

恩疼停注射劑 (Emgality Injection)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Emgality	成分	galcanezumab
建議者	台灣禮來股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣禮來股份有限公司		
含量規格劑型	120 mg/mL；注射液劑		
主管機關許可適應症	適用於預防成人偏頭痛		
建議健保給付之適應症內容	適用於預防成人偏頭痛		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>需經事前審查核准後使用。</u> 2. <u>限神經內科或神經外科專科醫師診斷及注射。</u> 3. <u>需符合慢性偏頭痛診斷：至少有3個月時間，每個月≥ 15天，每次持續4小時以上，且其中符合偏頭痛診斷的發作每個月≥ 8天。</u> 4. <u>患者需經3種（含）以上偏頭痛預防用藥物（依據台灣頭痛學會發表之慢性偏頭痛預防性藥物治療準則之建議用藥，至少包括topiramate）治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。</u> 5. <u>第一次注射240 mg（連續兩次皮下注射，每次120 mg）做為預載劑（loading dose），之後每月皮下注射120 mg的劑量。</u> 6. <u>首次申請給付3個月療程，療程治療之後，評估每月頭痛天數，需比治療前降低50%以上，方可持續給付。</u> 7. <u>接續得申請9個月療程，每月施打一次。療程完畢後至少三個月內不得再次申請。</u> 8. <u>若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請一年使用量時，需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。</u>		
建議療程	建議劑量為第一次注射240 mg（連續兩次皮下注射，每次120 mg）做為負荷劑量（loading dose），之後每月皮下注射120 mg的劑量。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國____年____月____日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、我國藥品許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品之參考品可為 botulinum toxin A (Botox)[®]；另值得注意的是，我國已有同機轉藥品(erenumab)獲准相同許可適應症。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

（一）直接比較試驗

本報告納入 1 項第三期隨機對照試驗 REGAIN，受試族群為慢性偏頭痛成年病人^a，以 2:1:1 的比例隨機分派至安慰劑組、galcanezumab 120 mg 組(每月注射 1 次，首月注射 240 mg)或 galcanezumab 240 mg 組(每月注射 1 次)，試驗前 3 個月為雙盲治療期，後 9 個月為開放式作業延伸期^b。主要療效指標為相對於基線的每月偏頭痛天數平均減少日數，摘述與我國許可劑量相符之 galcanezumab 120 mg 組與安慰劑組的比較結果於下，另詳如內文表九及表十一整理。

1. 共有 1,113 位病人接受治療(亞裔佔 5%)，約 78% 在過去五年內使用過偏頭痛預防性藥物，約 17% 曾使用過 botulinum toxin 治療。
2. 在意向治療族群中，galcanezumab 120 mg 組相較於安慰劑組有顯著較多的每月偏頭痛天數平均減少日數，且有顯著較多病人達到每月偏頭痛天數減少 $\geq 50\%$ 。
3. 其他次要療效指標，如每月使用急性偏頭痛藥物天數、偏頭痛相關生活品質(如偏頭痛生活品質量表-社交和工作相關功能受限制程度 MSQ RF-R)等，在經多重檢定校正後不具統計顯著性。
4. 在過去五年內至少經 3 項預防性偏頭痛藥物治療失敗之次族群中，galcanezumab 120mg 組相較於安慰劑在此兩項指標的效益有高於意向治療族群的傾向，惟在解讀時需留意此次族群人數並不多，結果較不可靠。

意向治療族群		Galcanzumab 120 mg (278 人)	安慰劑 (558 人)
每月偏頭痛天數相對 於基線平均減少量	基線平均數值	19.4 天	19.6 天
	3 個月雙盲治 療期後	-4.8 天	-2.7 天
		差值-2.1 (95%信賴區間-2.9 to -1.3)	

^a REGAIN 試驗排除曾發生過中風的病人，亦排除依據病史或心電圖判斷有發生急性心血管事件風險的病人。

^b 所有病人皆接受 galcanezumab 治療，缺乏對照組可供比較。目前可查獲的公開資料僅有研討會摘要，而建議者另於送審資料中提供此治療階段的臨床研究報告(Clinical Study Report)。

每月偏頭痛天數減少 \geq 50%的病人比例	27.6%	15.4%
	勝算比 2.1 (95%信賴區間 1.6 to 2.8)	
過去五年內至少經 3 項預防性偏頭痛藥物治療失敗之次族群 (佔 13%)	Galcanezumab 120 mg (36 人)	安慰劑 (103 人)
每月偏頭痛天數相對 於基線平均減少量	基線平均數值	20.4 天
	3 個月雙盲治療期後	-5.64 天
每月偏頭痛天數減少 \geq 50%的病人比例	29.1%	6.1%

(二)間接比較分析

在此另摘述澳洲 PBAC 評估報告中所呈現的 galcanezumab 與 Botox[®] 的間接比較結果供作參考。整體來說，雖然此間接比較存有遞移性(transitivity)的議題^c，但 PBAC 認為結果尚可支持廠商對於 galcanezumab 療效不劣於 Botox[®] 的宣稱；而 galcanezumab 相對缺乏長期安全性資料，但 PBAC 認為 galcanezumab 耐受良好，安全性可能與 Botox[®] 相當。

ITT 族群數據*	每月偏頭痛天數相對於基線平均減少量 Mean difference (95% CI)	每月偏頭痛天數減少 \geq 50% OR (95% CI)
Galcanezumab 120 mg vs Botox [®] (間接比較)	-0.09 天 (-1.18 to 1.0) (※此結果達 PBAC 認可的不劣性標準)	1.02 (0.65 to 1.6)

* 另有評估 mITT 族群(校正兩藥品試驗在偏頭痛發作日定義及統計分析方法的的不同)及治療失敗次族群(已接受至少三種預防性偏頭痛藥物但無法耐受或未出現預期效果的病人)之分析數據，結果與 ITT 族群數據方向一致。

四、醫療倫理：

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述澳洲 PBAC 接獲的消費者意見 (consumer comments) 供作參考：

- (一) 偏頭痛會造成令人衰弱的生理、精神及社交衝擊。
- (二) 接受 galcanezumab 和其他抑鈣素基因相關胜肽抑制劑治療的潛在效益，包括偏頭痛次數減少和嚴重程度減低、生活品質改善、有能力返回工作及施打藥品的部分較 Botox 容易等。
- (三) 過去曾接受過的預防慢性偏頭痛治療藥物僅些微緩解偏頭痛且藥物副作用大。

五、成本效益：本報告至 109 年 7 月 30 日止搜尋加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 網頁，僅查獲澳洲於 108 年 7 月完成之醫療科技評估報告，此經濟評估採用最低成本分析，比較本品與 botulinum toxin A (Botox) 之成本效益，假設每月使用本品 120mg 與每 12 周使用 Botox 164 IU 之療效相當，將診療相關費用納入估算後，以本品與 Botox[®] 兩組總費用相同的方式核價，PBAC 最終建議收載本品。

六、財務衝擊：

^c 包括試驗間對於偏頭痛日的定義不同、安慰劑效應差異相當大、試驗中已接受至少三種偏頭痛預防藥物的病人佔比不高，詳如後文摘述。

- (一) 建議者認為本品將取代 Botox[®] 部份市場，預估本品年度藥費第一年約 3,500 萬元至第五年約 1.02 億元，扣除取代 Botox[®] 年度藥費為第一年約 1,600 萬元至第五年約 2,900 萬元後，對健保整體財務影響為第一年約 2,000 萬元至第五年約 7,400 萬元。
- (二) 本報告對建議者財務影響推估主要疑慮在於本品臨床地位及目標病人群之推估上，因諮詢臨床專家表示本品除會取代 Botox[®] 部份市場外，本品與 Botox[®] 治療失敗後有機會互換繼續接受治療，因此本報告認為本品臨床地位包括新增與取代關係；除此在目標病人群推估上，本報告考量建議者所引用偏頭痛盛行率文獻的資料分析年度為 1996 年，雖以近期健保資料庫分析結果進行校正，但仍具有不確定性，因此本報告經諮詢臨床醫師、參考相關文獻並更新健保資料庫分析年度（2016 年至 2019 年）進行推估。
- (三) 本報告經諮詢臨床專家意見後，進行部分參數之調整，預估本品未來五年年度藥費為第一年約 4,300 萬元至第五年約 1.62 億元，扣除被取代藥品年度藥費為第一年約 600 萬元至第五年約 2,700 萬元後，本品納入健保給付對健保整體財務影響為第一年約 3,700 萬元至第五年約 1.35 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 109 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議決議之給付規定，調整建議者所提出之建議給付規定中「本品續用療程數、再次申請之間隔時間、再次申請可使用之療程數及本品不得與 Botox 併用」之條件，並以本品初核健保給付價格，重新評估本品納入健保給付後，未來五年本品年度藥費為第一年約 2,600 萬元至第五年約 7,600 萬元，扣除被取代藥品年度藥費為第一年約 600 萬元至第五年約 2,700 萬元，對健保整體財務影響為第一年約 2,000 萬元至第五年約 4,900 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Emgality [®]	Botox [®]
主成分/含量	galcanezumab ; 120 mg/mL	botulinum toxin type A ; 100 U/vial
劑型/包裝	注射液劑；玻璃預充填式針筒，置於自動注射筆中	乾粉注射劑；小瓶裝
WHO/ATC 碼	N02CD02	M03AX01

主管機關許可適應症 ^d	適用於預防成人偏頭痛	適用於慢性偏頭痛（至少有 3 個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續 4 小時以上，且其中至少有一半的頭痛是偏頭痛）成人病患的頭痛預防性治療。 [重要限制：BOTOX 對陣發性頭痛(每月頭痛天數 ≤ 14 天)之安全性及有效性尚無證據證明。]
健保給付條件 ^d	擬訂中	慢性偏頭痛之預防性治療 1. 需經事前審查核准後用。 2. 限神經內科或神經外科專科醫師診斷及注射。 3. 需符合慢性偏頭痛診斷：至少有3個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續4小時以上，且其中符合偏頭痛診斷的發作每個月 ≥ 8 天。(重要限制：Botox對每個月頭痛天數 \leq 頭痛天的陣發性偏頭痛之安全性及有效性，尚無證據證實其效)。 4. 患者需經3種（含）以上偏頭痛預防用藥物(依據台灣頭痛學會發表之慢性偏頭痛預防性藥物治療準則之建議用藥，至少包含topiramate)治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。 5. 每次注射最高劑量Botox 155單位，且每年最多4個療程。 6. 首次申請給付2個療程，2個療程治療之後，評估每月頭痛天數，需比治療前降低50%以上，方可持續給付。 7. 接續得申請一年療程，分為4次注射治療。療程完畢後半年內不得再次申請。 8. 若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請一年使用量時，需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。 9. 神經內科、神經外科專科醫師需經台灣神經學學會訓練課程認證慢性偏頭痛診斷與Botox 155U 標準注射法。
健保給付價	擬訂中	63 元/單位

^d 僅列載與慢性偏頭痛之預防性治療相關內容。

仿單建議劑量與用法	建議劑量為一次注射 240 mg (連續兩次皮下注射，每次 120 mg)做為負荷劑量(loading dose)，之後每月皮下注射 120 mg 的劑量。	建議的稀釋比例為200單位/4mL 或100單位/2mL，最終濃度為每0.1mL 5單位。 治療慢性偏頭痛的建議劑量為肌肉注射 155單位，使用無菌30號0.5英吋針頭於每部位注射0.1 mL (5單位)。 注射部位分為7處特定頭部/頸部肌區。頸部肌肉特別厚的病人，則可能必須使用1英吋的針頭注射其頸部位置。除了眉間肌只需要注射於1個部位(中間線)外，所有注射於臉部和頸部肌肉部位的劑量都必須一致、兩側劑量各一半。 建議每12週再接受一次治療。
療程	每月皮下注射一次	每 12 週接受一次治療
每療程花費	擬訂中	每療程: 155 U x 63 元 = 9,765 元 首次申請: 9,765 元 x 2 個療程 = 19,530 元 年度費用: 9,765 元 x 4 個療程 = 39,060 元
參考品建議理由 (請打勾“✓”)		
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		-
具間接比較 (indirect comparison)		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：	與本案藥品具相近臨床地位	
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR	至民國 109 年 7 月 30 日止查無資料。

(加拿大)	
PBAC (澳洲)	<p>於民國 108 年 7 月公告，建議給付 galcanezumab 用於已使用至少三種偏頭痛預防性藥物治療但未獲得適當反應、無法耐受或具有禁忌症之慢性偏頭痛成年病人。</p> <p>【給付條件】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 平均頭痛天數須超過每月 15 天，其中至少 8 天屬於偏頭痛發作，且這些情形持續超過六個月以上。 2. 已使用至少 3 種預防性偏頭痛藥物^e但未獲得適當反應、無法耐受藥物副作用或對其他預防性偏頭痛藥物有禁忌症。 3. 初始治療需由神經專科醫師診治，接續療程可照會神經專科醫師後使用。 4. 不得與 botulinum toxin 併用^f。 5. 開始使用 galcanezumab 之前，病人過度使用急性偏頭痛治療藥物的情形需已得到改善或解決。 6. 申請接續療程之個案必須先達到使用 galcanezumab 後每月偏頭痛天數降低 50% 以上的標準，方可持續給付。 <p>【建議理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Galcanezumab 對於減少偏頭痛天數的效果與 Botox 相似，可為作為 Botox 的替代選擇，故 PBAC 基於成本最小化原則 (cost-minimisation basis) 建議給付^g。 2. 建議 galcanezumab 和 Botox 整合在相同的風險分擔協議 (risk sharing arrangement)，以確保用藥病人族群與 Botox 同樣被限制在具有高度需求的病人。
NICE (英國)	至民國 109 年 7 月 30 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

^e 預防性偏頭痛藥物包括：propranolol、amitriptyline、pizotifen、candesartan、verapamil、nortriptyline、sodium valproate、topiramate。

^f PBAC 的經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 指出，雖然兩藥品不得併用，但部分病人可能在 Botox 治療之前或之後使用 galcanezumab 治療。

^g 兩藥品於兩年治療期間的等效劑量 (equi-effective dose) 為每 30 天給予 120 mg 的 galcanezumab 和每 12 週給予 164 U 的 Botox。

【恩疼停注射劑】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 109 年 11 月 19 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

偏頭痛（migraine）為一種原發性疾病，首次發作常發生於青春期中，影響最多的年齡族群為 35 至 45 歲。女性因為賀爾蒙的影響，發生偏頭痛的機率是男性的兩倍。依據世界衛生組織（World Health Organization, WHO）在 2016 年的資料顯示，18 至 65 歲成人有二分之一至四分之三在前一年有過頭痛的經驗，其中 30% 以上被診斷為偏頭痛[1, 2]。偏頭痛雖然不至於威脅生命，但卻是 2016 年世界排名第二高可能導致失能的疾病。偏頭痛的病理生理學尚未明確，過去曾被認為是血管擴張導致，但伴隨預兆的偏頭痛卻是由血管收縮引起；若於偏頭痛發作時出現血管擴張，可能是因為中樞神經血管控制機轉不穩定導致的偶發現象（epiphenomenon）[3]。另有文獻指出原發性神經元功能障礙導致顱內及顱外一系列的改變是造成偏頭痛的可能原因[4]。目前主要的偏頭痛致病機轉學說之一為三叉神經元受到刺激進而釋放血管活性神經肽，包括發炎物質 P（substance P）、抑鈣素基因相關肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）、神經激肽 A（neurokinin A），這些神經肽和神經發炎反應有關，導致血管擴張和血漿蛋白過度通透[5]。

為了區別慢性偏頭痛與其他臨床常見頭痛（如緊縮型頭痛[tension-type headache]、叢集型頭痛[cluster headache]、過度使用藥物型頭痛[medication-overuse headache]等）進而給予適當的治療，需依照每種不同類型頭痛診斷標準加以鑑別。根據國際頭痛學會（International Headache Society, IHS）修訂之國際頭痛疾病分類第三版 beta（International Classification of Headache Disease, ICHD-3 beta）[6]，對於「慢性偏頭痛（chronic migraine）」的診斷標準如下：

- (一) 每月發生頭痛（包括類似偏頭痛或緊縮型頭痛）至少 15 天，持續超過 3 個月，並符合下列第(二)和第(三)點；
- (二) 發生於已經有至少 5 次發作符合無預兆偏頭痛（migraine without aura）診斷標準 B 至 D，及/或符合預兆偏頭痛（migraine with aura）診斷標準 B 及 C 的病人，詳如表三；
- (三) 每個月發作至少 8 天，持續超過 3 個月，並符合下列任一條件：
1. 無預兆偏頭痛診斷標準 C 及 D
 2. 預兆偏頭痛診斷標準 B 及 C
 3. 開始發作時，病人認為是偏頭痛，且可藉由 triptan 或 ergot 衍生物達到緩解
- (四) 無其他更適合的 ICHD-3 診斷。

表三、無預兆偏頭痛及預兆偏頭痛診斷標準[6]

無預兆偏頭痛診斷標準	預兆偏頭痛診斷標準
<p>A. 至少有 5 次發作符合 B 至 D 標準</p> <p>B. 頭痛發作持續 4 至 72 小時（未接受治療或治療無效）</p> <p>C. 頭痛至少具備下列 4 項特徵其中 2 項：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 單側（unilateral location）頭痛 ■ 搏動性頭痛 ■ 疼痛程度為中或重度 ■ 日常活動會使頭痛加劇或需避免此類活動（如走路或爬樓梯） <p>D. 頭痛發作期間有下列任一症狀：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 噁心及/或嘔吐 ■ 畏光（ photophobia ） 或 怕吵（ phonophobia ） <p>E. 無其他更適合的 ICHD-3 診斷</p>	<p>A. 至少有 2 次發作符合 B 及 C 標準</p> <p>B. 符合下列 1 項或多項完全可逆的預兆症狀：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 視覺 ■ 感覺 ■ 說話及/或語言 ■ 運動 ■ 腦幹 ■ 視網膜 <p>C. 頭痛至少具備下列 6 項特徵其中 3 項：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 至少 1 項預兆症狀在 ≥5 分鐘逐漸發展 ■ 2 項或更多症狀相繼發生 ■ 每種個別的預兆症狀持續 5 至 60 分鐘 ■ 至少有 1 項預兆症狀是單側的 ■ 至少有 1 項預兆症狀是正向(positive)的* ■ 預兆同時伴隨頭痛或於預兆後 60 分鐘內出現頭痛 <p>D. 無其他更適合的 ICHD-3 診斷</p>

*閃爍（scintillations）及麻刺感（pins and needles）是正向的預兆症狀。

對於偏頭痛的治療方式，台灣頭痛學會於 2017 年分別針對偏頭痛急性發作藥物治療及預防性藥物治療更新了治療準則。在偏頭痛預防性藥物治療準則[7]當中又分別針對陣發性偏頭痛和慢性偏頭痛的預防性治療藥物提出建議。其中針對慢性偏頭痛的預防性藥物建議包括 botulinum toxin type A、topiramate、flunarizine、amitriptyline、divalproex/valproate。另有研究顯示以下藥物，包含 gabapentin、levetiracetam、fluoxetine、tizanidine 可能對慢性偏頭痛有效，但因為這些研究發表時間較早，故對於慢性每日頭痛（chronic daily headache）和慢性偏頭痛的鑑別診斷較不及近期明確，故獲得的建議等級較低（C, III）。有關台灣頭痛學會對於慢性偏頭痛的預防性藥物治療建議詳如表四。

表四、台灣頭痛學會對於慢性偏頭痛的預防性藥物建議[7]

藥物種類(建議劑量)	證據強度 ^a	推薦等級 ^b
肉毒桿菌素 Botulinum toxin type A	A	I
抗癲癇藥物 Anti-epileptic drug		
Topiramate (50 至 200 毫克/天)	B	I
Divalproex/valproate (300 至 1,500 毫克/天)	C	III
Gabapentin (600 至 2,400 毫克/天)	C	III
Levetiracetam (1,000 至 3,000 毫克/天)	C	III
鈣離子阻斷劑 Calcium channel blockers		
Flunarizine (5 至 10 毫克/天)	B	II
抗憂鬱劑 Anti-depressants		
Amitriptyline (10 至 75 毫克/天)	C	II
Fluoxetine (20 至 40 毫克/天)	C	III
其他類 Others		
Tizanidine (2 至 24 毫克/天)	C	III
Acupuncture 針灸	C	III

在國外相關學會指引中，蘇格蘭學院指引網（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）在 2018 年對於慢性偏頭痛的預防藥物建議[8]，propranolol（80 至 160 毫克/天）為第一線治療選擇，接續則是 topiramate（50 至 100 毫克/天）、amitriptyline（25 至 150 毫克/天）、candesartan（16 毫克/天）、sodium valproate（400 至 1500 毫克/天），而 botulinum toxin A 則是建議用於已接受過三種以上口服偏頭痛預防藥物且急性偏頭痛藥物過度使用問題已獲解決的病人。其

^a 證據強度(Strength of evidence) Grade A: 已有多個設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現；Grade B: 已有幾個隨機分派的臨床試驗支持推薦項目，但此科學性的支持性不夠嚴謹。Grade C: 單一的試驗或病例系列報告，尚無控制良好的隨機分派臨床試驗。

^b 推薦等級(Recommendation Group) Group I: 充分證據顯示，臨床療效良~優、副作用低~中，優先推薦；Group II: 合理證據顯示，臨床療效可~良、副作用低~中，值得推薦。Group III: 無足夠證據，臨床療效則是基於專家共識及臨床經驗，在前述藥物無效或無法使用下可考慮使用。Group IV: 臨床療效雖可~良，但副作用顯著，在前述藥物無效，或在特殊情形下才考慮使用。Group V: 臨床療效與安慰劑相當，或研究結果不一致，沒有定論，不建議使用。

他如歐洲神經聯盟（European Federation Neurological Society）2009年指引、美國神經學會（American Academy of Neurology）2012年指引及加拿大頭痛學會（Canadian Headache Society）2012年指引，目前未針對慢性偏頭痛的預防性治療藥物提出建議。

在預防慢性偏頭痛的治療選擇中，較新的藥物有抑鈣素基因相關胜肽（calcitonin gene-related peptide, CGRP）抑制劑，其中 erenumab 是和 CGRP 的受體（receptor）結合，而 fremanezumab、galcanezumab 及 eptinezumab 則是和 CGRP 的配體（ligand）結合。目前 CGRP 抑制劑的治療假說是能調節三叉神經痛和神經發炎產出的血管擴張成分傳導[9]。目前台灣頭痛學會出版的治療準則未將此類藥品列入討論，而在歐洲頭痛聯盟（European Headache Federation）及世界衛生組織於 2019 年針對慢性偏頭痛的預防性藥物建議中[10]，除了 topiramate（50 mg 以上，一天兩次）及 onabotulinum toxin A（155 至 195 U 於多部位注射）外，已將 CGRP 抑制劑列入建議選擇，包括 erenumab 每月皮下注射 70 或 140 毫克、fremanezumab 每月皮下注射 225 毫克或每三個月皮下注射 675 毫克、galcanezumab 每月皮下注射 120 毫克（首月皮下注射 240 毫克）。

依照美國頭痛協會（American Headache Society, AHS）的建議[11]，符合 ICHD-3 beta 慢性偏頭痛診斷之病人如要開始使用 CGRP 抑制劑，建議已對於至少兩種偏頭痛藥物^c無法耐受（因不良事件）或是反應不佳，或是已使用至少兩季（六個月）的 onabotulinum toxin A 後無法耐受或反應不佳。另外，如要繼續使用 CGRP 抑制劑，則建議在治療三至六個月後^e評估病人的治療結果是否符合以下標準：

- (一) 每月平均頭痛天數需降至原本頭痛天數的 50% 以下。
- (二) 病人通報結果出現具臨床意義的改善，可藉由針對偏頭痛病人的量表進行評估，例如：
 1. 偏頭痛失能評估（Migraine Disability Assessment, MIDAs）：原分數介於 11 至 20 分者需降低 5 分以上，原分數超過 20 分者需降低 30% 以上。
 2. 偏頭痛身體功能影響日記（Migraine Physical Function Impact Diary, MPFID）：需降低 5 分以上。
 3. 頭痛影響測試（Headache Impact Test, HIT）：需降低 5 分以上。

^c 包括抗癲癇藥物（topiramate、divalproex sodium、valproate sodium）、beta 受體阻斷劑（metoprolol、propranolol、timolol、atenolol、nadolol）、三環抗憂鬱劑（amitriptyline、nortriptyline）、血清素-正腎上腺素再吸收抑制劑（venlafaxine、duloxetine），或其他美國神經學會和美國頭痛協會（American Academy of Neurology, AAN-AHS）建議之具有等級 A 至 B 證據強度之藥物 (<https://doi.org/10.1111/head.13456>)。

^e 每月注射一次的藥品，建議在治療三個月後進行評估；每三個月注射一次的藥品，建議在治療六個月後進行評估。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Emgality[®]（恩疼停[®]注射劑）之主要成分為 galcanezumab，經主管機關許可適應症為「預防成人偏頭痛」，而建議者此次建議之健保給付適應症內容則限縮為「符合慢性偏頭痛診斷，且經 3 種（含）以上偏頭痛預防用藥物治療無顯著療效，或無法忍受其副作用的病人」，建議療程為第一次注射 240 mg（連續兩次皮下注射，每次 120 mg）做為起始劑量（loading dose），之後每月皮下注射 120 mg 的劑量，並針對首次及接續使用之療程數與反應評估標準提出相關給付條件建議，包括（一）建議首次申請可給付 3 個月療程，療程治療之後需評估每月頭痛天數，須比治療前降低 50% 以上的頭痛天數；（二）建議接續治療可申請 9 個月療程，每月施打一次，療程完畢後至少 3 個月內不可再次申請；（三）若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請一年使用量時，建議需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。

（一）WHO ATC 分類碼 [12]

Galcanezumab 的 ATC 分類碼為「N02CD02」，藥品治療分類為 N 神經系統/N02 麻醉藥品/ N02C 偏頭痛預防及治療藥品/ N02CD 抑鈣素基因相關胜肽拮抗劑。以 N02CD 分類碼進行查詢，除本案藥品外，尚有 erenumab（N02CD01）和 fremanezumab（N02CD03）兩項成分，其中 erenumab 亦已取得我國藥品許可適應症，核准用於預防成人偏頭痛。

（二）食品藥品管理署藥品許可證查詢 [13]

在我國衛生福利部食品藥品管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁下，限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」、適應症為「偏頭痛」進行查詢，結果除本案藥品外，另尋獲下列藥品：propranolol、topiramate、valproic acid、divalproex、pipoxolan、fonazine、scopolamine/ergotamine/caffeine/phenobarbital、ergotamine/caffeine、belladonna leaf alkaloid/ergotamine/phenobarbital、hyoscyamine/ergotamine/phenobarbital、ergonovine、dihydroergotamine、diphenhydramine/ergotamine/caffeine、chondroitin、dimethothiazine、camylofine、rizatriptan、sumatriptan、botulinum toxin A、erenumab。

（三）健保署健保用藥品項查詢

另查詢健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定[14]，於《第一節神經系統藥物》中，尋獲 topiramate、botulinum toxin type A 等兩項藥品列載有偏頭痛治療相關給付規定，摘述給付族群條件於後：

1. Topiramate

- (1) 限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛患者，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。
 - A. 即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到患者的日常生活。
 - B. 特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞等。
 - C. 偏頭痛發作頻繁，每星期 2 次（含）以上。

2. Botulinum toxin type A

- (1) 需符合慢性偏頭痛診斷：至少有 3 個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續 4 小時以上，且其中符合偏頭痛診斷的發作每個月 ≥ 8 天。（重要限制：Botox 對每個月頭痛天數 ≤ 14 天的陣發性偏頭痛之安全性及有效性，尚無證據證實其療效）。
- (2) 患者需經 3 種（含）以上偏頭痛預防用藥物（依據台灣頭痛學會發表之慢性偏頭痛預防性藥物治療準則之建議用藥，至少包括topiramate）治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。

此外，參考台灣頭痛學會建議之慢性偏頭痛預防性治療藥物，其中除 botulinum toxin type A、topiramate、divalproex/valproate 於我國核有「預防偏頭痛」相關之許可適應症且已收載為健保給付項目外，其他如 flunarizine、amitriptyline、gabapentin、levetiracetam、fluoxetine、tizanidine 等成分則皆尚未於我國取得偏頭痛相關許可適應症。

綜合上述查詢結果，本報告認為目前於我國與本案藥品用於慢性偏頭痛預防具相近治療地位之藥品為 botulinum toxin type A，並彙整藥品相關資訊於表五。

表五、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
M03AX01 botulinum toxin type A	<p>BOTOX 適用於慢性偏頭痛 (至少有 3 個月時間，每個月 ≥ 15 天，每次持續 4 小時以上，且其中至少有一半的頭痛是偏頭痛) 成人病患的頭痛預防性治療。</p> <p>[重要限制: BOTOX 對陣發性頭痛(每月頭痛天數≤ 14 天)之安全性及有效性尚無證據證明。]</p>	乾粉注射劑	100 U/vial	<ol style="list-style-type: none"> 1. 需經事前審查核准。 2. 限神經內科或神經外科專科醫師診斷及注射。 3. 需符合慢性偏頭痛診斷: 至少有3個月時間，每個月≥ 15天，每次持續4小時以上，且其中符合偏頭痛診斷的發作每個月≥ 8天。(重要限制: Botox對每個月頭痛天數≤ 14天的陣發性偏頭痛之安全性及有效性，尚無證據證實其療效)。 4. 患者需經3種(含)以上偏頭痛預防用藥物(依據台灣頭痛學會發表之慢性偏頭痛預防性藥物治療準則之建議用藥，至少包topiramate)治療無顯著療效，或無法忍受其副作用。 5. 每次注射最高劑量Botox 155單位，且每年最多4個療程。 6. 首次申請給付2個療程，2個療程治療之後，評估每月頭痛天數，需比治療前降低50%以上，方可持續給付。 7. 接續得申請一年療程，分為4次注射治療。療程完畢後半年內不得再次申請。 8. 若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請一年使用量時，需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。 9. 神經內科、神經外科專科醫師需經台灣神經學學會訓練課程認證慢性偏頭痛診斷與Botox 155U 標準注射法。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 7 月 20 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2020 年 7 月 20 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2020 年 7 月 20 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果(搜尋日期為 2020 年 7 月 14 日及 8 月 12 日)。
建議者提供之資料	於 2020 年 7 月 2 日收訖。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2020 年 7 月 20 日止，在 CADTH 之公開網頁[15]，鍵入關鍵字 galcanezumab，未查獲相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

於 2020 年 7 月 3 日，在 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字 galcanezumab，查獲一份評估報告[16]與本案有關。

1. 給付建議

PBAC 於 2019 年 7 月審議會議結論為建議給付 galcanezumab 用於已使用至少三種預防性偏頭痛藥品治療但未獲得適當反應、無法耐受藥物副作用或對其他預防性偏頭痛藥物有禁忌症之慢性偏頭痛成年病人；詳細給付條件如下：

- (1) 平均頭痛天數須超過每月 15 天，其中至少 8 天屬於偏頭痛發作，且這些情形持續超過六個月以上。

- (2) 已使用至少 3 種預防性偏頭痛藥品^h但未獲得適當反應、無法耐受藥物副作用或對其他預防性偏頭痛藥物有禁忌症。
- (3) 初始治療需由神經專科醫師診治，接續療程可照會神經專科醫師後使用。
- (4) 不得與 botulinum toxin 併用ⁱ。
- (5) 開始使用 galcanezumab 之前，病人過度使用急性偏頭痛治療藥物的情形需已得到改善或解決。
- (6) 申請接續療程之個案必須先達到使用 galcanezumab 後每月偏頭痛天數降低 50% 以上的標準，方可持續給付。

2. 建議理由

- (1) Galcanezumab 相對於 Botox 並沒有提供顯著的臨床效果改善或是毒性減少，也不被預期能解決未達成的臨床需求；兩藥品對於減少偏頭痛天數的效果相似，galcanezumab 被認為可作為 Botox 的替代選擇，因此 PBAC 基於成本最小化原則（cost-minimisation basis）建議給付，兩藥品於兩年治療期間的等效劑量（equi-effective dose）為每 30 天給予 120 mg 的 galcanezumab 和每 12 週給予 164 U 的 Botox。
- (2) 此外，委員會認為將 galcanezumab 和 Botox 整合在相同的風險分擔協議（risk sharing arrangement）是合適的，以確保用藥病人族群與 Botox 同樣被限制在具有高度需求的病人。
- (3) 雖然 galcanezumab 與 Botox 的間接比較存有遞移性（transitivity）和可應用性（applicability）的議題^j，但 PBAC 認為整體來說可支持廠商對於 galcanezumab 療效不劣於 Botox 的宣稱；而在安全性方面，相較於 Botox，galcanezumab 相對缺乏長期安全性資料，但 PBAC 指出 galcanezumab 耐受良好且安全性可能與 Botox 相當。

3. 參考品

- (1) Botox 為合適的主要參考品。
 - A. Botox 是唯一可用於 galcanezumab 目標給付族群（對於至少三種預防性偏頭痛藥物無法耐受或未出現預期效果）的現有給付藥物。
 - B. PBAC 建議在個別病人基礎上，galcanezumab 和 Botox 是不可相互交換的（not interchangeable）。
- (2) 廠商另將同藥理機轉的藥品 erenumab 列為附加參考品，但 PBAC 指出

^h 預防性偏頭痛藥品包括：propranolol、amitriptyline、pizotifen、candesartan、verapamil、nortriptyline、sodium valproate、topiramate。

ⁱ PBAC 的經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）指出，雖然兩藥品不得併用，但部分病人可能在 Botox 治療之前或之後使用 galcanezumab 治療。

^j 包括試驗間對於偏頭痛發作日的定義不同、安慰劑效應差異相當大、試驗中已接受至少三種預防性偏頭痛藥物的病人佔比不高，詳如後文摘述。

erenumab 已於 2019 年 3 月的審議會議中被列為不建議給付的藥品。

4. 臨床證據

- (1) 主要證據來自一項將 galcanezumab 試驗 (REGAIN; 治療 12 週) 與 Botox 試驗 (PREEMPT 1 及 PREEMPT 2 彙整分析; 治療 24 週), 以安慰劑作為共同參考品進行間接比較 (indirect comparison) 的結果; 除治療意向族群 (intention to treat, ITT) 外, 廠商另呈現下列兩個族群數據。
 - A. 校正後治療意向族群 (modified intention to treat, mITT): 由於 REGAIN 試驗和 PREEMPT 試驗對於偏頭痛發作日定義^k及統計分析方法不同, 故廠商另以 REGAIN 試驗的個別病人資料進行事後校正, 以獲得與 PREEMPT 試驗相應的資料。
 - B. 治療失敗次族群: 針對已接受至少三種預防性偏頭痛藥物但無法耐受或未出現預期效果的病人。
- (2) 基於 PBAC 可接受「每月減少頭痛天數 2 至 3 天」是具有臨床效益的, 廠商以此作為間接比較的不劣性閾值 (non-inferiority margin)。
- (3) 相對療效結果:
 - A. 偏頭痛天數減少 (詳細數據請見表六): 無論是在 ITT、mITT 或治療失敗次族群分析中, galcanezumab 相較於 Botox 的偏頭痛天數減少皆無統計顯著差異, 可支持廠商對於 galcanezumab 療效不劣於 Botox 的宣稱。而儘管在治療失敗次族群中可觀察到較大的效益增幅^l, 但 PBAC 認為此分析相對於 ITT 及 mITT 族群分析數據是較不可靠的。
 - B. 每月偏頭痛天數減少超過 50% 的病人比例 (詳細數據請見表七): 此間接比較結果顯示 galcanezumab 和 Botox 無顯著統計差異, 兩組在此結果的比較僅有治療意向族群的數據可供參考。
- (4) 相對安全性結果:
 - A. Botox 發生不良事件 (62.4% vs. 58.2%)、治療相關不良事件 (29.4% vs 未揭露)、嚴重不良事件 (4.8% vs. 0.4%) 和因不良事件退出試驗 (3.8% vs 0.4%) 的比例皆較 galcanezumab 高。而 galcanezumab 發生注射部位疼痛的比例高於 Botox (5.9% vs. 3.2%), 但兩藥品在試驗中皆與安慰劑組有相似的發生率。
 - B. 在治療失敗次族群中, galcanezumab 相對於安慰劑有數值較高的不良

^k 在 REGAIN 試驗中, 一個偏頭痛發作日定義為頭痛時間持續 30 分鐘以上, 而在 PREEMPT 試驗中則定義為頭痛期間超過連續四小時, 或頭痛發作當天有服用急性偏頭痛治療藥物。

^l 在 REGAIN 試驗中, 整體族群平均每月偏頭痛天數基線約 19 天, 而 galcanezumab 每月可減少約 5 天偏頭痛天數, 安慰劑每月可減少約 3 天偏頭痛天數, 因此 galcanezumab 每月能多減少約 2 天的偏頭痛天數。對於之前使用超過三種以上預防性偏頭痛藥物的次族群中 (平均每月偏頭痛天數基線為 20 天), galcanezumab 每月可減少約 6 天偏頭痛天數, 安慰劑每月可減少約一天偏頭痛天數, 因此 galcanezumab 每月能多減少約 5 天的偏頭痛天數。

事件發生率（73.1% vs. 48.2%）以及治療相關不良事件發生率；而相較於 ITT 族群，此次族群的不良事件及治療相關不良事件發生率也比較高。

- C. PBAC 指出 REGAIN 試驗排除近期發生過心血管事件的病人，且抑鈣素基因相關胜肽抑制劑與心血管風險相關，據此澳洲藥物管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）擬訂風險管理計畫以控管有較高風險發生心血管及腦血管事件病人的風險。而相對來說，Botox 有顯著較多、較長時間及較廣的病人族群的安全性相關資料。

表六、Galcanzumab 和 Botox 相對於基線平均減少的偏頭痛天數

	相對於基線平均減少的偏頭痛天數 (標準差或 95%信賴區間)			平均差異 (95%信賴區間)
	Galcanzumab	安慰劑	Botox	
意向治療族群*				
REGAIN 試驗 (12 週)	N=273 -4.83 (0.44)	N=538 -2.74 (0.36)		-2.09 (-2.92, -1.26)
PREEMPT 試驗 彙整分析 (24 週)		N=696 -6.2 (-6.69, -5.68)	N=688 -8.2 (-8.69, -7.70)	-2.00 (-2.67, -1.27)
間接比較				-0.09 (-1.18, 1.0) [‡]

* PBAC 報告未揭露 REGAIN 試驗的 mITT 及次族群分析數據。

‡ 因 95%信賴上限未跨越不劣性閾值，故廠商對於 galcanzumab 不劣於 Botox 的宣稱得到支持。

表七、Galcanzumab 和 Botox 每月偏頭痛天數減少 ≥ 50% 的病人比例

	每月偏頭痛天數減少 ≥ 50% 的病人比例			勝算比 (95%信賴區間)
	Galcanzumab	安慰劑	Botox	
治療意向族群				
REGAIN 試驗 (12 週)	90/256 (35.2%)	123/498 (24.7%)		1.65 (1.19, 2.29)
PREEMPT 試驗 彙整分析 (24 週)		202/555 (36.4%)	260/539 (48.2%)	1.62 (1.19, 2.21)*
間接比較				1.02 (0.65, 1.6)

* 此處 Botox 與安慰劑組差異數據是基於廠商執行的整合分析 (meta-analysis)，而非 PREEMPT 試驗相關發表文獻中報告的數值。

5. 其他試驗相關議題

- (1) REGAIN 試驗和 PREEMPT 試驗中所收錄的治療意向族群特性是相似的，但欠缺 PREEMPT 試驗中已使用至少三種預防性偏頭痛藥物的次族群基線資料可供比較。
- (2) 在治療意向族群、校正後治療意向族群、之前已使用至少三種預防性偏頭痛藥物次族群中，安慰劑效應在兩試驗之間有相當大的差異；這樣的差異意味著此間接比較缺少遞移性 (transitivity)。
- (3) 在 REGAIN 試驗中，之前已使用至少三種預防性偏頭痛藥物的次族群約佔總人數的 13%，在 PREEMPT 試驗中約佔總人數的 35%；galcanezumab 的次族群佔比較低也可能影響遞移性。

(三) NICE (英國)

至 2020 年 7 月 20 日止，在 NICE 之公開網頁[17]，鍵入關鍵字 galcanezumab，未查獲相關評估報告。

有關 galcanezumab 在其上市許可範圍內用於預防偏頭痛 (評估範疇包括陣發性偏頭痛[episodic migraine]及慢性偏頭痛)之臨床及成本效益評估，英國 NICE 預計於 2020 年 9 月 2 日召開委員會討論。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 7 月 20 日止，在 SMC 之公開網頁[18]，鍵入關鍵字 galcanezumab，未查獲相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：成人慢性偏頭痛（chronic migraine） 排除條件：陣發性頭痛（episodic migraine）
Intervention	galcanezumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	A. 隨機分派臨床試驗 B. 系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 7 月 14 日及 8 月 12 日，以 galcanezumab 及 chronic migraine 相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

A. 收錄文獻

於 Cochrane library、Embase 及 PubMed 資料庫，以 galcanezumab 及 chronic migraine 相關關鍵字進行搜尋，經逐筆核對標題及關鍵字，並排除試驗收錄族群包括陣發性頭痛之文獻後，有關 galcanezumab 用於目標給付族群之相對療效評估，本報告共納入三篇 REGAIN 試驗相關文獻，包括其主要研究結果、依先前預防性偏頭痛藥物使用情形進行之次族群分析結果及開放式作業延伸期（open-label extension, OLE）初步結果[此為研討會摘要]。

REGAIN 試驗為第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，收錄族群為有慢性偏頭痛的成年病人，受試者以 2：1：1 比例被隨機分派至接受安慰劑、galcanezumab 每月注射一次 120 毫克（首月以 240 毫克作為 loading dose）或 galcanezumab 每月注射一次 240 毫克，試驗的前三個月為雙盲治療期，後九個月為開放式作業延伸期。主要療效指標為在雙盲治療期間，相對於基線的每月偏頭痛天數平均減少日數，採治療意向（intention-to-treat）原則進行分析；試驗設計及病人收錄條件詳如表八。

完成雙盲治療期的受試者可選擇進入開放式作業延伸期，此時全數病人皆接受 galcanezumab 240 毫克做為起始劑量，次月以 galcanezumab 注射一次 120 毫克作為維持劑量，而後可彈性調整劑量為每月注射一次 120 毫克或 240 毫克。

表八、REGAIN 臨床試驗之設計與病人收錄條件[19]

第一作者 (年代)	試驗 設計	治療意向族 群總人數	分組*	實際完成/ 治療意向族 群分組人數	病人條件	
					納入	排除
Detke HC (2018)	第三期、隨 機分派、雙 盲、安慰劑 對照	1,113 人	Galcanzumab 120 毫克 [†]	263/278 人	(1) 年齡為 18 至 65 歲 (2) 首次偏頭痛發作在 50 歲之 前 (3) 符合國際頭痛疾病分類第 三版定義的慢性偏頭痛診 斷標準 (4) 每月頭痛天數超過十五 天，其中至少有八天是偏 頭痛發作 (5) 篩選期三個月內及接續的 一個月基線期內，每月至 少有一天沒有發生頭痛 (6) 於基線期一個月內的頭痛 日記須有 80% 完成度	(1) 每日持續性頭痛 (2) 叢發型頭痛 (3) 過去六個月曾有頭頸部外傷 (4) 可能有創傷後頭痛 (5) 除慢性偏頭痛之其他原發性頭痛 (6) 曾使用超過三類 (medication classes) 證據等級為 A 或 B 之預防 性偏頭痛藥物 (包括美國神經醫 學會指引建議藥品 ^m 、 onabotulinum toxin A 或 B) (7) 近一年內曾接受治療性抗體 (8) 嚴重或不穩定的身體或精神疾病 (9) 曾發生過中風 (10) 依據病史或心電圖判斷有發生急 性心血管事件的風險 (11) 具藥物濫用或依賴病史
			Galcanzumab 240 毫克	266/277 人		
			安慰劑	508/558 人		

* 病人可於需要時服用急性頭痛治療藥品；病人可維持其 topiramate 或 propranolol 治療，若於隨機分派前三個月內及試驗期間皆維持穩定劑量。

† 本案藥品於我國許可之建議劑量為 120 毫克，故後續將僅擷取 galcanzumab 120 毫克組之分析數據。

^m 等級 A：抗癲癇藥品 (topiramate、divalproex sodium、valproate sodium)、beta 受體阻斷劑 (metoprolol、propranolol、timolol)。

等級 B：抗憂鬱劑 (amitriptyline、venlafaxine)、beta 受體阻斷劑 (atenolol、nadolol)。(https://doi.org/10.1111/head.13456)

B. REGAIN 試驗結果評估

- (a) REGAIN 試驗之 galcanezumab 120 mg 組每月偏頭痛天數平均減少日數相對於安慰劑組可多減少約 2.1 天，此主要療效指標結果差異達統計顯著性。Galcanzumab 120 mg 組相較於安慰劑組在每月偏頭痛天數減少 50% 以上之病人比例此項指標的勝算比 (Odds ratio) 為 2.1，亦達統計顯著差異。
- (b) 其他療效指標結果差異在經多重檢定校正後，不具統計顯著性，詳如表九。
- (c) 在 1,037 位完成雙盲治療期的病人中，共有 1,022 位進入開放式作業延伸期，所有病人皆接受 galcanezumab 治療，故缺乏對照組可供比較。開放式作業延伸期的結果仍依雙盲治療期的分組進行報告，結果顯示在第 12 個月時，各組病人於每月偏頭痛天數平均減少日數、每月偏頭痛天數減少 50% 以上之病人比例、偏頭痛生活品質量表-社交和工作相關功能限制評估分數等三項指標的結果皆為相近，詳如表十。

表九、REGAIN 試驗之雙盲治療期結果

	Galcanzumab 120mg (278人)	Placebo (558人)
主要療效指標		
每月偏頭痛天數的平均減少日數 ⁿ	-4.8天 (0.4)	-2.7天 (0.4)
	平均差異(95%信賴區間): -2.1 (-2.9 to -1.3), p < 0.001 (S)	
次要療效指標及偏頭痛嚴重程度		
減少 50%以上每月偏頭痛天數之比例	27.6% (2.7)	15.4% (1.6)
	Odds ratio (95%信賴區間): 2.1 (1.6 to 2.8), p < 0.001 (S)	
減少 75%以上每月偏頭痛天數之比例	7.0% (1.4)	4.5% (0.9)
	Odds ratio (95%信賴區間): 1.6 (1.0 to 2.5), p = 0.031 (NS)	
減少 100%以上每月偏頭痛天數之比例	0.7% (1.4)	0.5% (0.3)
	Odds ratio (95%信賴區間): 1.4 (0.4 to 4.4), p = 0.597 (NS)	
每月使用急性藥物治療偏頭痛天數的平均減少日數	-4.7 天 (0.4)	-2.2天 (0.3)
	平均差異(95%信賴區間): -2.5 (-3.3 to -1.8), p < 0.001 (NS)	
偏頭痛生活品質量表-社交	21.8 分 (1.4)	16.8 分 (1.2)

ⁿ PREEMPT 試驗中[20]，Botox 的平均偏頭痛減少天數為-8.2 (-8.69, 7.70)，相較安慰劑-6.2 (-6.69,-5.68)的平均偏頭痛減少天數差異為-2.0 (-2.67,-1.27)，且具有統計上差異(p < 0.001)。

	Galcanezumab 120mg (278人)	Placebo (558人)
及工作相關功能限制評估 分數變化(MSQ RF-R) ^o	平均差異(95%信賴區間): 5.1 (2.1 to 8.0), p < 0.001 (NS) ^p	
偏頭痛嚴重程度分數變化 (PGI-S) ^q	-0.8 (0.1)	0.6 (0.1)
	平均差異(95%信賴區間): -0.1 (-0.3 to -0.1), p = 0.181 (NS)	
S 標記代表 galcanezumab 120 mg 組與安慰劑組相比之結果具統計顯著差異。 NS 標記代表 galcanezumab 120 mg 組與安慰劑組相比之結果, 經多重檢定校正後無統計顯著差異。 PGI-S, Patient Global Impression of Severity of illness; MSQ RF-R, Migraine-Specific Quality of life-Role Function-Restrictive domain		

表十、REGAIN 試驗之開放式作業延伸期結果[21]:

		Galcanezumab 120 mg	Galcanezumab 240 mg	Placebo
相較於基線的每月偏頭痛天數平均減少日數(第12個月)		-8.89天	-7.99天	-8.41天
每月偏頭痛天數減少 ≥50%之病人比例	第6個月	44.5% 至 45.6%		
	第12個月	53.3% 至 56.9%		
相較於基線的偏頭痛 生活品質量表-社交和 工作相關功能限制評 估分數變化 (MSQ RF-R)	第6個月	改善 26.5 至 30.2 分		
	第12個月	改善 29.0 至 32.9 分		

C. REGAIN 試驗次族群分析結果

REGAIN 試驗另針對過去五年內的預防性偏頭痛藥物使用情形進行次族群分析, 包括未曾治療失敗、至少經一項以上、至少經兩項以上及至少經三項以上預防性偏頭痛藥物治療失敗之次族群, 結果詳如表十一。

(a) 每月偏頭痛天數

^o 測量偏頭痛對於每日社交和工作相關活動限制程度(assessing how migraines limit one's daily social and work-related activities), 總分為 100 分, 分數愈高代表功能愈佳。

^p 下表呈現 Botox 之 PREEMPT 1 & PREEMPT 2 試驗彙整分析之偏頭痛生活品質量表 (Migraine-Specific Quality of life, MSQ)研究結果[20]。

第 24 週	Botox	安慰劑	平均差異(95% CI)
Role Function-Restrictive domain	17.0 (18.7, 15.2)	8.6 (10.2, 7.0)	8.4 (10.8, 6.0), p<0.001

^q 分數介於 1 分 (normal, not at all ill) 至 7 分 (extremely ill)。

在未曾治療失敗之次族群中，galcanezumab 120 mg 組的每月偏頭痛天數平均減少日數與安慰劑組相比無統計上差異；而在至少經一項以上、至少經兩項以上及至少經三項以上預防性偏頭痛藥物治療失敗之次族群中，galcanezumab 120mg 組相較於安慰劑組的每月偏頭痛天數平均減少日數均達到統計上差異（兩組差值依序為-3.50、-4.35、-5.25, $p < 0.001$ ）。

(b) 每月偏頭痛天數減少 50% 以上之病人比例

在未曾治療失敗之次族群中，galcanezumab 120mg 組每月偏頭痛天數減少 50% 以上之病人比例與安慰劑組相比無統計上差異；而在至少經一項以上、至少經兩項以上及至少經三項以上預防性偏頭痛藥物治療失敗之次族群中，galcanezumab 120mg 組相較於安慰劑組的每月偏頭痛天數減少 50% 以上之病人比例皆達到統計上差異（ $p < 0.001$ ）。

(c) 每月偏頭痛急性治療藥物使用天數

在所有次族群中，galcanezumab 120 mg 組相較於安慰劑組的每月偏頭痛急性治療藥物使用天數平均減少日數均達到統計上差異（兩組差值依序為-1.28、-3.66、-4.46、-5.23, $p < 0.05$ ）。

(d) 偏頭痛生活品質量表-社交和工作相關功能限制評估分數 (MSQ RF-R)

在未曾治療失敗之次族群中，galcanezumab 120mg 組在第三個月增加的分數為 23.45，相對於安慰劑的 20.79 並未有統計上差異。而在至少經一項以上、至少經兩項以上及至少經三項以上預防性偏頭痛藥物治療失敗之次族群中，galcanezumab 120mg 組相較於安慰劑組在第三個月增加的分數均達到統計上差異（兩組差值依序為 7.99、8.45、10.0, $p < 0.05$ ）。

表十一、REGAIN 試驗依先前預防性偏頭痛藥物治療失敗數量之次族群分析[22]

	Galcanezumab 120 mg (n=278)	安慰劑 (n=558)
次族群人數		
≥3 項預防藥物失敗	n=36	n=103
≥2 項預防藥物失敗	n=74	n=177
≥1 項預防藥物失敗	n=134	n=289
未曾治療失敗	n=144	n=269
每月偏頭痛天數(標準誤) ^s		
≥3 項預防藥物失敗	-5.64 (0.97)	-0.39 (0.76)
≥2 項預防藥物失敗	-5.35 (0.71)	-1.01 (0.54)
≥1 項預防藥物失敗	-5.53 (0.60)	-2.02 (0.49)

	Galcanezumab 120 mg (n=278)	安慰劑 (n=558)
未曾治療失敗	-4.88 (0.75) ^{NS}	-4.28 (0.70)
每月偏頭痛天數減少 50%以上之病人比例(標準誤)		
≥3 項預防藥物失敗	29.1% (6.5%)	6.1% (1.9%)
≥2 項預防藥物失敗	29.6% (4.7%)	9.4% (1.9%)
≥1 項預防藥物失敗	31.2% (3.7%)	11.3% (1.7%)
未曾治療失敗	23.9% ^{NS} (無資料)	19.9% (無資料)
每月偏頭痛天數減少 75%以上之病人比例(標準誤)		
≥3 項預防藥物失敗	無資料	
≥2 項預防藥物失敗	6.3% (2.2%)	2.3% (0.8%)
≥1 項預防藥物失敗	7.0% (1.8%)	2.7% (0.8%)
未曾治療失敗	6.8% ^{NS} (無資料)	6.4% (無資料)
每月偏頭痛急性治療藥物使用天數(標準誤)		
≥3 項預防藥物失敗	-6.01 (0.96)	-0.78 (0.75)
≥2 項預防藥物失敗	-5.81 (0.69)	-1.35 (0.53)
≥1 項預防藥物失敗	-5.60 (0.57)	-1.94 (0.46)
未曾治療失敗	-4.78 (無資料)	-1.94 (無資料)
偏頭痛生活品質量表-社交和工作功能限制(MSQ RF-R)評估分數(標準誤)		
≥3 項預防藥物失敗	20.34 (3.82)	10.34 (2.74)
≥2 項預防藥物失敗	19.13 (2.87)	10.67 (2.12)
≥1 項預防藥物失敗	21.63 (2.06)	13.64 (1.64)
未曾治療失敗	23.45 ^{NS} (無資料)	20.79 (無資料)

NS 標記代表在該次族群中 galcanezumab 120 mg 組與安慰劑組相比之結果無統計上差異。

D. 安全性

於 REGAIN 試驗的三個月雙盲治療期間，未有受試者死亡，最常見的不良事件為注射部位疼痛，但組間無顯著差異；有關治療後出現的不良事件及因不良事件而停止試驗之情形，詳如表十二。未有針對次族群的不良事件分析結果。

於開放式作業延伸期間，未發現新的安全性訊息，最常見的治療後出現不良事件(≥5%)包括鼻咽炎(9.6%)、上呼吸道感染(6.2%)、注射部位反應(5.9%)，有 4.5%病人因不良事件而停止治療，其中 4 位病人(0.4%)因為注射部位相關不良事件而停止治療。

表十二、REGAIN 試驗之安全性結果

治療後出現的不良事件(treatment-emergent adverse effects)	
Galcanezumab 240 mg (57%)	常見如注射部位疼痛(7%)、注射部位反應(5%)、注射部位紅斑(5%)
Galcanezumab 120 mg (58%)	常見如注射部位疼痛(6%)、鼻咽炎(6%)
安慰劑(50%)	常見如鼻咽炎(5%)、注射部位疼痛(4%)
治療後出現的嚴重不良事件(serious treatment-emergent adverse effects)	
Galcanezumab 140 mg (5 人)	低血鉀、腎結石、急性胰臟炎、肺栓塞、腎絞痛
Galcanezumab 120 mg (1 人)	結腸癌
安慰劑 (4 人)	酒精性胰臟炎、鼻出血、胃炎、心肌梗塞
因不良事件而停止試驗(discontinued due to adverse effects)	
Galcanezumab 240 mg (4 人)	憂鬱、肝指數上升、注射部位疼痛、急性胰臟炎
Galcanezumab 120 mg (1 人)	體重增加
安慰劑 (6 人)	腹部疼痛、落髮、頭痛、偏頭痛、心肌梗塞

(五) 建議者提供之資料

有關本案藥品之相對療效評估，建議者共提供 6 篇發表文獻，以及 3 份未公開發表的臨床研究報告 (Clinical Study Report)。

6 篇發表文獻中，其中 1 篇文獻為 REGAIN 試驗相關，研究結果已於前述，於此不再贅述。有 2 篇文獻為 EVOLVE-1 及 EVOLVE-2 試驗相關，本報告考量其收錄陣發性頭痛病人，與本案評估之病人族群 (慢性偏頭痛) 不同，故未進行評估。另有 2 篇文獻旨在探討長期使用 galcanezumab 的療效、安全性、對病人生活品質影響、病人滿意度、醫療資源耗用及急性藥物使用等結果，惟係將 EVOLVE-1、EVOLVE-2 及 REGAIN 試驗合併分析，本報告考量其分析病人族群近八成為陣發性頭痛病人，且沒有單獨針對慢性偏頭痛病人之數據，故亦不納入評估。另有 1 篇文獻為 CONQUER 第三期試驗報告摘要，CONQUER 試驗主要評估 galcanezumab 用於對治療具有抗性之陣發性偏頭痛及慢性偏頭痛病人的療效及安全性，其中一項收錄標準為過去十年內曾使用 2 至 4 類偏頭痛預防藥物但治療失敗，雖與本案目標給付族群相似，但因發表結果無針對慢性偏頭痛病人的分析結果，故不加以評估。

3 份未公開發表的臨床研究報告，包括 REGAIN 試驗之開放式作業延伸期及治療結束期結果報告、REGAIN 試驗之台灣次族群分析結果報告、CONQUER 試驗之開放式作業延伸期結果報告，考量此些內容並未公開發表，故本報告不在此摘述呈現。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品於我國許可適應症為預防成人偏頭痛。有效成分為galcanezumab，ATC分類碼為N02CD（屬於CGRP抑制劑），目前台灣頭痛學會發表之偏頭痛預防性藥物治療準則中未針對CGRP抑制劑用於慢性偏頭痛預防性治療提出建議，而歐洲頭痛聯盟（European Headache Federation）及世界衛生組織於2019年針對慢性偏頭痛的預防性藥品建議選擇包括topiramate、onabotulinum toxin A及CGRP抑制劑（erenumab、fremanezumab、galcanezumab）；此外，參考美國頭痛協會（American Headache Society）建議，CGRP抑制劑可用於已對至少兩種偏頭痛預防藥物或已使用兩季（六個月）Botox後無法耐受或反應不佳之病人，可見本案藥品之治療地位可能包括用於少部分已使用Botox治療無效的慢性偏頭痛族群。

基於建議者所欲申請之健保給付適應症，本案藥品之目標給付族群為經3種（含）以上偏頭痛預防用藥物治療無顯著療效，或無法忍受其副作用之慢性偏頭痛成年病人。

在綜合考量 ATC分類、臨床治療指引建議、我國藥品許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，本報告認為我國現有給付藥品Botox與本案藥品具有相近治療地位，因此本報告認為Botox作為本案藥品之療效參考品應為合適。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

於2020年7月20日，本報告在加拿大CADTH及英國NICE之公開網頁皆未尋獲相關評估報告，僅尋獲澳洲PBAC公告之2019年7月審議會會議公開摘要文件，摘述如後。

1. 給付建議

澳洲PBAC建議給付galcanezumab用於已使用至少三種預防性偏頭痛藥物治療但未獲得適當反應、無法耐受藥物副作用或對其他預防性偏頭痛藥品有禁忌症之慢性偏頭痛成年病人；詳細給付條件如下：

- (1) 平均頭痛天數須超過每月15天，其中至少8天屬於偏頭痛發作，且這些情形持續超過六個月以上。

- (2) 已使用至少 3 種預防性偏頭痛藥物^t但未獲得適當反應、無法耐受藥物副作用或對其他預防性偏頭痛藥物有禁忌症。
- (3) 初始治療需由神經專科醫師診治，接續療程可照會神經專科醫師後使用。
- (4) 不得與 botulinum toxin 併用^u。
- (5) 開始使用 galcanezumab 之前，病人過度使用急性偏頭痛治療藥物的情形需已得到改善或解決。
- (6) 申請接續療程之個案必須先達到使用 galcanezumab 後每月偏頭痛天數降低 50% 以上的標準，方可持續給付。

2. 給付考量

澳洲 PBAC 認為 galcanezumab 與 Botox 對於減少偏頭痛天數的效果相似，基於成本最小化原則建議給付 galcanezumab；兩藥品於兩年治療期間的等效劑量為每 30 天給予 120 mg 的 galcanezumab 和每 12 週給予 164 U 的 Botox。

此外，為確保 galcanezumab 的用藥病人族群與 Botox 同樣被限制在具有高度需求的病人，委員會建議 galcanezumab 和 Botox 應整合在相同的風險分擔協議 (risk sharing arrangement)。

(三) 相對療效與安全性

本報告收錄之試驗 REGAIN 為第三期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，其旨在評估 galcanezumab 預防慢性偏頭痛的療效和安全性。收錄病人族群為 18 至 65 歲的慢性偏頭痛病人，以 2:1:1 的比例隨機分派至安慰劑組、galcanezumab 120 mg 組、galcanezumab 240 mg 組。主要療效指標為相對於基線的每月偏頭痛天數平均減少日數，其他次要療效指標包括每月偏頭痛天數 50% 以上之病人比例、相對於基線的每月急性偏頭痛藥物使用天數平均減少日數，以及偏頭痛相關生活品質等。

1. 臨床療效

在主要療效指標結果方面，galcanezumab 120 mg 組每月平均偏頭痛減少天數為 -4.8 天，安慰劑組每月平均減少偏頭痛天數為 -2.7 天，達到統計上顯著差異。在次要療效指標方面，僅在每月偏頭痛天數減少 50% 以上之病人比例達到統計上顯著差異，galcanezumab 120 mg 組為 27.6%，安慰劑為 15.4%，Odds ratio 為 2.1 (95% CI 1.6 to 2.8)。其他次要療效指標如每月急性偏頭痛藥物使用天數、偏頭痛相關

^t 預防性偏頭痛藥物包括：propranolol、amitriptyline、pizotifen、candesartan、verapamil、nortriptyline、sodium valproate、topiramate。

^u PBAC 的經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee) 指出，雖然兩藥品不得併用，但部分病人可能在 Botox 治療之前或之後使用 galcanezumab 治療。

生活品質(每日社交和工作相關功能受限制程度)等，經過多重檢定校正後不具統計顯著性。

2. 次族群臨床療效

在五年內至少經三項偏頭痛預防性藥物治療失敗之次族群中，galcanezumab 120 mg組的每月平均偏頭痛減少天數 (-5.6 vs. -4.8) 和每月偏頭痛天數減少50%以上之病人比例 (29.1% vs. 27.6%)，稍高於接受galcanezumab 120mg組的意向治療族群數值，但解讀時需留意此次族群之樣本數較少，只佔該組的13%(n=36)，結果較不可靠。

3. 安全性

治療後出現不良事件的發生率在galcanezumab 120 mg組為58%，稍高於安慰劑組 (50%)，大部分不良事件的嚴重程度為輕度或中度；galcanezumab 120 mg組有1人發生嚴重不良事件，該不良反應事件為結腸癌；galcanezumab 120 mg組有1人因不良事件而停止試驗，該不良事件為體重增加。另外，REGAIN試驗的雙盲治療期間僅有三個月，時間長度可能不足以評估最終的療效與不良反應。參考為期九個月的開放式作業延伸期結果 (目前僅有研討會摘要報告)，最常見的不良事件為鼻咽炎 (9.6%)、上呼吸道感染 (6.2%)、注射部位反應 (5.9%)，共有4.5%病人因不良事件而停止治療。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告摘述澳洲 PBAC 接獲的消費者意見 (consumer comments) 供作參考：這些意見描述到偏頭痛所造成令人衰弱的生理、精神及社交衝擊，以及接受 galcanezumab 和其他抑鈣素基因相關胜肽抑制劑治療的潛在效益，包括偏頭痛的次數減少和嚴重程度減低、生活品質改善、有能力返回工作及施打藥品的部分較 Botox 容易等。也有病人表示過去曾接受過的預防慢性偏頭痛治療藥品僅些微緩解偏頭痛且藥品副作用大。更有許多病人對於無法負擔 galcanezumab 的費用感到擔憂。另外，Headache Australia 意見則表示現有許多藥品可用以預防偏頭痛，臨床需求為取得有較少不良事件發生的較佳藥品。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2020 年 7 月 30 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2020 年 7 月 30 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2020 年 7 月 30 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果：未尋獲。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2020 年 7 月 30 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

澳洲衛生部 (Department of Health) 藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2019 年 7 月完成一份 galcanezumab (以下簡稱本品) 用於慢性偏頭痛的醫療科技評估[16]，本品給付限制與 botulinum toxin A(Botox[®]) 相同。廠商提交一份最低成本分析 (cost-minimisation analysis, 以下簡稱 CMA)，比較本品與 Botox[®] 之成本效益；療

效部分，委員會認為應參考臨床試驗資料，假設每月使用本品 120mg 與每 12 周使用 Botox[®] 164 IU 之療效相當；價格部分，除了 Botox[®] 藥品費用，額外將診療相關費用納入估算後，以本品與 Botox[®] 兩組總醫療費用相同的方式核價，PBAC 最終建議收載本品。

3. NICE (英國)

至 2020 年 7 月 30 日止未查獲其醫療科技評估報告，然本品正在進行審查中，預計 2020 年 9 月 2 日舉辦第一次委員會討論。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 7 月 30 日止查無資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	Chronic migraine
Intervention	Galcanzumab
Comparator	botulinum toxin A (Botox [®])
Outcome	無設限
Study design	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost-benefit analysis

依照上述之 PICOS，透過 INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 7 月 21 日，以 (Chronic migraine AND Galcanzumab AND cost) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，最終未尋獲相關成本效益研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並未提供其他成本效益研究。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

Takeshima 等針對亞洲地區偏頭痛盛行率、疾病負擔以及臨床處置進行系統性文獻回顧，結果發現偏頭痛於成人病人之年盛行率約 6.0% 至 14.3%，在 30 歲至 49 歲族群罹患偏頭痛的比例最高，此年齡族群的女性盛行率約為 11% 至 20%、男性的盛行率約為 3% 至 8% [23]。

王等人於大台北地區進行問卷調查，自 1997 年 8 月到 1998 年 6 月納入年齡超過 15 歲之受試者共 3,377 位，研究發現偏頭痛盛行率約 9.1%，女性盛行率約 14.4%，男性盛行率 4.5% [24]。對於生產力方面的評估分析，顯示罹患偏頭痛的病人每年約有 2 天因疾病嚴重以致無法工作 [25]。

(二) 核價參考品之建議

本報告按全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範^a，建議核價參考品的選擇範圍如下說明：

經查健保尚未給付同藥理分類或同 ATC 分類藥品(如 erenumab、fremanezumab)，亦未查獲本品與活性對照品進行直接比較之臨床試驗，參考台

^a 核價參考品選取原則：

- (一) 依 ATC 分類為篩選基礎。
- (二) 原則上以同藥理作用或同治療類別之藥品為選取對象。
- (三) 若有執行臨床對照試驗(head-to-head comparison)之藥品，列為重要參考。
- (四) 新藥經醫、藥專家審議認定有臨床價值者，依選取參考品之同成分規格之原開發廠藥品為核算基準。

灣頭痛學會慢性偏頭痛預防藥物治療準則，同治療類別藥品包括 topiramate 以及 Botox[®]，其中以 Botox[®] 同樣給付於使用過 3 種(含)以上台灣頭痛學會建議預防藥品(至少包括 topiramate)無效後，因此建議可以 Botox[®] 作為主要核價參考品。

(三) 財務影響

建議者推估未來五年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第一年 400 人至第五年 700 人，本品年度藥費為第一年約 3,500 萬元至第五年 1.02 億元間，扣除取代 Botox[®]，對健保的財務衝擊第一年約 2,000 萬元至第五年約 7,400 萬元，以下摘述建議者的推算過程：

1. 臨床地位：建議者認為本品可取代 Botox[®]，故臨床地位為取代關係。
2. 目標族群：建議者依據國發會中華民國人口中推估，預估未來五年(2022 年至 2026 年)台灣 18 歲以上總人口數約 2,006 萬人至 2,013 萬人；後續參考文獻[24]中偏頭痛盛行率和確診率以及健保資料庫分析資料，推估未來五年因偏頭痛就診的病人數每年約 40 萬人至 46 萬人；接著，建議者分析健保資料庫，評估未來五年慢性偏頭痛用藥病人數每年約 5.9 萬人至 6.7 萬人；最後，建議者參考健保資料庫分析結果與國外文獻，參考預防性藥品病人之用藥比例以及我國慢性偏頭痛藥品處方型態分布，評估未來五年本品目標族群(使用超過 3 種預防藥品)人數第一年約 1,000 人至第五年約 1,300 人。
3. 本品使用人數：建議者自行評估本品市占率，預估本品每年新增使用人數約 400 人至 700 人，建議者以每季平均新增使用人數的方式估算，因此每季新增使用人數由第一年每季 100 人至第五年增為每季 170 人；本案建議首次申請三個月療程，若治療後頭痛天數降低達 50%，才可接續申請九個月療程，故建議者依臨床試驗數據假設首次申請療程結束後，後續治療比例，又依據文獻[26]假設注射恐懼(needle phobia)而停用約每季 15%，據此，建議者換算第一年每季使用人數 100 人至 220 人；給付第二年起，建議者另外考慮本次有建議給付規定本品一年療程後停用至少 3 個月，建議者依據市調結果假設停用後的復發率，並同樣假設新增與復發病人每季因注射恐懼停用比例約每季 15%，建議者評估至給付第五年本品使用人數每季約 480 人至 520 人。
4. 本品年度藥費：依據本品仿單用法用量及建議者所提出之本品健保給付規定，預估未來本品使用量第一年約 2,300 支至第五年約 6,800 支，並依本品建議給付價推估本品年度藥費為第一年約 3,500 萬元至第五年約 1.02 億元。
5. 財務影響：建議者假設本品可取代 Botox[®] 藥費，參考全民健康保險藥物

給付項目及支付標準共同擬訂會議第 40 次(108 年 10 月)會議紀錄，健保署評估 Botox[®] 每年使用人數約 900 人至 1,250 人、Botox[®] 藥費約 3,900 萬元至 5,200 萬元，建議者直接將健保署評估 Botox[®] 藥費乘上本品市佔率，預估本品可取代 Botox[®] 藥費第一年約 1,600 萬元至第五年 2,900 萬元，最終評估本案財務影響第一年 2,000 萬元至第五年 7,400 萬元。

6. 敏感度分析：建議者因考量本品市佔率具有不確定性，所以將本品市佔率進行敏感度分析，分析結果如下：
 - (1) 本品市佔率低推估：整體財務影響為第一年 1,500 萬元至第五年 5,500 萬元。
 - (2) 本品市佔率高推估：整體財務影響為第一年 2,200 萬元至第五年 8,100 萬元。

本報告認為建議者提供 Excel 試算表，有助於驗證工作進行，然而，本報告認為部分參數具不確定性，故本報告分析健保資料庫，重新進行財務影響評估，詳如後述：

1. 臨床使用地位：針對建議者認為本品將取代目前已給付藥品 Botox[®]，因此本品之臨床地位為取代關係，本報告則認為本品與 Botox[®] 治療失敗後有機會互換繼續接受治療，因此本報告評估本品臨床地位包括新增與取代關係。
2. 目標族群：建議者依據國發會中華民國人口推估、分析健保資料庫與國內外文獻，評估未來五年潛在病人族群約 1,000 人至 1,300 人。本報告考量建議者所引用偏頭痛盛行率文獻的資料分析年度為 1996 年，雖以近期健保資料庫分析結果進行校正，但仍具有不確定性，因此本報告經諮詢臨床醫師、參考相關文獻[27]並更新健保資料庫分析年度，以 2016 年至 2019 年健保資料庫中診斷為慢性偏頭痛且 topiramate 用藥超過 30 日的病人數，推估未來五年(2021 年至 2025 年)上述 topiramate 用藥病人族群將成長為 2,300 人至 3,300 人，假設部分病人使用 topiramate 無效可能轉換本品，推估本品目標族群約 1,200 人至 1,700 人。
3. 本品使用人數：本報告沿用建議者市佔率假設，預估未來五年本品使用人數約 500 人至 900 人。
4. 本品年度藥費：針對建議者依據臨床試驗數據假設病人持續治療比例，經查詢臨床試驗相關數據，建議者所引用數據恐有誤植，惟差異不大對整體評估結果影響有限，本報告予以校正後引用；然而，針對建議者依據市調結果評估停用後再次接受治療比例，本報告尋獲文獻[28]顯示，停用此類藥品後，治療效果仍可維持，建議者可能高估復發率，惟尚缺乏長期追蹤數據支持，故本報告沿用建議者假設；另外，本報告認為建議者所引用文獻在研究注射恐懼非停用藥品率[26]，不能斷定恐懼注射是否導致病人停止繼續接受治療，故本報告不將恐懼停用比例納入估算

考量；最後本報告依據本品仿單用法及建議者所提出之本品健保給付規定，預估未來本品使用量為第一年約 2,900 支至第五年約 10,700 支，再依建議者所提供之本品建議給付價推估本品年度藥費為第一年約 4,300 萬元至第五年約 1.62 億元。

5. 取代藥費：本報告注意到建議者直接將健保署公告於 108 年藥品共同擬定會議之 Botox[®] 藥費乘上本品市佔率，用以換算本案 Botox[®] 取代藥費，本報告則認為應採用本品評估使用人數換算 Botox[®] 取代藥費；另一方面，本報告認為只有本品治療有效的病人族群，臨床上可能取代 Botox[®]，經諮詢臨床醫師評估本品與 Botox[®] 接替使用率約 1/3，此外，本報告參考 PBAC 於 2019 年 7 月完成有關本品用於慢性偏頭痛的醫療科技評估 [16]，其評估結果為每月使用本品 120mg 與每 12 周使用 Botox[®] 164 IU 之療效相當，故本報告假設 Botox[®] 病人首次申請療程後之持續使用率以及再次接受治療比例與本品一致，另參考 Botox[®] 給付規定，預估本品可取代 Botox[®] 藥費第一年約 600 萬元至第五年約 2,700 萬元。
6. 財務影響：最後，本品年度藥費扣除被取代 Botox[®] 年度藥費後，本品納入健保給付後將增加健保藥費支出為第一年約 3,700 萬元至第五年約 1.35 億元；本報告考量肉毒桿菌注射費用對整評估結果不大，故評估本品納入健保給付後對健保的財務影響等同於健保藥費增加支出。

七、經濟評估結論

1. 至 2020 年 7 月 30 日止，本報告搜尋加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 網頁，僅查獲澳洲於 2019 年 7 月完成之醫療科技評估報告，此經濟評估採用最低成本分析，比較本品與 botulinum toxin A (Botox[®]) 之成本效益，假設每月使用本品 120mg 與每 12 周使用 Botox[®] 164 IU 之療效相當，將診療相關費用納入估算後，以本品與 Botox[®] 兩組總費用相同的方式核價，PBAC 最終建議收載本品。
2. 建議者估計本品年度藥費為第一年約 3,500 萬元至第五年約 1.02 億元，扣除被取代 Botox[®] 年度藥費為第一年約 1,600 萬元至第五年約 2,900 萬元後，對健保整體財務影響為第一年約 2,000 萬元至第五年約 7,400 萬元。
3. 本報告分析健保資料庫，預估本品未來五年年度藥費為第一年約 4,300 萬元至第五年約 1.62 億元，扣除被取代藥品年度藥費為第一年約 600 萬元至第五年約 2,700 萬元後，對健保整體財務影響為第一年約 3,700 萬元至第五年約 1.35 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2020 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議決議之給付規定，調整建議者所提出之建議給付規定中「本品續用療程數、再次申請之間隔時間、再次申請可使用之療程數及本品不得與 Botox 併用」之條件，相關調整內容如下所述：

- 接續得申請 3 個月療程，每月施打一次。療程完畢後半年內不得再次申請。
- 若病況再度符合慢性偏頭痛診斷，得再次申請 3 個月療程時，需於病歷記錄治療後相關臨床資料，包括頭痛天數。
- 不得與 Botox 併用。

本報告根據上述調整之給付規定及本品初核健保給付價格，重新評估本品納入健保給付後，未來五年本品年度藥費為第一年約 2,600 萬元至第五年約 7,600 萬元，扣除被取代藥品年度藥費為第一年約 600 萬元至第五年約 2,700 萬元，對健保整體財務影響為第一年約 2,000 萬元至第五年約 4,900 萬元。

參考資料

1. Headache disorders. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>. Published 2016 Accessed July 3, 2020.
2. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. GBD 2016 Headache Collaborators. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353868/>. Published 2019. Accessed July 6, 2020.
3. F Michael Cutrer M. Pathophysiology clinical manifestation, and diagnosis of migraine in adults. Up to date. https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?sectionName=PATHOPHYSIOLOGY&search=chronic%20migraine%20treatment&topicRef=3337&anchor=H130649620&source=see_link#H21674074. Published 2019. Accessed July 6, 2020.
4. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Seminars in neurology* 2006; 26(2): 171-180. DOI: 10.1055/s-2006-939917. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16628527/>. Accessed July 6, 2020.
5. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Annals of neurology* 1988; 23(2): 193-196. DOI: 10.1002/ana.410230214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454066/>. Accessed July 6, 2020.
6. IHS classification ICHD-3. <https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/>. Published 2019. Accessed July 7, 2020.
7. 黃子洲, 賴資賢, 暨台灣頭痛學會治療準則小組. 偏頭痛預防性藥物治療準則. 2017. Available from: <http://www.taiwanheadache.com.tw/download.asp>. Accessed July 8, 2020.
8. SIGN 155 • Pharmacological management of migraine. <http://www.sign.ac.uk>. Published 2018. Accessed.
9. Galcanezumab drug information. Up to date. https://www.uptodate.com/contents/galcanezumab-drug-information?search=galcanezumab&topicRef=3345&source=see_link. Published 2019. Accessed July 7, 2020.
10. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache

- Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 57. DOI: 10.1186/s10194-018-0899-2. Available from:
<https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0899-2>. Accessed July 7, 2020.
11. American Headache S. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019; 59(1): 1-18. DOI: 10.1111/head.13456. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536394>. Accessed July 9, 2020.
 12. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Published 2020. Accessed July 10, 2020.
 13. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥品管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed July 10, 2020.
 14. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed July 15, 2020.
 15. Canadian Drug Expert Committee Recommendation Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed July 20, 2020.
 16. Public Summary Document – galcanezumab(Emgality®) – July 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/galcanezumab-injection-120-mg-in-1-ml-single-use-pre-filled>. Published 2019. Accessed July 8, 2020.
 17. NICE Guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance>. Accessed July 20, 2020.
 18. Medicines advice Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Accessed July 20, 2020.
 19. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91(24): e2211-e2221. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446596/>. Accessed July 14, 2020.
 20. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51(9): 1358-1373. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883197>. Accessed July 19, 2020.
21. Holland Detke, Patricia Pozo-Rosich, Uwe Reuter., et al. One-Year Treatment with Galcanezumab in Patients with Chronic Migraine: Results from the Open-Label Phase of the REGAIN Study. *Neurology* 2019, 92 (15 Supplement) P2.10-010.
 22. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia* 2019; 39(8): 931-944. DOI: 10.1177/0333102419847957. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31104507>. Accessed July 15, 2020.
 23. Takeshima T, Wan Q, Zhang Y, et al. Prevalence, burden, and clinical management of migraine in China, Japan, and South Korea: a comprehensive review of the literature. *The journal of headache and pain* 2019; 20(1): 111.
 24. Wang S, Fuh J, Young Y, Lu S, Shia B. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000; 20(6): 566-572.
 25. Fuh J-L, Wang S-J, Lu S-R. Impact of migraine on the employed labor force in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association* 2008; 71(2): 74-78
 26. McLennon J, Rogers MAM. The fear of needles: A systematic review and meta-analysis. *Journal of advanced nursing* 2019; 75(1): 30-42.
 27. D'Amico D, Grazzi L, Bussone G. Topiramate in the prevention of migraine: a review of its efficacy, tolerability, and acceptability. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(3): 261-267.
 28. Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. *The journal of headache and pain* 2019; 20(1): 66.

附錄一、療效評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Cochrane library	2020/7/7 、 2020/8/12	1	Galcanezumab	0 Cochrane Reviews matching
Embase	2020/7/9 、 2020/8/12	1	Galcanezumab [All Fields] AND chronic AND migraine [All Fields]	167
		2	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	20
		3	#1 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de)	81
PubMed	2020/7/14 、 2020/8/12	1	(galcanezumab) AND (chronic migraine)	51
		2	(galcanezumab) AND (chronic migraine) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	4
		3	(galcanezumab) AND (chronic migraine) Filters: Randomized Controlled Trial	9

附錄二、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2020/7/21	Chronic migraine AND Galcanezumab AND cost	5
CRD/INAHTA	2020/7/21	Galcanezumab	0
Cochrane	2020/7/21	Galcanezumab	0
Embase	2020/7/21	galcanezumab'/exp OR galcanezumab) AND ('cost'/exp OR cost)	20