

Eptinezumab – nová anti-CGRP monoklonální protilátka k profylaktické léčbě migrény

MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D.

Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Calcitonin gene-related peptid (CGRP) hraje klíčovou roli v patofyziologii migrény. Eptinezumab je první intravenózní monoklonální protilátka proti molekule CGRP, která se užívá k preventivní léčbě migrény. V této práci jsou v přehledu uvedeny farmakoterapie eptinezumabu a pět úspěšných klinických studií fáze III. Studie PROMISE-1 hodnotí účinnost, bezpečnost a tolerabilitu eptinezumabu v preventivní léčbě epizodické migrény, studie PROMISE-2 je totožnou studií u chronické migrény. Studie PREVAIL hodnotí dlouhodobou bezpečnost, imunogenicitu a účinnost referovanou pacienty pomocí standardních dotazníků po dobu dvou let. Studie RELIEF hodnotí účinnost eptinezumabu podaného během ataky migrény. Konečně studie DELIVER hodnotí účinnost a bezpečnost eptinezumabu při preventivní léčbě migrény u pacientů, u kterých selhaly dvě až čtyři předchozí preventivní terapie. Výsledky těchto studií ukazují, že je eptinezumab účinný a dobře tolerovaný lék k preventivní léčbě migrény. Na závěr jsou zmíněny praktické poznámky k léčbě eptinezumabem v klinické praxi.

Klíčová slova: eptinezumab, calcitonin gene-related peptid (CGRP), migréna, anti-CGRP monoklonální protilátka, klinické studie, preventivní léčba migrény.

Eptinezumab – the new anti-CGRP monoclonal antibody for prophylactic treatment of migraine

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a key role in the pathophysiology of migraine. Eptinezumab is the first intravenous monoclonal antibody targeting the molecule of CGRP which is used for the preventive treatment of migraine. In this paper the pharmacology of eptinezumab and five successful Phase III clinical studies are reviewed. The study PROMISE-1 evaluates the efficacy, safety and tolerability of eptinezumab in the preventive treatment of episodic migraine, the study PROMISE-2 is the same in chronic migraine. The study PREVAIL evaluates the long-term safety, immunogenicity and patient-reported efficacy with help of standard questionnaires in the period of two years. The study RELIEF evaluates the efficacy of eptinezumab when administered during migraine attack. Finally, the study DELIVER evaluates the efficacy and safety of eptinezumab in the preventive treatment of migraine in patients with two-to-four previous preventive treatment failures. The results of these studies show that eptinezumab is effective and well-tolerated for the preventive treatment of migraine. At the end some practical comments to the treatment with eptinezumab in clinical practice are mentioned.

Key words: eptinezumab, calcitonin gene-related peptide (CGRP), migraine, anti-CGRP monoclonal antibody, clinical studies, preventive migraine treatment.

Migréna patří mezi nejčastější neurologická onemocnění. Velmi negativně ovlivňuje kvalitu života postižených jedinců a významně zatěžuje globální ekonomiky. Nejvyšší prevalence je v Evropě a v Severní Americe (celkově 12,6–14,7 %, z toho u žen kolem 18 % a u mužů 6,5–8 %). Nejméně se vyskytuje migréna v Africe a v Asii (Kotas, 2015).

Diagnóza migrény byla stanovena u 1,04 miliardy lidí (Nežádál et al., 2020). Náklady ve Spojených státech činí každoročně 19,6 miliard dolarů a v Evropské unii 27 miliard euro (Stewart et al., 2003; Andlin-Sobocki et al., 2005). Dle výsledků šetření GBD 2016 (Global Burden Diseases) byla migréna druhou nejčastější příčinou disability a dokonce první

příčinou disability ve věkové skupině do 50 let věku (GBD, 2018).

Migréna je chronické neurologické onemocnění manifestující se atakami středně silné až silné bolesti hlavy trvající zpravidla 4–72 hodin. Bolest hlavy je typicky jednostranná, pulzující, zhoršuje se běžnou fyzickou aktivitou a je spojena s nauzeou a/nebo



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Rudolf Kotas, Ph.D., kotas@fnplzen.cz
Centrum pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy, Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(6):483–487

Článek přijat redakcí: 29. 6. 2022

Článek přijat k publikaci: 3. 10. 2022

zvracením, fotofobií (nesnášenlivost jasného světla) a fonofobií (nesnášenlivost hluku). Asi u 30 % pacientů bolesti hlavy předchází aura. Aura může být zraková, senzitivní, řečová, motorická nebo kmenová. Podle toho, zda aura je, nebo není přítomna, mluvíme o migréně s aurou, nebo bez aury. Pacienti, kteří mají 1–14 migrenózních dnů za měsíc (monthly migraine days – MMD), mají tzv. epizodickou migrénu, pacienti s 15 a více MMD mají chronickou migrénu (ICHD-3, 2018).

Hlavním obtěžujícím příznakem migrenózního záchvatu je bolest hlavy. Podstatou bolesti hlavy u migrény je stimulace (aktivace) nociceptivních trigeminových nervových vláken patřících k trigeminovaskulárnímu systému (dráze) (Pietrobon et al., 2003). Trigeminovaskulární systém je složen ze dvou typů vláken – C a Adelta. Tenká C vlákna obsahují fokální zduření zvané axonální varikozity nebo butóny, z nichž se při aktivaci trigeminovaskulárního systému uvolňuje peptidový neurotransmitter calcitonin gene-related peptide (CGRP), který hraje klíčovou roli v patofyziologii migrény. Uvolněný CGRP se váže jednak na receptory ve stěně piálních, durálních a velkých mozkových cév a způsobuje jejich vazodilataci s tvorbou oxidu dusnatého (NO) senzibilizujícího zpětně nervová zakončení trigeminovaskulárního systému, jednak se váže na receptory v Ranvierových zářezích silnějších myelinizovaných Adelta vláken a nejspíše tak reguluje funkci iontových kanálů v Ranvierových zářezích nezbytných pro propagaci nociceptivního signálu. Tím CGRP nejspíše ovlivňuje práh a frekvenci pálení axonových potenciálů v nervu a přispívá k rozvoji bolesti (Edvinsson et al., 2018; Edvinsson et al., 2019).

CGRP a jeho receptor upoutal velkou pozornost farmaceutického průmyslu. Klinické studie ukázaly, že CGRP je značně zvýšen v krvi z vena jugularis externa, ale nikoliv v krvi z kubitální žíly u pacientů během ataky migrény (Goadsby et al., 1990). Byla zjištěna vyšší koncentrace CGRP v slzách u pacientů s migrénou již v interiktálním období u epizodické i chronické migrény. Iktální hladina byla dále vyšší než interiktální u neléčené ataky. Avšak u atak léčených triptany nebo nesteroidními analgetiky byla koncentrace dokonce nižší než u kontrolní skupiny (Kamm et al., 2019). Sumatriptan, agonista 5HT_{1B/1D} receptorů,

který potlačuje bolest hlavy při atace migrény, normalizuje hladinu CGRP (Goadsby et al., 1993). Intravenózní injekce CGRP vyvolává migrenózní bolest hlavy u migreniků, ale nikoliv u kontrolních jedinců (Lassen et al., 2002).

Na základě znalosti o úloze CGRP v patogenezi migrény vyvinuly farmaceutické firmy jednak antagonisty CGRP receptoru v podobě malých molekul, tzv. gepanty, jednak monoklonální protilátky proti CGRP nebo jeho receptoru.

Monoklonální protilátky proti CGRP nebo CGRP receptoru představují kvalitativní skok v profylaktické léčbě migrény. Studie ukázaly jejich účinnost u epizodické i chronické migrény. Jde o erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy), galcanezumab (Emgality) a nejnovější monoklonální protilátku eptinezumab (Vyepti). Monoklonální protilátky mají vysokou molekulovou hmotnost, nepřecházejí přes hematoencefalickou bariéru a nemají lékové interakce. Mají dlouhý poločas (20–45 dnů) a jsou pozvolna eliminovány retikuloendoteliálním systémem. Jde o humánní nebo humanizované protilátky, proto je jejich imunogenita nízká (Nežádal, 2019).

Eptinezumab (Vyepti) je humanizovaná monoklonální protilátka proti IgG1 produkována kvasinkami *Pichia pastoris*, která se váže na CGRP ligand. Selektivně a rychle se váže na alfa-CGRP a beta-CGRP molekuly. Na rozdíl od ostatních anti-CGRP monoklonálních protilátek, které cílí na CGRP nebo jeho receptor, eptinezumab je jedinou látkou, která se podává intravenózně. Má 100% biologickou dostupnost, jeho eliminační poločas je 27,9 dní. Neočekává se, že by hepatální nebo renální postižení ovlivňovalo farmakokinetiku eptinezumabu, ačkoliv specifické studie v tomto směru nebyly provedeny. Eptinezumab není metabolizován cytochromem P450, induktoři ani inhibitory neovlivňují krevní hodnoty eptinezumabu. Současné podání Sumatriptanu 6 mg nevedlo ke změnám ve farmakokinetice. Eptinezumab je eliminován proteolýzou v retikuloendoteliálním systému na aminokyseliny, které mohou být recyklovány. Eptinezumab nebyl testován během těhotenství ani nebyly provedeny studie na mutagenitu. Studie na hlodavcích s dávkou 30× vyšší než je maximální doporučená dáv-

ka u lidí neukázala při jeho podání poruchu fertility (Villar-Martínez et al., 2021).

Přehled klíčových klinických studií eptinezumabu

Randomizované dvojité-slepé, placebem kontrolované studie fáze II prokázaly účinnost a dobrou snášenlivost eptinezumabu u dospělých v preventivní léčbě jak epizodické, (Dodick et al., 2014), tak i chronické migrény (Dodick et al., 2019). Na základě těchto úspěšných studií bylo provedeno několik studií fáze III, které jsou nyní v přehledu uvedeny.

PROMISE-1

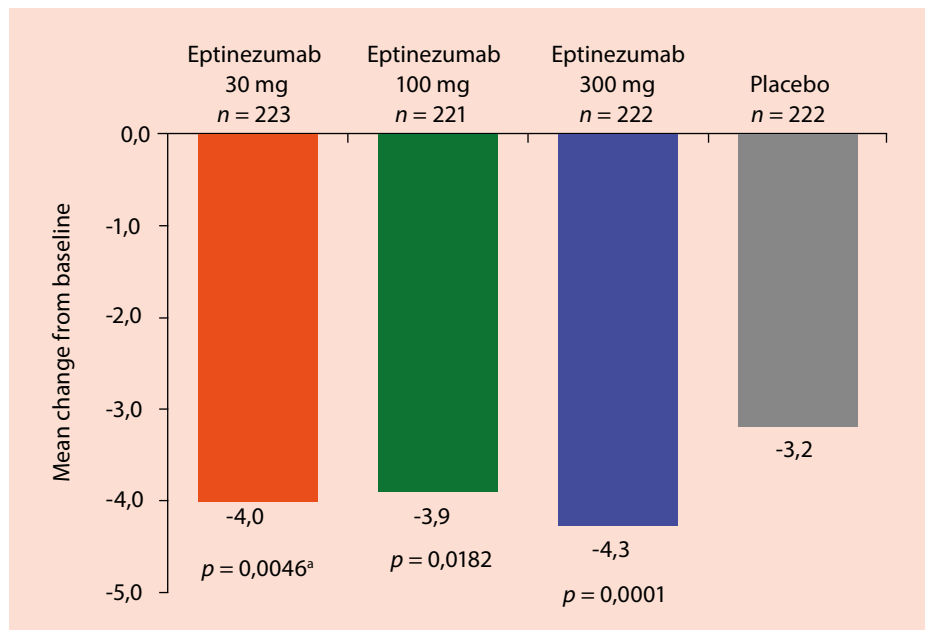
Studie PROMISE-1 byla randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná multicentrická studie, která zkoumala preventivní účinnost eptinezumabu u pacientů s epizodickou migrénou. Léčeno bylo celkem 888 pacientů. Pacienti byli randomizováni tak, že dostali celkem čtyři infuze eptinezumabu v dávkách 30, 100, 300 mg nebo placebo v poměru 1 : 1 : 1 : 1. Infuze byly podávány každé 3 měsíce, přičemž prvních 24 týdnů bylo zaslepených.

Primárním vyhodnoceným parametrem účinnosti byla změna počtu MMD v týdnech 1–12 oproti výchozímu stavu (baseline). Hlavními sekundárními vyhodnocenými parametry účinnosti byly: procento pacientů, kteří dosáhli alespoň 75% redukce MMD v týdnech 1–12, procento pacientů, kteří dosáhli alespoň 50% redukce MMD v týdnech 1–12 a procento pacientů s migrénou v den podání léku. Rovněž se sledovala změna počtu dnů, kdy pacient užil akutní antimigrenózní medikaci v týdnech 1–12. Průměrný počet MMD během 28denní screeningové periody byl 8,6.

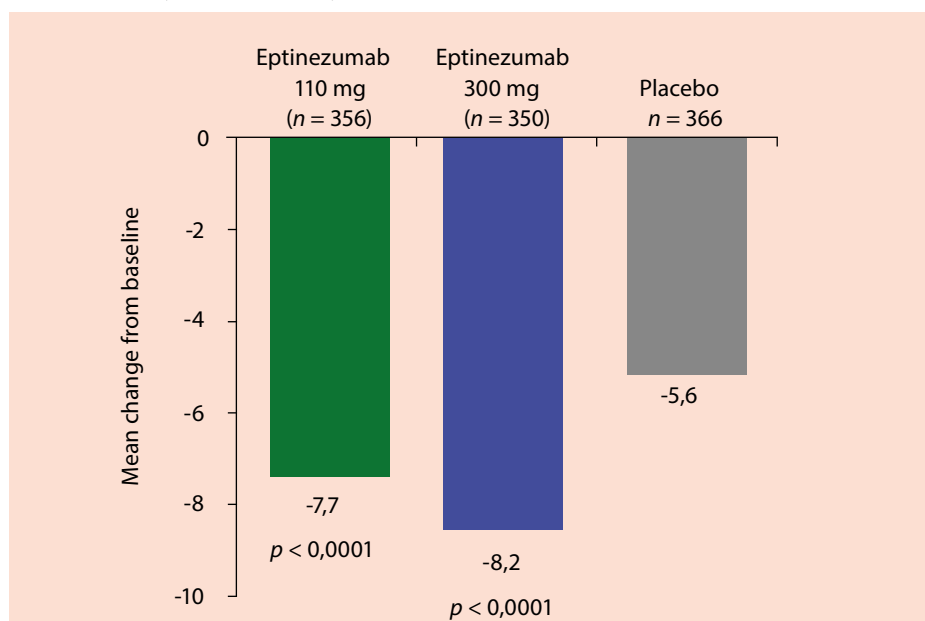
Eptinezumab 100 mg a 300 mg docílil statisticky signifikantní redukci ve frekvenci MMD v týdnech 1–12 oproti výchozímu stavu. U eptinezumabu 30 mg došlo k poklesu o -4 MMD (zvolená metodologie neprokázala statistickou významnost), u eptinezumabu 100 mg o -3,9 MMD ($p = 0,0182$) a u eptinezumabu 300 mg o -4,3 MMD ($p = 0,0001$). Pokles u placeba byl -3,2 MMD.

24,7 % pacientů dosáhlo alespoň 75% redukce MMD u eptinezumabu 30 mg, 22,2 % u eptinezumabu 100 mg a 29,7 % u eptine-

Obr. 1. Primární cílový parametr účinnosti studie PROMISE-1; změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc během týdnů 1–12 oproti výchozímu stavu (baseline)



Obr. 2. Primární cílový parametr účinnosti studie PROMISE-2; změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc během týdnů 1–12 oproti výchozímu stavu (baseline)



zumabu 300 mg oproti 16,2 % u placeba. 50,2 % pacientů dosáhlo alespoň 50% redukce MMD u eptinezumabu 30 mg, 49,8 % u eptinezumabu 100 mg, 56,3 % u eptinezumabu 300 mg a 37,4 % u placeba. Všechny skupiny pacientů dosáhly alespoň 75% redukce nebo 50% redukce v týdnech 1–12 významně více než placebo. Preventivní účinek eptinezumabu na migrénu byl pozorován již první den po podání léku.

Vedlejší účinky spojené s léčbou s větší incidencí než u placeba byly infekce horních cest dýchacích a únava. 1,1 % pacientů, kteří dostávali eptinezumab, jej vysadilo pro hypersenzitivitu.

Incidence protilátek proti eptinezumabu byla maximální v týdnu 24 (eptinezumab 30 mg 9,7 %, eptinezumab 100 mg 18,5 %, eptinezumab 300 mg 17,5 %) a pak významně poklesla k týdnu 56. Část těchto protilátek měla neutralizační potenciál. Tvorba protilátek proti eptinezumabu s nebo bez neutralizačního potenciálu neměla vliv na účinnost ani bezpečnostní profil.

Celkově tedy studie prokázala statisticky signifikantní preventivní účinek eptinezumabu 100 mg nebo 300 mg u epizodické migrény. Lék byl dobře snášen a měl dobrý bezpečnostní profil (Ashina et al., 2020).

PROMISE-2

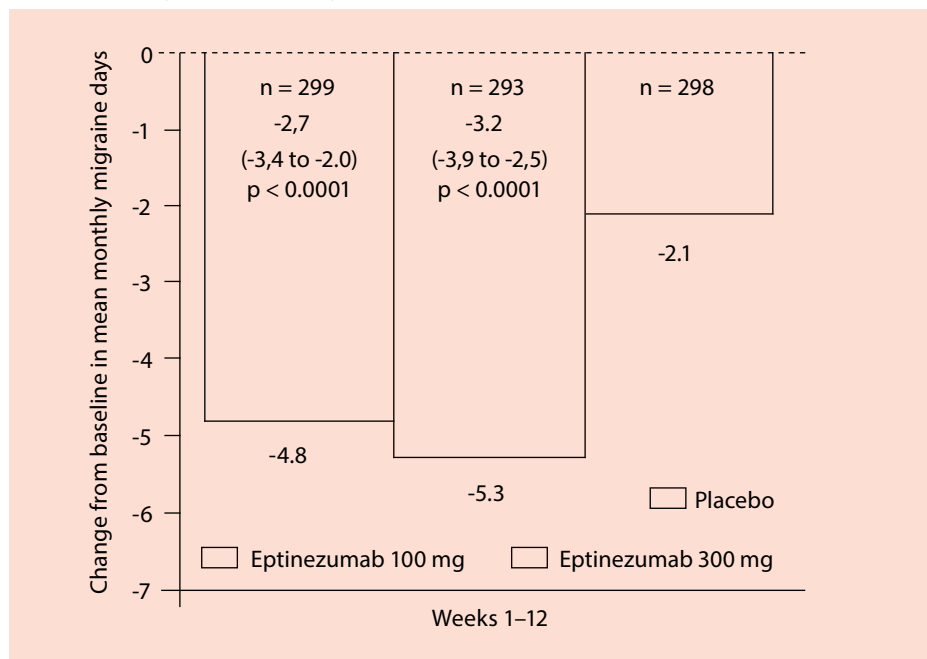
Účelem studie PROMISE-2 bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost eptinezumabu při preventivní léčbě chronické migrény. Šlo o dvojité slepou, randomizovanou, placebem kontrolovanou multicentrickou studii. Pacienti s chronickou migrénou byli randomizováni tak, že dostávali eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg nebo placebo v poměru 1 : 1 : 1. Léčba byla podána v den 0 a 12. týden. Léčeno bylo celkem 1072 pacientů s výchozím průměrným počtem 16,1 MMD. 44,7 % pacientů užívalo současně stabilně zavedenou klasickou profylaktickou medikaci. Primární a sekundární hodnocené parametry byly obdobné jako u studie PROMISE-1.

Jak 100 mg, tak 300 mg eptinezumabu demonstrovalo statisticky signifikantní pokles počtu MMD během týdnů 1–12 oproti placebu. U eptinezumabu 100 mg poklesl průměrný počet MMD o -7,7 ($p < 0,0001$), u eptinezumabu 300 mg o -8,2 ($p < 0,0001$) a u placeba o -5,6 oproti výchozímu počtu.

U eptinezumabu 100 mg dosáhlo alespoň 75% redukce MMD v týdnech 1–12 26,7 % pacientů ($p = 0,0001$), u eptinezumabu 300 mg 33,1 % pacientů ($p < 0,0001$) a u placeba 15 % pacientů. U eptinezumabu 100 mg dosáhlo alespoň 50% redukce MMD v týdnech 1–12 celkem 57,6 % pacientů ($p < 0,0001$), u eptinezumabu 300 mg 61,4 % pacientů ($p < 0,0001$) a u placeba 39,3 % pacientů. Obě dávky eptinezumabu také statisticky signifikantně snížily počet dnů s akutní antimigrenózní medikací v týdnech 1–12 oproti placebu.

Vedlejší účinky spojené s léčbou byly referovány u 43,5 % (100 mg), 52 % (300 mg) a 46,7 % (placebo) pacientů. Nejčastějším vedlejším účinkem byla nasopharyngitis a infekce horních cest dýchacích. Vyskytla se i únava, nauzea a hypersenzitivita.

Incidence protilátek proti eptinezumabu dosáhla maxima 24. týden (eptinezumab 100 mg u 56 z 326 pacientů, eptinezumab 300 mg u 56 z 329 pacientů) a potom klesala i přes pokračování v léčbě. Z pacientů pozitivních na protilátky proti eptinezumabu 26 pacientů na eptinezumabu 100 mg a 19 pacientů na eptinezumabu 300 mg mělo přítomno protilátky s neutralizačním potenciálem. Tvorba protilátek s nebo bez neutralizačního potenciálu neměla vliv na účinnost ani bezpečnostní profil.

Obr. 3. Primární cílový parametr účinnosti studie DELIVER; změna průměrného počtu dnů s migrénou za měsíc během týdnů 1–12 oproti výchozímu stavu (baseline)

Studie PROMISE-2 prokázala u eptinezumabu 100 a 300 mg podaného intravenózně statisticky významný efekt v redukci počtu MMD a dobrou snášenlivost (Lipton et al., 2020).

PREVAIL

Cílem studie PREVAIL bylo zhodnotit dlouhodobou bezpečnost, imunogenicitu a pacientovo subjektivní vnímání efektu léčby pomocí standardních dotazníků (MIDAS, MBS, PGIC a HIT-6) při opakovaných dávkách eptinezumabu u chronické migrény. Šlo o otevřenou studii skládající se ze dvou 48týdenních léčebných fází. Dospělí pacienti s chronickou migrénou dostávali eptinezumab 300 mg v intravenózní infuzi každých 12 týdnů (kvartálně), celkově až 8 dávek. Pacienti pak byli ještě sledováni 20 týdnů po poslední infuzi až do týdne 104. Studie se zúčastnilo 128 pacientů.

Během 2 let mezi nejčastěji uváděné vedlejší účinky patřila nasopharyngitis (14,1 %), infekce horních cest dýchacích (7,8 %), sinusitida (7,8 %), chřipka (6,3 %) a bronchitis (5,5 %). Léčbu v důsledku nežádoucích účinků přerušilo 6,3 % pacientů včetně 3 pacientů s hypersenzitivitou na lék. Příznaky hypersenzitivity se vyskytly během nebo bezprostředně po intravenózním podání, z toho u jednoho pacienta šlo o anafylaktickou reakci.

U 18 % pacientů se vyvinuly protilátky proti eptinezumabu, neutralizační protilátky se vyvinuly u 7 %. Incidence protilátek dosáhla vrcholu

ve 24. týdnu a pak klesala i přes pokračování v léčbě až k nedetekovatelným hodnotám ve 104. týdnu. Protilátky proti eptinezumabu včetně protilátek s neutralizačním potenciálem neměly vliv na bezpečnostní profil eptinezumabu.

Nevyskytly se žádné závažné abnormality v klinických laboratorních testech, vitálních parametrech nebo EKG.

Bylo pozorováno významné zlepšení v subjektivním vnímání efektu léčby pomocí standardních dotazníků již po první dávce a toto zlepšení přetrvávalo až do 104. týdne.

Eptinezumab 300 mg tedy ukázal příznivý bezpečnostní profil, jen omezenou dlouhodobou imunogenicitu, časné a přetrvávající subjektivní vnímání efektu léčby pacienty v průběhu dvou let (Kudrow et al., 2021).

RELIEF

Cílem studie RELIEF bylo posoudit účinnost a bezpečnost eptinezumabu oproti placebo podaného během středně silné až silné migrenózní ataky. Pacienti byli kandidáty preventivní léčby se 4 až 15 MMD. Bylo randomizováno a léčeno 480 pacientů, 476 dokončilo studii. Randomizace probíhala v poměru 1 : 1 mezi intravenózním eptinezumabem 100 mg a placebem.

Doba od zahájení infuze k vymizení bolesti hlavy byla 4 hodiny u pacientů léčených eptinezumabem a 9 hodin u pacientů léčených

placebem ($p < 0,001$). Doba od zahájení infuze k vymizení nepříjemných doprovodných příznaků (nauzea, fotofobie a fonofobie) byla 2 hodiny u eptinezumabu a 3 hodiny u placeba.

Nejčastěji uváděným vedlejším příznakem v souvislosti s léčbou ve skupině s eptinezumabem byla hypersenzitivita – 5/238 (2,1 %), která se vyskytla během infuze nebo záhy po ukončení infuze.

U pacientů vhodných k preventivní léčbě migrény léčba 100 mg intravenózního eptinezumabu oproti placebo vedla významně ke zkrácení doby do vymizení bolesti hlavy a ostatních nepříjemných doprovodných příznaků, jestliže byla podána během středně silné až silné ataky migrény. Aktivně probíhající migrenózní záchvat tedy není překážkou pro zahájení preventivní léčby eptinezumabem. To je důležité v praxi, neboť pacienti s vysoce frekventní epizodickou a chronickou migrénou mají značně vysoký počet MMD a je tedy pravděpodobné, že aktivní záchvat migrény může být přítomen ve dnech, kdy je aplikována preventivní léčba (Winner et al., 2021).

DELIVER

Studie DELIVER byla multicentrická, dvojité slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná a sestávala z 24týdenní dvojité slepé, placebem kontrolované fáze a 48týdenní otevřené fáze (se zaslepenou dávkou). Cílem studie bylo zjistit bezpečnost a účinnost eptinezumabu v prevenci migrény u pacientů s dokumentovaným selháním předchozích dvou až čtyřech klasických preventivních léků z důvodů neadekvátní účinnosti, intolerance nebo kontraindikace v posledních 10 letech. Placebem kontrolovaná fáze byla dokončena, otevřená fáze dosud probíhá.

891 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 : 1 na eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg nebo placebo. Studovaný lék byl podáván v intravenózní infuzi. Primárním cílem sledujícím účinnost byla změna v průměrném počtu MMD v týdnech 1–12 v porovnání s výchozím stavem před zahájením léčby. Počet MMD byl redukován o -4,8 u eptinezumabu 100 mg, o -5,3 u eptinezumabu 300 mg a o -2,1 u placeba ($p < 0,0001$). Signifikantní redukce MMD

u obou dávek eptinezumabu oproti placebu přetrvávala i po druhé infuzi (týdny 13–24).

Redukce MMD o 50 % a více bylo u eptinezumabu 100 mg dosaženo u 42 % pacientů, u eptinezumabu 300 mg u 49 % pacientů a u placeba pouhých 13 %. Rozdíl v obou případech byl statisticky významný ($p < 0,0001$).

Redukce počtu MMD o 75 % a více bylo dosaženo v případě eptinezumabu 100 mg u 16 %, u eptinezumabu 300 mg u 19 % pacientů a u placeba pouhých 2 % pacientů. Rozdíl v obou případech oproti placebu byl opět signifikantní ($p < 0,0001$). Tento rozdíl ve prospěch eptinezumabu 100 mg a 300 mg oproti placebu přetrvával v týdnech 13–24.

V den 1 po aplikaci eptinezumabu 44 % pacientů, kteří dostali placebo, referovalo, že mají migrénu ve srovnání s 27 % pacientů léčených eptinezumabem 100 mg a 24 % pacientů léčených eptinezumabem 300 mg ($p < 0,0001$ pro obě dávky).

Vedlejší účinky spojené s léčbou se vyskytly u 42 % pacientů na eptinezumabu 100 mg, u 41 % pacientů na eptinezumabu 300 mg a u 40 % pacientů na placebo. Nejčastější byl covid-19. Závažné vedlejší účinky byly velmi řídké (u eptinezumabu 100 i 300 mg činily 2 %, u placeba 1 %) a zahrnovaly vedle covidu-19 anafylaktickou reakci s počátkem do 10 minut od zahájení infuze ($n = 2$).

Laboratorní hodnoty, vitální funkce a EKG v průběhu studie neukazovaly klinicky významné odchylky.

DELIVER studie prokázala signifikantní účinnost a bezpečnost eptinezumabu v prevenci migrény u pacientů s předchozím selháním dvou až čtyř klasických profylaktických léků (Ashina et al., 2022).

Praktické poznámky k léčbě eptinezumabem

Základní doporučená dávka eptinezumabu je 100 mg ve formě intravenózní infuze 1x za 12 týdnů, některým pacientům může při neúčinnosti této dávky prospívat dávka 300 mg podaná ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů. Pro dávku 100 i 300 mg je třeba k přípravě infuzního roztoku eptinezumabu použít 100ml vak s injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného. U starších pacientů není nutná úprava dávky, jelikož farmakokinetika eptinezumabu nebyla věkem ovlivněna (u pacientů ve věku 65 let a výše jsou k dispozici pouze omezené údaje).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není nutná úprava dávky. Mezi nejčastějšími nežádoucími účinky se uvádí nasopharyngitida a únava. Vyskytly se rovněž reakce hypersenzitivity, včetně anafylaktických reakcí, které se mohou objevit během několika minut

po zahájení infuze. Podávání eptinezumabu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti eptinezumabu v mateřském mléce.

Intravenózní eptinezumab (Vyepti) je rovnocennou alternativou k subkutánně podávaným monoklonálními protilátkami proti CGRP nebo jeho receptoru (erenumab, fremanezumab, gal-kanezumab). Platí pro něj budou stejná indikační pravidla jako pro výše uvedené subkutánní monoklonální protilátky. Eptinezumab tedy bude indikován k profylaxi migrény u dospělých pacientů se 4 a více MMD, a to po selhání (tj. nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci alespoň dvou předchozích klasických profylaktických léků různých lékových skupin, z nichž alespoň jeden je antiepileptikum topiramát nebo valproát (pokud k nim není kontraindikace).

Závěr

Intravenózní eptinezumab (Vyepti) je účinný lék s příznivým bezpečnostním profilem a dobrou tolerancí vhodný k preventivní léčbě epizodické i chronické migrény včetně pacientů se selháním předchozí klasické profylaktické léčby. Přináší rozšíření a obohacení našich terapeutických možností **včetně léčby svízelných** farmakorezistentních forem tohoto postižení a zvyšuje tak šanci našich nemocných na podstatné zlepšení kvality života.

LITERATURA

- Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, et al. Cost of disorders of brain in Europe. *Eur J Neurol*. 2005;12(Suppl1):1-27. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01202.x.
- Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21:597-607.
- Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia*. 2020;40(3):241-254. doi: 10.1177/0333102420905132.
- Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1075-1085. doi: 10.1177/0333102419858355.
- Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, et al. Safety and efficacy of ALD 403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:1100-1107. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70209-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70209-1).
- Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, et al. CGRP as target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(6):338-350. doi: 10.1038/s41582-018-0003.
- Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, et al. C-fibers may modulate adjacent Aδ fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):105. doi:10.1186/s10194-019-1055-3.

- GBD 2016 Headache Collaborators Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17:954-976.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993;33:48/56.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28:183-187.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
- Kamm K, Straube A, Ruscheweg R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. 2019. <https://doi.org/10.1177/0333102419856640>.
- Kotas R. Bolesti hlavy v klinické praxi. Praha: Maxdorf, 2015, 312 s. ISBN 978-80-7345-443-2.
- Kudrow D, Cady RK, Allan B, 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;21:126. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02123-w>.
- Lassen LH, Harderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:54-61.
- Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine. *Neurology*. 2020;94:e1-e13. doi: 10.1212/WNL.00000000000009169.
- Martinez-Villar MD, Moreno-Ajova D, Goadsby PJ. Eptinezumab for the preventive treatment of migraine. *Pain Manag*. 2021;11(2):113-121. doi: 10.2217/pmt-2020-0075.
- Nežádal T. CGRP monoklonální protilátky v profylaktické léčbě migrény. *Neurol. praxi*. 2019;20(5):356-360.
- Nežádal T, Marková J, Bárková A, et al. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83/116(4):445-451. doi: 10.14735/amcsnn2020445.
- Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(5):386-398. doi: 10.1038/nrn1102.
- Souhrn údajů o přípravku eptinezumab (Vyepti) – H. Lundbeck AIS, Ottliavej 9, 2500 Valby, Dánsko (v tisku).
- Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and cost due to common pain conditions in US workforce. *JAMA*. 2003;290(18):2443-2454. doi: 10.1001/jama.290.18.2443.
- Winner PK, Mc Allister P, Chakhava G, et al. Effects of Intravenous Eptinezumab on Headache Pain and Most Bothersome Symptom When Initiated During a Migraine Attack. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(23):2348-2356. doi: 10.1001/jama.2021.7665.