内暴露量无显著影响<sup>[8]</sup>。

目前尚无专项研究评估肝肾功能不全对Eptinezumab-jjmr药物代谢动力学的影响,但综合多项临床研究数据的群体药物代谢动力学分析发现,肝脏或肾脏功能异常并不能使Eptinezumab-jjmr的药物代谢动力学发生任何具有临床意义的变化<sup>[8]</sup>。

## 3 临床疗效评价

2项随机、多中心、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验分别对Eptinezumab-jjmr预防发作性偏头痛(PROMISE 1试验)和慢性偏头痛(PROMISE 2试验)的疗效进行了评估<sup>[9-10]</sup>。

PROMISE 1试验将888例被诊断为发作性偏头痛的成年患者(年龄18~75岁)随机分配到安慰剂组( $n=222$ )、30 mg Eptinezumab-jjmr组( $n=223$ )、100 mg Eptinezumab-jjmr组( $n=221$ )和300 mg Eptinezumab-jjmr组( $n=222$ ),每12周注射给药1次,最多注射

4次(随机化分组后第1天、第12、24、36周)。在试验期间,允许患者同时使用其他治疗急性偏头痛或头痛的药物,包括偏头痛特异性治疗药物(如曲普坦类药物、麦角胺衍生物等)。主要结局指标为1~12周内平均每月偏头痛天数(monthly migraine days, MMDs)相对于基线的变化。结果显示,在1~12周内Eptinezumab-jjmr 30 mg组相对于安慰剂组MMDs能够降低4 d [ $P=0.0046$ (未校正的)]; Eptinezumab-jjmr 100 mg组相对于安慰剂组MMDs能够降低3.9 d ( $P=0.0182$ ); Eptinezumab-jjmr 300 mg相对于安慰剂组MMDs能够降低4.3 d, ( $P=0.0001$ )<sup>[9]</sup>。

PROMISE 2试验的研究对象为有慢性偏头痛病史的成年人(每月偏头痛15~26 d,其中至少8 d偏头痛发作)以及同时被诊断为慢性偏头痛和因急性过度用药(每月使用曲普坦类药物、麦角胺或使用联合镇痛药>10 d)引起的用药过度性头痛的患者(年龄18~65岁)。共1072例患者被随机分配接受安慰剂( $n=366$ )、100 mg Eptinezumab-jjmr( $n=356$ )和300 mg Eptinezumab-jjmr( $n=350$ )治疗,患者最多注射2次药物(随机化分组后第1天和第12周)。试验期间,患者可以继续使用既往稳定的急性偏头痛或头痛预防药物(肉毒杆菌毒素A除外)。主要结局指标为1~12周内平均MMDs相对于基线的变化。结果表明,与安慰剂组相比,在1~12周内Eptinezumab-jjmr 100 mg组MMDs能够降低7.7 d ( $P<0.0001$ ), Eptinezumab-jjmr 300 mg组MMDs能够降低8.2 d ( $P<0.0001$ )<sup>[10]</sup>。

## 4 安全性评价

上述2项临床试验的Pooled分析显示,发作性偏头痛或慢性偏头痛患者通常对Eptinezumab-jjmr耐受性良好,但有2%的患者因不良反应而停止治疗。在Eptinezumab-jjmr 100 mg组( $n=577$ )、Eptinezumab-jjmr 300 mg组( $n=572$ )和安慰剂组( $n=588$ )中,最常见的不良反应(发生率至少为2%或至少比安慰剂高2%)包括鼻咽炎(100 mg组:6%;300 mg组:8%;安慰剂组:6%)和超敏反应(100 mg组:6%;300 mg组:8%;安慰剂组:6%)。超敏反应表现为血管性水肿、荨麻疹、面部潮红和皮疹等<sup>[9-10]</sup>。大多数超

敏反应在输液过程中发生且一般不严重,但通常需要终止使用Eptinezumab-jjmr并进行对症治疗<sup>[7-8]</sup>。

在PROMISE 1试验中,接受Eptinezumab-jjmr治疗(30、100、300 mg)的患者与治疗相关的不良反应事件发生率为12.6%,无剂量相关性,安慰剂组为8.6%,最常见的不良反应事件为恶心(1.6%)和疲劳(1.4%)。Eptinezumab-jjmr 30 mg组有1.8%的患者发生超敏反应,100或300 mg组中发生率低于1%,所有超敏反应事件均与治疗药物相关且为轻度或中度,过敏症状均在当天得到缓解<sup>[9]</sup>。

PROMISE 2试验对Eptinezumab-jjmr的安全性评价结果显示,Eptinezumab-jjmr 100和300 mg治疗组的患者中与治疗相关的不良反应事件发生率为13.2%,安慰剂组为7.9%,最常见的不良反应为恶心[Eptinezumab-jjmr组, $n=11$ (1.6%);安慰剂组, $n=1$ ( $<1\%$ )]和疲劳[Eptinezumab-jjmr组, $n=13$ (1.8%);安慰剂组, $n=3$ ( $<1\%$ )]。该研究还报告了1例与治疗药物有关的严重不良事件:患者有视觉先兆偏头痛史,在接受第2剂Eptinezumab-jjmr 300 mg治疗后第126天出现单次发作的偏头痛视觉症状加重,该症状持续4 d。但在研究过程中未发生危及患者生命的严重不良事件<sup>[10]</sup>。

Eptinezumab-jjmr属于治疗性蛋白制品,可能具有免疫原性。但根据PROMISE 1和PROMISE 2两项研究的结果,没有明确证据表明Eptinezumab-jjmr抗体会对患者使用该药进行治疗的安全性和有效性产生影响。目前,关于Eptinezumab-jjmr免疫原性的不良反应数据有限,无法得出明确结论。

此外,目前尚无足够的数据证实孕期使用Eptinezumab-jjmr会增加胎儿发育不良的风险。动物实验发现,给予怀孕动物大于临床使用剂量的Eptinezumab-jjmr后,未观察到对胎儿发育的不良影响。同时,也没有证据表明Eptinezumab-jjmr可进入母乳中,哺乳期女性使用Eptinezumab-jjmr对其乳汁分泌及接受母乳喂养的婴儿是否存在不良影响也尚无充分证据。对于小儿患者,Eptinezumab-jjmr的安全性和有效性尚不明确。相关临床研究也未包括足够数量的65岁及以上患者,因此难以确定此类人群对Eptinezumab-jjmr的反应是否与年轻患者不同。

## 5 用法用量

本品的推荐剂量为每3个月静脉输注100 mg。部分患者可能需要每3个月静脉输注300 mg才能获得临床效益。Eptinezumab-jjmr仅用于静脉滴注,且滴注时间应 $>30$  min,不能以快速静脉推注的方式给药。Eptinezumab-jjmr在给药前需用100 mL 0.9%氯化钠注射液进行稀释(输液袋的材质只能是聚氯乙烯、聚乙烯或聚烯烃),且静脉药物配置中心人员在制备静脉输注溶液时需要使用适当的无菌技术。单剂量小瓶的Eptinezumab-jjmr不含防腐剂,因此应丢弃瓶中剩余的未使用部分。

100 mg Eptinezumab-jjmr的配置方法是:使用无菌针头和注射器从单剂量小瓶中取出1 mL Eptinezumab-jjmr,并将其注入100 mL的0.9%氯化钠注射液中。

300 mg Eptinezumab-jjmr的配置方法是:使用无菌针头和注射器从3个单剂量小瓶中分别抽出1 mL Eptinezumab-jjmr。将上述3 mL Eptinezumab-jjmr注入100 mL的0.9%氯化钠注射液中<sup>[8]</sup>。

上述配制好的100和300 mg Eptinezumab-jjmr稀释溶液需要轻轻地颠倒以达到混合充分,但要注意不要剧烈摇晃。以上溶液必须在8 h内使用,且在使用前应储存在室温( $20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ )中,不能冰冻。

## 6 研究进展

目前一项国际多中心的平行、双盲、随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验(DELIVER; NCT04418765)正在评估Eptinezumab-jjmr对以往预防性治疗不成功偏头痛患者的预防治疗作用<sup>[11]</sup>。中国临床试验注册中心显示,Eptinezumab-jjmr尚未在中国开展临床试验,也未批准上市。

综上所述,作为全球首个也是目前唯一一个用于偏头痛的静脉治疗药物,Eptinezumab-jjmr具有给药间隔时间长、患者依从性高、安全性良好等优势。尽管已上市的以CGRP为靶点的抗体药物还有CGRP受体拮抗剂Erenumab,CGRP拮抗剂Galcanezumab和Fremanezumab,但给药间隔均短于Eptinezumab-jjmr,且可引起注射部位疼痛<sup>[12]</sup>。因此,Eptinezumab-

jjmr 的上市,为偏头痛的治疗提供了极具价值的补充。由于目前临床数据有限,本品对患者的安全性以及特殊人群的用法用量有待进一步的研究验证。

### 【参考文献】

- [1] Burch R C, Buse D C, Lipton R B. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity [J]. *Neurol Clin*, 2019, 37 (4) : 631-649.
- [2] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the global burden of disease study 2017 [EB/OL]. (2019-01-04) [2020-10-05]. [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy\\_report/2019/GBD\\_2017\\_Booklet\\_Is-su\\_u\\_2.pdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Booklet_Is-su_u_2.pdf).
- [3] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.
- [4] Villalón C M, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2009, 124(3): 309-323.
- [5] Lassen L H, Haderslev P A, Jacobsen V B, et al. CGRP may play a causative role in migraine [J]. *Cephalalgia*, 2002, 22 (1): 54-61.
- [6] Edvinsson L, Haanes K A, Warfvinge K, et al. CGRP as the target of new migraine therapies—successful translation from bench to clinic [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2018, 14 (6): 338-350.
- [7] Dhillon S. Eptinezumab: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80 (7): 733-739.
- [8] FDA. VYEPTI™ (eptinezumab-jjmr) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2020-02-21) [2020-10-05]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761119s000lbl.pdf).
- [9] Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1)[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(3): 241-254.
- [10] Lipton R B, Goadsby P J, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2 [J]. *Neurology*, 2020, 94(13): 1365-1377.
- [11] ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy and safety of eptinezumab for the prevention of migraine in patients that are not helped by previous preventive treatments (DELIVER) [EB/OL]. (2020-06-05) [2020-10-05]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04418765?term=Eptinezumab&draw=1&rank=6>.
- [12] Raffaelli B, Neeb L, Reuter U. Monoclonal antibodies for the prevention of migraine [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19 (12):1307-1317.

收稿日期:2020-11-19

本文编辑:郭美晨