

頭痛電子報 第184期

發行人：台灣頭痛學會

發刊日期：民國 109年 03月

【本期內容】

HOT 偏頭痛治療新進展_CGRP 單株抗體 台中光田醫院 神經內科 楊鈞百 P2

各位頭痛學會的會員大家好：

本期邀請台中光田醫院的楊鈞百主任，為我們介紹今年得到衛福部許可的偏頭痛新藥：CGRP 單株抗體。該類藥物是第一個針對偏頭痛機制研發的藥物，最大的好處是副作用低、安全性高，相當比例患者可以減少 50%以上發作，少數甚至可達 100%預防。在 COVID-19 疫情仍方興未艾之際，祝大家身體健康。如果不方便出門，不妨在家多讀幾本好書，也讀讀頭痛電子報吧。

亞東醫院 賴資賢

秘書處報告：

因應新型冠狀病毒(COVID-19)疫情嚴峻，頭痛學會延期舉辦相關研討讀書會議。

偏頭痛治療新進展：CGRP 單株抗體

台中光田醫院 神經內科 楊鈞百

偏頭痛是一種常見又惱人的疾病，一旦嚴重發作幾乎難以上班或上學。根據臺北榮總頭痛團隊研究顯示偏頭痛在國內的盛行率為 9.1% [1]，依此盛行率來看台灣有數百萬的患者正為偏頭痛所苦惱。

對於經常發作深受其擾的患者，我們需要給予預防性治療以減少頭痛發作的頻率、強度與持續時間。常用的處方如乙型阻斷劑、鈣離子阻斷劑、抗癲癇藥物、抗憂鬱劑等藥物。2017 年 5 月衛福部也核准使用肉毒桿菌(onabotulinumtoxinA)來治療慢性偏頭痛的患者(一個月頭痛 15 天以上且超過 3 個月)，然而這些藥物一開始並不是針對偏頭痛本身的致病機轉所設計，加上副作用明顯，治療效果有限，常不被患者接受。所幸，頭痛醫學界在偏頭痛的預防治療上發現了針對偏頭痛致病機轉的一種神經傳導物質 (CGRP) 所研發的單株抗體(monoclonal antibodies, 簡稱 mAb) 針劑，是近幾十年來最重要的突破，為偏頭痛帶來一線曙光，也意味著頭痛醫學正式邁入精準醫學的時代來臨。

目前有四種作用於 CGRP 路徑的單株抗體用於預防偏頭痛：一種針對 CGRP 受體，三種針對 CGRP 胜肽。在四種單株抗體中，erenumab (Aimovig) 在 2018 年 5 月成為第一種獲美國 FDA 批准用於預防偏頭痛也是唯一作用在 CGRP 受體的單株抗體，每月一次皮下注射。接著 2018 年 9 月 galcanezumab (Emgality) 也獲准用於預防偏頭痛，每月一次皮下注射，並於 2019 年 6 月獲得核准用於治療復發性叢集性頭痛。Fremanezumab 也是在 2018 年 9 月核准用於預防偏頭痛，每月一次或每 3 個月一次皮下注射。Eptinezumab 是另外一種能與 CGRP 結合的單株抗體，每 3 個月靜脈輸注一次，在今年 2020 年二月獲得 FDA 核准用於預防偏頭痛治療。目前在台灣只有 galcanezumab (Emgality) 首先取得衛福部核准用於預防偏頭痛的適應症，相信其他的 CGRP 單株抗體也會陸續進入台灣市場讓更多的台灣民眾受惠。

這些藥物除了有亮眼的治療效果外，就副作用而言，多半是注射部位疼痛或輕微上呼吸道的感染症狀之類。這是頭痛醫學上一個很大的進展，因為目前用於治療偏頭痛的藥物當初是為了治療其他疾病（例如癲癇、憂鬱症、高血壓或心律不整）而研發，並非針對偏頭痛機轉所設計，加上效果並非十分令人滿意且副作用明顯（例如體重增加，頭昏眼花或思維模糊）經常導致人們放棄治療。研究數據顯示，臨床上用於偏頭痛的藥物包括 propranolol、valproate、topiramate 及 amitriptyline，病患因這些藥物的副作用而退出治療的比率分別為 20%、8%、32% 及 12%；相較之下，使用 CGRP 單株抗體的病患因副作用而停止治療的比率明顯較低，分別為 2.3-4.2% (galcanezumab)、2.2% (erenumab)、2% (eptinezumab) 及 1.7% (fremanezumab) [2, 3]，請參見表一。

表一. 陣發性偏頭痛預防試驗中患者因副作用而退出的比率

	Propranolol	Valproate	Topiramate 100mg	Amitriptyline
因副作用而退出	20%	8%	32%	12%
	Galcanzumab	Erenumab	Eptinezumab	Fremanzumab
因副作用而退出	4.2%, 2.3%	各組 2.2%	各組 2%	各組 1.7%

CGRP 單株抗體研究回顧

為了進一步了解 CGRP 的安全性或有效性，本文將簡要地回顧每種單株抗的研究設計和結果，藥物基本資料請參見表二。

Galcanzumab

一項名為 EVOLVE-1 的第三期臨床試驗對 18-65 歲患有陣發性偏頭痛且發作頻率為每月 4 至 14 天的受試者進行 galcanzumab 的安全性和療效評估[4]。患者被隨機分配至每月接受皮下注射 galcanzumab 120 mg (起始劑量為 240 mg)、galcanzumab 240 mg 或安慰劑組，為期 6 個月。在一至六個月期間，與安慰劑組相比，galcanzumab 120 mg 組在整個研究期間平均每月偏頭痛天數明顯減少 (least square mean difference, LSMD -1.9; standard error, SE -2.5 至 -1.4; $p < 0.001$)。Galcanzumab 120 mg 組每月需要使用急性藥物的偏頭痛天數相比安慰劑組也明顯減少 (LSMD -1.8; SE -2.3 至 -1.3; $p < 0.001$)。

Galcanzumab 120 mg 組的 Migraine Disability Assessment (MIDAS) 總評分相比安慰劑組有明顯改善 (LSMD -21.2; SE 1.7 vs LSMD -14.9; SE 1.4; $p < 0.001$)。Galcanzumab 120 mg 組的偏頭痛天數減少至少 50% 以上的比例相較於安慰劑組明顯高 (odds ratio, OR 2.6; 95% confidence interval, CI 2.0 至 3.4; $p < 0.001$)。在 EVOLVE-1 試驗中，有共 12 例的嚴重不良反應發生於 11 位患者中，發生率分別為 2.9% (galcanzumab 120 mg 組)、0% (galcanzumab 240 mg 組) 和 1.2% (安慰劑組)，這些嚴重不良事件被認為與治療本身無關。試驗中未有發生死亡個案。

另一項第三期隨機臨床試驗 EVOLVE-2 同樣評估在 18-65 歲患有陣發性偏頭痛且發作頻率每月 4 至 14 天的受試者中使用 galcanzumab 的安全性和療效[5]。EVOLVE-1 和 EVOLVE-2 是以相同的實驗設計方案執行，唯一的區別是參與試驗的國家。EVOLVE-2 研究顯示，在一至六個月期間，與安慰劑組相比，galcanzumab 120 mg 組在整個研究期間平均每月偏頭痛天數明顯減少 (LSMD -2.02; SE 0.27; $p < 0.001$)。Galcanzumab 120 mg 組每月需要使用偏頭痛急性藥物的天數相比安慰劑組也明顯減少 (LSMD -3.7; SE 0.2 vs LSMD -1.9; SE 0.2; $p < 0.001$)。Galcanzumab 120 mg 組的 MIDAS 總評分與安慰劑組相比有明顯改善 (LSMD -

21.2; SE 1.6 vs LSMD -12.0; SE 1.3; $p < 0.001$)。安慰劑組的頭痛天數減少至少 50% 以上的比例是 36.0%，而 galcanezumab 120mg 組則為 59.3% ($p < 0.001$)。在 EVOLVE-2 試驗中，有共 12 個個例的嚴重不良反應發生於 11 位患者中。發生率分別為 2.2% (galcanezumab 120 mg 組) 和 1.1% (安慰劑組)。這些嚴重不良事件被認為與治療本身無關。試驗中未有發生死亡個案。

REGAIN 第三期隨機臨床試驗評估了 galcanezumab 在 18-65 歲的慢性偏頭痛患者中的療效[6]。患者被隨機分配至每月接受一次皮下注射 galcanezumab 120 mg (起始劑量為 240 mg)、galcanezumab 240 mg 或安慰劑組，為期三個月。在試驗期間，galcanezumab 120 mg 組的每月偏頭痛天數較安慰劑組明顯減少 (LSMD -2.1; 95%CI -2.9 至 -1.3; $p < 0.001$)。Galcanzumab 240 mg 組每月需要使用偏頭痛急性藥物天數相比安慰劑組也明顯減少 (LSMD -2.0; 95% CI -2.8 至 -1.3; $p < 0.001$)，此改善情況並未在 galcanezumab 120 mg 組看到。Galcanzumab 120 mg 組的 MIDAS 總分比安慰劑組有所改善 (LSMD -8.7; 95% CI -16.4 至 -1.1; $p = 0.025$)。Galcanzumab 120 mg 組的偏頭痛天數減少至少 50% 以上的比例較安慰劑組明顯增加 (OR 2.1; 95%CI 1.6 至 2.8; $p < 0.001$)。REGAIN 試驗中患者出現了共 10 例的嚴重不良反應；發生率為 0.4% (galcanezumab 120 mg 組) 和 0.7% (安慰劑組)。試驗中沒有死亡案例。

值得注意的是，FDA 在 2019 年六月也核准了 galcanezumab 治療叢集性頭痛。此外，galcanezumab 也是第一個在台灣完成陣發性及慢性偏頭痛臨床試驗的 CGRP 製劑，而台灣族群次分析數據亦已公開，顯示 galcanezumab 在台灣病人的功效和安全性與總群體的結果相當。

Erenumab

第一個獲得 FDA 核准的 CGRP 單株抗體，建議劑量為每月一次 70 mg；有些患者也可能受益於每月一次 140 mg 的劑量。已有多個臨床試驗證明 erenumab 良好的效果，這裡選擇 2 項針對陣發性和慢性偏頭痛的關鍵性研究。

STRIVE 是一項第三期臨床試驗，評估了 erenumab 在 18-65 歲患有陣發性偏頭痛且發作頻率為每月 4 至 14 天的受試者中的療效[7]。患者被隨機分配至每月接受皮下注射 erenumab 70 mg、erenumab 140 mg 或安慰劑組，為期 6 個月。在 4-6 個月期間，erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組的每月偏頭痛天數均較安慰劑組明顯減少 (LSMD -1.4; SE -1.9 至 -0.9; $p < 0.001$ 和 LSMD -1.9; SE -2.3 至 -1.4; $p < 0.001$)。Erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組與安慰劑組相比，每月需要使用急性藥物的天數均明顯減少 (LSMD -0.9; SE -1.2 至 -0.6; $p < 0.001$ 和 LSMD -1.4; SE -1.7 至 -1.1; $p < 0.001$)。每月偏頭痛身體功能影響日記

(migraine physical function impact diary, MPFID) 的日常活動分數在 erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組都較安慰劑組有明顯改善 (LSMD -2.2; 95% CI -3.3 至 -1.2; $p < 0.001$ 和 LSMD -2.6; 95% CI -3.6 至 -1.5; $p < 0.001$)。而每月的 MPFID 身體損傷評分在 erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組相比於安慰劑組亦均有明顯改善 (LSMD -1.9; 95% CI -3.0 至 -0.8; $p < 0.001$ 和 LSMD -2.4; 95% CI -3.5 至 -1.4; $p < 0.001$)。另外，erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組與安慰劑組相比均有明顯較高的偏頭痛天數減少至少 50% 以上的比例

(OR 2.13; 95% CI 1.52 至 2.98; $p < 0.001$ 和 OR 2.81; 95% CI 2.01 至 3.94; $p < 0.001$)。STRIVE 臨床試驗中患者出現了共 21 個個例的嚴重不良反應；發生率為 2.5% (erenumab 70mg 組)，1.9% (erenumab 140 mg 組) 和 2.2% (安慰劑組)。這些嚴重不良反應與研究藥物無關，試驗中亦沒有死亡的報告。

另一項第二期隨機臨床試驗評估 erenumab 在 18-65 歲患有慢性偏頭痛的受試者中的安全性和療效[8]。患者被隨機分配至每月接受皮下注射 erenumab 70 mg、erenumab 140 mg 或安慰劑，為期 3 個月。在 9-12 週期間，erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組的每月偏頭痛天數與安慰劑組相比明顯較少 (LSMD -2.5; SE -3.5 至 -1.4; $p < 0.0001$ 和 LSMD -2.5; SE -3.5 至 -1.4; $p < 0.0001$)。Erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組每月需要使用偏頭痛藥物天數相比安慰劑組都明顯減少 (LSMD -1.9; SE -2.6 至 -1.1; $p < 0.0001$ 和 LSMD -2.6; SE -3.3 至 -1.8; $p < 0.0001$)。偏頭痛天數減少至少 50% 以上的比例在 erenumab 70 mg 和 erenumab 140 mg 組也較安慰劑組明顯為高 (40% vs 23%; OR 2.2; 95% CI 1.5 至 3.3; $p = 0.0001$ 和 41% vs 23%; OR 2.3; 95% CI 1.6 至 3.5; $p < 0.0001$)。試驗中患者出現了共 15 例嚴重不良反應；發生率分別為 3% (erenumab 70 mg 組)，1% (erenumab 140 mg 組) 和 2% (安慰劑組)。試驗中沒有死亡個案。

Fremanezumab

Fremanezumab 是另一可用於預防成人偏頭痛的單株抗體。Fremanezumab 具有兩種劑量配方可供患者選擇：每月一次 225 mg 或每三個月一次 675 mg。

第三期隨機臨床試驗 HALO EM 評估了 fremanezumab 在 18-70 歲患有陣發性偏頭痛且發作頻率每月 6 至 14 天的受試者中的安全性和療效[9]。患者被隨機分配至每月接受一次 fremanezumab 225 mg 皮下注射、每季 (每三個月) 一次 fremanezumab 675 mg 皮下注射或安慰劑治療組，為期三個月。在三個月時，fremanezumab 225 mg 和 fremanezumab 675 mg 組每月偏頭痛天數與安慰劑組相比明顯減少 (LSMD -1.5; 95% CI -2.01 至 -0.93; $p < 0.001$ 和 LSMD -1.3; 95% CI -1.79 至 -0.72; $p < 0.001$)。Fremanezumab 225 mg 和 fremanezumab 675 mg 組每月需要使用急性藥物天數與安慰劑組相比也顯著減少 (LSMD -1.4; 95% CI -1.84 至 -0.89; $p < 0.001$ 和 LSMD -1.3; 95% CI -1.76 至 -0.82; $p < 0.001$)。MIDAS 平均得分在 fremanezumab 225 mg 和 fremanezumab 675 mg 組相比安慰劑組均有明顯改善 (LSMD -7.0; 95% CI -10.51 至 -3.53; $p < 0.001$ 和 LSMD -5.4; 95% CI -8.90 至 -1.93; $p = 0.002$)。偏頭痛天數減少至少 50% 以上的比例在 fremanezumab 225 mg 和 fremanezumab 675 mg 組相比安慰劑組亦明顯較高 (LSMD 19.8%; 95% CI 12.0% 至 27.6%; $p < 0.001$ 和 LSMD 16.5%; 95% CI 8.9% 至 24.1%; $p < 0.001$)。HALO EM 試驗中患者出現了共 13 例嚴重不良反應；發生率為 1.0% (fremanezumab 225 mg 和 675 mg 組) 和 2.4% (安慰劑組)。Fremanezumab 675 mg 組有 1 個死亡個例，被認為與治療無關。

第三期隨機臨床試驗 HALO CM 評估了 fremanezumab 在 18-70 歲患有慢性偏頭痛的受試者中的療效[10]。研究排除了對四種預防性治療的其中兩種沒有反應的患者；研究期間有最多 30% 的患者被允許使用偏頭痛預防藥物。患者被隨機分配至

接受每月一次皮下注射 fremanezumab 225 mg (負荷劑量 675 mg)、每季(每三個月)一次皮下注射 fremanezumab 675 mg 或安慰劑組, 為期 3 個月。在 12 週期間, fremanezumab 675 mg 和 fremanezumab 675/225 mg 組每月平均頭痛天數均較安慰劑組明顯減少 (LSMD -1.8 ; SE 0.3 ; $p < 0.001$ 和 LSMD -2.1 ; SE 0.3 ; $p < 0.001$)。Fremanezumab 675 mg 和 fremanezumab 675/225 mg 組每月需要使用急性藥物治療天數與安慰劑組相比也明顯較少 (LSMD -1.8 ; SE 0.3 ; $p < 0.001$ 和 LSMD -2.3 ; SE 0.3 ; $p < 0.001$)。

以頭痛影響試驗 6 (headache impact test 6, HIT-6) 評分在 fremanezumab 675 mg 和 fremanezumab 675/225 mg 組均較安慰劑組有明顯改善 (LSMD -1.9 ; SE 0.5 ; $p < 0.001$ 和 LSMD -2.4 ; SE 0.5 ; $p < 0.001$)。偏頭痛天數減少至少 50% 以上的比例在 fremanezumab 675 mg (38%) 和 fremanezumab 675/225 mg (41%) 組相比安慰劑組 (18%) 都明顯較高 ($p < 0.001$)。HALO CM 試驗中患者出現了共 14 例嚴重不良反應; 發生率為 $< 1\%$ (fremanezumab 675 mg 組), 1% (fremanezumab 675/225 mg 組) 和 2% (安慰劑組)。一項嚴重不良反應導致試驗中止。Fremanezumab 675 mg 組發生了 1 死亡個例, 但被認為與 fremanezumab 無關。

Eptinezumab

Eptinezumab 的第三期隨機臨床試驗 (PROMISE-1) 的受試者對象為 18-55 歲, 患有陣發性偏頭痛, 且發作頻率為每月 5 至 14 天 [11]。患者被隨機分配至接受單次靜脈注射 eptinezumab 30mg, 100mg, 300mg 或安慰劑組。在第 9-12 週期間, eptinezumab 組的偏頭痛天數對比安慰劑組相對減少 (30 mg, 減少 4 天; 100 mg, 減少 3.9 天, $p = 0.0182$; 300 mg, 減少 4.3 天; 安慰劑, 減少 3.2 天, $p = 0.0001$)。試驗中患者出現上呼吸道感染比例 (30 mg, 11.4%; 100 mg, 9.9%; 300 mg, 10.3%; placebo, 7.2%), 及疲倦 (30 mg, 2.3%; 100 mg, 3.6%; 300 mg, 3.6%; placebo, $< 1\%$)。另一項第二期隨機臨床試驗評估了 eptinezumab 在 18-55 歲患有慢性偏頭痛的受試者中的安全性和療效 [12]。在偏頭痛天數改善 75% 以上的 eptinezumab 組 (300mg (33.3%), 100mg (31.4%), 30mg (28.2%), 10mg (26.2%) 相對比安慰劑組高 (20.7%; $p = 0.033, 0.072, 0.201, 0.294$ vs. placebo)。

結論：

由上可知 CGRP 單株抗體的研究結果令人振奮, 不但是專一性的治療, 效果明確且副作用也相對較少, 大大提高了病人對藥物的耐受性, 相信未來有更多的國人會因此而受惠。

表二. 調節 CGRP 的單株抗體

學名	病患族群	目標	給藥途徑	劑量 (mg)	IgG 類型	t1/2 (天)	Tmax
Eptinezumab (ALD403)	陣發性及慢性偏頭痛	CGRP- α CGRP- β	IV	30mgQTY 100mgQTY 300mgQTY	IgG 1	26	3 小時
Erenumab (AMG 334)	陣發性及慢性偏頭痛	CGRP 受體	SC	70mg QM 140mg QM	IgG 2	28	6 天
Fremanezumab (TEV-48125)	陣發性及慢性偏頭痛	CGRP- α CGRP- β	SC	675mg LD 後續 225mg QM	IgG 2	32	5 天
Galcanezumab (LY2951742)	陣發性及慢性偏頭痛	CGRP- α CGRP- β	SC	240mg LD 後續 120mg QM	IgG 4	27	5 天

CGRP: calcitonin gene-related peptide; IV: Intravenous 靜脈注射; SC: Subcutaneous 皮下注射; QM: Once monthly 每月一次; LD: Loading dose 負荷劑量; QTY: Quarterly 每季 (三個月) 一次; t1/2: Half-life 半衰期
 Tmax: Time of maximum observed drug concentration 到達最高血中濃度時間

References

1. Wang SJ, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-572
2. Tepper SJ, et al. History and review of anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) therapies: From translational research to treatment. *Headache* 2018; 58: 238 - 275.
3. Martelletti P, et al. The application of CGRP(r) monoclonal antibodies in migraine spectrum: needs and priorities. *BioDrugs* 2017; 31:483 - 485
4. Stauffer VL, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:1080 - 1088
5. Skljarevski V, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3

- randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018;38:1442-1454.
6. Detke HC, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018;91:e1 - e11.
 7. Goadsby PJ, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med 2017;377:2123 - 2132
 8. Tepper S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol 2017;16:425 - 434
 9. Dodick DW, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999 - 2008
 10. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017; 377:2113 - 2122
 11. Ashina M, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). Cephalalgia 2020; 19:333102420905132
 12. Dodick D, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. Cephalalgia. 2019; 39:1075-1085.

本電子報以電子郵件方式寄發內容包括台灣頭痛學會的會員通知事項,及頭痛相關文章。本園地公開,竭誠歡迎所有頭痛相關醫學著述、病例討論、文獻推介、研討會講座等投稿,稿酬從優。敬請不吝指教,感謝您的支持!

聯絡人: 秘書 李瑞琦 會址: 台南市永康區中華路901號-全人醫療科辦公室

TEL : 06-2812811轉 57421 FAX:06-2816161

E-mail : taiwan.head@msa.hinet.net

學會網頁 : <http://www.taiwanheadache.com.tw/>