



# 加卡奈珠单抗注射液 (恩加乐®)

专为偏头痛研发的革新疗法

每月一次，显著减少每月偏头痛发作天数

礼来贸易有限公司

# 目录

1 基本信息

2 创新性

全新机制，精准靶向偏头痛致病通路

3 有效性

快速强效，显著减少每月偏头痛发作天数

4 安全性

耐受性良好，与安慰剂相当

5 公平性

可填补医保目录空白

# 1.加卡奈珠单抗为全球首类偏头痛“对因治疗”靶向创新药，可填补医保目录空白<sup>1</sup>

## 基本信息<sup>1</sup>

药品通用名：	<b>加卡奈珠单抗注射液</b>
商品名：	<b>恩加乐®</b>
规格：	预充式注射笔：120mg(1mL)/ 支
适应症：	<b>适用于成人偏头痛的预防性治疗</b>
用法用量：	推荐剂量为首次240 mg（每次120 mg，连续2次皮下注射）的负荷剂量，随后 <b>每月一次</b> 皮下注射120 mg
国际医保报销：	12个参考国家/地区中 <b>9个</b> 已纳入医保报销
是否为OTC：	否
独家及专利：	<b>独家</b> ；专利期至2031年6月7日
中国获批时间：	2024年1月5日
最早上市国家：	2018年9月，美国

## 参照药建议：“无参照”

### 1 不建议选择急性止痛药作为参照药

- 临床上“急性治疗”与“预防性治疗”是2种不同的偏头痛标准治疗方式
  - 二者适应症表述不同
  - 治疗目标不同

### 2 医保目录内没有“对因治疗”靶向预防性治疗偏头痛药物

- **加卡奈珠单抗为全球首类“对因治疗”靶向新药——降钙素基因相关肽(CGRP)抑制剂，可填补医保目录空白**
- 医保目录内唯一有同适应症的氟桂利嗪，**不建议**作为参照药：
  - 机制不同：氟桂利嗪为钙离子拮抗剂，非靶向药物
  - 临床试验设计不同：氟桂利嗪年代久远，与本品在入排标准、主要终点等方面均不一致，无法进行直接或间接比较
  - 药品分类不同：氟桂利嗪为口服化药，本品为生物制剂
  - 氟桂利嗪已纳入集采
- 其它临床常用药如抗癫痫等**未获批**偏头痛适应症，亦**不建议**作为参照药

### 3 加卡奈珠单抗3期临床试验中采用“安慰剂”作为对照

### 4 国外HTA报告中的参照药多为“安慰剂”

## 2. 临床亟需有效、安全且依从性好的偏头痛创新药<sup>1-15</sup>

### 偏头痛疾病负担沉重

- WHO报告：偏头痛是全球**第二大致残\***疾病，也是15~49岁女性人群**致残排名居首位**的疾病<sup>1</sup>



典型症状：持续4-72h，多为中重度疼痛，多伴随恶心、呕吐、畏光和畏声，部分患者有先兆症状<sup>2</sup>



偏头痛患者**共患**抑郁、焦虑、睡眠障碍、心血管和脑血管疾病以及自杀行为的**发生率更高**<sup>2</sup>



**91%** 的患者  
无法正常工作<sup>3</sup>



**64%** 的患者  
发作间歇期负担沉重<sup>4</sup>



生产力下降<sup>5</sup>  
**89.2天**/年



经济损失巨大<sup>6</sup>  
直接成本：**580亿元**  
间接成本：**2737亿元**

- 成人年发病率为0~33/1000例<sup>2</sup>

### 加卡奈珠单抗在疗效、安全性和依从性等方面**显著**优于传统治疗药物

- 对急性治疗后仍**反复发作**，显著影响生活质量及特殊类型偏头痛患者，可进行预防性治疗<sup>2</sup>



#### 传统治疗药物



选择少，多数**未获批**偏头痛适应症



**非靶向**



疗效证据有限<sup>7-8</sup>

超过**40%**的患者因缺乏疗效而停药



**起效慢**：需滴定6~8周，可能长达6个月<sup>13-14</sup>



**不良反应多**<sup>9-12</sup>如抑郁、嗜睡等



需**每日口服**



**依从性差**<sup>15</sup>

51%的患者因缺乏疗效和安全性在2个月内停药



#### 加卡奈珠单抗



提供**创新的**治疗选择



**全球首类靶向新药**（靶向CGRP通路）



疗效经过**RCT**和**RWE**验证

对传统药物治疗失败的患者依然有效



**起效快**：无需滴定，用药后**首日**即起效



**耐受性好**，与**安慰剂**相当



**每月一次**



**依从性好**

传统预防性治疗药物包括抗抑郁药、抗癫痫药、钙离子拮抗剂（氟桂利嗪）等<sup>2</sup>

WHO: 世界卫生组织; RCT: 随机对照试验; RWE: 真实世界证据; CGRP: 降钙素基因相关肽

1. Steiner TJ, et al. J Headache Pain. 2020; 21(1): 137.

2. 董利, 等. 中国疼痛医学杂志. 2022(12):881-89

3. Lipton R, Stewart W, Diamond S, et al. Headache. 2001;41(7): 646-657.

4. Lipton R, B. et al. In Journal Of Headache And Pain. (Vol. 22, No. Suppl 2).

5. 陆佳洁, 赵红如. 偏头痛疾病负担研究进展[J]. 中国现代神经病学杂志. 2022;22(2):69-72

6. Yu S, et al. Headache. 2012;52(4):582-591

7. Mitsikostas DD, et al. Curr Opin Neurol. 2017;30(3):272-280.

8. Jackson JL, et al. PLoS One. 2015;10(7):e0130733.

9. He A, et al. J Headache Pain. 2017;18(1):26.

10. Hepp Z, et al. J Manag Care Pharm. 2014;20(1):22-33.

11. Diener HC, et al. Lancet Neurol. 2015 Oct;14(10):1010-22.

12. Aurora SK, et al. Cephalalgia 2010;30:793-803.

13. Pringsheim T, et al. Can J Neurol Sci. 2012;39(2 Suppl 2): S1-59.

14. Starling AJ, et al. Mayo Clin Proc. 2015;90(3):408-414.

15. Beroner A, et al. Pain Pract 2012;12:541-9.

# 1. 机制创新：加卡奈珠单抗精准靶向偏头痛关键致病因子——降钙素基因相关肽(CGRP)，专为偏头痛研发<sup>1-5</sup>



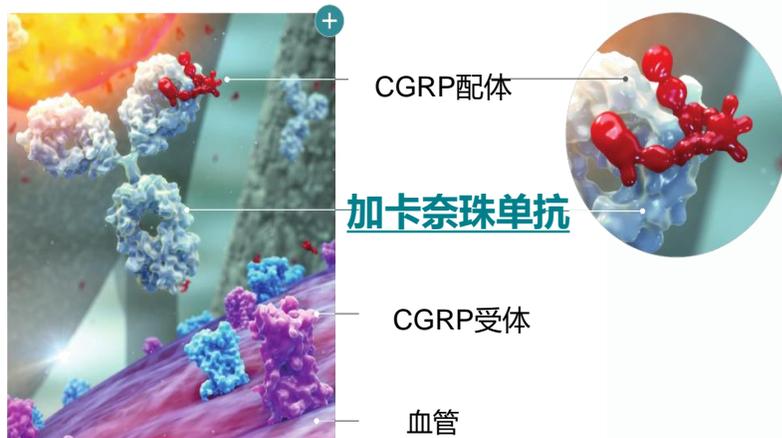
## CGRP是偏头痛发病关键机制

- 降钙素基因相关肽(CGRP)是偏头痛发病机制通路中的重要分子，在偏头痛发作中起关键作用<sup>1-2</sup>
  - CGRP是一种参与疼痛感觉传导的神经肽，参与偏头痛发作期间的痛觉传递<sup>2</sup>
  - CGRP的浓度升高，可导致与偏头痛发作相关的血管扩张和疼痛等一系列反应<sup>2</sup>



与所有其他既定疗法相比，

**CGRP靶向疗法  
可特异性治疗偏头痛<sup>1</sup>**



## 加卡奈珠单抗直击偏头痛发病机制

生物制品3.1类新药

- 加卡奈珠单抗是一种人源化单克隆抗体，精准靶向CGRP<sup>2-3</sup>
  - ✓ 具有**高亲和力**和**高特异性**<sup>3,4</sup>，阻断CGRP与其受体结合，**切断CGRP介导的疼痛传导通路，减少偏头痛发作**
  - ✓ 单克隆抗体的分子量更大，**半衰期较长 (27天<sup>5</sup>)，每月一次，无需每日用药**

1. Charles AC., Headache. 2024 Mar 11  
 2. Durham PL.N Engl J Med. 2004;350(11):1073-1075.  
 3. Emgality [summary of product characteristics]. Utrecht. The Netherlands;Eli Lilly Nederland BV; 2018.  
 4. Stauffer VL, et al. JAMA Neurol. 2018;7 5(9):1080- 1088.  
 5. 加卡奈珠单抗注射液说明书

## 2.应用创新：加卡奈珠单抗每月一次，自动注射笔，患者可自行使用<sup>1,2</sup>

- 加卡奈珠单抗是唯一需要负荷剂量的CGRP抑制剂
  - 无需滴定<sup>1</sup>
  - 第一次注射后迅速达到血清稳态浓度<sup>1</sup>
  - 用药后第一天即可起效<sup>3</sup>

- 96%的患者认为加卡奈珠单抗笔“易于使用”<sup>2</sup>
- 95%的患者对自行使用该装置充满信心<sup>2</sup>

每月皮下给药一次，无需每日口服，可提高患者依从性<sup>1</sup>



操作简便，几乎所有的患者注射体验良好<sup>2</sup>

仅需3步<sup>1</sup>:



1. 拧下底盖



2. 牢牢地靠在注射部位并解锁



3. 按住蓝绿色按钮~10秒

1. Emgality [summary of product characteristics]. Utrecht, The Netherlands; Eli Lilly Nederland BV; 2018.  
 2. Stauffer VL, et al. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795  
 3. Gottschalk C, et al. Ther Adv Neurol Disord

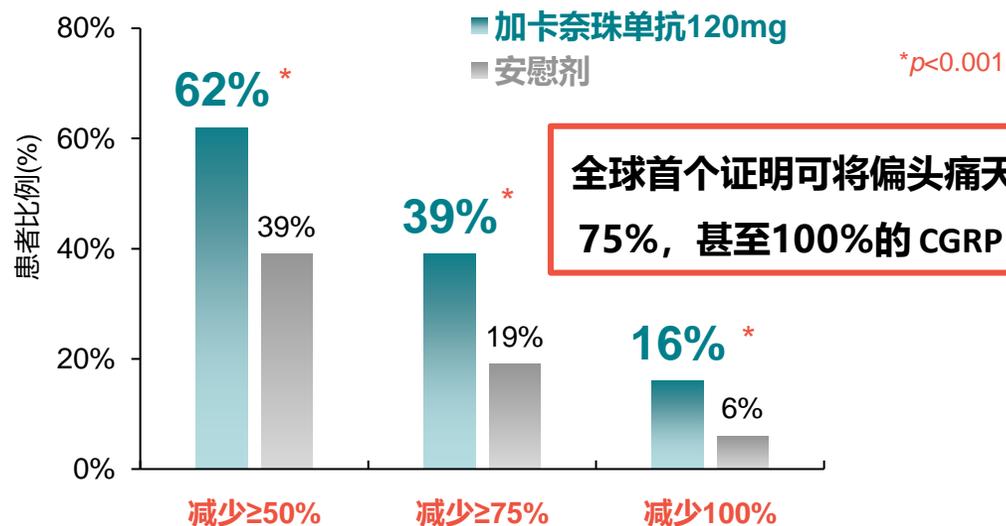
# 1. 加卡奈珠单抗显著减少每月偏头痛天数，中国人群研究结论一致<sup>1-4</sup>

超过六成使用加卡奈珠单抗的发作性偏头痛患者，每月偏头痛天数减少50%以上，显著优于安慰剂<sup>1</sup>

加卡奈珠单抗每月偏头痛天数减少高达约5天，显著优于安慰剂，对既往治疗失败患者疗效依然显著<sup>1-3</sup>

## EVOLVE-1

发作性偏头痛患者应答率：第1-6个月间每月偏头痛减少的水平<sup>1</sup>



全球首个证明可将偏头痛天数减少75%，甚至100%的 CGRP 靶向药

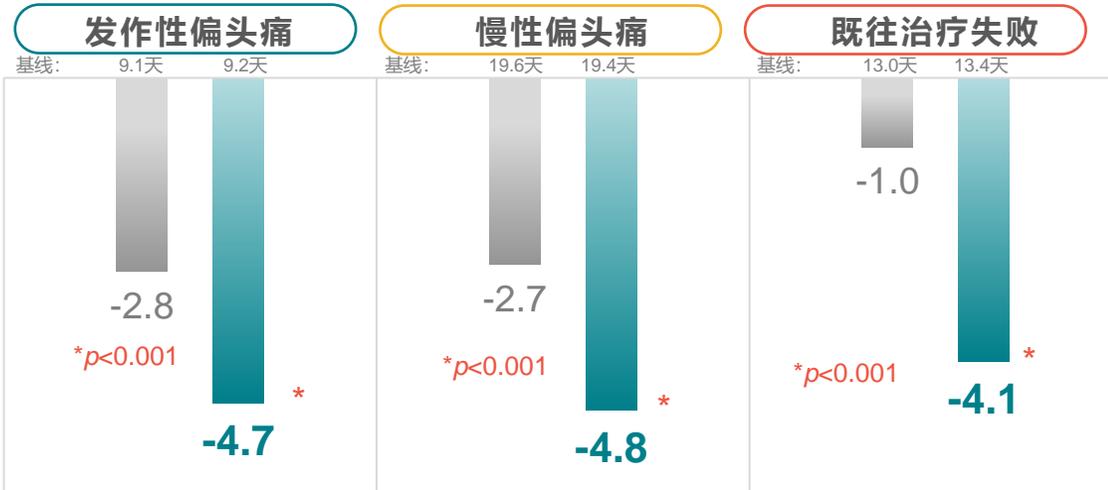
中国人群研究结果一致：加卡奈珠单抗治疗3个月，每月MHD较基线减少≥50%、≥75%、100%的发作性偏头痛患者平均应答率均显著高于安慰剂<sup>4</sup>

安慰剂 加卡奈珠单抗120mg

EVOLVE-1: 治疗6个月平均每月偏头痛减少天数<sup>1</sup>

REGAIN: 治疗3个月平均每月偏头痛减少天数<sup>2</sup>

CONQUER: 治疗3个月平均每月偏头痛减少天数<sup>3</sup>



中国人群研究：加卡奈珠单抗治疗3个月，发作性偏头痛患者每月偏头痛平均减少天数显著高于安慰剂 (-3.81天 vs -1.99天, p<0.001)<sup>4</sup>

EVOLVE-1: 一项随机、双盲、安慰剂对照的3期研究，共纳入858例发作性偏头痛患者(18-65岁)，按2:1:1随机分配至3个治疗组(安慰剂，皮下注射；加卡奈珠单抗120mg，皮下注射；加卡奈珠单抗240mg，皮下注射)，其中703例患者完成了6个月的双盲期，旨在评估加卡奈珠单抗在有无先兆偏头痛预防性治疗中的作用  
REGAIN: 一项随机、安慰剂对照、双盲的3期临床研究，共纳入1113例慢性偏头痛患者(18-65岁)，随机分配至3个治疗组(安慰剂，皮下注射；加卡奈珠单抗120mg，皮下注射；旨在评估加卡奈珠单抗在慢性偏头痛预防性治疗中的疗效和安全性  
CONQUER: 一项3期、多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照研究，纳入462例既往未从2-4类偏头痛预防性药物中获益的难治性发作性/慢性偏头痛患者，1:1分入加卡奈珠120mg/月治疗组和安慰剂组，旨在评估加卡奈珠120mg/月治疗难治性发作性或慢性偏头痛患者的疗效和安全性  
PERSIST研究是一项3期、随机、双盲、安慰剂对照，在中国(n=26)、印度(n=10)和俄罗斯(n=4)的40个中心进行。纳入520例发作性偏头痛成人患者，以1:1的比例随机接受每月120mg(240mg负荷剂量)加卡奈珠单抗或安慰剂治疗，加卡奈珠单抗组的中国患者占比75.9%，安慰剂组的中国患者占比76.4%。目的是在来自中国、印度和俄罗斯的患者中评估加卡奈珠单抗的疗效和安全性

1. Stauffer VL, et al. JAMA Neurol 2018;75:1080-88; 2. Detke HC, et al. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221; 3. Mulleners WM, et al. Presented at: 19th Congress of International Headache Society; September 5-8, 2019; Dublin, Ireland.

4. Hu B, et al. J Headache Pain. 2022;23(1):90.

## 2. 加卡奈珠单抗起效快速、疗效稳定、可显著改善患者生活质量<sup>1-5</sup>



起效迅速<sup>1</sup>

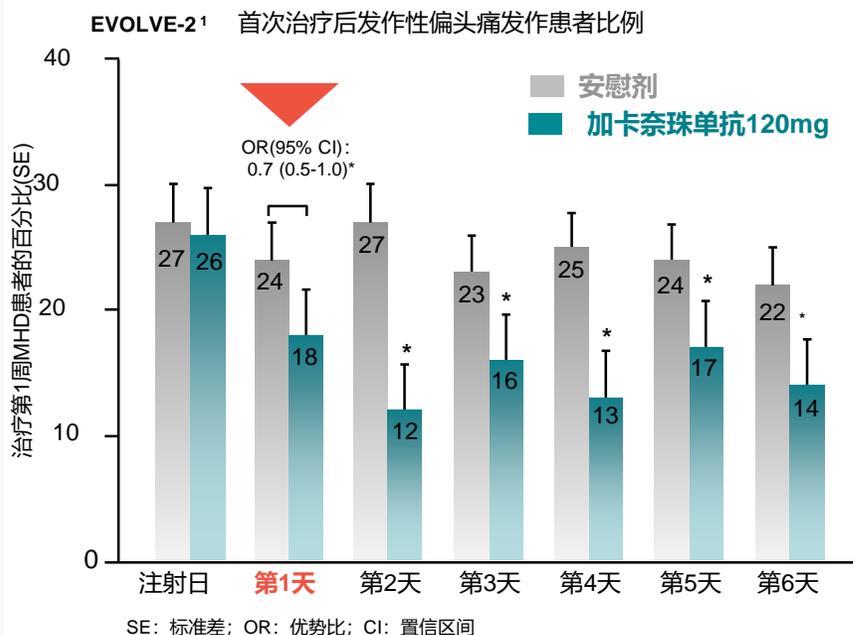


疗效稳定<sup>2</sup>

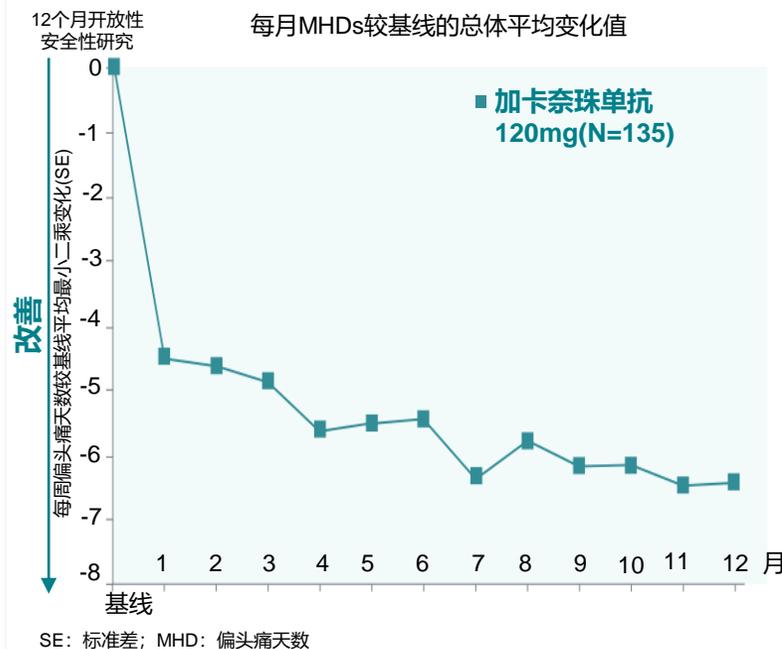


显著改善生活质量<sup>3</sup>

首次用药后**第1天**  
偏头痛发作患者比例即**显著低于安慰剂**<sup>1</sup>

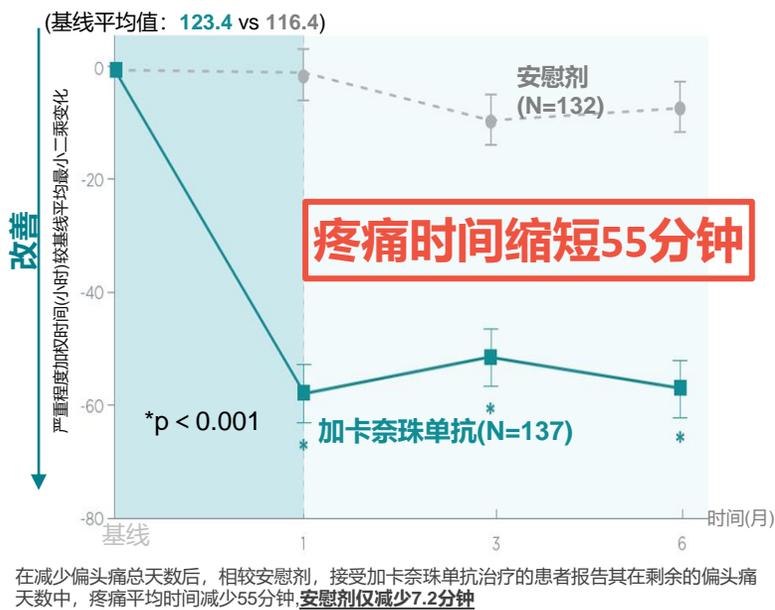


治疗12个月**疗效持续稳定**  
每月偏头痛天数平均减少5.6天 (基线: 9.7天)<sup>2</sup>



显著减轻患者总疼痛负担  
包括单次偏头痛持续时间和疼痛严重程度<sup>3</sup>

CONQUER: 发作性亚群中, 总疼痛负担与安慰剂较基线的变化



EVOLVE-2: 一项随机、双盲、安慰剂对照的3期研究, 共纳入915例发作性偏头痛患者(18-65岁), 按2:1:1随机分配至3个治疗组(安慰剂, 皮下注射; 加卡奈珠单抗120mg, 皮下注射; 加卡奈珠单抗240mg, 皮下注射), 其中785例患者完成了6个月的双盲期, 旨在评估加卡奈珠单抗在有无先兆偏头痛预防性治疗中的作用  
12个月开放性安全性研究: 一项随机、长期、多中心、开放性研究, 评估了恩加乐120mg/月和恩加乐240mg/月剂量在发作性偏头痛患者(加卡奈珠单抗120mg组, n=109)或慢性偏头痛患者(加卡奈珠单抗120mg组, n=26)中用药长达一年的安全性  
CONQUER: 一项3期、多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照研究, 纳入462例既往从未从2-4类偏头痛预防性药物中获益的难治性发作性或慢性偏头痛患者, 1:1分入加卡奈珠120mg/月治疗组和安慰剂组, 旨在评估加卡奈珠120mg/月治疗难治性发作性或慢性偏头痛患者的疗效和安全性

### 3.国内外偏头痛权威指南一致推荐<sup>1-7</sup>



✓ **CGRP靶向药物**的有效性、安全性和耐受性**显著优于**当前治疗用药<sup>5</sup>

✓ **国内外指南一致推荐加卡奈珠单抗**等CGRP靶向药<sup>1-7</sup>

国家	指南名称及年份	推荐级别及证据等级
	2023年《中国偏头痛诊断与治疗指南（中华医学会神经病学分会第一版）》 <sup>1</sup>	A级证据，推荐 <sup>1</sup>
	中国偏头痛诊治指南（2022版） <sup>2</sup> （中国医师协会神经内科医师分会）	高级别证据，强推荐 <sup>2</sup>
	2021 法国成人偏头痛的诊断和治疗指南-药物治疗 <sup>3</sup>	高级别证据，强推荐 <sup>3</sup>
	2022 欧洲头痛联盟指南：应用靶向降钙素基因相关肽通路的单克隆抗体预防偏头痛 <sup>4</sup>	高级别证据，强推荐 <sup>4</sup>
	2024年美国头痛协会声明更新 <sup>5</sup>	推荐 <sup>5</sup>
	2023 英国SIGN 偏头痛药物治疗指南 <sup>6</sup>	推荐 <sup>6</sup>
	2023新加坡共识指南：头痛和偏头痛的治疗方法 <sup>7</sup>	推荐 <sup>7</sup>

1.中华医学会神经病学分会, [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(6) : 591-613.

2.中国疼痛医学杂志 Chinese Journal of Pain Medicine 2022, 28 (12)

3.Ducros A., 2021 Sep;177(7):734-752.

4.Sacco S., J Headache Pain. 2022 Jun 11;23(1):67.

5.Charles AC., Headache. 2024 Mar 11;

6.SIGN155-Pharmacological management of migraine (Revised March 2023)

7.Zhao YJSingapore Med J. 2023 Sep 19.

# 加卡奈珠单抗耐受性良好，不良反应发生率与安慰剂相当<sup>1-9</sup>

## 临床研究：证实加卡奈珠单抗安全耐受<sup>1-6</sup>

加卡奈珠单抗在5项3期临床研究、超2500例患者中具有**一致的安全性结果**<sup>1-6</sup>

- ✓ 加卡奈珠单抗的安全耐受性特征**与安慰剂组类似**，耐受性良好
- ✓ 最常见不良反应为**注射部位反应**，多为**轻度或中度**

**<0.5%**  
的患者

因**注射部位疼痛或注射部位反应**而**停药**<sup>1</sup>

## 真实世界研究：安全性与临床研究结论一致<sup>7-9</sup>

- 真实世界研究结果<sup>7-8</sup>显示，加卡奈珠单抗**安全性**与**临床试验结果保持一致**
- 2018年国外上市以来，**未收到**任何上市国家和地区**的安全性警告、黑框警告和撤市信息**，**未发现新的**安全性风险<sup>9</sup>



1. Emgality [summary of product characteristics]. Utrecht, Netherlands; Eli Lilly Nederland BV; 2022.  
 2. Stauffer VL, et al. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088.  
 3. Detke HC, et al. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221.

4. Bangs ME, et al. BMC Neurol. 2020;20:90. doi:10.1186/s12883-020-1609-7.  
 5. Mulleners WM, et al. Lancet Neurol. 2020;19:814-825.  
 6. Skljarevski V, et al. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454.756-7 74

7. Kwon S, et al. Cephalalgia. 2022 Jul;42(8):705-714  
 8. Takizawa, Tet al. BMC Neurol 22, 512 (2022).  
 9. 礼来内部数据

# 加卡奈珠单抗纳入医保后可实现多重获益<sup>1-6</sup>



## 填补医保目录空白

- ✓ 填补医保目录没有偏头痛预防性治疗靶向药物的空白
- ✓ 弥补医保目录偏头痛预防性治疗药物选择匮乏的短板
- ✓ 为中国偏头痛患者提供新的治疗选择



## 提升公共健康水平

- ✓ 接受加卡奈珠单抗治疗的患者在工作或学习中生产力下降的天数显著减少<sup>1</sup>，80%的患者可见整体残疾改善<sup>2</sup>
- ✓ 加卡奈珠单抗帮助提升偏头痛患者整体健康水平和生活质量



## 符合“保基本”原则

- ✓ 加卡奈珠单抗可减少偏头痛患者急性用药使用天数和成本<sup>3-4</sup>
- ✓ 疗效显著，可减少急诊门诊就医次数、减少因过往治疗方案不佳所产生的其他医疗支出，节约基金总体支出<sup>5</sup>



## 降低临床管理难度

- ✓ 适用于已确诊成人偏头痛患者，适应症明确，不易滥用
- ✓ 每月给药一次，可帮助提高患者用药依从性
- ✓ 自动注射笔设计，患者可自行使用
- ✓ 疗效显著、总体耐受性良好，降低临床管理难度

\*医保目录内降钙素基因相关肽（CGRP）等靶向药物空白

1.Ford JH, et al. Neurology.2019 Jul 30;93(5):e508-e517. 2.Stewart WF, et al. Neurology. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8. 3.Dell'Agnello G, et al. Presented at: 12<sup>th</sup> European Headache Federation Congress (EHF);Sep 28-30, 2018; Florence, Italy.  
4. Stauffer VL, et al. JAMA Neurol 2018;75:1080-88 5. Ford et al. Patient Pref Ad 2018;12:2413-24 6. 1.中华医学会神经病学分会, [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(6) : 591-613.