

## Tixagevimab/Cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดี ในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19)

### Tixagevimab/Cilgavimab: Monoclonal Antibodies in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

สรารวุธ กิตติเกษมสุข ภ.บ.  
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

Sarawut Kittikasemsook, B.Pharm.  
Pharmacy Department,  
King Chulalongkorn Memorial Hospital  
e-mail: sarawut.k@chulahospital.org

#### บทคัดย่อ

การให้โมโนโคลนอลแอนติบอดีเป็นการให้ภูมิคุ้มกันโดยตรงเพื่อต้านเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ทำให้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อได้ทันทีโดยไม่ต้องกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงเป็นทางเลือกสำหรับผู้ที่ไม่สามารถรับวัคซีน เช่น ผู้ป่วยที่แพ้วัคซีน หรือผู้ป่วยที่อาจเกิดภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนในระดับต่ำ ได้แก่ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงที่เมื่อติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แล้วจะมีอาการรุนแรง โมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์โดยจับกับโปรตีนตรงส่วนหนามที่ผิวของอนุภาคไวรัส ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ได้บ่อย ในปัจจุบันเชื้อไวรัสสายพันธุ์หลักที่มีการระบาดมากกว่าร้อยละ 80 คือ สายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.4 และ BA.5 จึงนำมาสู่การใช้ tixagevimab/cilgavimab ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีแบบผสมที่มีฤทธิ์ยาว ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.4 และ BA.5 ได้ดี ได้รับการขึ้นทะเบียนภาวะฉุกเฉินในสหรัฐอเมริกาสำหรับป้องกันก่อนการสัมผัสโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เมื่อติดตามประสิทธิผลที่ 6 เดือนหลังจากที่ได้รับยา พบว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ยังคงต้องมีการติดตามข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระยะยาวเพิ่มเติมต่อไป

#### Abstract

Monoclonal antibodies administration provides passive immunity against the virus that causes coronavirus disease 2019, allowing immediate antibody action without stimulating the body's immune system. It is therefore an alternative for those who cannot be vaccinated, such as patients who are allergic to vaccines, or those who may have low immune response to the vaccine, such as organ transplant patients, cancer patients, and immunocompromised patients. This group of patients is at high risk of severe symptoms after being infected with the novel coronavirus 2019. These monoclonal antibodies act by binding to proteins on the surface spikes of viral particles, which are locations where mutations are common. At present, the main virus strains that account for more than 80% of the outbreak are Omicron subvariants BA.4 and BA.5, leading to the use of tixagevimab/cilgavimab, which is a combination of long-acting monoclonal antibodies effective against the novel coronavirus 2019 subvariants Omicron BA.4 and BA.5. The drug has been approved for emergency use for pre-exposure

รับบทความ: 30 กันยายน 2565

แก้ไข: 14 กุมภาพันธ์ 2566

ตอบรับ: 7 มีนาคม 2566

*prophylaxis of coronavirus disease 2019 in the United States. When drug efficacy was evaluated at 6 months after drug administration, it was found to be able to prevent infection with the novel coronavirus 2019 better than in placebo group. However, further investigations on long-term adverse events are still needed.*

**คำสำคัญ:** โมโนโคลนอลแอนติบอดี; เชื้อไวรัสโคโรนา 2019; โปรตีนหนาม; tixagevimab; cilgavimab

#### การอ้างอิงบทความ:

สรารุช กิตติเกษมสุข. Tixagevimab/cilgavimab: โมโนโคลนอลแอนติบอดีในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19). วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(1):78-92.

**Keyword:** monoclonal antibodies; novel coronavirus 2019; spike protein; tixagevimab; cilgavimab

#### Citation:

Kittikasemsook S. Tixagevimab/cilgavimab: monoclonal antibodies in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Thai J Hosp Pharm. 2023;33(1):78-92.

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. สามารถอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับ tixagevimab/cilgavimab ในด้านเภสัชวิทยาและด้านการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก
2. สามารถนำข้อมูลการใช้ยา tixagevimab/cilgavimab ไปประยุกต์ใช้ในทางเวชปฏิบัติ

#### บทนำ

ข้อมูลรายงานสถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จากศูนย์บริหารสถานการณ์ โควิด-19 (ศบค.) เมื่อวันที่ 11 กันยายน 2565 แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีอาการรุนแรงและเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ กลุ่ม 608 (สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป ผู้มีโรคประจำตัว 7 โรค ได้แก่ โรคทางเดินหายใจเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตวายเรื้อรัง โรคหลอดเลือดสมอง โรคอ้วน โรคมะเร็ง โรคเบาหวาน และหญิงตั้งครรภ์) และผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (booster dose) ดังนั้น การฉีดวัคซีนโควิด 19 เข็มกระตุ้น เพื่อป้องกันการติดเชื้อและลดความรุนแรงจากโรคยังคงมีความจำเป็น แต่ในผู้ป่วยบางกลุ่มที่ไม่สามารถฉีดวัคซีนได้หรือมีภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนต่ำแม้ว่าจะได้รับวัคซีนครบตามเกณฑ์<sup>1-5</sup> ได้แก่ ผู้ป่วยแพ้วัคซีน ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต ผู้ป่วยล้างไต ผู้ป่วยที่มี

ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ การให้ monoclonal antibodies แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงเป็นทางเลือกในการช่วยลดความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จึงนำมาสู่การใช้ยาสูตรผสมของ tixagevimab และ cilgavimab (tixagevimab/cilgavimab) ซึ่งยาทั้ง 2 ชนิดเป็นแอนติบอดีออกฤทธิ์ยาว (long acting antibody) ที่มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

#### พยาธิสรีรวิทยาของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ coronavirus disease 2019; COVID-19 คือ โรคที่เกิดจากการติดเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV 2) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบโดยมีอาการตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงรุนแรง สามารถแพร่กระจายจากคนสู่คนผ่านทาง การสัมผัส ไอ จาม น้ำมูก น้ำลาย อย่างไรก็ตามโรคนี้อาจเป็นโรคระบาดอุบัติ

ใหม่ สำหรับแนวทางการรักษาโดยเฉพาะยาที่ใช้ในการรักษา ยังมีข้อมูลจำกัด เชื้อ SARS-CoV 2 เป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมแบบอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single-stranded RNA)<sup>6</sup> และเป็นไวรัสที่มีเปลือกชั้นนอกหุ้ม (enveloped virus) สามารถกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของเจ้าบ้านเกิดการตอบสนองและเกิดการอักเสบตามมา ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ลายระบบทางเดินหายใจและนำมาสู่การเกิดอาการและอาการแสดงที่รุนแรง ในกระบวนการติดเชื้อนั้นไวรัส SARS-CoV 2 จะอาศัยโปรตีนส่วนหนาม (spike protein หรือ S protein) ซึ่งเป็น glycoprotein ที่ยื่นออกมาจากผิวเซลล์ของเชื้อ ไปจับกับตัวรับของเซลล์เจ้าบ้าน บริเวณทางเดินหายใจ ได้แก่ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) และ type 2 transmembrane serine protease (TMPRSS2) S protein ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย (subunit) คือ S1 ที่ประกอบด้วย N-terminal domain (NTD), subdomain 1 (SD1), subdomain 2 (SD2) และ receptor-binding domain (RBD) และ S2 ที่ประกอบด้วย fusion peptide (FP), heptad repeat 1 (HR1) และ heptad repeat 2 (HR2) ซึ่งจะถูกตัดออกจากกันด้วยเอนไซม์ protease และใช้ S1 ในการจับกับตัวรับและเข้าหลอมรวม (membrane fusion)<sup>7,8</sup> กับเซลล์เจ้าบ้าน เกิดกระบวนการ endocytosis เป็น endosome โดยจะมีเอนไซม์ protease ตัดสายโปรตีนต่าง ๆ และส่งไวรัสเข้าสู่เซลล์ จากนั้นเชื้อไวรัสจะปล่อย ribonucleic acid (RNA) ออกมาอยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์เจ้าบ้าน และเกิดการสร้างโปรตีนสายยาวโดยการถอดรหัสจาก RNA เพื่อนำไปประกอบเป็นโครงสร้างของไวรัส ได้แก่ S (spike) protein, E (envelope) protein, M (membrane) protein, และ N (nucleo-) protein<sup>9</sup> ดังรูปที่ 1 และยังมีสารที่โปรตีนที่ไม่ใช่ส่วนประกอบของโครงสร้างไวรัส เช่น เอนไซม์ RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) โปรตีนสายยาวจะถูกตัดโดยเอนไซม์ 3-chymotrypsin-like protease เพื่อนำไปใช้ในกระบวนการต่อไป สำหรับเอนไซม์ RdRp มีหน้าที่ในการสร้าง RNA สายใหม่ของไวรัส RNA สายใหม่และ

โปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นจะรวมกันเพื่อเป็นไวรัสที่สมบูรณ์และออกจากเซลล์เจ้าบ้าน<sup>6,10-15</sup> ซึ่งกระบวนการนี้จะทำให้เซลล์เจ้าบ้านถูกทำลาย การติดเชื้อ SARS-CoV 2 จะกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวของเจ้าบ้านที่อยู่บริเวณนั้น ได้แก่ macrophage และ monocyte ให้หลั่ง cytokine และกระตุ้น adaptive T cell และ B cell

กรณีที่เกิดการตอบสนองเกิดขึ้นมากกว่าปกติทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่รุนแรงที่ปอดและระบบอื่น ๆ ของร่างกายนั้นจะพบว่า cytokine มีปริมาณสูงมาก ได้แก่ interleukin-6 (IL-6), interleukin-7 (IL-7), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) และ tumour necrosis factor (TNF)<sup>10</sup> เป็นต้น

### เหตุผลในการใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody; mAb) คือ แอนติบอดีที่สร้างจาก memory B cell ของผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ SAR-CoV 2<sup>7</sup> โดย mAb ที่มีประสิทธิภาพดีควรมีคุณสมบัติคือ ส่วนที่จับกับแอนติเจน (antigen-binding fragment; Fab) ต้องจับกับเป้าหมายอย่างจำเพาะเจาะจง และส่วนของ crystallizable fragment (Fc) สามารถจดจำและกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ควรมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดี<sup>7</sup> โมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์โดยตรงต่อเชื้อไวรัสโดยการป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ เรียกว่าการเกิด neutralization นอกจากนี้ยังมีกรออกฤทธิ์ทางอ้อมโดยการกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการกลืนกินของเซลล์ (phagocytosis)<sup>7,16</sup>

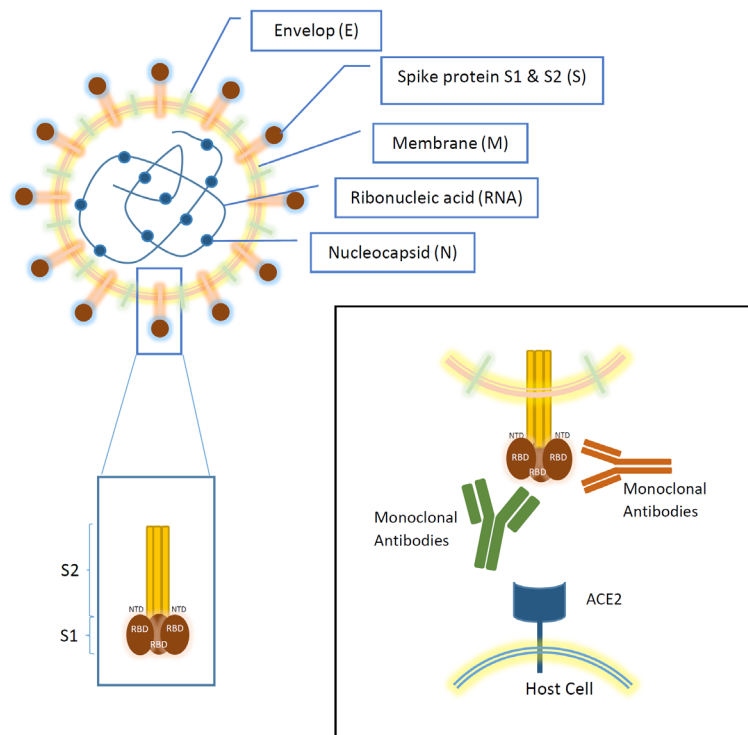
โมโนโคลนอลแอนติบอดีเกือบทั้งหมดมีเป้าหมายการออกฤทธิ์โดยจับกับ S1 ที่ receptor-binding domain (RBD) บน spike protein ดังรูปที่ 1 ซึ่งจะเกิดจากการทำงานของทั้ง 2 ส่วน คือ Fab และ Fc โดย Fab จะจับกับ S1 ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถจับกับ ACE2 ที่ผิวเซลล์เจ้าบ้านได้ ในส่วน Fc จะจับกับ complement หรือ Fc gamma receptors (FcγRs) ทำให้เกิดการนำ

เสนอแอนติเจนเพื่อไปกระตุ้น CD8+ T cell มาทำลายเชื้อไวรัส การจับกันของ Fc-FcγRs เป็นกระบวนการสำคัญในการยับยั้งเชื้อไวรัส ดังนั้นโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ขาด Fc domain จะมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสลดลง สำหรับ AZD7442 (tixagevimab/cilgavimab) ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีสูตรผสม (mAb cocktail) ระหว่าง tixagevimab (COV2-2196 หรือ AZD8895) และ cilgavimab (COV2-2130 หรือ AZD1061) ที่ออกฤทธิ์ยาว มีเป้าหมายจับกับ S1 subunit แบบเสริมฤทธิ์กัน เนื่องจากทั้งยาเดี่ยวและสูตรผสมสามารถ neutralized เชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ได้ในหลอดทดลอง และมีฤทธิ์ป้องกันการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ในหนูและลิง ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิก NCT04625725 (PROVENT trial)<sup>17</sup> ที่มีอาสาสมัครมากกว่า 5,000 ราย เปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับสูตรผสม AZD7442 (AZD8895 150 มิลลิกรัม และ AZD1061 150 มิลลิกรัม) กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก วัดผลโดยดูอุบัติการณ์ของผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-

CoV 2 แบบมีอาการ (ยืนยันผลด้วย RT-PCR) ภายใน 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่าทำให้ AZD7442 สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้<sup>17</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทำให้องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา รับรองให้ใช้ AZD7442 ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019<sup>7</sup>

### คุณสมบัติและเภสัชวิทยาของ tixagevimab และ cilgavimab

Tixagevimab และ cilgavimab เป็น recombinant human IgG1K monoclonal antibodies ที่มีการแทนที่ลำดับของกรดอะมิโน ในส่วนของ YTE\* 3 ตำแหน่ง (ตำแหน่ง M252Y/S254T/T256E) ได้แก่ เมไทโอนีนเป็นไทโรซีน เซอรีนเป็นทรีโอนีน และทรีโอนีนเป็นกรดกลูตามิก เพื่อขยายค่าครึ่งชีวิตให้ยาวขึ้น ในส่วนของ TM\*\* 3 ตำแหน่ง (ตำแหน่ง L234F/L2335E/P331S) ได้แก่ ลิวซีนเป็นฟีนิลอะลานีน ลิวซีนเป็นกรด



รูปที่ 1 องค์ประกอบของเชื้อไวรัส SAR-CoV 2 และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของโมโนโคลนอลแอนติบอดี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 7,9)

กลูตามิกและโพรลีนเป็นเซอร์อิน เพื่อลดการกระตุ้นการตอบสนองของแอนติบอดี (antibody-dependent enhancement-ADE) ซึ่งอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะการติดเชื้อที่รุนแรง<sup>18</sup> โดย tixagevimb และ cilgavimb สามารถจับกับตัวรับบน spike protein ที่ผิวของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ได้พร้อมกัน ในตำแหน่งที่แตกต่างกัน ทั้ง tixagevimb, cilgavimb และยาสูตรผสมสามารถจับกับ spike protein โดยมีค่าคงที่ของการแตกตัว (dissociation constant; KD) เท่ากับ 2.76 pM, 13.0 pM และ 13.7 pM ตามลำดับ จึงยับยั้งการจับของ spike protein ต่อ ACE2 receptor ของมนุษย์ ส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ นอกจากนี้ ยังพบว่า tixagevimb, cilgavimb และยาสูตรผสม สามารถยับยั้งการจับกันของ receptor binding domain (RBD) กับ ACE2 receptor โดยมีค่า median inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) เท่ากับ 0.32 nM (48 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) 0.53 nM (80 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) และ 0.43 nM (65 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ตามลำดับ<sup>19</sup>

Tixagevimb/cilgavimb ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาแบบฉุกเฉิน เมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 ในข้อบ่งใช้สำหรับฉีดเพื่อป้องกันก่อนการสัมผัสโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม รูปแบบเป็นสารละลายสำหรับฉีด ใน 1 กล่องบรรจุยาจำนวน 2 ขวด คือ tixagevimb 150 มิลลิกรัม 1 ขวด และ cilgavimb 150 มิลลิกรัม 1 ขวด สำหรับประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้อนุมัติขึ้นทะเบียนยาภายใต้การอนุญาตแบบมีเงื่อนไขในสถานการณ์ฉุกเฉิน เมื่อวันที่ 27 มิถุนายน พ.ศ. 2565<sup>20</sup>

## เภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimb และ cilgavimb<sup>19</sup>

### การดูดซึมยา

หลังจากการให้ยาหนึ่งโดสขนาด 600 มิลลิกรัม (ชนิดละ 300 มิลลิกรัม) เข้าทางกล้ามเนื้อในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่ามีค่าความเข้มข้นในเลือดสูงสุด (C<sub>max</sub>)

ที่ 21.9 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ร้อยละ 61.7) และ 20.3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ร้อยละ 63.6) สำหรับ tixagevimb และ cilgavimb ตามลำดับ โดยค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration; T<sub>max</sub>) คือ 15 วัน ค่าชีวประสิทธิผล อ้างอิงจากการได้รับยาหนึ่งโดส ขนาด 150 มิลลิกรัมของ tixagevimb/150 มิลลิกรัมของ cilgavimb เข้าทางกล้ามเนื้อ อยู่ที่ร้อยละ 68.5 สำหรับ tixagevimb และร้อยละ 65.8 สำหรับ cilgavimb

### การกระจายตัวของยา

ปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) มีค่า 7.7 ลิตรสำหรับ tixagevimb และ 8.7 ลิตรสำหรับ cilgavimb

### เมแทบอลิซึม

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่า tixagevimb และ cilgavimb จะสลายตัวเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและกรดอะมิโน ในลักษณะเดียวกันกับ IgG antibody ที่มีอยู่ในร่างกาย

### การกำจัดยา

การกำจัดยา อยู่ที่อัตรา 0.062 ลิตรต่อวันสำหรับ tixagevimb และ 0.074 ลิตรต่อวันสำหรับ cilgavimb ค่าครึ่งชีวิตอ้างอิงจากการได้ยาหนึ่งโดสขนาด 150 มิลลิกรัมของ tixagevimb และ 150 มิลลิกรัมของ cilgavimb เท่ากับ 87.9 วันและ 82.9 วัน ตามลำดับ

## การใช้ยาในประชากรกลุ่มพิเศษ<sup>19</sup>

### สตรีตั้งครรภ์

Tixagevimb และ cilgavimb สามารถผ่านรกจากแม่ไปยังทารกในครรภ์ได้ ยังไม่มีการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ และปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะประเมินความเสี่ยงเกี่ยวกับความพิการแต่กำเนิด การแท้งบุตร หรือเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ของมารดาหรือทารกในครรภ์ จึงควรใช้ tixagevimb/cilgavimb ในช่วงระหว่างตั้งครรภ์หากประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับมารดาและทารกในครรภ์

### มารดาระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับยา tixagevimab และ cilgavimab ว่าถูกขับออกทางน้ำนมของมนุษย์หรือไม่  
**เด็ก**

Tixagevimab/cilgavimab ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปีหรือมีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลในเด็ก

### ผู้สูงอายุ

จากข้อมูลของอาสาสมัครทั้งหมด 2,555 คนในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์แบบรวมกลุ่ม (การศึกษาครั้งที่ 1 และครั้งที่ 3) ผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป 533 ราย (ร้อยละ 21) และผู้ที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป 81 ราย (ร้อยละ 3) ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกของเภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab ในผู้สูงอายุ (≥ 65 ปี) เมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อยกว่า

### ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจาก tixagevimab และ cilgavimab ไม่ได้ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ดังนั้นการทำงานของไตบกพร่องและการฟอกไตจึงไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab

### ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการทำงานของตับบกพร่องส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tixagevimab และ cilgavimab หรือไม่ อย่างไร

### ข้อมูลความปลอดภัยของยา

ในการศึกษา PROVENT<sup>17,19</sup> มีรายงานเหตุการณ์

ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 1,221 ราย (ร้อยละ 35) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 593 ราย (ร้อยละ 34) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แสดงไว้ในตารางที่ 1 มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ 1 รายในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab เกิดภูมิแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis) ภายใน 1 นาทีหลังจากการบริหารยา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจ (cardiac serious adverse events; cardiac SAEs) แสดงในตารางที่ 2 โดยอาสาสมัครทุกคนในการศึกษานี้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและ/หรือมีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด จะมีการติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับ tixagevimab/cilgavimab จนถึงสิ้นสุดการศึกษา

ในการศึกษา STORM CHASER<sup>19,21</sup> มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 162 ราย จาก 749 ราย (ร้อยละ 22) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 111 ราย จาก 372 ราย (ร้อยละ 30) มีรายงาน SAE ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 5 ราย น้อยกว่าร้อยละ 1 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 3 ราย น้อยกว่าร้อยละ 1 โดยในอาสาสมัครทั้ง 1,121 รายนี้ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง เมื่อเปรียบเทียบกับ PROVENT trial อาสาสมัครใน STORM CHASER มีอายุน้อยกว่า (อายุเฉลี่ย 48 และ 57 ปี) และมีปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจพื้นฐานน้อยกว่า (ร้อยละ 24 และ 36 มีความดันโลหิตสูง, ร้อยละ 11 และ 14 เป็นผู้ป่วยเบาหวาน และร้อยละ 3 และ 8 เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดใน

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยของ tixagevimab/cilgavimab<sup>19</sup>

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	
	Tixagevimab/cilgavimab (N=3,461)	ยาหลอก (N=1,736)
ปวดศีรษะ	6	5
อ่อนเพลีย	4	3
ไอ	3	3

**ตารางที่ 2** เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่อหัวใจที่พบของ tixagevimab/cilgavimab<sup>19</sup>

อาการไม่พึงประสงค์	ร้อยละของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	
	Tixagevimab/cilgavimab (N=3,461)	ยาหลอก (N=1,736)
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ	0.6	0.2
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดหัวใจหรือ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	0.3	0.1
กล้ามเนื้อหัวใจตาย	0.2	0.1
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจล้มเหลว	0.2	0.1
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจเต้นผิดจังหวะ	0.1	0.1
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจอื่น ๆ (หัวใจโต กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ หัวใจหยุดเต้น)	0.1	0

การศึกษา STORM CHASER กับ PROVENT ตามลำดับ) ควรพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับก่อนที่จะเริ่มใช้ tixagevimab/cilgavimab ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และแนะนำให้ผู้ป่วยรีบไปพบแพทย์ทันทีหากพบอาการใด ๆ ที่บ่งบอกถึงอาการทางหัวใจและหลอดเลือด

### การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา<sup>19</sup>

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง tixagevimab/cilgavimab กับยาชนิดอื่น

Tixagevimab/cilgavimab ไม่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านระบบเอนไซม์ cytochrome P450 ดังนั้นการใช้ tixagevimab/cilgavimab ร่วมกับยาที่ถูกขับออกทางไต หรือยาที่มีผลกับระบบเอนไซม์ cytochrome P450 จึงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา

### ข้อมูลการศึกษาของ tixagevimab/cilgavimab

การศึกษาที่สำคัญของ tixagevimab/cilgavimab แสดงในตารางที่ 3 มีรายละเอียดโดยสรุป ดังนี้

**การศึกษา phase 3 ของ tixagevimab/cilgavimab**

การศึกษา PROVENT<sup>17</sup> เป็นการศึกษา randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group เพื่อดูประสิทธิภาพของ tixagevimab/cilgavimab สำหรับการป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อ SARS-CoV 2 ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป การศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามผลการศึกษาหลังจากที่อาสาสมัครได้รับยาจนถึง 183 วัน จากผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 5,172 ราย เป็นผู้ที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 3,441 ราย ผู้ที่ได้รับยาหลอก 1,731 ราย การวิเคราะห์ปฐมภูมิ (primary analysis) พบจำนวนผู้ติดเชื้อ SARS-CoV 2 แบบมีอาการ ซึ่งยืนยันผลด้วย RT-PCR ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab 8 ราย (ร้อยละ 0.2) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 17 ราย (ร้อยละ 1) สรุปได้ว่า tixagevimab/cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี relative risk reduction (RRR) 77% (95% CI 46-90; p-value < 0.001) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามหลังได้ยา 83 วัน (พิสัย 3 ถึง 166 วัน)

การวิเคราะห์ผลเพิ่มเติม โดยมีค่ามัธยฐานของ

ตารางที่ 3 ข้อมูลการศึกษาของ tixagevimab/cilgavimab

การศึกษา	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	กลุ่มเปรียบเทียบ	การวัดผล	ผลลัพธ์การศึกษา
PROVENT <sup>17</sup>	ผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป อาสาสมัคร ที่กรายเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่อาจมีภูมิคุ้มกันตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรับวัคซีน (สาเหตุจากอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป โรคร่วม โรคเรื้อรังที่มีอยู่เดิม ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือไม่สามารถทนต่อการรับวัคซีนได้) หรือเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Tixagevimab/cilgavimab หนึ่งโดส (โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง) ในขนาด 300 มิลลิกรัม (tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	จำนวนผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่ตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR หลังจากได้รับยาจนถึงก่อนวันที่ 183	การวิเคราะห์ภูมิโมโนโคลนอล 5,172 ราย อาสาสมัครได้รับ tixagevimab/cilgavimab จำนวน 3,441 ราย และได้รับยาหลอก จำนวน 1,731 ราย ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า tixagevimab/cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 SARS-CoV 2 ทั้งการวิเคราะห์ภูมิโมโนโคลนอลและการวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยมี relative risk reduction 77% (95% CI 46-90; p-value < 0.001) และ relative risk reduction 83% (95% CI 66-91) ตามลำดับ
STORM CHASER <sup>21</sup>	ผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อโควิด-19 หลังจากการมีประวัติสัมผัสเสี่ยงสูง (ภายใน 8 วัน) จากผู้ที่ได้รับบริการยืนยันทาง RT-PCR แล้วว่าตรวจพบเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 (มีอาการหรือไม่มีอาการ) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Tixagevimab/cilgavimab หนึ่งโดส (โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง) ในขนาด 300 มิลลิกรัม (tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	จำนวนผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่ตรวจยืนยันด้วยวิธี RT-PCR หลังจากได้รับยาจนถึงก่อนวันที่ 183	จุดยุติภูมิของทางการศึกษานี้คืออุบัติการณ์ของอาสาสมัครที่ตรวจพบผลบวกครั้งแรกจากการตรวจหาเชื้อ SARS-CoV 2 ด้วยวิธี RT-PCR และมีอาการ หลังจากได้รับยาจนถึงก่อนวันที่ 183 ซึ่งการศึกษานี้ไม่สามารถถึงจุดยุติ จากอาสาสมัครทั้งหมด ผลลัพธ์การศึกษาพบว่า tixagevimab/cilgavimab ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคโควิด-19 แบบมีอาการได้ร้อยละ 33 (95% CI: -26, 65) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
TACKLE <sup>22</sup>	ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ยืนยันด้วย RT-PCR ที่ไม่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาล อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีอาการไม่เกิน 7 วัน โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	แบ่งเป็น 2 กลุ่ม • Tixagevimab/cilgavimab หนึ่งโดส (โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง) ในขนาด 600 มิลลิกรัม (tixagevimab 300 มิลลิกรัม และ cilgavimab 300 มิลลิกรัม) โดยให้ยาแยกกัน • ยาหลอก	ผลการศึกษาหลัก: จำนวนผู้ป่วยมีอาการของการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV 2 ที่รุนแรงหรือตายภายใน 29 วัน <b>ผลการศึกษารอง:</b> จำนวนผู้ป่วยที่เกิด respiratory failure	<ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ป่วยที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงการดำเนินของโรคที่รุนแรงและลดอัตราการตายเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก relative risk reduction 50.5% (95% CI 14.6-71.3, p-value=0.096)</li> <li>ผู้ป่วยที่ได้รับ tixagevimab และ cilgavimab สามารถลดความเสี่ยงการเกิด respiratory failure เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก relative risk reduction 71.9% (95% CI 0.3-92.1, p-value=0.036)</li> </ul>

ระยะเวลาการติดตาม 6.5 เดือน พบจำนวนผู้ติดเชื้อ SARS-CoV 2 แบบมีอาการ (ยืนยันผลด้วย RT-PCR) ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb 11 ราย (ร้อยละ 0.3) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 31 ราย (ร้อยละ 1.8) สรุปว่ากลุ่มที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 แบบมีอาการ (ยืนยันด้วย RT-PCR) ลดลงร้อยละ 83 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมี RRR 83% (95% CI; 66-91) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า tixagevimb/cilgavimb มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัส SAR-CoV 2 ก่อนการสัมผัสโรค

การศึกษา STORM CHASER<sup>21</sup> เป็นการศึกษา phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group สำหรับการนำ tixagevimb/cilgavimb มาใช้ในการป้องกันหลังการสัมผัสเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ซึ่งไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโควิด-19 มาก่อน อาสาสมัครที่เข้าร่วมมีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หลังจากมีประวัติสัมผัสเสี่ยงสูง (ภายใน 8 วัน) กับบุคคลที่ระบุได้ว่าติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ได้รับการยืนยันจากห้องปฏิบัติการ (อาจมีอาการหรือไม่แสดงอาการ) การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ฉีดเข้ากล้ามเนื้อสองครั้ง) จากอาสาสมัคร 1,121 ราย ที่ได้รับการสุ่ม ผู้ที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb 749 ราย และผู้ที่ได้รับยาหลอก 372 ราย การวิเคราะห์ปฐมภูมิ พบอุบัติการณ์ผู้ที่ตรวจพบเชื้อ SARS-CoV-2 ยืนยันผลด้วย RT-PCR ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb จำนวน 23 ราย ร้อยละ 3.1 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 17 ราย ร้อยละ 4.6 สรุปว่า tixagevimb/cilgavimb สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ได้ร้อยละ 33 โดยมี RRR 33% (95% CI; -26, 65) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่ามัธยฐานการติดตาม 49 วัน (พิสัย 5 ถึง 115 วัน) ซึ่งไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการศึกษานี้ทำให้ tixagevimb/cilgavimb ไม่ถูกแนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันภายหลังการสัมผัสผู้ติดเชื้อไวรัส

โคโรนา 2019

การศึกษา TACKLE<sup>22</sup> เป็นการศึกษา phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group อาสาสมัครเป็นผู้ติดเชื้อไวรัส SAR-CoV 2 ที่ได้รับการยืนยันด้วย RT-PCR และเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป มีคะแนน WHO Clinical Progression scale<sup>23</sup> ตั้งแต่ 1 ถึง 4 ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางและต้องได้รับยาภายใน 7 วัน นับจากวันที่เริ่มมีอาการ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ tixagevimb/cilgavimb 600 มิลลิกรัม (ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 ครั้ง tixagevimb ครั้งละ 300 มิลลิกรัม และ cilgavimb 300 มิลลิกรัม) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การวิเคราะห์ปฐมภูมิ คือ อาการของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่รุนแรงหรือเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ จนถึงวันที่ 29 หลังจากได้รับยาและความปลอดภัยจากยา จากจำนวนอาสาสมัคร 1,014 ราย ผ่านเกณฑ์คัดกรองจำนวน 910 ราย ถูกสุ่มเป็นผู้ที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb จำนวน 456 ราย และผู้ที่ได้รับยาหลอกจำนวน 454 ราย ผลการศึกษาพบผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่มีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิต ในกลุ่มที่ได้รับ tixagevimb/cilgavimb 18 ราย (ร้อยละ 4) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 37 ราย (ร้อยละ 9) สรุปว่า tixagevimb/cilgavimb ลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการมีอาการรุนแรงหรือเสียชีวิตจากการติดเชื้อได้ร้อยละ 50.5 (95% CI; 14.6 -71.3,  $p$ -value=0.0096) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและลดความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk reduction; ARR) ได้ร้อยละ 4.5 (95% CI; 1.1-8.0,  $p$ -value<0.0001) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นในกลุ่ม tixagevimb/cilgavimb 132 ราย (ร้อยละ 29) จากผู้เข้าร่วมการศึกษา 452 ราย และในกลุ่มยาหลอก 163 ราย (ร้อยละ 36) จากผู้เข้าร่วมการศึกษา 451 ราย จากการศึกษาสรุปได้ว่าการให้ tixagevimb/cilgavimb ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ที่ไม่ได้รับวัคซีน มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางภายใน 7 วัน สามารถป้องกันการลุกลามของ COVID-19 อย่างรุนแรงหรือการเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับยา-

หลอก และมีความปลอดภัย

### ข้อบ่งใช้และขนาดยาที่แนะนำ

Tixagevimab/cilgavimab ได้รับการรับรองในภาวะฉุกเฉินจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อ SARS-CoV 2 (pre-exposure prophylaxis) ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปี และมีน้ำหนัก 40 กิโลกรัมขึ้นไป เป็นผู้ที่ไม่ได้กำลังติดเชื้อ SARS-CoV 2 และไม่ได้เป็นผู้สัมผัสเสี่ยงสูงต่อผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุบางประการ เช่น ได้รับความยากดภูมิ เป็นผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีน COVID-19 หรือ ไม่สามารถฉีดวัคซีน COVID-19 ได้ด้วยเหตุผลบางประการ เช่น แพ้วัคซีน<sup>19</sup> ขนาดยาที่แนะนำดังตารางที่ 4

สำหรับ ข้อบ่งใช้ของยา tixagevimab/cilgavimab จากการประชุมร่วมกันระหว่างกระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย และ UHosNet ในการพิจารณาแนวทางการใช้ long acting antibody (LAAB) ในประเทศไทย วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 มีข้อบ่งใช้<sup>20</sup> ดังนี้

1. โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (end stage renal disease (ESRD) with kidney transplant) และรับยากดภูมิคุ้มกัน
2. โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (ESRD on hemodialysis)
3. โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (ESRD on peritoneal dialysis)

ตารางที่ 4 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ tixagevimab/cilgavimab<sup>19</sup>

ขนาดยาเริ่มต้น	Tixagevimab 300 มิลลิกรัม/cilgavimab 300 มิลลิกรัม
ขนาดยาให้ซ้ำ ทุก 6 เดือน	Tixagevimab 300 มิลลิกรัม/cilgavimab 300 มิลลิกรัม
สำหรับผู้ที่เริ่มต้นด้วยขนาดยา tixagevimab 150 มิลลิกรัม/cilgavimab 150 มิลลิกรัม	
ถ้าได้รับขนาดยาเริ่มต้นมาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน	Tixagevimab 150 มิลลิกรัม/cilgavimab 150 มิลลิกรัม
ถ้าได้รับขนาดยาเริ่มต้นมามากกว่า 3 เดือน	Tixagevimab 300 มิลลิกรัม/cilgavimab 300 มิลลิกรัม

4. ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ-transplant) และรับยากดภูมิคุ้มกัน

5. ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplant) และรับยากดภูมิคุ้มกัน

ทั้งนี้ ให้คณะกรรมการโรคติดต่อจังหวัด/คณะกรรมการโรคติดต่อกรุงเทพมหานคร พิจารณาฉีดให้กับผู้ที่ได้รับวัคซีนโควิด-19 ครบตามเกณฑ์ (3 เข็ม) และตรวจระดับภูมิคุ้มกันไม่ขึ้น (anti-spike IgG < 264 BAU/mL หรือเทียบเคียง) ในกรณีอื่น ๆ ให้พิจารณาตามความเสี่ยงและดุลยพินิจของอายุรแพทย์/กุมารแพทย์/แพทย์เจ้าของไข้ โดยคำนึงถึงประโยชน์ ความเสมอภาค และความเป็นไปได้ เป็นสำคัญ ขนาดยาที่กำหนดให้ใช้ LAAB จำนวน 1 ครั้ง ครั้งละ 2 เข็ม โดยใช้เข็มขนาด 23 - 25G ความยาว 1 - 1.5 นิ้ว แนะนำให้แยกฉีด tixagevimab 150 mg และ cilgavimab 150 เข้ากล้ามเนื้อบริเวณสะโพก (gluteal muscle) ชนิดละข้าง ข้างละ 1.5 มิลลิลิตร และให้เฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์หลังการฉีดเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

### ข้อห้ามใช้<sup>19</sup>

ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติภูมิไวเกิน รวมถึงการแพ้แบบรุนแรง (anaphylaxis) ต่อ tixagevimab และ cilgavimab

### คำเตือนและข้อควรระวัง<sup>19</sup>

- ผู้ที่ได้รับ tixagevimab/cilgavimab ควรได้รับการติดตามสังเกตอาการภูมิไวเกินและอาการแพ้รุนแรงหลังได้รับยาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

- Tixagevimab/cilgavimab มีส่วนประกอบของ polysorbate 80 ที่มีโครงสร้างคล้าย polyethylene glycol (PEG) ซึ่งเป็นส่วนผสมในวัคซีนโควิด-19 ผู้ที่มีประวัติแพ้วัคซีนควรปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญก่อนให้ยา

- Tixagevimab/cilgavimab เป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ควรให้อย่างระมัดระวังในผู้ที่มีเกล็ดเลือดต่ำหรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด

- พิจารณาถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับจาก tixagevimab/cilgavimab ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกิดอาการทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) และแนะนำผู้ป่วยที่ได้รับยา ถ้ามีอาการทางหัวใจและหลอดเลือดให้แจ้งแพทย์ทันที

### การจัดเตรียมยา<sup>19,20</sup>

1. ต้องจัดเตรียมโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสม

2. ควรตรวจสอบขวดยา tixagevimab/cilgavimab ด้วยตาเปล่าเพื่อหาอนุภาคปนเปื้อนและสีที่เปลี่ยนไป สารละลาย tixagevimab/cilgavimab มีความใสถึงขุ่น ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน หากพบว่าสารละลายมีความขุ่นมาก เปลี่ยนสีหรือมีอนุภาคปนเปื้อนที่มองเห็นได้ด้วยตาเปล่า ให้ทิ้งขวดยานั้นไป ห้ามเขย่าขวดยา

3. ฉีด tixagevimab 150 มิลลิกรัม/cilgavimab 150 มิลลิกรัม เข้ากล้ามเนื้อบริเวณสะโพก (gluteal muscle) ชนิดละข้าง ข้างละ 1.5 มิลลิลิตร

4. ผลิตรักษาที่ไม่มีสารกันบูด ดังนั้น ควรฉีดยาที่เตรียมไว้ทันที หากไม่สามารถฉีดได้ในทันที ต้องเก็บยาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2°C ถึง 8°C (36°F ถึง 46°F) หรือที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25°C (77°F) โดยระยะเวลารวมทั้งหมดตั้งแต่การเจาะขวดยาไปจนถึงการบริหารยาไม่ควรเกิน 4 ชั่วโมง

### การเก็บรักษา<sup>19,20</sup>

ขวดยาที่ยังไม่เปิดใช้เก็บในตู้เย็น (2-8°C) ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า เก็บขวดยาในกล่องบรรจุยาเดิม เพื่อป้องกันแสง

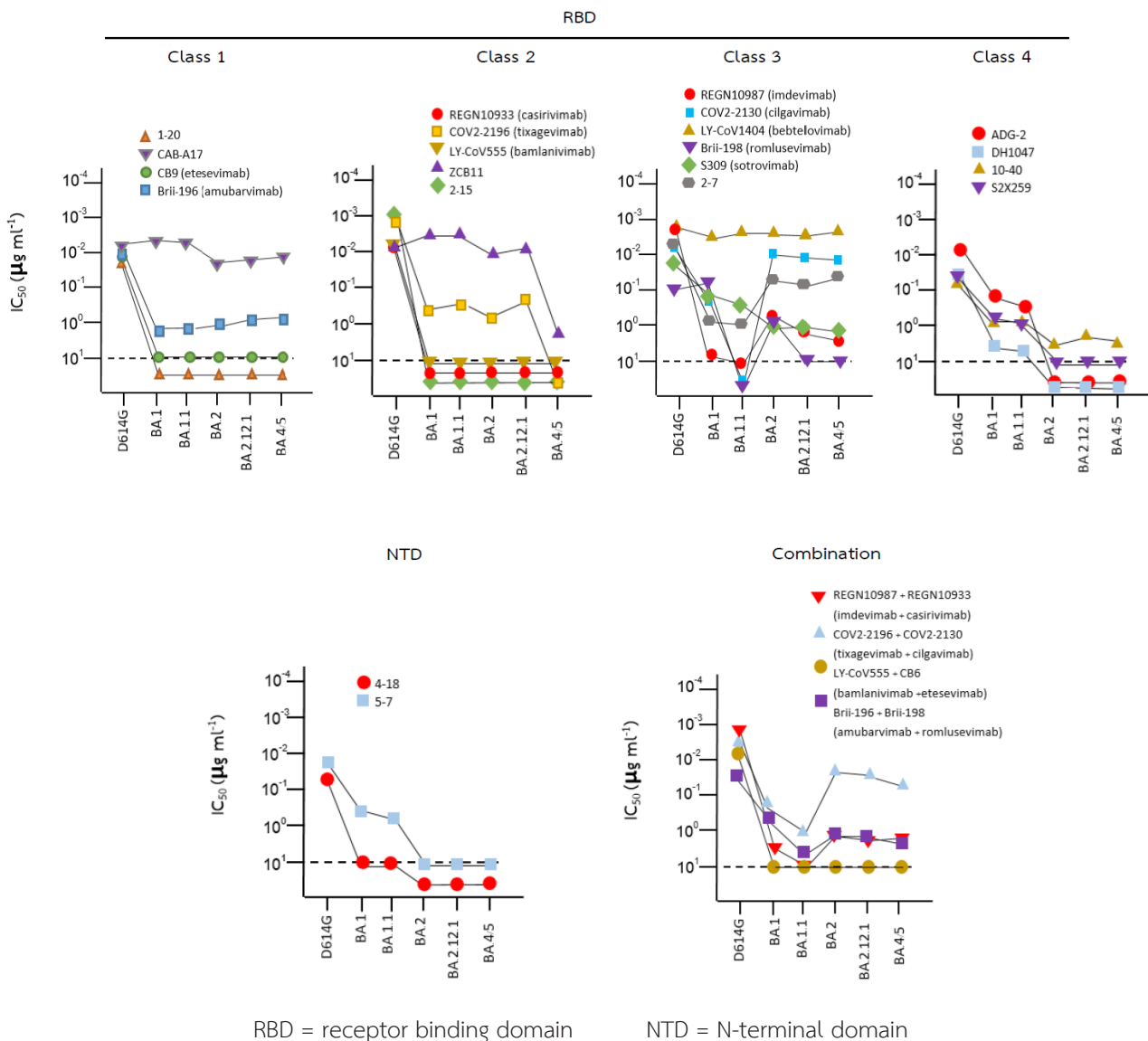
### อภิปราย

ปัจจุบันมีผู้ป่วยที่แพ้วัคซีนหรือผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนไม่เพียงพอ ได้แก่ ผู้ป่วยล้างไต ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะมีอาการรุนแรงและเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 การให้โมโนโคลนอลแอนติบอดีจึงเข้ามามีบทบาทสำคัญ ยา tixagevimab/cilgavimab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีสูตรผสมออกฤทธิ์ยาว สามารถป้องกันการติดเชื้อ ลดความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตจากโรคโควิด 19 โดยการฉีด 1 ครั้ง สามารถป้องกันการติดเชื้อได้อย่างน้อย 6 เดือน แต่ด้วยปัจจุบันราคา tixagevimab/cilgavimab อยู่ที่ 25,000-29,000 บาทต่อราย<sup>24</sup> ทำให้ต้องพิจารณากลุ่มผู้ป่วยที่จะได้รับยา ตามประกาศแนวทางการให้ LAAB เมื่อวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2565 ได้เลือกให้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่หากติดเชื้อแล้วต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีค่าใช้จ่ายในการดูแลสูง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หากในอนาคตราคายาลดลงอาจจะขยายเพิ่มเติมไปให้ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ได้

จากผลการศึกษา PROVENT<sup>17</sup> โมโนโคลนอลแอนติบอดีสูตรผสม tixagevimab/cilgavimab มีประสิทธิภาพในการป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้นานอย่างน้อย 6 เดือนต่อการให้ 1 ครั้ง สามารถนำมาใช้ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรับวัคซีนหรือให้วัคซีนไม่ได้ ทำให้ลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต ขนาดยาที่ใช้ คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม แต่เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเป็นสายพันธุ์ BA.1 ทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลง องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ปรับขนาดยาแนะนำเพิ่มขึ้นเป็น tixagevimab 300 มิลลิกรัม และ cilgavimab 300 มิลลิกรัม<sup>19,25</sup> ในปัจจุบันมีการระบาดของเชื้อไวรัสสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 รวมกันมากกว่าร้อยละ 80 ของสายพันธุ์ทั้งหมด การกลายพันธุ์นี้ทำให้ประสิทธิภาพของโมโนโคลนอลแอนติบอดีหลายตัว

ลดลง<sup>26</sup> และสถาบันสุขภาพของสหรัฐอเมริกา (National Institutes of Health; NIH) ไม่แนะนำให้ใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อไปนี้สำหรับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab และ sotrovimab<sup>27,28</sup> สำหรับโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ยังมีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งเชื้อไวรัสสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 คือ bebtelovimab และ

tixagevimab/cilgavimab<sup>27</sup> สำหรับประเทศไทยขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม และ cilgavimab 150 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นขนาดยาต่ำกว่าคำแนะนำ แต่ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัสสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 ได้ดี<sup>27</sup> ดังรูปที่ 2 อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของขนาดยานี้และติดตามการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในอนาคต



รูปที่ 2 ค่า IC50 ในการ neutralizing ของ monoclonal antibodies ต่อสายพันธุ์ D614G และ Omicron (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 27)

## บทสรุป

Tixagevimab/cilgavimab เป็นยาฉีดโมโนโคลนอลแอนติบอดีออกฤทธิ์ยาว สูตรผสม ได้รับการรับรองสถานะฉุกเฉิน จากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันก่อนสัมผัส (pre-exposure prophylaxis) โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม สำหรับประเทศไทย ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ คือ tixagevimab 150 มิลลิกรัม/

cilgavimab 150 มิลลิกรัม และเนื่องจากยาที่นำเข้ามาในช่วงแรกยังมีปริมาณจำกัดจึงควรเลือกกลุ่มเป้าหมายที่เหมาะสมและจำเป็นที่จะได้รับยาเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปฏิกริยาบริเวณที่ฉีด (ปวด ผื่นแดง คัน) ปวดหัว อ่อนเพลีย ไอ ในอนาคตหากมีการระบาดสายพันธุ์ใหม่ ควรมีการตรวจสอบความไวของเชื้อต่อยาเสมอ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ระยะยาว ควรสังเกตและติดตามต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;325(21):2204-6. doi: 10.1001/jama.2021.7489.
2. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, Del Bello A. Three doses of an mRNA covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;385(7):661-2. doi: 10.1056/NEJMc2108861.
3. Agha ME, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Sub-optimal response to coronavirus disease 2019 messenger RNA vaccines in patients with hematologic malignancies: a need for vigilance in the postmasking era. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab353. doi: 10.1093/ofid/ofab353.
4. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(23):3165-73. doi: 10.1182/blood.2021011568.
5. Chan L, Fuca N, Zeldis E, Campbell KN, Shaikh A. Antibody response to mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients with and without prior COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1258-60. doi: 10.2215/CJN.04080321.
6. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
7. Quiros-Roldan E, Amadasi S, Zanella I, Degli Antoni M, Storti S, Tiecco G, et al. Monoclonal antibodies against SARS-CoV-2: current scenario and future perspectives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(12):1272. doi: 10.3390/ph14121272.
8. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141-9. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4.
9. Holmes KV. SARS-associated coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1948-51. doi: 10.1056/NEJMp030078.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
11. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
12. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: what we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719-25. doi: 10.

- 1002/jmv.25766.
13. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3-8. doi: 10.1016/j.virol.2017.12.015.
  14. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
  15. Ciottia M, Angelettib S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. *Chemotherapy*. 2019;64(5-6):215-23. doi: 10.1159/000507423.
  16. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):382-93. doi: 10.1038/s41577-021-00542-x.
  17. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620.
  18. AstraZeneca. Evusheld®: summary of product characteristics. In: European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld>
  19. AstraZeneca. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Evusheld™ [Internet]. Silver Spring, Maryland: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.fda.gov/media/154701/download>
  20. กรมควบคุมโรค. แนวทางการให้ long acting antibody (LAAB) ในประเทศไทย พ.ศ. 2565 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 2565 [สืบค้นเมื่อ 10 กันยายน 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1294120220722013551.pdf>
  21. AstraZeneca. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19 [Internet]. Cambridge: AstraZeneca; 2021 [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>
  22. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):985-96. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
  23. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192-7. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
  24. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สธ.เผยผลศึกษาแอนติบอดี “Evusheld” ป้องกันโควิดในผู้มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีความคุ้มค่าในผู้ป่วยล้างไต เตรียมนำมาใช้เพื่อลดการเสียชีวิต [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 28 มกราคม 2566]. สืบค้นจาก: <https://pr.moph.go.th/?url=pr/detail/2/04/175291/>
  25. Tao K, Tzou PL, Kosakovsky Pond SL, Ioannidis JPA, Shafer RW. Susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron variants to therapeutic monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0092622. doi: 10.1128/spectrum.00926-22.
  26. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sor-dillo EM, Pekosz A, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. *N Engl J Med*. 2022;387(5):468-70. doi: 10.1056/NEJMc2207519.
  27. Wang Q, Guo Y, Iketani S, Nair MS, Li Z, Mohri H, et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4 and BA.5. *Nature*. 2022; 608(7923):603-8. doi: 10.1038/s41586-022-05053-w.
  28. National Institutes of Health. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies. In: NIH COVID-19 Treat-

ment Guidelines [Internet]. Bethesda, Maryland:  
National Institutes of Health; 2022 [cited 2022 Sep  
16]. Available from: <https://www.covid19treatment->

[guidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/](https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/therapies/antivirals-including-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/)