

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：嘔可舒膠囊 (Akynzeo)

學名：netupitant 300mg / palonosetron 0.5mg

事由：

本案藥品 Akynzeo (嘔可舒膠囊)於民國 106 年 10 月獲得我國上市許可適應症。主成分之一 palonosetron(注射劑)業已獲得健保給付，用於「血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時」、「惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病患者接受化學治療時，於中、高致吐化學治療之前使用」，或者，「限於中、高致吐化學治療之前使用」<sup>1</sup>。

基於本案藥品成分之一已納入健保給付品項，故而，本中心將以補充報告格式完成本次之醫療科技評估作業。

完成時間：民國 107 年 05 月 22 日

### 評估結論

1. 在主要醫療科技評估組織部分，如後表整理：

| 來源                   | 最新給付建議   |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR<br>(加拿大) | 將於民國 107 年 5 月 16 日進行委員會審議，5 月 31 日提出決議。   |
| PBAC (澳洲)            | 針對本案，前後共審議四次，最終委員會在廠商同意提出風險分擔方案降低不確定性後，同意給付 NEPA <sup>2</sup> 於三項適應症：<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• 與 dexamethasone 合併使用，用於預防成年病人因起始及反覆癌症化學療法(高或中致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐；</li> <li>• 接受中致吐性化療藥物病人；</li> <li>• 接受 carboplatin 或 oxaliplatin 化療病人。</li> </ul> |
| NICE (英國)            | 查無與本案相關之醫療科技評估報告可以參考。  |

2. 在相對療效部分，依據四篇樞紐試驗結果，與[Palonosetron 療法]相比，[NEPA 療法]有較佳的預防化療後病人噁心及嘔吐效益；與[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]相比，[NEPA 療法]則在每個療程<sup>3</sup>皆有持續且微小之優勢(2 至 7%)。在藥物安全性方面，[NEPA 療法]可以良好的被受試者耐受，許多不良事件的發生可能都與受試者的共病及接受的化學療法藥物毒性有關。針對年齡、性別、種族、地域、肝功能、化

<sup>1</sup> 詳細之給付規定如附錄一所示。

<sup>2</sup> Netupitant合併palonosetron簡寫為NEPA。

<sup>3</sup> 觀察六個療程。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療方案之中高致吐性等變相進行的次族群分析，亦未獲得具統計顯著差異的結果需要關注者。

### 3. 經濟評估

本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性，經修改後重新估算，本品未來五年的使用人次約為第一年 36,837 次至第五年 68,932 次之間，及本品年度藥費約為第一年的 7 千萬元至第五年的 1.31 億元之間，假設本品將取代 Emend<sup>®</sup> IV 或併用 Emend<sup>®</sup> Capsule (aprepitant)，Aloxi<sup>®</sup> (palonosetron)，本品未來五年之財務影響約為的一年節省 3,200 萬元至第五年節省 5,900 萬元之間。然而，澳洲 PBAC 指出臨床使用上，使用本品後，某些病人也有可能只取代 Aloxi<sup>®</sup> (palonosetron)，如此則會造成取代費用及財務影響的不同，因此本報告的財務影響推估仍具有不確定性。

## 一、背景

本案藥品 Akynzeo (嘔可舒膠囊) 包含 netupitant 與 palonosetron 兩種成分<sup>1</sup>，於 2017 年 10 月獲得我國上市許可適應症，用於「預防起始及反覆癌症化學療法(不僅限於高致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐<sup>2</sup>。AKYNZEO 是一種含有 palonosetron 與 netupitant 的口服固定複方藥物，palonosetron 可預防癌症化學療法後的急性期噁心與嘔吐，netupitant 可預防急性期與延遲期的噁心與嘔吐[2]。」廠商建議健保給付用於「預防高致吐性癌症化療藥物引起的急性或延遲性噁心或嘔吐」。

Akynzeo 之主成分之一 palonosetron(注射劑)業已獲得健保給付，用於「血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時」、「惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病患者接受化學治療時，於中、高致吐化學治療之前使用」，或者，「限於中、高致吐化學治療之前使用<sup>3</sup>[3]」。

基於本案藥品成分之一已納入健保給付品項，故而，本中心將以補充報告格式完成本次之醫療科技評估作業。

## 二、療效評估

### 1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### (1) CADTH/pCODR(加拿大)[4]

2018 年 4 月 30 日，在 CADTH 網頁鍵入關鍵字“netupitant”後，共獲得一筆資料，即本案藥品之醫療科技評估流程時間表[4]。根據規劃，本案將於 5 月 16 日進行委員會審議，5 月 31 日提出決議。

#### (2) PBAC(澳洲)[5-8]

2018 年 4 月 30 日，在 PBS 網頁，PBAC Meetings 之“Public Summary Documents by Product”頁面，鍵入關鍵字“netupitant”後，共獲得四筆資料，

<sup>1</sup> Palonosetron 屬於血清素受體拮抗劑 5-HT<sub>3</sub>RA(serotonin receptor antagonist)；netupitant 屬於 NK1 受體拮抗劑(neurokinin-1 receptor antagonists, NK1 RA)。Palonosetron 簡寫為 PALO，netupitant 合併 palonosetron 簡寫為 NEPA。

<sup>2</sup> 因抗癌之化學療法導致的噁心和/或嘔吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)可以被分為五類：(1)急性(acute)：通常發生於接受化療幾分鐘內至數小時間，常於 24 小時內控制病況；(2)延遲性(delayed)：通常開始於接受化學療法 24 小時之後，特別是接受 cisplatin、carboplatin、cyclophosphamide 和/或 doxorubicin 治療者；(3)預期性(anticipatory)：在接受化學療法前出現症狀，這些病人在先前的治療過程中，都曾經出現明顯的噁心及嘔吐；(4)突發性(breakthrough)：指已經接受噁心及嘔吐之預防性治療，仍然需要另外的救援性療法者；(5)反覆性(refractory)：指在接受抗癌療法早期階段，已經接受噁心與嘔吐之預防性療法和/或救援性療法，但是，在後續的抗癌療法階段中，仍舊出現噁心與嘔吐者[1]。針對注射類之抗癌療法，其潛在之致吐風險可分為四類：(1)高致吐性：超過 90%病人出現急性嘔吐；(2)中致吐性：30%~90%病人出現急性嘔吐；(3)低致吐性：10%~30%病人出現急性嘔吐；(4)微小致吐性：少於 10%的病人出現急性嘔吐[1]。

<sup>3</sup> 詳細之給付規定如附錄一所示。

分別為 PBAC 在 2015 年 3 月[5]、7 月[6]、11 月[7]以及 2016 年 11 月[8]之給付審議報告。以下將重點彙整上述報告內容以供參考。

2015 年 3 月 PBAC 委員首次開會審議之時，澳洲藥品上市審查單位 (Therapeutic Goods Administration, TGA)尚在進行 netupitant 300mg / palonosetron 0.5mg (NEPA)審核中，可能核准的上市許可適應症為「用於預防成年病人因起始及反覆癌症化學療法(高或中致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐」。廠商於送審資料中建議給付本案藥品用於三類病人，即「接受高致吐性化療藥物」、「接受中致吐性化療藥物且先前曾因化療導致噁心與嘔吐者」、「接受 anthracycline/cyclophosphamide 化療之乳癌病人」。

基於上述三類目標族群，廠商分別提出以「apprepitant + 5-HT<sub>3</sub>RA<sup>4</sup> + dexamethasone」與「5-HT<sub>3</sub>RA + dexamethasone」為比較品，並呈現兩項直接比較之臨床試驗<sup>5</sup>以及一項間接比較分析，用以支持其「NEPA 療效與 aprepitant 合併 5-HT<sub>3</sub>RA 相當」之宣稱。最終，PBAC 委員會基於沒有臨床醫療迫切需求(unmet clinical need)，而且，送審資料中並未提供此類藥品合併使用的臨床地位相關資料，故而，拒絕收載 netupitant / palonosetron。

2015 年 5 月間，NEPA 正式獲得 TGA 核發的上市許可適應症，用於「預防成年病人因起始及反覆癌症化學療法(高或中致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐」。

2015 年 7 月間，PBAC 委員會開會討論廠商第二次送審 NEPA 給付案。與第一次訴求不同之處在於，廠商自行排除了「接受中致吐性化療藥物且先前曾因化療導致噁心與嘔吐」一類病人之給付申請；送審資料其餘部分，包含申請給付價格、療效實證資料與經濟模型分析皆未改變，僅預估之給付人數有調整。

最終，委員會仍舊拒絕收載 NEPA 之給付申請。主要原因在於，目標族群對於本案藥品之需求仍不明確，前次會議提出之問題點並未獲得適當地回覆。

2015 年 11 月間，PBAC 委員會開會討論廠商第三次送審 NEPA 給付案。本次送審，廠商主要提供新的療效實證資料以及臨床指引，其餘部分未做更改。

最終，委員會在廠商同意提出風險分擔方案降低不確定性後，同意給付 NEPA，「與 dexamethasone 合併使用，用於預防成年病人因起始及反覆癌症化學療法(高或中致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐」。

<sup>4</sup> 血清素受體拮抗劑 5-HT<sub>3</sub>RA(serotonin receptor antagonist)。

<sup>5</sup> 兩項直接比較臨床試驗為 NETU-07-07 與 NETU-10-29；間接比較分析則援引 NETU-08-18、Trial 07 與 Yeo(2009)等三項試驗數據。

2016年11月間，PBAC委員會開會討論廠商第三次送審 NEPA 給付案。本次送審，廠商主要提出擴增給付規定至「接受中致吐性化療藥物者」以及「接受 carboplatin 或 oxaliplatin 化療之病人」。

基於上述兩類新增目標族群，廠商提出以「aprepitant + 5-HT3RA」為比較品，並援引先前已提出之一項直接比較之臨床試驗<sup>6</sup>，以及該試驗之次族群分析(事後分析)，用以支持此次擴增給付範圍其「NEPA 療效不劣於(non-inferior) aprepitant 合併 5-HT3RA」之宣稱。

最終，基於臨床指引建議以及最小成本法<sup>7</sup>估算結果，同意擴增給付 NEPA 使用範圍至「接受中致吐性化療藥物者」以及「接受 carboplatin 或 oxaliplatin 化療之病人」。

### (3) NICE(英國)[9]

2018年4月30日，在NICE網頁，鍵入關鍵字“netupitant”後，共獲得一筆資料，係針對本案藥品於2016年3月間公告之NICE非正式報告(實證資料摘要，NICE Advice[9])。查無與本案相關之醫療科技評估報告可以參考。

## 2. 歐洲藥物管理局[10](EMA)與美國食品藥物管理局[11](USFDA)審查資料

在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)與美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)網頁，鍵入關鍵字“netupitant”後，各搜尋到審查報告一份。經全文閱讀後我們瞭解到，歐美地區核准之Akynzeo(netupitant/palonosetron)上市許可適應症內容相近，而我國食品藥物管理署(TFDA)所核准者則與美國食品藥物管理署所核准之內容相同，如表一所示。

表一、EMA、USFDA、TFDA 核准 Akynzeo 用於預防嘔吐的適應症

| 機構            | 適應症   |
|---------------|---|
| EMA<br>[10]   | Akynzeo is indicated in adults for the:<br>- Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with highly emetogenic cisplatin-based cancer chemotherapy.<br>- Prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with moderately emetogenic cancer chemotherapy.                   |
| USFDA<br>[11] | Akynzeo is a fixed combination of netupitant, a substance P/neurokinin 1 (NK <sub>1</sub> ) receptor antagonist, and palonosetron, a serotonin-3 (5-HT <sub>3</sub> ) receptor antagonist indicated for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting associated with initial and repeat courses of |

<sup>6</sup> 即 NETU-10-29 試驗。

<sup>7</sup> 「最小成本法」意指與 aprepitant 在等療效劑量情況下。

|             |   |
|-------------|---|
| 機構          | 適應症   |
|             | cancer chemotherapy, including, but not limited to, highly emetogenic chemotherapy. Oral palonosetron prevents nausea and vomiting during both the acute and delayed phase after cancer chemotherapy. |
| TFDA<br>[2] | 預防起始及反覆癌症化學療法(不僅限於高致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。AKYNZEO 是一種含有 palonosetron 與 netupitant 的口服固定複方藥物，palonosetron 可預防癌症化學療法後的急性期噁心與嘔吐，netupitant 可預防急性期與延遲期的噁心與嘔吐。   |

從歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局的審查報告我們首先瞭解到，與本案相關之臨床試驗共有四項，其中，NETU 07-07 與 NETU 08-18 為主要之樞紐試驗，NETU 10-29 與 PALO 10-01 為支持性試驗。其次，自本組之電子資料庫文獻搜尋結果我們瞭解到，在 2016-2017 年間，共有五篇與樞紐試驗/支持性試驗相關的事後分析發表。

上述這九項試驗/研究之基礎資料如表二所示。各項試驗/研究之結果彙整如下。基於兩項樞紐試驗所使用的統計方法不同，所以，無法呈現統合數據以供參考。

#### 樞紐試驗與支持性試驗

NETU 07-07 與 NETU 08-18 為兩項優越性(superiority)試驗，分別評估 NEPA<sup>8</sup> 對於接受單一療程高致吐性化療病人預防其噁心及嘔吐的療效，以及對於接受單一療程或多療程之中致吐性化療病人預防其噁心及嘔吐的療效。NETU 10-29 則為安全性試驗，主要評估 NEPA 對於接受多療程中高致吐性化療病人的治療成效。而 PALO 10-01 則為一不劣性試驗(non-inferiority)，主要評估口服 PALO<sup>9</sup> 對於接受單一療程高致吐性化療病人的療效不劣於注射 PALO。

基於各項試驗納入之受試者分別為接受不同化療方案的不同癌症病人，所以受試者的基礎資料差異明顯，如表三所示。舉例來說，NETU 08-18 有超過 98% 的受試者皆為乳癌之女性患者，而 NETU 07-07 與 NETU 10-29 則納入多種不同癌症病患<sup>10</sup>。種族差異性也因試驗執行地區而明顯不同。NETU 07-07 僅在蘇俄及烏克蘭進行，所以 99.9% 的受試者皆為白人。絕大部分受試者的身體狀況佳<sup>11</sup>。

這四項試驗中，有將近八成受試者完成其化療療程。將近兩成受試者僅完成

<sup>8</sup> NEPA 指 netupitant 合併 palonosetron 療法。

<sup>9</sup> PALO 指 palonosetron。

<sup>10</sup> NETU 07-07 與 NETU 10-29 以肺癌病人占多數。

<sup>11</sup> 將近半數(47.6%與 49.8%)之 NETU 07-07 與 NETU 10-29 試驗受試者在進入試驗時已有惡性腫瘤轉移灶，但是，超過 80% NETU 08-18 試驗受試者在進入試驗時僅具有惡性腫瘤原發灶。

一個療程的化療。

各項試驗的主要/次要療效指標不盡相同。NETU 10-29 主要評估 NEPA 的安全性表現，而 NETU 07-07 與 NETU 08-18 則分別評估化療後所有階段與延遲期間<sup>12</sup>病人的完全反應<sup>13</sup>(complete response, CR)比例。詳細數據如表四所示。

### 試驗結果 - 療效部分

針對 NETU 07-07 與 NETU 08-18 兩項試驗，概括而言，與[PALO 療法]相比，[NEPA 療法]有較佳的預防化療後病人噁心及嘔吐效益<sup>14</sup>。

NETU 10-29 試驗則顯示，在受試者接受[NEPA 療法]或[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]的六個療程中，兩組受試者皆維持高的完全反應比例。若聚焦於個別療程，則與[APR 合併 PALO 療法]相比，[NEPA 療法]的表現在每個療程皆有持續且微小之優勢(2-7%)。

PALO 10-01 試驗結果顯示，口服 PALO 組的療效不劣於注射 PALO 組。在急性期，兩組受試者的完全反應比例皆大於 86%。

### 試驗結果 - 安全性部分

本案藥品[NEPA 療法]在預防中高致吐性化療的安全性結果，係源自於兩項樞紐試驗與兩項支持性試驗<sup>15</sup>。整體而言，共有 1442 位接受[NEPA 療法]受試者、1600 位接受[PALO 療法]受試者、238 位接受其他活性對照品受試者的不良事件數據被彙整分析。這些被分析對象絕大多數(86.0%)為白人受試者，平均年齡為 54.5 歲(標準差 10.4 歲)。

一般不良事件<sup>16</sup>的嚴重程度都不高，而嚴重不良事件<sup>17</sup>(SAE)的情況則與受試者接受的化療方案相關。第三期臨床試驗接受多療程化療的受試者中，若將所有療程合併觀察，則嚴重不良事件的發生率以[APR 合併 PALO 療法]最高(18.3%)，[NEPA 療法]次之(8.2%)、[PALO 療法]再次之(3.3%)。受試者因不良事件退出試驗的比例低<sup>18</sup>。針對年齡、性別、種族、地域、肝功能、化療方案之高中致吐性等變相進行的次族群分析，亦未獲得具統計顯著差異的結果需要關注者。

<sup>12</sup> 所有階段係指化療後 0-120 小時，延遲期指化療後 25-120 小時。

<sup>13</sup> 完全反應(CR)定義為沒有出現嘔吐也沒有使用其他救援止吐藥物。此處所謂之嘔吐係指一或多次持續嘔吐或乾嘔。

<sup>14</sup> 此處所呈現之試驗藥物組合，在兩組皆略過 DEX(dexamethasone)。

<sup>15</sup> 亦即，NETU 07-07、08-18、10-29 及 10-01。

<sup>16</sup> 一般不良事件如頭痛、便秘、暈眩等。

<sup>17</sup> 嚴重不良事件如血液或淋巴系統的問題、胃腸道問題、感染問題等。

<sup>18</sup> 整體而言，第 II/III 期臨床試驗中共有 77 位(2.3%)受試者因試驗藥物出現不良事件(TEAE)並退出試驗，44 位(3.1%) [NEPA 療法]受試者、20 位(1.3%) [PALO 療法]受試者、13 位(5.5%) [aprepitant 合併 5-HT<sub>3</sub> 療法]受試者亦出現 TEAE 而退出試驗。

總結來說，[NEPA 療法]可以良好的被受試者耐受，許多不良事件的發生可能都與受試者的共病及接受的化學療法藥物毒性有關。

### 事後分析

在 2016-2017 年間，共有五篇與樞紐試驗/支持性試驗相關的事後分析發表，主要內容為探討[NEPA 療法]在肺癌、乳癌、年長者以及接受多個化療療程等次族群的療效/安全性表現。總結來說，試驗結果大致與主要試驗結果方向一致，也沒有特別需要注意的藥物安全性問題。



表二、Akynzeo(netupitant/palonosetron)相關試驗之基礎資料彙整表

| 試驗          | 試驗設計 / 目的  | 試驗時間         | 受試族群  | 受試人數 | 治療藥品  | 主要療效指標  | 試驗中心                                  |
|-------------|--|--------------|---|------|---|---|---------------------------------------|
| <b>樞紐試驗</b> |  |              |   |      |   |   |                                       |
| NETU 07-07  | 隨機分派(1:1:1:1)、雙盲、平行分組、劑量探索、多中心之第二期臨床試驗。<br><br>目的為比較口服[NEPA+DEX]合併療法在預防高致吐性化學療法(HEC)導致病人嘔吐及噁心的表現較口服[PALO+DEX]療法為佳(superiority)。<br><br>(APR: aprepitant) | 單一療程         | 年齡 18 歲(含)以上、經組織學或細胞學確診為實體惡性腫瘤、未接受過化療且預計開始接受含 cisplatin( $\geq 50\text{mg}/\text{m}^2$ )單方或合併療法之病人。病人之身體健康狀態良好(KPS $\geq 70\%$ )。 | 694  | 第 1 組：(口服)<br>第 1 天 PALO0.5mg + DEX20mg + placebo<br>第 2-4 天 DEX 8mg bid<br>第 2 組：(口服)<br>第 1 天 PALO0.5mg+NETU100mg+DEX 12mg<br>第 2-4 天 DEX 4mg bid<br>第 3 組：(口服)<br>第 1 天 PALO0.5mg+NETU200mg+DEX 12mg<br>第 2-4 天 DEX 4mg bid<br>第 4 組：(口服)<br>第 1 天 PALO0.5mg+NETU300mg+DEX 12mg<br>第 2-4 天 DEX 4mg bid<br>第 5 組：(口服)<br>第 1 天 APR 125mg+IV OND32mg+DEX 12mg<br>第 2-3 天 APR 80mg + DEX 4mg bid<br>第 4 天 DEX 4mg bid | 在接受化學療法後之所有階段(0-120 小時)，受試者沒有嘔吐、沒有使用救援藥品的完全反應(complete response, CR)比例。 | 在蘇俄(29)與烏克蘭(15)兩個國家的 44 個臨床試驗中心進行。    |
| NETU 08-18  | 隨機分派(1:1)、雙盲、雙虛擬、平行分組、活性對照、多中心之第三期臨床試驗。<br><br>目的為比較口服[NEPA+DEX]合併療法在預防中致吐性化學療法(MEC)導致病人嘔吐及噁心的表現較口服[PALO+DEX]療法為佳(superiority)。                          | 單一療程<br>與多療程 | 年齡 18 歲(含)以上、經組織學或細胞學確診為實體惡性腫瘤、未接受過化療且預計開始接受含 anthracycline 與 cyclophosphamide (AC)等中致吐性藥物之病人。病人之身體健康狀態良好(ECOG 0-2)。              | 1455 | 第一個療程<br><br>第一天：(口服)<br><br>PALO0.5mg+NETU300mg+DEX12mg；或<br><br>PALO0.5mg+DEX20mg<br><br>多療程延伸期(每一療程間距至少 21 天)<br><br>第一天：(口服)<br><br>同第一個療程的療法   | 在接受第一療程之化學療法後的延遲期間(25-120 小時)，受試者沒有嘔吐、沒有使用救援藥品的完全反應(CR)比例。              | 在全球 15 個國家 177 個臨床試驗中心進行。亞洲地區僅印度參與試驗。 |

| 試驗         | 試驗設計 / 目的  | 試驗時間 | 受試族群   | 受試人數 | 治療藥品   | 主要療效指標   | 試驗中心                               |
|------------|--|------|--|------|--|--|------------------------------------|
| 支持性試驗      |  |      |  |      |  |  |                                    |
| NETU 10-29 | 隨機分派(3:1)、雙盲、雙虛擬、平行分組、活性對照、多國多中心之第三期臨床試驗。<br>目的為評估口服[NEPA+DEX]合併療法在預防多療程中高致吐性化學療法(HEC & MEC)導致病人嘔吐及噁心的安全性表現以及與[aprepitant+PALO]的療效表現差異。              | 多療程  | 年齡 18 歲(含)以上、經組織學或細胞學確診為實體惡性腫瘤、未接受過化療且計畫接受後續化療(repeated consecutive courses)之病人。病人之身體健康狀態良好(ECOG 0-2)。排除預計接受 anthracycline 與 cyclophosphamide (AC)的乳癌病人。 | 413  | 口服 NEPA+DEX；或<br>口服 APR(第 1 天 125mg，第 2-3 天 80mg) +<br>口服 PALO + DEX   | 安全性評估主要觀察病人在初次化療以及後續療程之化療期間的耐受性與安全性表現，即因治療出現之不良事件(TEAEs)。療效評估主要觀察在初次及後續化療期間，NEPA 對於病人急性期、延遲期與所有階段的預防噁心和嘔吐成效。 | 在 10 個國家 59 個臨床試驗中心進行。亞洲地區僅印度參與試驗。 |
| PALO 10-01 | 隨機分派、隨機分派(1:1)、雙盲、雙虛擬、平行分組、多國多中心之第三期臨床試驗。<br>目的為比較口服 PALO 0.5mg 與靜脈注射 PALO 0.25mg，在預防接受含 cisplatin 高致吐性化療病人於急性期(0 - 24 小時)的噁心及嘔吐表現(non-inferiority)。 | 單一療程 | 年齡 18 歲(含)以上、經組織學或細胞學確診為實體惡性腫瘤、未接受過化療且預計開始接受含 cisplatin( $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ )高致吐性化療之病人。病人之身體健康狀態良好(ECOG 0-2)。                                 | 743  | (口服)<br>第 1 天：PALO 0.5mg+DEX 20mg<br>第 2-4 天：DEX 8mg bid<br>(注射)<br>第 1 天：IV PALO 0.25mg+口服 DEX 20mg<br>第 2-4 天：口服 DEX 8mg bid | 在接受第一天之高致吐性化學療法後的 24 小時內(急性期)，兩組受試者沒有嘔吐、沒有使用救援藥品的完全反應(CR)表現，口服 PALO 組不劣於注射 PALO 組。                           | 包含歐亞美洲地區。亞洲地區僅印度參與試驗。              |

| 試驗  | 試驗設計 / 目的   | 試驗時間 | 受試族群   | 受試人數          | 治療藥品  | 主要療效指標  | 試驗中心 |
|---|---|------|--|---------------|---|---|------|
| <b>樞紐試驗/支持性試驗之事後分析</b>                      |   |      |  |               |   |   |      |
| NETU 07-07 與 NETU 10-29 之事後分析 - <u>肺癌病人</u> | 根據兩項試驗數據，評估[NEPA 療法]對於接受含 platinum 化療 (cisplatin 或 carboplatin)的肺癌病人的療效。  | --   | 接受含 platinum 化療(cisplatin 或 carboplatin)的肺癌病人。 | 231/<br>624   | [NEPA 療法]與[PALO 療法]   | 受試者在急性期(化療後 0-24 小時)、延遲期 (25-120 小時)與所有階段(0-120 小時)的完全反應比例。 | --   |
| NETU 08-18 與 NETU 10-29 之事後分析 - <u>乳癌病人</u> | 基於乳癌病人多半接受高致吐性之 anthracycline – cyclophosphamide (AC)化療，且多為容易出現化療引起之嘔吐的年輕女性病人，所以，藉由分析兩項試驗數據，評估[NEPA 療法]對於預防乳癌病人的止吐療效。 | --   | 乳癌病人   | 1460/<br>1868 | 試驗 NETU 08-18 受試者分為兩組，即[NEPA 療法]與[PALO 療法]；<br>試驗 10-29 受試者則分為[NEPA 療法]與 [APR(aprepitant)合併 PALO 療法]兩組。 | 完全反應比例、沒有出現顯著嘔吐的比例、對日常生活的影響                                 | --   |
| NETU 10-29 之事後分析 - <u>carboplatin 使用者</u>   | 本研究試圖分析[NEPA 療法]以及 [APR 合併 PALO 療法]對於預防接受 carboplatin 之中致吐性化療的療效。   | --   | 接受多療程中高致吐性化學療法的病人。排除接受 AC 治療之乳癌病人              | 196/<br>413   | [NEPA 療法]以及[APR 合併 PALO 療法]   | 完全反應比例、沒有出現顯著嘔吐的比例、對日常生活的影響                                 | --   |
| NETU 08-18 之事後分析 - <u>多療程化療病人</u>           | 本研究試圖呈現 NETU 08-18 試驗中，接受多個化療療程的延伸期結果。  | --   | 接受多個療程中致吐性化學療法的病人                              | 1286/<br>1455 | [NEPA 療法]組與[PALO 療法]組   | 在第 2-4 個療程時，受試者在化療後所有階段 (0-120 小時)的完全反應                     | --   |

| 試驗   | 試驗設計 / 目的  | 試驗時間 | 受試族群                 | 受試人數         | 治療藥品  | 主要療效指標             | 試驗中心 |
|--|--|------|----------------------|--------------|---|--------------------|------|
|  |  |      |                      |              |   | 比例                 |      |
| NETU 07-07、08-18、10-29 之事後分析<br>- <u>年長者</u> | 本研究試圖分析三項樞紐試驗中，[NEPA 療法]、[PALO 療法]、[APR 合併 PALO 療法]對於年齡≥65 歲與≥70 歲病人之療效表現差異。 | --   | 年齡≥65 歲與≥70 歲接受化療的病人 | 294/<br>2652 | [NEPA 療法]、[PALO 療法]、[APR 合併 PALO 療法]<br><br>三組受試者接受之化療方案亦不盡相同，NETU 07-07 為高致吐化療藥，NETU 08-18 為 AC 化療藥，NETU 10-29 為非 AC 之中高致吐性藥物。 | 完全反應比例、沒有出現顯著嘔吐的比例 | --   |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表三、試驗 NETU07-07、08-18、10-29 之受試者基礎資料彙整表[11]

|                   | NETU 07-07  | NETU 08-18   | NETU 10-29      |
|-------------------|-------------|--------------|-----------------|
|                   | N=679 (HEC) | N=1450 (MEC) | N=412 (HEC/MEC) |
| <b>性別(%)</b>      |             |              |                 |
| 男性                | 57          | 1.9          | 50              |
| 女性                | 43          | 98.1         | 50              |
| <b>年齡(歲)</b>      |             |              |                 |
| 平均(標準差)           | 54.4(9.79)  | 53.9(10.65)  | 56.6(10.76)     |
| 中位數               | 55          | 54           | 58              |
| 範圍                | 19-82       | 22-79        | 21-80           |
| <b>種族(%)</b>      |             |              |                 |
| 白種人               | 99.9        | 79.5         | 83.7            |
| 亞洲人               | 0.1         | 14.1         | 15.5            |
| <b>ECOG 分數(%)</b> |             |              |                 |
| 0                 | --          | 69.4         | 47.6            |
| 1                 | --          | 30.1         | 50.7            |
| 2                 | --          | 0.5          | 1.7             |
| <b>KPS 分數(%)</b>  |             |              |                 |
| 70%               | 2.5         | --           | --              |
| 80%               | 29.0        | --           | --              |
| 90%               | 58.5        | --           | --              |
| 100%              | 10.0        | --           | --              |

表四、試驗 NETU07-07、08-18、10-29 受試者在第一個療程的完全反應(CR)比例[10, 11]

|  | NETU 07-07 |                    |                    |                    | NETU 08-18                             |       | NETU 10-29       |          |
|--|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--|-------|------------------|----------|
|  | (HEC)      |                    |                    |                    | (MEC)                                  |       | (HEC/MEC)        |          |
|  | PALO       | NEPA<br>(N100mg)   | NEPA<br>(N200mg)   | NEPA<br>(N300mg)   | NEPA                                   | PALO  | NEPA             | APR+PALO |
|  | N=136      | N=135              | N=137              | N=135              | N=724                                  | N=725 | N=309            | N=103    |
| 延遲期(化療後 25-120 小時)                         |            |                    |                    |                    |  |       |                  |          |
| 受試者有 CR 的比例(%)                             | 80.1       | 90.4               | 91.2               | 90.4               | 76.9                                   | 69.5  | 83.2             | 77.7     |
| 與對照組(PALO 組, APR+PALO 組)<br>的差異(%) (95%CI) | --         | 10.2<br>(1.9,18.6) | 11.1<br>(2.9,19.3) | 10.2<br>(1.9,18.6) | 7.4 (2.9,11.9)<br>ODDs 1.48(1.16,1.87) |       | 5.5 (-2.8, 15.2) |          |
| P 值 (邏輯回歸分析)                               | --         | 0.018              | 0.010              | 0.018              | --                                     |       | --               |          |
| p 值 (CMH 分層分析)                             | --         | 0.017              | 0.008              | 0.016              | 0.001                                  |       | --               |          |

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

|  | NETU 07-07<br>(HEC) |                    |                    |                    | NETU 08-18<br>(MEC)                     |       | NETU 10-29<br>(HEC/MEC) |          |
|--|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|-------|-------------------------|----------|
|  | PALO                | NEPA<br>(N100mg)   | NEPA<br>(N200mg)   | NEPA<br>(N300mg)   | NEPA                                    | PALO  | NEPA                    | APR+PALO |
|  | N=136               | N=135              | N=137              | N=135              | N=724                                   | N=725 | N=309                   | N=103    |
| 急性期(化療後 0-24 小時)                       |                     |                    |                    |                    |   |       |                         |          |
| 受試者有 CR 的比例(%)                         | 89.7                | 93.3               | 92.7               | 98.5               | 88.4                                    | 85.0  | 92.9                    | 94.2     |
| 與對照組(PALO 組, APR+PALO 組)的差異(%) (95%CI) | --                  | 3.6<br>(-3.0,10.2) | 3.0<br>(-3.7,9.7)  | 8.8<br>(3.3,14.3)  | 3.4(-0.1,6.9)<br>ODDs 1.37(1.00, 1.87)  |       | -1.3 (-5.9, 5.4)        |          |
| P 值 (邏輯回歸分析)                           | --                  | 0.278              | 0.383              | 0.007              | --                                      |       | --                      |          |
| p 值 (CMH 分層分析)                         | --                  | 0.278              | 0.383              | 0.002              | 0.047                                   |       | --                      |          |
| 化療後所有階段(0-120 小時)                      |                     |                    |                    |                    |   |       |                         |          |
| 受試者有 CR 的比例(%)                         | 76.6                | 88.0               | 88.1               | 89.3               | 74.3                                    | 66.6  | 80.6                    | 75.7     |
| 與對照組(PALO 組, APR+PALO 組)的差異(%) (95%CI) | --                  | 10.9<br>(1.9,20.0) | 11.1<br>(2.1,20.1) | 13.2<br>(4.4,21.9) | 7.7(3.0, 12.3)<br>ODDs 1.47(1.17, 1.85) |       | 4.9 (-3.8, 14.8)        |          |
| P 值 (邏輯回歸分析)                           | --                  | 0.018              | 0.017              | 0.004              | --                                      |       | --                      |          |
| p 值 (CMH 分層分析)                         | --                  | 0.018              | 0.016              | 0.003              | 0.001                                   |       | --                      |          |

### 3. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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：

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Population</b>   | 納入條件：因中高致吐性癌症化學療法引起之噁心和嘔吐 <sup>19</sup><br>排除條件：無 |
| <b>Intervention</b> | netupitant 300mg + palonosetron 0.5mg             |
| <b>Comparator</b>   | 未設定   |

<sup>19</sup> 此處並未限縮搜尋範圍致高致吐性化療之研究，主因為避免忽略若干涵蓋這兩個族群的文獻。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| Outcome      | 未設定                                |
| Study design | (1) 系統性文獻回顧/統合分析類文獻<br>(2) 臨床試驗類文獻 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 4 日，以 (netupitant) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

### (2) 搜尋結果

#### A. Cochrane Library

2018 年 5 月 4 日在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“netupitant”後，共獲得 46 筆資料，包含一筆科技評估報告(technology assessments)和 45 筆臨床試驗類文獻(trials)。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入七篇[12-18]文獻。所排除者，包含以德文公告之 HTA 組織 IQWiG 評估報告、藥物動力學研究、劑量探索研究、臨床指引、第一期臨床試驗等不屬於相對療效之文獻。

#### B. PubMed

2018 年 5 月 4 日在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“netupitant”後，共獲得 89 筆資料。其中，有 48 筆資料為以英文發表、研究對象屬人類、具全文者。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入四篇[19-22]文獻。所排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋重複者、藥物動力學研究、劑量探索研究、臨床指引、第一期臨床試驗等不屬於相對療效之文獻。

#### C. EMBASE

2018 年 5 月 4 日在 EMBASE 網頁，鍵入關鍵字“netupitant”後，共獲得 260 筆資料。如果進一步設定搜尋條件，研究對象為人類、以英文發表之文獻(articles)或回顧(review)，則有 105 筆資料。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入一篇[23]文獻。所排除者，包含與 Cochrane Library、PubMed 搜尋重複者、止吐藥發展研究、成本效益研究、劑量探索研究、臨床指引、第一期臨床試驗等不屬於相對療效之文獻。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (3) 搜尋總結

針對「netupitant/palonosetron 用於預防成年病人因癌症化學療法(高或中致吐性化學療法)引起之噁心和嘔吐」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“netupitant”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧/統合分析類文獻與臨床試驗類文獻，共獲得 199 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 12 篇文獻符合納入標準，包含兩篇統合分析、四篇樞紐試驗以及六篇與樞紐試驗相關之研究。這些研究中，除了一篇統合分析外皆由廠商支持完成。各文獻重點內容摘要於附錄表二。

基於文獻搜尋步驟中可能產生的各種偏差，以及囿限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

#### 總結摘要

四篇樞紐試驗結果，在相對療效部分，與[PALO 療法]相比，[NEPA 療法]有較佳的預防化療後病人噁心及嘔吐效益；與[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]相比，[NEPA 療法]則在每個療程<sup>20</sup>皆有持續且微小之優勢(2-7%)。在藥物安全性方面，[NEPA 療法]可以良好的被受試者耐受，許多不良事件的發生可能都與受試者的共病及接受的化學療法藥物毒性有關。針對年齡、性別、種族、地域、肝功能、化療方案之中高致吐性等變相進行的次族群分析，亦未獲得具統計顯著差異的結果需要關注者。

六篇與樞紐試驗相關之事後分析，內容主要探討[NEPA 療法]在肺癌、乳癌、年長者以及接受多個化療療程等次族群的療效/安全性表現。總結來說，試驗結果大致與主要試驗結果方向一致，也沒有特別需要注意的藥物安全性問題。

兩篇統合分析，基於方法學與納入研究異質性強等問題，將略過研究結果。

#### 4. 建議者提供之資料(療效部分)

廠商自評 Akynzeo(netupitant/palonosetron)為非突破創新新藥，並提供「藥物納入全民健康保險給付建議書」一份以及附件十一項。其中，與療效較相關者，有四項樞紐試驗與外國最新之給付規定<sup>21</sup>。

總結來說，廠商論述說明清楚，惟納入之相對療效實證資料並非以系統性文獻搜尋步驟獲得，亦未在送審資料中對於所提供之資料的納入/篩選標準給予任

<sup>20</sup> 觀察六個療程。

<sup>21</sup> 包含英國與澳洲的資料。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

何說明。我們無法清楚瞭解被引用之資料，是否完整代表目前可以獲得的實證資料用以支持廠商論述。

此外，在「本品於國外最新之給付規定」章節，廠商引用一份由英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)公告的報告(ESNM 69)，並據此宣稱英國 NHS 給付本案藥品。需要釐清之處是，這份報告僅為 NICE 針對新上市藥品，所給予的實證資料摘要(Evidence Summary)，並非給付申請之評估/審議報告(STA 或 MTA<sup>22</sup>)。

### 5. 療效評估結論

#### (1) 療效參考品

根據美國國家癌症資訊網(NCCN guideline, 2018 年第二版[1])、美國臨床腫瘤學會(ASCO, 2017 年版[24])以及癌症支持療法多國學會/歐洲腫瘤內科學會(MASCC/ESMO, 2016 年版[25])等機構出版之最新治療指引，針對高致吐性注射類化學療法可能導致的急性或延遲性噁心與嘔吐，建議使用下表內各種可能的療法進行預防。

目前，國內已給付之 NK1 受體拮抗劑(neurokinin-1 receptor antagonists, NK1 RA)有 aprepitant 與 fosaprepitant 兩種，已給付之血清素拮抗劑(serotonin [5-HT3] antagonists)有 granisetron、ondansetron、ramosetron、palonosetron、tropisetron 等五種<sup>23</sup>。

| 風險等級 | NCCN  | ASCO   | MASCC/ESMO  |
|------|---|--|---|
| 高致吐性 | <b>第一天</b><br>(1) 三類藥物合併使用<br>NK1 RA + 5-HT3 RA + DEX<br>(2) 四類藥物合併使用<br>Olanzapine + NK1 RA + 5-HT3 RA + DEX | <b>第一天</b><br>(1) 四類藥物合併使用<br>Olanzapine + NK1 RA + 5-HT3 RA + DEX | <b>第一天</b><br>(1) 使用一類藥物 <sup>24</sup><br>NK1 RA<br>(2) 兩類藥物合併使用 <sup>25</sup><br>NK1 RA + DEX<br>(3) 三類藥物合併使用<br>NK1 RA + 5-HT3 RA + DEX |
|      | <b>第二~四天</b><br>視第一天療法而定  | <b>第二~四天</b><br>視接受的化學療法，持續使用 olanzapine 和/或 DEX                   | <b>第二~四天</b><br>視第一天療法而定  |

<sup>22</sup> 給付評估/審議報告之編號會以 TA(technology assessment)開頭。

<sup>23</sup> 根據臨床指引說明，在使用適當的劑量之下，口服與注射 5-HT3 拮抗劑療效相當[1]。

<sup>24</sup> 用於接受 anthracycline+cyclophosphamide 類化學療法者。

<sup>25</sup> 用於接受 cisplatin 類化學療法者。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

| 風險等級 | NCCN  | ASCO  | MASCC/ESMO                                   |
|------|---|---|--|
| 中致吐性 | <b>第一天</b><br>(1) 兩類藥物合併使用<br>5-HT3 RA + DEX<br>(2) 三類藥物合併使用<br>NK1 RA + 5-HT3 RA + DEX | <b>第一天</b><br>(1) 兩類藥物合併使用<br>5-HT3 RA + DEX<br>(2) 三類藥物合併使用<br>NK1 RA + 5-HT3 RA + DEX | <b>第一天</b><br>(1) 兩類藥物合併使用<br>5-HT3 RA + DEX |
|      | <b>第二~四天</b><br>視第一天療法而定  | <b>第二~四天</b><br>視接受的化學療法，持續使用 DEX   | <b>第二~四天</b><br>視接受的化學療法，持續使用 DEX            |

本案申請藥品 netupitant/palonosetron 之 ATC 碼為 A04AA55，可用於因高致吐性及中致吐性化學療法引起之急性及延遲性噁心和嘔吐；廠商本次申請健保給付僅限於因高致吐性化學療法引起之急性及延遲性噁心和嘔吐。

在參考品選擇的考量上，如若僅就可能的變化項目(血清素拮抗劑)來看<sup>26</sup>，雖然，與 palonosetron(A04AA05)同屬血清素拮抗劑(A04AA)且已獲得健保給付者，包括 ondansetron(A04AA01)、granisetron(A04AA02)、tropisetron(A04AA03)等三項，但是，根據臨床研究結果<sup>27</sup>[1]我們瞭解到：

- (1) 與 ondansetron、granisetron 及 dolasetron 相比，palonosetron 對於 5-HT3 受體的結合強約 100 倍，半衰期長度約 40 小時，表現顯著較其他血清素抗體為佳，故而，此一部分，將不納入 ondansetron、granisetron 或 tropisetron 做為可能的參考品選項。
- (2) 在使用適當的劑量之下，口服與注射 5-HT3 拮抗劑療效相當。

所以，本案可能之參考品為 aprepitant 或 fosaprepitant 合併 palonosetron 之療法。Aprepitant 與 fosaprepitant 則涵蓋針劑和口服兩種劑型。

又根據本組之電子資料庫文獻搜尋結果我們瞭解到，除樞紐試驗直接比較 palonosetron 外，尚有一篇發表於 2017 年與 aprepitant/granisetron 直接比較之研究[14]。間接比較部分，則有一篇發表於 2017 年的英國成本效益分析研究[26]，呈現本案藥品與 ondansetron、granisetron 等藥品之間接比較結果。

### (2) 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源     | 最新給付建議                           |
|--------|----------------------------------|
| CADTH/ | 將於 5 月 16 日進行委員會審議，5 月 31 日提出決議。 |

<sup>26</sup> NK1 受體拮抗劑(NK1 RA)之 aprepitant 與 fosaprepitant 具有相同之 ATC 碼 A04AD12。

<sup>27</sup> 臨床研究相關數據在 NCCN 指引之 MS-9~10 頁。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

| 來源             | 最新給付建議  |
|----------------|---|
| pCODR<br>(加拿大) |   |
| PBAC<br>(澳洲)   | <p>針對本案，前後共審議四次，最終委員會在廠商同意提出風險分擔方案降低不確定性後，同意給付 NEPA 於三項適應症：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 與 dexamethasone 合併使用，用於預防成年病人因起始及反覆癌症化學療法(高或中致吐性化學療法)引起之急性及延遲性噁心和嘔吐；</li> <li>· 接受中致吐性化療藥物病人；</li> <li>· 接受 carboplatin 或 oxaliplatin 化療病人。</li> </ul> |
| NICE<br>(英國)   | 查無與本案相關之醫療科技評估報告可以參考。   |

### (3) 電子資料庫文獻搜尋總結

針對「netupitant/palonosetron 用於預防成年病人因高或中致吐性化學療法引起之噁心和嘔吐」此一研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“netupitant”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表之系統性文獻回顧/統合分析類文獻與臨床試驗類文獻，共獲得 199 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共納入 12 篇文獻，包含兩篇統合分析、四篇樞紐試驗以及六篇與樞紐試驗相關之研究。這些研究中，除了一篇統合分析外皆由廠商支持完成。各文獻重點內容摘要於附錄表二。基於文獻搜尋步驟中可能產生的各種偏差，以及受限於執行時間無法進一步進行文獻品質評估等侷限之處，解讀以下結論時宜謹慎。

#### 總結摘要

四篇樞紐試驗結果，在療效部分，與[PALO 療法]相比，[NEPA 療法]有較佳的預防化療後病人噁心及嘔吐效益；與[aprepitant 合併 PALO 療法]相比，[NEPA 療法]則在每個療程<sup>28</sup>皆有持續且微小之優勢(2-7%)。在藥物安全性方面，[NEPA 療法]的耐受性良好，許多不良事件的發生可能都與受試者的共病及接受的化學療法藥物毒性有關。針對年齡、性別、種族、地域、肝功能、化療方案之高中致吐性等變相進行的次族群分析，亦未獲得具統計顯著差異的結果需要關注者。

六篇與樞紐試驗相關之事後分析，內容主要探討[NEPA 療法]在肺癌、乳癌、年長者以及接受多個化療療程等次族群的療效/安全性表現。總結來說，試驗結果大致與主要試驗結果方向一致，也沒有特別需要注意的藥物安全性問題。

<sup>28</sup> 觀察六個療程。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

兩篇統合分析，基於方法學與納入研究異質性強等問題，此處將略過研究結果。

### 三、經濟評估

#### (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 Cochrane/PubMed 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<br>(加拿大) | 至 2018 年 4 月 13 日查無資料。                 |
| PBAC (澳洲)            | 於 2015 年 3 月公告醫療科技評估報告。                |
| NICE (英國)            | 於 2016 年 3 月公告證據建議 (evidence summary)。 |
| 其他醫療科技評估組織           | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。                    |
| 電子資料庫                | Cochrane/PubMed 的搜尋結果。                 |
| 建議者提供之資料             |  |

#### 1. PBAC (澳洲)

PBAC 於 2015 年 3 月[5]、2015 年 7 月[6]、2015 年 11 月[7]、2016 年 11 月[8]公布於本品的醫療科技評估報告。首先於 2015 年 3 月申請的給付範圍有 (1) 使用高致吐性化療藥的病人；(2) 使用 Anthracycline、cyclophosphamide 治療策略的乳癌病患；(3) 使用中致吐性化療藥且曾發生過至少一次噁心嘔吐的病人。此次 PBAC 不建議收載本品，原因是對於此族群的病人沒有尚未滿足的臨床需要，且複方劑型的使用方法尚未在指引中建立。接著於 2015 年 7 月縮減申請的給付範圍成 (1) 使用高致吐性化療藥的癌症病人；(2) 使用 Anthracycline、cyclophosphamide 治療策略的乳癌病患；然而即使已縮減給付範圍，依然不建議收載，原因為對於此族群的病人的臨床需要仍具有不確定性，以及本品可能會使用於非給付條件的病患；例如使用中致吐性化療藥、及 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑的病人。然而於 2015 年 11 月起建議收載，因為建立了複方劑型的使用方法，並且也陳述了本品的臨床需要，及提出了風險分擔方案避免使用於非給付條件的病患。

建議者建立了最低成本分析 (cost-minimization analysis)，並假設本品與 165mg aprepitant 及 5HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑有相同的效果，此相對相等劑量來自 eqiQ 指引中對於中致吐性相關化學治療引發之噁心嘔吐。PBAC 認為此一分析比較像

是費用之間的比較，不完全是最低成本分析；原因為此一分析主要建立在中致吐性化療藥的病人，而非所申請的高致吐性。其中與建議者簽訂的風險分擔，對於使用 Anthracycline、cyclophosphamide 治療策略的乳癌病患，當 NK1 (neurokinin 1; aprepitant, fosaprepitant) 的使用量超過其估計值時，可以收取本品 30% 的回扣。即使建議者認為收載本品後會節省費用，但是 PBAC 認為對於整體預防噁心嘔吐的使用，除非同時取代了 aprepitant 及 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑才有可能節省，如果只取代 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑，反而會增加整體的費用；即便如此仍然需考量病人的個人需要使用本品。

最後於 2016 年 11 月 PBAC 建議本品收載於下列給付範圍：(1) 使用中致吐性化療藥且曾發生過至少一次噁心嘔吐的病人。(2) 使用 carboplatin 或 oxaliplatin 治療策略的病患

## 2. NICE

NICE 於 2016 年 3 月發布了一篇證據建議 (evidence summary)[9]，結論提出關於本品用於預防化學治療引發之急性和延遲性的噁心嘔吐，並不適用發表 NICE 的科技評價報告 (Technology appraisal)。報告中與經濟有關的結果顯示，每人每一次化學治療療程中，本品需花費£69 英鎊，而 5-HT<sub>3</sub> 受體拮抗劑及 NK-1 受體拮抗劑需花費約£48 至£103 英鎊。

其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2015 年 12 月發表之報告建議本品可用於預防高致吐性 cisplatin 引發之急性和延遲性的噁心嘔吐[27]。廠商同意折扣本品於用藥可近性方案 (patient access scheme)。SMC 並建議使用本品後，可減少 dexamethasone 的劑量約 50%。

建議者建立了最低成本分析 (cost-minimization analysis, CMA) 於預防高致吐性 cisplatin 化學治療引發之急性和延遲性的噁心嘔吐，將本品與 aprepitant 及 ondansetron 進行比較，時間為一次性的化學治療。療效的參數來自 NETU-07-07 臨床試驗，其中雖然沒有統計上的顯著差異，但在數值上本品比參考品有較好的療效，因此建議者使用了 CMA。結果顯示本品每人每一個化學治療療程，需花費£69 英鎊，而 aprepitant 和 ondansetron 需花費£51 英鎊。因此本品在治療選擇上非第一順位。

## 3. 電子資料庫相關文獻

## (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 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：

|                     |   |
|---------------------|---|
| <b>Population</b>   | 未設限   |
| <b>Intervention</b> | Netupitant、palonosetron   |
| <b>Comparator</b>   | 未設限   |
| <b>Outcome</b>      | 未設限   |
| <b>Study design</b> | Cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2018 年 5 月 11 日，以 netupitant，palonosetron，cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

一篇義大利所做的馬可夫模型探討本品與標準治療 (aprepitant+ palosetron，fosaprepitant+ palonosetron，aprepitant+ ondansetron，fasaprepitant+ ondansetron) 相比的成本效用[28]。此模型以義大利 NHS 觀點針對使用化學治療 (高致吐性、中致吐性) 引發之急性和延遲性的噁心嘔吐的病人。費用方面包括止吐藥費用、副作用費用、及每一次化學治療引起噁心嘔吐的管理費用。療效及效用參數參考已發表的文獻，模型的時間為五年。結果發現本品比其他標準治療花費更少，效果更好。五年後可減少€6,370 萬歐元，包含高致吐性化療藥的€4,270 萬歐元及中致吐性化療藥的€2,090 萬歐元。

一篇英國所做的馬可夫模型探討本品與標準治療 (aprepitant+ palosetron，palonosetron 單一治療) 相比的成本效用[29] 此模型以英國 NHS 觀點針對使用化學治療 (高致吐性、中致吐性) 引發之急性和延遲性的噁心嘔吐的病人。相對療效從系統性文獻及統合分析中得出化療藥物使用後急性期 (第一天)、及整體時間(第一天至第五天)的療效。費用方面包括止吐藥費用、及每一次化學治療引起噁心嘔吐的管理費用。結果發現在高致吐性化療藥中，本品比 aprepitant+ palosetron 花費更少 (£80 vs. £124)，效用更好 (Quality-adjusted life days, 4.263 vs.

4.053)。而在中致吐性化療藥中，本品也具有成本效益。

### (三) 疾病負擔

因癌症化療藥物所引起的急性或延遲性噁心嘔吐影響病人的生活功能，化療藥物的順從性及疾病的整體花費。一篇亞洲六國的研究（台灣 125 人，澳洲 74 人，中國 153 人，印度 88 人，新加坡 57 人，南韓 151 人），透過病人自主紀錄使用化療藥物後六天的噁心嘔吐事件。以下敘述台灣病人的基本資料，56 位病人使用高致吐性化療藥，59 位則使用中致吐性化療藥。在高致吐性化療藥物方面，急性期 49 位病人 (87.5%) 具有完全反應（無嘔吐或是使用急救止吐藥），延遲期 43 位病人 (76.8%) 具有完全反應。在中致吐性化療藥物方面，急性期 61 位病人 (88.4%) 具有完全反應，延遲期 60 位病人 (87%) 具有完全反應[30]。

一篇觀察性研究中利用美國 Premier 資料庫共有 11,495 個病人於 2007-2009 年接受化療，平均年齡為 63.3 歲，種族方面 72.7% 白人，2.1% 亞洲人。其中 8,806 (76.6%) 個病人在每一次的治療使用止吐藥物，但仍產生了 42,899 次因化療藥物所引起的噁心嘔吐。服用止吐藥的病人群中，30% 病人首次化療使用高致吐性癌症化療藥物，38.8% 病人使用中致吐性癌症化療藥物，及 31.2% 病人使用低致吐性及中致吐性癌症化療藥物。平均每一次化學治療，有 20% 機會產生噁心嘔吐，每人每次平均花費為 \$1,855 美元。其中使用止吐藥的在每次噁心嘔吐的住院花費比非使用止吐藥來的少 (\$2375.2 美元 vs. \$2725.8 美元， $p=0.0003$ )；在門診費用上使用止吐藥與非使用止吐藥也有顯著的差異 (\$1342.8 美元 vs. \$1614.8 美元， $p=0.0001$ )[31]。

### (四) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後，預期將取代 Emend<sup>®</sup> IV 或 Emend<sup>®</sup> Capsule 併用 Aloxi<sup>®</sup>。預估未來五年 (2019 年至 2023 年) 本品使用量約為第一年的 49,282 顆至第五年的 97,674 顆，再依據建議者提出的建議價格計算，本品納入健保後的年度藥費約為第一年的 9,383 萬元至第五年的 1.86 億元間。本品取代 Emend<sup>®</sup> IV 或 Emend<sup>®</sup> Capsule 併用 Aloxi<sup>®</sup> 藥費後，推估本品財務影響藥費約為第一年節省 \$4,700 萬元至第五年節省 \$9,310 萬元之間。

建議者採用的主要假設與理由：

1. 本品臨床定位：建議者認為本品將取代目前給付於預防高致吐化學治療法之 Emend<sup>®</sup> IV 或 Emend<sup>®</sup> Capsule 併用 Aloxi<sup>®</sup>。
2. 符合治療條件的療程數推估：依據藥品資料庫管理公司資料，於 2013 年至 2017 年之 Emend<sup>®</sup> IV 及 Emend<sup>®</sup> Capsule 年度藥品使用量，估計健保給付止吐藥品用於預防高致吐癌症化學治療之總療程數。以 2015 年至 2017 年『高



致吐化學治療』所使用之預防高止吐化療藥物 EMEND<sup>®</sup> (包括口服與注射劑) 的平均三年成長率約為 8.23%，因此估計未來五年高致吐性癌症藥品之總療程數約有 109,515 次至 150,276 次。

3. 使用本品的數量：依據建議者推估本品的市占率為第一年的 45% 至第五年的 65% 間，推估本品使用次數約為第一年 49,282 次至第五年 97,674 次之間。
4. 本品年度藥費：建議者依仿單建議劑量為本品於第一天化學治療周期進行前約 1 小時給予一粒，再根據建議給付價格計算本品年度藥費約為第一年的 9,383 萬元至第五年的 1.86 億元間。
5. 取代品年度藥費：建議者假設本品上市後，會取代 Emend<sup>®</sup> IV 或 Emend<sup>®</sup> Capsule 併用 Aloxi<sup>®</sup>，再根據被取代之療程及其健保價格計算，因此被取代品年度藥費約為第一年 1.4 億元至第五年 2.8 億元之間。
6. 財務影響：假設本品納入健保給付後，財務影響約為第一年節省 \$4,700 萬元至第五年節省 \$9,310 萬元之間。

本報告對建議者財務影響分析所做的評論：

1. 建議者所提供的預算影響分析架構大致清楚。
2. 臨床使用地位：此部份同意建議者所述。
3. 符合治療條件的病人數推估部分具不確定性：依據 2013 年至 2016 年健保資料庫，Emend<sup>®</sup> IV 及 Emend<sup>®</sup> Capsule 年度藥品使用人次為 50,650 次至 67,414 次，以算術平均率推估 2019 年至 2023 年的次數，並同意建議者的假設，將 Emend 的使用人次假設為高致吐性藥物的使用人次，因此推估 2019 年至 2023 年使用高致吐性化療藥的治療人次為第一年的 81,861 次至第五年的 106,050 次。
4. 使用本品的人數：依據建議者推估本品的市占率為第一年的 45% 至第五年的 65% 間，推估本品使用次數約為第一年 36,837 次至第五年 68,932 次之間。
5. 年度藥費：建議者依仿單建議劑量為本品於第一天化學治療周期進行前約 1 小時給予一粒，再根據建議給付價格計算本品年度藥費約為第一年的 7 千萬元至第五年的 1.31 億元間。
6. 取代品年度藥費：同意建議者假設本品上市後，會取代 Emend<sup>®</sup> IV 或 Emend<sup>®</sup> Capsule 併用 Aloxi<sup>®</sup>，再根據被取代之療程及其健保價格計算；然而其中取代 Emend<sup>®</sup> 膠囊及 Emend<sup>®</sup> 注射劑的比例，依照 2014 年至 2016 年的健保資料庫發現 Emend<sup>®</sup> 膠囊的比例從 98% 下降至 84%，而 Emend<sup>®</sup> 注射劑的比例從 2% 增加至 16%。因此以線性成長率推估 2019 年至 2023 年的取代比率。且根據一篇美國 2006 年至 2016 年的回溯性資料庫研究使用於高致吐性化療藥的止吐藥[32]，發現 Emend<sup>®</sup> 注射劑於 2008 年拿到許可證後，使用量逐步上升，而 Emend<sup>®</sup> 膠囊的使用量則逐步下降，且在 2011 年使用量已低於 Emend<sup>®</sup> 注射劑。此外經健保用藥品項查詢得知自 2018 年 5 月 1 日起，Emend<sup>®</sup> IV、Emend<sup>®</sup> Capsule、及 Aloxi<sup>®</sup> 均有新的調降藥價。因此重新估算後，被取代品

年度藥費約為第一年 1 億元至第五年 1.9 億元之間。然而，澳洲 PBAC 指出臨床使用上，使用本品後，某些病人也有可能只取代 Aloxi<sup>®</sup>，如此則造成取代費用的不同。

7. 財務影響：假設本品納入健保給付後，財務影響約為第一年節省\$3,200 萬元至第五年節省\$5,900 萬元之間。

綜述以上，本報告認為建議者的財務影響架構分析清楚且附上參數說明，惟部分假設和數據具有不確定性，經修改後重新估算，本品未來五年的使用人次約為第一年 36,837 次至第五年 68,932 次之間，及本品年度藥費約為第一年的 7 千萬元至第五年的 1.31 億元之間，假設本品將取代 Emend<sup>®</sup> IV 或 Emend<sup>®</sup> Capsule 併用 Aloxi<sup>®</sup>，本品未來五年之財務影響約為的一年節省\$3,200 萬元至第五年節省\$5,900 萬元之間。然而，澳洲 PBAC 指出臨床使用上，使用本品後，某些病人也有可能只取代 Aloxi<sup>®</sup>，如此則會造成取代費用及財務影響的不同，因此本報告的財務影響推估仍具有不確定性。

## 參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Antiemesis (Version 2. 2018). National Comprehensive Cancer Network.  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).  
Published 2018. Accessed May 2nd, 2018.
2. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.  
<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed April 30, 2018.
3. 藥品給付規定通則. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2018. Accessed April 30, 2018.
4. Common Drug Review - netupitant / palonosetron. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
<https://www.cadth.ca/netupitant-palonosetron>. Published 2018. Accessed April 30, 2018.
5. Public Summary Document (March 2015 PBAC Meeting) - netupitant / palonosetron The Pharmaceutical Benefits Scheme.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/netupitant-palonosetron-psd-march-2015.pdf>. Published 2015. Accessed April 30, 2018.
6. Public Summary Document (July 2015 PBAC Meeting) - netupitant / palonosetron. The Pharmaceutical Benefits Scheme.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/Files/netupitant-and-palonosetron-psd-july-2015.pdf>. Published 2015. Accessed April 30, 2018.
7. Public Summary Document (November 2015 PBAC Meeting) - netupitant / palonosetron. The Pharmaceutical Benefits Scheme.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/Files/netupitant-and-palanosetron-psd-november-2015.pdf>. Published 2015. Accessed April 30, 2018.
8. Public Summary Document (November 2016 PBAC Meeting) - netupitant / palonosetron. The Pharmaceutical Benefits Scheme.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/Files/netupitant-plus-palonosetron-psd-november-2016.pdf>. Published 2016. Accessed April 30, 2018.
9. ESNM 69 - Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in

- adults : netupitant / palonosetron. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=netupitant>. Published 2016. Accessed April 30, 2018.
10. Assessment report - Akynzeo. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003728/WC500188434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003728/WC500188434.pdf). Published 2015. Accessed April 30, 2018.
  11. Medical Review - Akynzeo. U.S. Food & Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/205718Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205718Orig1s000MedR.pdf). Published 2014. Accessed April 30, 2018.
  12. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology* 2014; 25(7): 1328-1333.
  13. Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Supportive care in cancer* 2017; 25(4): 1127-1135.
  14. Zhang L, Lu S, Feng J, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Annals of Oncology* 2018; 29(2): 452-458.
  15. Jordan K, Gralla R, Rizzi G, Kashef K. Efficacy benefit of an NK receptor antagonist (NK RA) in patients receiving carboplatin: supportive evidence with NEPA (a fixed combination of the NK RA, netupitant, and palonosetron) and aprepitant regimens *Supportive care in cancer* 2016; 24(11): 4617-4625.
  16. Rugo HS, Rossi G, Rizzi G, Aapro M3. Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials. *Breast* 2017; 33: 76-82.
  17. Aapro M, Hesketh PJ, Jordan K, et al. Safety of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA): pooled data from the phase II/III clinical program. *Oncologist* 2016; 21(4): 494-502.
  18. Hesketh PJ, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea

- and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic *Supportive care in cancer* 2017; 26(4): 1151-1159.
19. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1340-1346.
  20. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25(7): 1333-1339.
  21. Shi Q, Li W, Li H, et al. Prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced delayed nausea and vomiting using triple antiemetic regimens: a mixed treatment comparison. *Oncotarget* 2016; 7(17): 24402-24414.
  22. Aapro M, Jordan K, Gralla RJ, et al. Safety and efficacy of NEPA, an oral fixed combination of netupitant and palonosetron, in older patients. *J Geriatr Oncol* 2017; 8(1): 56-63.
  23. Meinolf Karthaus, Csöszi Tibor, Vito Lorusso, et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer* 2015; 23(10): 2917-2923.
  24. Paul J. Hesketh, Mark G. Kris, Ethan Basch, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(28): 3240-3261.
  25. F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl 5): v119-133.
  26. Helene Cawston, Francois Bourhis, Jennifer Eriksson, et al. NEPA, a new fixed combination of netupitant and palonosetron, is a cost-effective intervention for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the UK. *Drugs in Context* 2017; 6.

## 附錄

### 附錄一、全民健康保險藥品給付規定

#### 第七節 腸胃藥物

##### 7.2.止吐劑 Antiemetic drugs

7.2.1.Serotonin antagonists (如 ondansetron、granisetron、tropisetron、ramosetron、palonosetron 等) (93/2/1、93/9/1、98/9/1、99/5/1、101/4/1、102/9/1)

- 1.血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時。
- 2.惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病(如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、貝西氏症、皮肌炎/多發性肌炎、硬皮症、血管炎等)患者接受化學治療時，依下述情形使用：(98/9/1、99/5/1)
  - (1)前述患者處方高致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32 mg、granisetron 1~3 mg、tropisetron 5 mg、ramosetron 0.3 mg 一日劑量。必要時其使用以不得超過五日為原則。若發生嚴重延遲性嘔吐，得直接使用，每療程使用不得超過五日為原則。
  - (2)前述患者處方中致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32 mg、granisetron 1~3 mg、tropisetron 5 mg、ramosetron 0.3 mg 一日劑量。若發生嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之病例，每療程使用以不得超過五日為原則。病歷需有使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之記錄。
  - (3)血液腫瘤病患接受化學治療，需使用中、高致吐性抗癌藥品時，得依患者接受抗癌藥品實際使用天數使用本類製劑。(93/9/1)
  - (4)Palonosetron 限於中、高致吐化學治療之前使用。(99/5/1)
- 3.接受腹部放射照射之癌症病人，得依下列規範使用 ondansetron、granisetron 等藥品：(93/9/1)
  - (1)Total body or half body irradiation
  - (2)Pelvis or upper abdominal region of single irradiation dose> 6 Gy
  - (3)腹部放射治療中產生嘔吐，經使用 dexamethasone、metoclopramide 或 prochlorperazine 等傳統止吐劑無效，仍發生嚴重嘔吐之患者。
- 4.穿皮貼片劑限用於無法口服之病患。(102/9/1)

7.2.2. Neurokinin-1 receptor antagonist (如 aprepitant、fosaprepitant) (94/10/1、101/02/1、101/4/1、101/12/1、102/8/1)

1. 與其他止吐藥劑併用，以防止由高致吐性癌症化療藥物在初次或重覆使用時所引起的急性或延遲性噁心與嘔吐。(101/2/1)
2. 口服製劑限用三天，每日限用一顆。注射製劑限於化療第一天使用。(101/4/1、101/12/1)
3. 本品除第一天外，不得併用5-HT<sub>3</sub>之藥物。(101/4/1)
4. 若於化療第四天(含)後仍有 Grade 2 以上之嘔吐，則於第四天及第五天可依照7.2.1.規範給予 serotonin antagonist。(102/8/1)

備註：

靜脈注射癌症化療藥品之致吐性風險與劑量標準，依 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 最新版治療指引內容。(101/02/1、101/4/1、107/5/1)

附錄表一、療效評估文獻搜尋記錄

| 資料庫                           | 查詢日期     | 關鍵字   | 篇數  |
|-------------------------------|----------|---|-----|
| Cochrane Library<br>1800-2018 | 20180504 | #1 “netupitant”   | 46  |
| PubMed<br>1950-2018           | 20180504 | "netupitant"[Supplementary Concept] OR<br>"netupitant"[All Fields]  | 89  |
|                               |          | ("netupitant"[Supplementary Concept] OR<br>"netupitant"[All Fields]) AND ("loattrfull<br>text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms]<br>AND English[lang]) | 48  |
| Embase<br>1950-2018           | 20180504 | #1 'netupitant'/exp OR netupitant   | 260 |
|                               |          | #2 ('netupitant'/exp OR netupitant) AND<br>[humans]/lim AND [english]/lim   | 226 |
|                               |          | #3 #2 AND ('article'/it OR 'review'/it)   | 105 |



附錄表二、電子資料庫文獻搜尋結果彙整表<sup>1</sup>(依照各類文獻之發表年代順序排列)

| 作者/年代/<br>利益衝突關係                              | 研究方法                                  | 研究結果  | 結論             |
|---|---------------------------------------|---|----------------|
| 臨床試驗類文獻                                       |                                       |   |                |
| (1)<br>Hesketh 等人[19]<br>March 2014<br>廠商支持完成 | [樞紐試驗- NETU 07-07]<br>略               | 略   | 略              |
| (2)<br>Aapro 等人[12]<br>March 2014<br>廠商支持完成   | [樞紐試驗- NETU 08-18]<br>略               | 略   | 略              |
| (3)<br>Gralla 等人[20]<br>March 2014<br>廠商支持完成  | [樞紐試驗- NETU 10-29]<br>略               | 略   | 略              |
| (4)<br>Karthaus 等人[23]<br>Feb. 2015<br>廠商支持完成 | [樞紐試驗- PALO 10-01]<br>略               | 略   | 略              |
| (5)   | [樞紐試驗 NETU 07-07 與 10-29 之事後分析- 肺癌病人] | NETU 07-07 與 METU 10-29 試驗共有 624 位受試者，其中，有 231 位(37%； | 分析結果顯示 [NEPA 療 |

<sup>1</sup> 表中之樞紐試驗數據如表二及相關內文所示。

| 作者/年代/<br>利益衝突關係                                       | 研究方法   | 研究結果  | 結論   |
|--|--|---|--|
| Hesketh 等人[18]<br><br>Oct. 2017<br><br>廠商支持完成          | 評估 NETU 07-07 試驗中第一個療程與 NETU 10-29 試驗之 1-4 個療程化療後，受試者在急性期(化療後 0-24 小時)、延遲期(25-120 小時)與所有階段(0-120 小時)的完全反應比例(complete response)。藥物安全性評估主要分析因試驗藥物出現的不良事件(TEAE)發生率，以及沒有顯著噁心的比例。   | 109 位與 122 位)為肺癌患者，平均年齡約 55 歲，近六成為女性，身體狀況良好(>90%KPS 評估分數大於 80 分;> 95%ECOG 評估分數屬 0-1)。NETU 07-07 試驗所有受試者中，僅一人接受 carboplatin 化療非接受 cisplatin 化療；NETU 10-29 試驗中，七成受試者接受 carboplatin 化療、三成接受 cisplatin 化療。總結來說，整體分析結果與樞紐試驗結果方向一致，數據如下：<br><br>1. [NEPA 療法]組受試者在急性期、延緩期以及所有階段的完全反應比例都較 [PALO 療法]組的表現為佳，惟以延遲期(92.7% vs 85.7%)與所有階段(90.8% vs. 85.7%)的差異較多，急性期差異極小(95.4% vs. 95.2%)。<br><br>2. 接受[NEPA 療法]受試者中，接受 cisplatin 化療者的完全反應比例表現較接受 carboplatin 者為佳(>88% vs. >75%)。<br><br>3. 在第一個療程的觀察中，將近八成受試者沒有出現顯著嘔吐狀況。且維持至後續療程中。 | 法]展現對於接受含 platinum 化療的肺癌病人，預防其所有化療療程中之急性期、延遲期以及所有階段噁心/嘔吐的療效。 |
| (6)<br><br>Rugo 等人[16]<br><br>March 2017<br><br>廠商支持完成 | [樞紐試驗 NETU 08-18 與 10-29 之事後分析 - 乳癌病人]<br><br>試驗 NETU 08-18 受試者分為兩組，即[NEPA 療法]與[PALO 療法]；試驗 10-29 受試者則分為[NEPA 療法]與[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]兩組。<br><br>本研究試圖分析乳癌病人在這兩項試驗中的表現。 | NETU 08-18 試驗中有 97%為乳癌受試者，NETU10-29 試驗中有 12%為乳癌病人。兩項試驗共有 1868 位受試者，1460 位(78%)為乳癌受試者，共接受 6060 次化療療程(平均數約為 4.5 次，範圍約為 1-8 次)；亞裔族群共有 207 人(11%)，所有受試者身體健康狀況良好(99%之 ECOG 屬 0 與 1)。這兩項試驗中，接受 AC 化療者皆在 NETU 08-18 試驗中，且皆屬中致吐藥品。<br><br>總結來說，整體分析結果與樞紐試驗結果方向一致，數據如下：<br><br>1. 針對接受 AC 化療受試者：<br><br>(1) 完全反應比例   | 分析結果顯示，[NEPA 療法]展現其預防接受多療程 AC 或非 AC 化療療法乳癌病人之噁心/嘔吐的療效。       |

| 作者/年代/<br>利益衝突關係   | 研究方法  | 研究結果   | 結論                                      |
|--|---|--|---|
|  |   | <p>[NEPA 療法]組的完全反應比例較[PALO 療法]組為高。</p> <p>療程 1：73.9% vs. 65.9%；療程 2：80.0% vs. 66.0%；<br/>           療程 3：83.6% vs. 69.9%；療程 4：83.6% vs. 74.4%；</p> <p>(2) 沒有出現顯著嘔吐的比例(no significant nausea rate)</p> <p>整體而言兩組表現相近，惟以[NEPA 療法]組的表現較[PALO 療法]組略佳。</p> <p>(74.2%~79.9% vs. 68.5%~74.9%)</p> <p>(3) 對受試者日常生活沒有影響的比例</p> <p>在第一個化療療程中，受試者未因化療出現噁心/嘔吐而影響日常生活的比例，以[NEPA 療法]組的表現具統計顯著較佳。</p> <p>2. 針對非接受 AC 化療受試者(48 人；11.6%)：</p> <p>在第 1-4 個化療療程中，完全反應比例與沒有出現顯著嘔吐的比例兩項指標，皆以[NEPA 療法]組表現較佳。</p> |   |
| <p>(7)</p> <p>Jordan 等人[15]</p> <p>June 2016</p> <p>廠商支持完成</p> | <p>[樞紐試驗 NETU 10-29 之事後分析-接受 carboplatin 治療病人]</p> <p>本研究試圖分析[NEPA 療法]以及[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]</p> <p>對於預防接受 carboplatin 之中致吐性化療的療效。</p> | <p>NETU 10-29 試驗 413 位受試者中，有 196 位(47%)受試者在第一個療程接受 carboplatin 化療(NEPA 組 145 人，APR 組 5 人)。</p> <p>在第 1-4 個化療療程中，每個療程化療後的所有階段(0-120 小時)之完全反應比例兩組表現相近(NEPA 80%, 91%, 92%, 93%；APR 82%, 88%, 88%, 90%)。</p> <p>受試者沒有出現顯著嘔吐的比例亦相近(NEPA 84-96% vs. APR 82-90%)。</p>   | <p>分析結果顯示，NEPA 療法與 APR 療法的止吐成效表現相近。</p> |
| <p>(8)</p>   | <p>[樞紐試驗 NETU 08-18 之 multiple cycles extension 分析]</p>   | <p>NETU 08-18 試驗共有 1455 位受試者，其中，1286 位(88%)接受多個療程的</p>   | <p>研究結果顯示，[NEPA 療</p>                   |

| 作者/年代/<br>利益衝突關係                           | 研究方法  | 研究結果  | 結論   |
|--|---|---|--|
| Aapro 等人[13]<br>Sep. 2016<br>廠商支持完成        | 本研究試圖呈現 NETU 08-18 試驗中，接受多個化療療程的延伸期結果。主要觀察在第 2-4 個療程時，受試者在化療後的所有階段(0-120 小時)，[NEPA 療法]組與[PALO 療法]組之完全反應比例表現差異。  | 化學治療。76%受試者完成 $\geq 4$ 個療程，所有受試者完成之總療程數為 5969 個療程。<br>1. 在第 1-4 個化療療程中，每個療程皆以[NEPA 療法]組的表現具統計顯著較佳( $P \leq 0.0001$ )：<br>療程 1：74.3% vs. 66.6% ；療程 2：80.3% vs. 66.7% ；<br>療程 3：83.8% vs. 70.3% ；療程 4：83.8% vs. 74.6% ；<br>2. 在四個療程中受試者完全反應之累積比例亦以 NEPA 組表現具統計顯著較佳( $P < 0.0001$ )。   | 法]在預防病人接受多個療程化療之噁心/嘔吐表現，較[PALO 療法]為佳。      |
| (9)<br>Aapro 等人[22]<br>Sep. 2016<br>廠商支持完成 | [樞紐試驗 NETU 07-07, 08-18 & 10-29 之回溯性分析]<br>本研究試圖分析三項樞紐試驗中，[NEPA 療法]、[PALO 療法]、[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]對於年齡 $\geq 65$ 歲與 $\geq 70$ 歲病人之療效表現差異。惟三組受試者接受之化療方案不盡相同，NETU 07-07 為高致吐化療藥，NETU 08-18 為 AC 化療藥，NETU 10-29 為非 AC 之中高致吐性藥物。 | 三項試驗之意圖治療族群(ITT)共有 2652 位受試者。在 1169 位接受 NEPA 療法者中，214 位年齡 $\geq 65$ 歲(平均年齡 69 歲)、80 位受試者年齡 $\geq 70$ 歲(72.9 歲)，且以女性占多數( $\geq 65$ 歲組：74.3% vs. 25.7%； $\geq 70$ 歲組：75% vs. 25%)；惟這些年長者之身體狀況較整體族群為差，且具有共病之比例亦較高。<br>1. 完全反應比例<br>年長者族群的表現較整體族群為佳。在急性期， $>90\%$ 年齡 $\geq 65$ 歲受試者達到完全反應標準，且療效持續多個療程後。<br>2. 沒有出現顯著嘔吐的比例<br>大致而言，年長者族群的表現在急性期時較整體族群為佳。在延遲期與所有階段(0-120 小時)，則兩個年齡組與整體族群的表現各有優劣。<br>3. 不良事件出現比例<br>兩個年齡組的表現與整體族群表現相近( $\geq 65$ 歲組：72.9%； $\geq 70$ 歲組： | NEPA 療法能夠有效預防年長接受中高致吐性化療者之噁心/嘔吐症狀，且有良好耐受性。 |

| 作者/年代/<br>利益衝突關係                             | 研究方法   | 研究結果   | 結論   |
|--|--|--|--|
|  |  | 67.5%；整體族群：70.0%)。沒有心臟相關安全性議題需要特別注意。   |  |
| (10)<br>Zhang 等人[14]<br>Oct. 2017<br>廠商支持完成  | [NEPA 與 aprepitant/granistron 合併療法之直接比較研究]<br>本研究為配合 NEPA 在中國上市審查需要而進行，試圖直接比較 [NEPA 療法] 以及 [GRAN 合併 APR(aprepitant)療法] 的療效表現差異。試驗納入受試者的標準與樞紐試驗 NETU 07-07-08-18 與 10-29 相近。主要療效指標為在化療後所有階段(0-120 小時)，兩組受試者的完全反應比例表現差異。所有受試者以 1:1 比例分配至以下兩組：<br><u>[NEPA 療法]組</u><br>第 1 天：NEPA + DEX12mg<br>第 2-4 天：DEX 8mg<br><u>[GRAN 合併 APR 療法]組</u><br>第 1 天：IV granisetron 3mg+aprepitant 125mg+DEX 12mg<br>第 2-4 天：aprepitant 80mg(day 2-3)+DEX 8mg(day 2-4) | 共納入 829 位受試者，其中，81% 為中國人，12% 為泰國人。受試者中七成為男性，平均年齡為 54.6 歲(標準差 9.93 歲)，身體健康狀況良好(98% ECOG 0-1)，58% 為肺癌患者。試驗結果如下：<br>1. 在完全反應比例此一指標，[NEPA 療法]組的表現不劣於[GRAN 合併 APR 療法]組(73.8% vs. 72.4%；95%CI -4.5%~7.5% [non-inferiority margin set at -10%])。<br>2. 受試者沒有出現顯著嘔吐的比例兩組表現相近(75.7% vs. 70.4%；95%CI -0.6%~11.4%，未達統計顯著差異)，惟 NEPA 組受試者有較高的比例沒有接受救援止吐藥物(96.6% vs. 93.5%；95%CI 0.2%~6.1%；P<0.05)。<br>3. 受試者對於 NEPA 的耐受性佳，且藥物安全性表現與對照組表現相近。 | 試驗結果顯示，在預防接受高致吐性化療病人噁心/嘔吐的表現，僅使用一天之 NEPA 療法表現不劣於使用三天之 GRAN/APR 療法。 |
| 統合分析類文獻                                      |  |  |  |
| (11)<br>Aspro 等人[17]<br>March 2016<br>廠商支持完成 | [四項樞紐試驗之統合分析]<br>統合分析所有與[NEPA 療法]相關之第二、三期臨床試驗中，藥物安全性方面的數據。主要擷取每個試驗中藥物安全性分析群體(safety population)之不良事件和 ECG 數據。評估指標包含 TEAEs 以及與治療相關的不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs)，主要分析不良事件的頻率和心電圖表現與基礎值的差異。  | 本研究共納入四項隨機分派、雙盲之臨床試驗，即 NETU 07-07, 08-18, 10-29 與 10-01，涵蓋 3280 位受試者，其中，11% 為亞裔族群，近七成為女性，超過八成受試者年齡小於 65 歲。所有受試者接受的療法可分為三類：[NEPA 療法]、[PALO 療法]及[APR(aprepitant)合併 PALO 療法]。整體而言，基於各試驗間之受試者基礎值、接受化療方案、治療時間長短等諸多因素皆具有差異性，解讀以下分析結果時應謹慎。  | NEPA 療法可以良好被受試者耐受，且相關不良事件皆在預期之中。                                   |

| 作者/年代/<br>利益衝突關係   | 研究方法   | 研究結果   | 結論 |
|--|--|--|----|
|  |  | <p>總結來說，各治療組出現 TEAEs 與 TRAEs 的比例相近。大部分 TEAEs 屬輕度，且與預期情況相近；而有大於 2% 受試者出現頭痛及便秘等 TRAEs。此外，在心臟相關 TEAEs 部分，最常出現者為心電圖之 QT 間期延長(1.6%)，其次為心動過速(1.1%)與呼吸困難(0.9%)；嚴重之心臟方面 TEAEs 很罕見。</p> |    |
| <p>(12)<br/>Shi 等人<br/>March 2016<br/>作者與廠商沒有<br/>利益衝突關係</p> | <p>[網絡統合分析]<br/>本研究主要目的係藉主網路統合分析之方法學，找出預防因(含)cisplatin 化療導致噁心/嘔吐之有效三方療法。評估的指標有完全反應比例、沒有噁心/嘔吐的比例。作者在 PubMed、Cochrane Library 與 EMBASE 等電子資料庫進行文獻搜尋。</p> | <p>在內文中，作者並未陳述如何搜尋研究之流程，僅說明最終納入 10 篇研究進行分析。基於研究品質議題，此處將略過分析結果。</p>   | 略  |

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄表三、經濟評估文獻搜尋紀錄

| 資料庫              | 查詢日期      | 關鍵字   | 篇數 |
|------------------|-----------|---|----|
| PubMed           | 2018/5/11 | ("netupitant"[Supplementary Concept] OR "netupitant"[All Fields]) AND ("palonosetron"[Supplementary Concept] OR "palonosetron"[All Fields]) AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) | 9  |
| Cochrane Library | 2018/5/11 | netupitant AND palonosetron AND cost  | 0  |