

# 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：Trokendi XR extended-release capsules 25mg、50mg、100mg、200mg

學名：topiramate

事由：

財團法人醫藥品查驗中心於今年 10 月底接獲衛生福利部中央健康保險署委託，針對友華生技醫藥股份有限公司申請「妥偏停持續性釋放膠囊 25 毫克、50 毫克、100 毫克及 200 毫克（Trokendi XR<sup>®</sup> extended-release capsules 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg [有效成分：topiramate]）」健保給付進行醫療科技評估。基於本案藥品與現有健保已給付品項 topiramate 之直接釋放（immediate-release, IR）為同成分不同劑型，因此，本報告將以補充資料格式，彙整 topiramate 持續性釋放膠囊劑型之實證資料及財務影響分析，做為未來給付決策之參考。

完成時間：民國 106 年 12 月 14 日

### 評估結論

#### 一、實證資料

1. 本案藥品為我國已上市並取得健保給付成分 topiramate 之新劑型新藥，依相關實證資料之搜尋結果，對本案藥品之療效及安全性的認可主要基於其與 topiramate 直接釋放劑型藥品之生體相等性；故本報告考量與本案申請藥品具有相近治療地位且 ATC 前五碼相同並具有直接比較之研究，認為 topiramate 之直接釋放劑型藥品（含原開發廠及其學名藥）可為本案藥品之主要療效參考品，惟須注意，至 2017 年 11 月 29 日止，本案藥品（Trokendi XR<sup>®</sup>）在臺灣現有的主管機關許可適應症未包含核准用於預防偏頭痛，且許可用於治療癲癇之適用族群為成人及六歲以上兒童。
2. 在主要醫療科技評估組織之給付建議部分，於 CADTH、PBAC、NICE 及 SMC 網頁皆未查獲 topiramate 持續性釋放劑型藥品之評估報告，僅於 PBAC 及 SMC 網頁查獲同成分直接釋放劑型之原開發廠藥品「Topamax<sup>®</sup>」評估報告。
3. 依據電子資料庫相關文獻搜尋結果，查無任何以本案藥品執行之隨機對照試驗或間接比較分析研究，僅查有其他廠牌 topiramate 持續性釋放膠囊（Qudexy XR<sup>®</sup>；USL255）的隨機分派、安慰劑對照試驗資料，此試驗結果雖論及 topiramate 持續性釋放劑型每日服用 1 次的給藥頻率及平穩的血中濃度可能帶來高度服藥配合度及低比例的神經認知/神經精神相關不良事件發生，惟仍指出這些效益須與 topiramate 直接釋放劑型藥品進行比較性研究方能驗證。

#### 二、財務影響

1. 依健保署 2012 年至 2016 年之藥品使用量分析資料，topiramate 的總使用量呈現穩定的成長。本報告在使用量的成長下，推估此成分未來第一年的總使用

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

量約為90萬顆至第五年的總使用量約為563萬顆。

2. 本品納入給付後，服藥頻次改變可能會造成各不同劑量顆粒的使用量比例改變，如直接釋放劑型100m一日兩次改為緩釋劑型200mg一日一次。此改變會造成以藥品加權平均單位成本估計上的變動，但依目前可取得的數據推估未來各不同劑量藥品的使用量比例變動具難度及不確定性。
3. 在假設Trokendi XR不同劑量使用量比例在某程度下改變的情境下，推估Trokendi XR的總藥費第一年約為2,600萬元至第五年約為1.65億元，扣除被取代藥品藥費第一年約為2,100萬元至第五年的1.31億元，財務影響第一年約增加500萬元至第五年約增加3,400萬元，其結果仍會受建議品項的市佔率及各劑量的使用量比例不同而具有不確定性。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）於 2017 年 10 月 31 日接獲衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）委託，針對友華生技醫藥股份有限公司（以下簡稱本案建議者）已取得衛生福利部核發新藥核准函之藥品「妥偏持續性釋放膠囊 25 毫克、50 毫克、100 毫克及 200 毫克（Trokendi XR<sup>®</sup> extended-release capsules 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg [有效成分：topiramate]）」進行醫藥科技評估。

本案藥品獲准適應症為「(1) 用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療；(2) 用於成人及六歲以上兒童局部癲癇（partial onset seizure）病患之單一藥物治療」<sup>a</sup>，為我國第一個上市的 topiramate 持續性釋放（extended-release, ER）劑型藥品，可減低服用頻率至每日 1 次；而 topiramate 之直接釋放（immediate-release, IR）劑型藥品則早在 1999 年 6 月於我國上市並於 2001 年 9 月取得健保給付，惟許可適應症之適用族群（患有癲癇之成人及兩歲以上兒童）與本案藥品稍有不同，並另核准用於預防偏頭痛，且在所有適應症的使用上皆需將每日劑量分 2 次等量服用；有關 2 種劑型設計之 topiramate 藥品於我國收載現況請見表一。

### 二、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR<sup>b</sup>、PBAC<sup>c</sup>、NICE<sup>d</sup>及 SMC<sup>e</sup>之醫療科技評估報告及建議者提供之資料，並輔以 Cochrane library/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。

#### （一） 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

##### 1. CADTH/pCODR（加拿大）

至 2017 年 11 月 9 日止，於 CADTH 之公開網頁[1]，鍵入關鍵字「topiramate」，未查獲經共同藥物審查（Common Drug Review, CDR）發表之評估報告。

<sup>a</sup> 最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee（藥品給付諮詢委員會）的縮寫。

<sup>d</sup> NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence（國家健康暨照護卓越研究院）的縮寫。

<sup>e</sup> SMC 為 Scottish Medicines Consortium（蘇格蘭藥物委員會）的縮寫。

**財團法人醫藥品查驗中心**  
**醫療科技評估報告補充資料**

表一 藥品成分 topiramate (ATC 分類碼：N03AX11) 於我國收載現況

	直接釋放劑型		持續性釋放劑型 (本案藥品)
我國許可適應症	用於成人及二歲以上兒童局部癲癇或併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於 partial onset seizure 病患之單一藥物治療、預防偏頭痛。		用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療；用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (partial onset seizure) 病患之單一藥物治療 <sup>f</sup> 。
劑型	錠劑；膜衣錠	膠囊劑	持續性釋放膠囊
單位含量	25、50、100、200 mg/tab	15、25、50 mg/cap	25、50、100、200 mg/cap
服藥頻率	每日 2 次		每日 1 次
健保現行給付條件	1. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。 2. 用於預防偏頭痛之治療 (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。 I. 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。 II. 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。 III. 偏頭痛發作頻繁，每星期 2 次 (含) 以上 (2) Topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，需於病歷詳細記載使用理由。		擬訂中

<sup>f</sup>最終適應症之核定仍須以衛生福利部核發之領證通知及藥品許可證所載為準。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. PBAC (澳洲)

至 2017 年 11 月 9 日止，於 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字「topiramate」，僅查獲此成分直接釋放劑型之原開發廠藥品「Topamax<sup>®</sup>」(tablet) 用於預防偏頭痛之評估報告 2 份[2, 3]，而未查獲此成分之持續性釋放劑型藥品之相關評估報告。

### 3. NICE (英國)

至 2017 年 11 月 9 日止，於 NICE 之公開網頁[4]，鍵入關鍵字「topiramate」，未查獲可供參考之科技評議指引 (technology appraisal guidance)。

### 4. SMC (蘇格蘭)

至 2017 年 11 月 9 日止，於 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字「topiramate」，僅查獲此成分直接釋放劑型之原開發廠藥品「Topamax<sup>®</sup>」(tablet 及 sprinkle capsule) 用於治療癲癇及預防偏頭痛之評估報告各 1 份[5, 6]，而未查獲此成分之持續性釋放劑型藥品資料。

#### (二) 其他實證資料

##### 1. 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：患有局部癲癇之成人及六歲以上兒童 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Topiramate 持續性釋放劑型藥品
<b>Comparator</b>	未設定
<b>Outcome</b>	未設定

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)
--------------	---

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 11 月 6 日，以 (topiramate、extended) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

### (2) 搜尋結果

#### 【Cochrane Library】

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字「topiramate」後，共查獲 25 篇 Cochrane reviews；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 4 篇 Cochrane reviews[7-10]符合本報告訂定的 PICOS，其中 1 篇[9]因審查中止而未發表，而剩餘 3 篇[7, 8, 10]在經過內文閱讀後，皆未察有納入 topiramate 持續性釋放劑型藥品的臨床試驗，亦未有針對 topiramate 持續性釋放劑型藥品的討論，故本報告不在此摘要說明。

#### 【PubMed】

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字「topiramate」及「extended」後，共查獲 97 筆資料；進一步限縮研究設計後，則有 27 筆隨機對照試驗資料與 5 筆系統性文獻回顧及統合分析資料；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 3 筆隨機對照試驗資料[11-13]及 1 筆系統性文獻回顧及統合分析資料[14]符合本報告訂定的 PICOS，分別說明如下：

#### A. 隨機對照試驗

- (a) PREVAIL 試驗 (第三期安慰劑對照、隨機分派試驗[NCT01142193])；探討 topiramate 持續性釋放膠囊作為輔助治療[adjunctive treatment]，用於同時接受 1 至 3 種抗癲癇藥品治療之頑固性局部癲癇[refractory partial-onset seizures]成年病人之療效、安全性及對生活品質的影響) [11]、
- (b) PREVAIL 試驗之事後分析[post hoc analysis] (依病人基期之治療抗性[treatment resistance]程度進行次族群分析) [12]、
- (c) PREVAIL OLE [open-label extension]試驗 (PREVAIL 試驗之開放式作業延伸試驗[NCT01191086]) [13]；

本報告考量上述試驗之藥品皆為其他廠牌的 topiramate 持續性釋放膠囊

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(Qudexy XR<sup>®</sup> ; USL255)<sup>§</sup>，而非本案藥品 (Trokendi XR<sup>®</sup> ; SPN-538)，又屬安慰劑對照試驗，且 PREVAIL 試驗結果雖論及 topiramate 持續性釋放膠囊每日服用 1 次的給藥頻率及平穩的血中濃度可能帶來高度服藥配合度 (在 11 週的給藥期內，USL255 及安慰劑組之順從度分別為 99 % 及 100 %) 及低比例的神經認知 (neurocognitive) /神經精神 (neuropsychiatric) 相關不良事件發生，惟仍指出這些效益須與 topiramate 直接釋放劑型藥品進行比較性研究方能驗證，故本報告謹摘要上述試驗資訊於附錄二，供作參考。

### B. 系統性文獻回顧及統合分析

此筆資料[14]旨在探討所有新上市的抗癲癇藥品用於成年病人 (不限於癲癇) 的相對耐受性，以「因不良事件導致退出試驗的病人比例」為測量指標；共納入 195 項雙盲、安慰劑對照、隨機分派試驗進行網絡統合分析 (network meta-analysis)，共有 6 個抗癲癇藥品具持續性釋放劑型的試驗資料，其中 topiramate 具 2 項持續性釋放劑型的試驗資料 (受試族群分別為第二型糖尿病肥胖病人及局部癲癇病人，後者即 PREVAIL 試驗)；結果所有抗癲癇藥品的持續性釋放劑型藥品 (除了 gabapentin) 與安慰劑或其他抗癲癇藥品相比皆未有顯著發現，可能原因為評估人數少而導致信賴區間過大 (confident interval, CI)，故本報告不在此詳細摘要說明。

#### 【Embase】

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字「topiramate」及「extended」後，共查獲 364 筆資料；進一步限縮研究設計後，則有 30 筆隨機對照試驗資料與 11 筆系統性文獻回顧及統合分析資料；經過逐筆標題與摘要閱讀後，共有 3 筆隨機對照試驗資料及 1 筆系統性文獻回顧及統合分析資料符合本報告訂定的 PICOS，皆與上述 PubMed 查詢結果相同，不再贅述。

另外，值得一提是在上述 41 筆資料的篩選過程中，發現有 2 筆為本案藥品 (Trokendi XR<sup>®</sup> ; SPN-538) 之研討會摘要資料[16, 17]；摘要如下，供作參考：

A. 發表於 2011 年美國癲癇學會 (American Epilepsy Society, AES) 年會，主題為「Patient preference for once-daily treatment with extended-release topiramate

<sup>§</sup> Qudexy XR<sup>®</sup> 為美國 Upsher-Smith Laboratories, Inc. 公司的產品 (2014 年 3 月在美國上市)，膠囊殼內含包衣微粒 (coated beads)，可在 24 小時的期間內緩慢釋放 topiramate，服藥頻率為每日 1 次，可吞服完整膠囊或打開膠囊將內容物灑佈軟質食物上；而本案藥品 Trokendi XR<sup>®</sup> 則為美國 Supernus Pharmaceuticals, Inc. 的產品 (2013 年 8 月在美國上市)，膠囊殼內含有 3 種微粒 (1 種直接釋放型微粒及 2 種持續性釋放型微粒)，吸收速率約較 topiramate 直接釋放劑型慢 20 倍，服藥頻率亦為每日 1 次，必須吞服完整膠囊[15]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(SPN-538)」。

於 1 項在穩定使用 topiramate 直接釋放劑型藥品治療的局部癲癇或原發性全身性癲癇 (primary generalized seizure) 病人進行之多中心、開放式作業、藥品轉換 (conversion) 試驗<sup>h</sup>中，病人在使用 Topamax IR<sup>®</sup> (維持原穩定使用的每日劑量 [200 至 400 mg/day, 分 2 次服用]) 14 天後轉換為 Trokendi XR<sup>®</sup> (每日劑量相同，每日服用 1 次) 繼續治療 14 天；在此試驗中，另詢問病人對於服藥頻率的偏好及是否認為服藥頻率會影響配合度。

**結果：**在 61 位完成試驗的病人中，有 57 位 (93.4 %) 病人表示偏好 Trokendi XR<sup>®</sup> 每日 1 次的服藥頻率，並有 56 位 (91.8 %) 病人相信每日 1 次的服藥頻率會增進他們對治療的配合度。

B. 發表於 2017 年美國頭痛學會 (American Headache Society) 年會，主題為「Cognitive tolerability with once-daily Trokendi XR<sup>®</sup> (extended-release topiramate) vs. immediate-release topiramate」。

於 1 項在健康自願者進行的前瞻性、單盲、隨機分派、交叉設計 (crossover) 試驗<sup>i</sup>中，其旨在比較 Trokendi XR<sup>®</sup> 200 毫克每日 1 次及 Topamax IR<sup>®</sup> 100 毫克每日 2 次在穩定狀態下的相對生體可用率，而次要指標另有在穩定狀態下 (包括每日劑量為 50、100、150 及 200 毫克時) 進行的神經心理測試 (neuropsychometric tests)，如語意流暢度 (verbal fluency) 及心智處理速度 (mental processing speed)。

**結果：**儘管兩藥品之間具生體相等性，語意流暢度在整個藥品治療期及每日劑量為 100 毫克時的測試結果是顯著偏好 Trokendi XR<sup>®</sup> 的，而心智處理速度的測試結果亦有相似的趨勢但未達統計上顯著差異；在治療後出現的認知功能不良事件方面，Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 發生比率分別為 24 % (8 人/34 人) 及 34 % (13 人/38 人)。

2. 歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 與美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 審查資料

<sup>h</sup> 有關此試驗，可另參閱本報告於下一小節「歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 與美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 審查資料」所整理之試驗 538P108 資料。

<sup>i</sup> 有關此試驗，可另參閱本報告於下一小節「歐洲醫藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 與美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 審查資料」所整理之試驗 538P103 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

至 2017 年 11 月 9 日止，於 EMA 公開網頁[18]，鍵入關鍵字「Trokendi」後，未查獲任何資料；而鍵入關鍵字「topiramate」後，僅查獲 phentermine/topiramate 複方藥品 (Qsiva<sup>®</sup>) 資料，未有 topiramate 單方藥品之持續性釋放劑型資料。

至 2017 年 11 月 9 日止，於美國 FDA 之「Drugs@FDA」資料庫公開網頁 [19]，鍵入關鍵字「Trokendi」後，查獲 Trokendi XR<sup>®</sup> 持續性釋放膠囊 25 毫克、50 毫克、100 毫克及 200 毫克資料[20]；在此謹摘要美國 FDA 在 Trokendi XR<sup>®</sup> 上市審查過程中臨床團隊之考量於下：

- (1) 美國 FDA 於 2013 年 8 月 16 日核准新劑型新藥「Trokendi XR<sup>®</sup>」上市，許可適應症為「①用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 [partial onset seizures]、併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇 [seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome] 或原發性全身性強直陣攣癲癇 [primary generalized tonic-clonic seizures] 的輔助治療；②用於成人及十歲以上兒童局部癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的單一藥品治療」<sup>j</sup>。
- (2) 美國 Supernus Pharmaceuticals, Inc. 公司並未執行臨床療效試驗 (clinical efficacy study)，尋求上市許可之依據為創新設計的藥物動力學試驗。
- (3) 美國 FDA 的神經產品組 (Division of Neurology Products) 認為傳統的藥物動力學參數 (C<sub>max</sub> 及 AUC) 無法作為療效相等性 (therapeutic equivalence) 的可靠證據，因為即便證實藥品間在這些參數上具有生體相等性，卻可能具有不同的血中濃度曲線，而這樣的差異可能會影響藥物效力學，特別是當該藥品的臨床效果與血中濃度變化相關時<sup>k</sup>。不過美國 Supernus Pharmaceuticals, Inc. 公司所提交的藥物動力學試驗資料，證實 Trokendi XR<sup>®</sup> 每日服用 1 次與 Topamax IR<sup>®</sup> 每日服用 2 次的藥物動力學參數不只符合傳統生體相等性標準，在穩定狀態下 24 小時內多個時間點的血中濃度及累積 AUCs 分析結果亦具有生體相等性 (特別是時間點對時間點 [time-point to time-point] 的生體相等性分析)，使得美國 FDA 信服 Trokendi XR<sup>®</sup> 與其直接釋放劑型藥品的血中濃度曲線應無顯著差異，故不再對兩藥品是否具有療效或安全性差異抱持疑慮，進而同意 Trokendi XR<sup>®</sup> 毋須執行臨床療效試驗。

<sup>j</sup> 美國 FDA 後於 2016 年 8 月 18 日，同意 Trokendi XR<sup>®</sup> 用作局部癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇單一藥品治療的適用族群擴增為成人及六歲以上兒童；又於 2017 年 4 月 5 日，同意 Trokendi XR<sup>®</sup> 擴增用於預防偏頭痛 (12 歲以上) 之適應症，惟須針對 6 至 11 歲兒童使用 Trokendi XR<sup>®</sup> 預防偏頭痛的療效及安全性執行上市後研究 (其設計須為隨機分派、雙盲、安慰劑對照、優越性 [superiority] 試驗)，試驗計劃書須於 2018 年 3 月 31 日前繳交。另；查閱美國 FDA 核准仿單 (revised: 2017/04; Reference ID: 4079293) 之 14.1 節臨床研究 (clinical studies)，內文說明該章節所刊載的皆是以 topiramate 直接釋放劑型藥品所進行的臨床研究資料，而 Trokendi XR<sup>®</sup> 的核准依據為其證實與 topiramate 直接釋放劑型藥品之間的藥物動力學相等性。

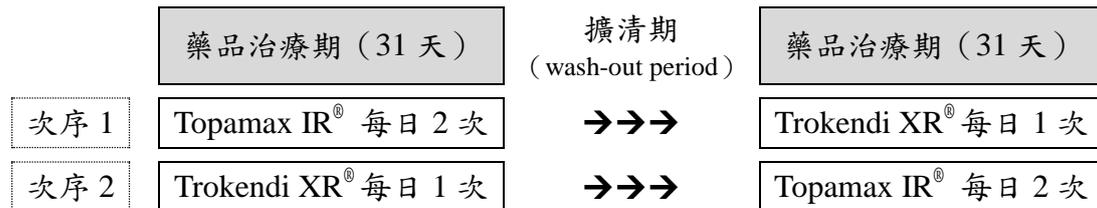
<sup>k</sup> 舉例來說，若某藥品的臨床效果是在血中濃度快速上升時出現，則在投予直接釋放劑型可觀察到的臨床效果，將無法在投予持續性釋放劑型時觀察到。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(4) 摘要 Trokendi XR<sup>®</sup> 與 Topamax IR<sup>®</sup> 的相對生體可用率試驗資料於下：

### 【樞紐試驗 538P103】－證實 Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 在服藥期間的生體相等性

在健康自願者進行的第 I 期、單中心、多劑量 (multiple-dose)、單盲 (受試者)、隨機分派、交叉設計試驗，旨在比較 Trokendi XR<sup>®</sup> 200 毫克每日 1 次及 Topamax IR<sup>®</sup> 100 毫克每日 2 次在穩定狀態下的相對生體可用率；試驗進行方式如下：



#### 【各藥品治療期內的劑量說明】

劑量調整期 (前 3 週)			劑量維持期 (末 10 天)	
第 1 至 7 天	第 8 至 14 天	第 15 至 21 天	第 22 至 31 天	
每天 50 毫克	每天 100 毫克	每天 150 毫克	每天 200 毫克	

血中濃度是在各藥品治療期第 31 天的多個時間點評估；在 39 位隨機分派的受試者中，共有 33 位受試者具有 2 個藥品治療期的血中濃度資料；結果如下：

A. Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的最高血中濃度 (maximum measured plasma concentration, C<sub>max</sub>)、最低血中濃度 (minimum measured plasma concentration, C<sub>min</sub>) 及投藥後 24 小時血中濃度－時間曲線下總面積 (area under the plasma concentration vs time curve, AUC<sub>0 to 24</sub>) 比值之 90 % CI 均符合傳統生體相等性標準 (即 90 % CI 落於 80 % 至 125 % 之間)。

參數	Trokendi XR <sup>®</sup>	Topamax IR <sup>®</sup>	比值 (%)	90 % CI
	(幾何最小平方均值, geometric least-squares means)			
AUC (hr*mg/L)	144	149	97.06	(94.01 to 100.21)
C <sub>max</sub> (mg/L)	6.69	7.60	88.01	(85.10 to 91.02)
C <sub>min</sub> (mg/L)	5.12	5.13	99.91	(95.87 to 104.13)

B. Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的 T<sub>max</sub> (最高血中濃度出現時間) 分別為 6 小時及 4 小時。

C. Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的血中濃度波動指數 (fluctuation index)<sup>1</sup> 分別為 26.1 % 及 40.1 % (兩藥品差值為 -14.1 % ; 90 % CI = -16.68 % to -11.49 %)。

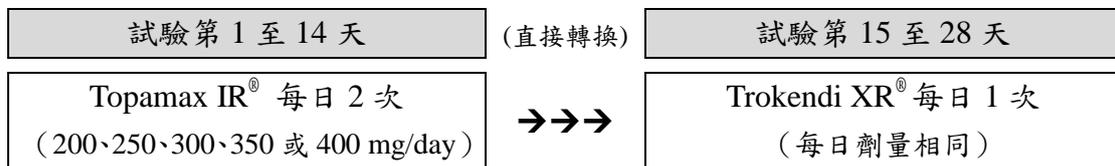
<sup>1</sup> 波動指數之計算方式為「(最高血中濃度－最低血中濃度) ÷ 平均血中濃度」。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- D. 兩藥品在時間0至多個時間點的部分 AUC<sup>m</sup>比之 90 % CI 均落於 80 % 至 125 % 之間。
- E. 兩藥品在不同時間點間的部分 AUC<sup>n</sup>比之 90 % CI 大多落於 80 % 至 125 % 之間，僅有投藥後最初 1.5 個小時的數據例外 (AUC<sub>0.5 to 1</sub> 及 AUC<sub>1 to 1.5</sub> 之 90 % CI 下限分別為 77 及 78)。
- F. 兩藥品在上述時間點的 topiramate 血中濃度<sup>o</sup>比之 90 % CI 亦大多落於 80 % 至 125 % 之間，僅有投藥後最初 1.5 個小時的數據例外 (C<sub>0.5</sub>、C<sub>1</sub>、及 C<sub>1.5</sub> 之 90 % CI 下限分別為 78、77 及 79)。

### 【支持性試驗 538P108】— 在癲癇病人證實 Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的可轉換性

在穩定使用 topiramate 直接釋放劑型作為單一藥品治療或輔助治療之癲癇病人進行的第 II 期、多中心、開放式作業、藥品轉換試驗，病人在使用 Topamax IR<sup>®</sup> (維持原穩定使用的每日劑量[200、250、300、350 或 400 mg/day, 分 2 次服用]) 14 天後轉換為 Trokendi XR<sup>®</sup> (每日劑量相同，每日服用 1 次) 繼續治療 14 天，分別在直接轉換後及穩定狀態下比較兩藥品的相對生體可用率；試驗進行方式如下：



在納入的 69 位病人中，有 61 位完成試驗，共有 62 位病人納入藥物動力學分析，而有 66 位病人納入安全性分析中，結果如下：

- A. 在轉換為使用相同每日劑量 Trokendi XR<sup>®</sup> 後 (即試驗第 15 天相對於第 14 天的數據)，所有病人的 C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 及 AUC<sub>0 to 24</sub> 數值下降約有 10 %。
- B. 在穩定狀態時 (即試驗第 28 天相對於第 14 天的數據)，Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的 C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 及 AUC<sub>0 to 24</sub> 比之 90 % CI 均落於 80 % 至 125 % 之間。

<sup>m</sup> 包含時間 0 至 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24 小時的曲線下總面積 (AUC<sub>0 to 0.5</sub>、AUC<sub>0 to 1</sub>、AUC<sub>0 to 1.5</sub>、AUC<sub>0 to 2</sub>、AUC<sub>0 to 3</sub>、AUC<sub>0 to 4</sub>、AUC<sub>0 to 6</sub>、AUC<sub>0 to 8</sub>、AUC<sub>0 to 12</sub>、AUC<sub>0 to 16</sub>、AUC<sub>0 to 24</sub>)。

<sup>n</sup> 包含時間 0.5 至 1、1 至 1.5、1.5 至 2、2 至 3、3 至 4、4 至 6、6 至 8、8 至 12、12 至 16、16 至 24 小時的曲線下總面積 (AUC<sub>0.5 to 1</sub>、AUC<sub>1 to 1.5</sub>、AUC<sub>1.5 to 2</sub>、AUC<sub>2 to 3</sub>、AUC<sub>3 to 4</sub>、AUC<sub>4 to 6</sub>、AUC<sub>6 to 8</sub>、AUC<sub>8 to 12</sub>、AUC<sub>12 to 16</sub>、AUC<sub>16 to 24</sub>)。

<sup>o</sup> 包含第 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、16、24 小時的 topiramate 血中濃度 (C<sub>0.5</sub>、C<sub>1</sub>、及 C<sub>1.5</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>12</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>24</sub>)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (a) 在其中 49 位使用 topiramate 單一藥品治療或同時併服中性抗癲癇藥品 (neutral antiepileptic drugs [AEDs]) 治療的病人中，Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的 C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub> 及 AUC 數值亦符合生體相等性標準。
- (b) 在其中 13 位同時併服具酵素誘發性的抗癲癇藥品治療 (enzyme-inducing AEDs) 的病人中，Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的 C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 比值的 90 % CI 下限分別為 79 及 74，而兩藥品 C<sub>max</sub> 及 C<sub>min</sub> 的幾何最小平方均值比值則分別為 96 及 90；但因人數過少，無法作出可靠結論。

【穩定狀態下】	C <sub>max</sub>		C <sub>min</sub>		AUC <sub>0 to 24</sub>	
	(幾何最小平方均值)		(幾何最小平方均值)		(幾何最小平方均值)	
	比值(%)	90 % CI	比值(%)	90 % CI	比值(%)	90 % CI
All (62 人)	95	(82 to 110)	97	(80 to 118)	99	(84 to 116)
Monotherapy/neutral AEDs (49 人)	98	(86 to 112)	103	(89 to 118)	102	(90 to 116)
Enzyme-inducing AEDs (13 人)	96	(79 to 117)	90	(74 to 109)	102	(85 to 123)

- (5) 雖然 Trokendi XR<sup>®</sup> 的藥物動力學試驗是主要在 18 歲以上受試者進行，美國 FDA 認為胃排空、腸道蠕動、被動及主動運輸在嬰兒約 4 個月大時已完全成熟，因此 Trokendi XR<sup>®</sup> 的吸收在其適用族群中不會因年齡有顯著差異。
- (6) 安全性議題
- A. 在 Trokendi XR<sup>®</sup> 與酒精的體外交互試驗中，發現酒精對於 Trokendi XR<sup>®</sup> 的溶離具有顯著影響 (dose dumping effect)，可能導致有效成分大量地快速釋放，故美國 FDA 要求必須在人體執行酒精-藥品交互作用試驗，以確定此交互作用是否會在人體出現及其顯著性為何；然而美國 Supernus Pharmaceuticals, Inc. 公司未依要求執行此人體試驗，而接受美國 FDA 基於安全考量在 Trokendi XR<sup>®</sup> 仿單之 用法用量、禁忌症 及 警語及注意事項 等段落中刊載「在服用 Trokendi XR<sup>®</sup> 前後 6 小時內禁止飲酒」的相關說明。
- B. 美國 FDA 內部對於「吞服 Trokendi XR<sup>®</sup> 完整膠囊 (尺寸相對較大) 的能力」有廣泛的討論，基於一般同意未滿 6 歲兒童無法輕易或安全地吞服所需劑量的膠囊，故 Trokendi XR<sup>®</sup> 適用族群的最小年齡核定為 6 歲以上。
- C. 雖然 Trokendi XR<sup>®</sup> 的膠囊可被打開，且有 1 項生體可用率試驗指出其完整吞服或與蘋果醬混合服用的生體相等性，但基於 Trokendi XR<sup>®</sup> 緩慢釋放的性質是依賴膠囊內顆粒的完整性，而咀嚼可能破壞這個過程，故 Trokendi XR<sup>®</sup> 仿單未核准「灑佈於食物 (sprinkle use)」的用法。
- D. 雖然 Trokendi XR<sup>®</sup> 未執行療效/安全性試驗，藉由評估蒐集自 11 項藥物動力學試驗 (10 項試驗在健康受試者 [共 359 人] 及 1 項試驗在癲癇病人 [共 66 人])

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的安全性資料，美國 FDA 認為這些有限的經驗性資料未指出 Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的安全性資料具顯著差異。

### 3. 臨床試驗登記平台之查詢結果

- (1) 在《台灣藥品臨床試驗資訊網》網站[21]，於 2017 年 11 月 6 日，鍵入關鍵字「topiramate」後，僅查獲 2 筆直接釋放劑型之原開發廠藥品「Topamax<sup>®</sup>」臨床試驗資料。
- (2) 在《ClinicalTrials.gov》網站[22]，於 2017 年 11 月 6 日，採取進階搜尋 (advanced search)：
  - A. 鍵入關鍵字「Intervention / Treatment: topiramate; Sponsor / Collaborators: Supernus」後，查獲 1 項在癲癇成年病人 (18 至 65 歲) 進行之第 1 期臨床試驗 (NCT01114854 ; 538P108)，即前述開放式作業、藥品轉換試驗 (由 topiramate 直接釋放劑型[Topamax IR<sup>®</sup>]轉換為使用 topiramate 持續性釋放劑型[Trokendi XR<sup>®</sup>]，探討兩藥品在直接轉換後及達穩定狀態後之相對生體可用率)；此試驗已完成，惟未於網站中揭露試驗結果。
  - B. 鍵入關鍵字「Intervention / Treatment: TPM; Sponsor / Collaborators: Supernus」後，查獲 1 項在癲癇兒童病人 (4 至 17 歲) 進行之第 1 期/第 2 期臨床試驗 (NCT01284530 ; 538P107)，為多中心、開放式作業、多劑量試驗，旨在探討 topiramate 持續性釋放劑型作為輔助治療，用於局部癲癇或原發性全身性癲癇兒童病人之藥物動力學、安全性及耐受性；此試驗已完成，惟未於網站中揭露試驗結果。
- (3) 在《WHO International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP》網站[23]，於 2017 年 11 月 6 日，採取進階搜尋，在鍵入關鍵字「Intervention: topiramate OR TPM; Primary sponsor: Supernus」後，共查獲 2 項在癲癇病人進行之臨床試驗 (NCT01114854 及 NCT01284530)，即同上述《ClinicalTrials.gov》網站查詢結果，亦未於網站中揭露試驗結果。

### (三) 建議者提供之資料 (療效部分)

1. 本案建議者 (友華生技醫藥股份有限公司) 建議本案藥品「妥偏停持續性釋放膠囊 25 毫克、50 毫克、100 毫克、200 毫克 (Trokendi XR<sup>®</sup> extended-release capsule)」(有效成分 topiramate) 健保給付之適應症內容為「(1) 用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療；(2) 用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (partial onset seizure) 病患之單一藥物治療」，可減低服用頻率至「每日 1 次」。
2. 參考品部分，依據建議者之送審資料，係預估本案藥品將取代 topiramate 之直接釋放劑型藥品 (含原開發廠及其學名藥) 市場。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

- 療效實證資料部分，建議者提供 NICE 發表對於癲癇診斷及處置之臨床指引、數篇文獻回顧及流行病學資料、數項本案藥品之藥物動力學試驗資料、1 篇本案藥品之藥物動力學文獻資料（以電腦模擬不規則服藥 [dosing irregularities；包含忘記服藥、延後服藥及服用兩倍劑量] 對血中濃度的影響）；惟對於所附文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。

### （四）療效評估結論

#### 1. 療效參考品

本案藥品（Trokendi XR<sup>®</sup>）為 topiramate（ATC 代碼為 N03AX11）之持續性釋放劑型藥品，在我國屬新劑型新藥，而 topiramate 之直接釋放劑型藥品已早在 1999 年 6 月於我國上市並於 2001 年 9 月取得健保給付。

另，依據電子資料庫相關文獻搜尋結果，目前查無任何以本案藥品執行之隨機對照試驗或間接比較分析研究，僅查有其他廠牌 topiramate 持續性釋放膠囊（Qudexy XR<sup>®</sup>；USL255）的隨機分派、安慰劑對照試驗資料。

故本報告認為 topiramate 之直接釋放劑型藥品（含原開發廠及其學名藥）可為本案藥品之療效參考品，惟須注意其許可適應症之適用族群（患有癲癇之成人及兩歲以上兒童）與本案藥品有異，並另核准用於預防偏頭痛；詳見表一。

#### 2. 國外主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2017 年 11 月 9 日止，於 CADTH、PBAC、NICE 及 SMC 網頁皆未查獲 topiramate 持續性釋放劑型藥品之評估報告，僅於 PBAC 及 SMC 網頁查獲同成分直接釋放劑型之原開發廠藥品「Topamax<sup>®</sup>」評估報告。

#### 3. 相對臨床療效與安全性

綜合電子資料庫、美國 FDA 審查資料及臨床試驗登記平台之查詢結果，目前未有以本案藥品（Trokendi XR<sup>®</sup>）執行之隨機對照試驗可供參考。

本案藥品於美國 FDA 取得上市取可之依據為其創新設計的藥物動力學試驗－證實 Trokendi XR<sup>®</sup> 每日服用 1 次與 Topamax IR<sup>®</sup> 每日服用 2 次的藥物動力學參數不只符合傳統生體相等性標準，在穩定狀態下 24 小時內多個時間點的血中濃度及累積 AUCs 分析結果亦具有生體相等性，使得美國 FDA 信服 Trokendi XR<sup>®</sup> 與其直接釋放劑型藥品的血中濃度曲線應無顯著差異，故同意兩藥品在藥物效力學上亦具有相等性，而未要求執行臨床療效試驗。另外，藉由評估蒐集

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

自 11 項藥物動力學試驗（共 359 為健康受試者及 66 位癲癇病人）的安全性資料，美國 FDA 認為這些有限的經驗性資料未指出 Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 的安全性資料具顯著差異。

而在 Embase 資料庫查獲的 2 篇本案藥品研討會摘要資料則是顯示在藥物動力學試驗中，額外探討受試者對於 Trokendi XR<sup>®</sup> 相較於 Topamax IR<sup>®</sup> 的服藥頻率偏好度及認知功能耐受性之結果：

- (1) 於 1 項在健康自願者進行之交叉設計試驗中（即試驗 538P103），相較於 Topamax IR<sup>®</sup> 每日 2 次的服藥頻率，有 93.4 % 病人表示偏好 Trokendi XR<sup>®</sup> 每日 1 次的服藥頻率，並有 91.8 % 病人相信每日服用 1 次的服藥頻率會增進他們對治療的配合度。
- (2) 於 1 項在癲癇病人進行之藥品轉換試驗中（即試驗 538P108），語意流暢度在整個藥品治療期及每日劑量為 100 毫克時的測試結果是顯著偏好 Trokendi XR<sup>®</sup> 的，而心智處理速度的測試結果亦有相似的趨勢但未達統計上顯著；在治療後出現的認知功能不良事件方面，Trokendi XR<sup>®</sup> 及 Topamax IR<sup>®</sup> 發生比率分別為 24 % 及 34 %。

另一方面，於電子資料庫相關文獻搜尋過程中，有查獲其他廠牌的 topiramate 持續性釋放膠囊（Qudexy XR<sup>®</sup>；USL255）之隨機分派、安慰劑對照試驗（PREVAIL 試驗）資料，其試驗結果雖論及 topiramate 持續性釋放劑型每日服用 1 次的給藥頻率及平穩的血中濃度可能帶來高度服藥配合度及低比例的神經認知/神經精神相關不良事件發生，惟仍指出這些效益須與 topiramate 直接釋放劑型藥品進行比較性研究方能驗證。

#### 4. 醫療倫理

無系統性的文獻資料可供參考。

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

#### 三、經濟評估

建議者依據市場調查公司所提供的資料，採用使用量推估法預估未來五年四種不同劑量的 Trokendi XR 的總使用量及總年度藥費，預估未來第一年至第五年的使用顆數約為 112 萬顆至 615 萬顆，Trokendi XR 年度藥費約為 2,800 萬元至 1.54 億元，財務影響第一年約為 600 萬元至第五年約為 3,500 萬元。建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 可能的市場規模推估：建議者參考市調公司提供的 2014 年至 2016 年 topiramate 總使用量，假設其未來的使用量維持穩定，推估其第一年至第五年的 topiramate 總使用量每年皆為 1,100 萬顆。
2. 本品的使用量：建議者的市佔率每年依特定的幅度增加，第一年的總使用量約為 112 萬顆至第五年的總使用量約為 615 萬顆。
3. 被取代藥品年度藥費：建議者以目前每顆 25 mg、50 mg、100 mg、及 200 mg 的健保給付價，依其現行的市佔率分別為 52.25%、4.32%、43.43% 及 0% 計算藥品加權平均單位成本約為 19.34 元，預估未來被取代藥品藥費第一年約為 2,200 萬元至第五年的 1.19 億元。
4. 建議藥品的年度藥費：以建議者的建議給付價，依其現行同劑量產品的市佔率計算藥品加權平均單位成本；預估未來 Trokendi XR 的總藥費第一年約為 2,800 萬元至第五年約為 1.54 億元。
5. 財務影響：未來藥費成本第一年約增加 600 萬元至第五年約增加 3,500 萬元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

1. 依健保署 2012 年至 2016 年之藥品使用量分析資料，topiramate 的總使用量呈現穩定的成長，若假設每年的總使用量皆相同，可能會低估未來的使用量。
2. 依 2016 年的健保藥品使用量分析資料，topiramate 25 mg、50 mg、100 mg、及 200 mg 佔 topiramate 總量的比例分別為 50%、5%、45% 及 0%，依此比例估算藥品加權平均單位成本約為 19.80 元，未來被取代藥品藥費第一年約為 2,100 萬元至第五年的 1.31 億元。
3. 本品納入給付後，服藥頻次改變可能會造成各不同劑量顆粒的使用量比例改變，以每日總服用劑量 200 mg 為例，在現行的情境下，可能為每日兩次，每次服用 100 mg，但在本品納入給付後，可改為每日一次，一次服用一顆 Trokendi XR 200mg，因此建議者以現行各劑量市佔比例計算本品納入給付後的加權平均單位成本具疑慮。若本品納入給付後，Trokendi XR 25mg 佔總量的比例降低或 Trokendi XR 50mg、Trokendi XR 200mg 佔總量的比例增加，藥品加權平均單位成本會高於現行比例下的平均單位成本，但依目前可取得的數據推估未來各不同劑量藥品的使用量比例變動具難度及不確定性。
4. 參考 2013 年健保資料庫百萬歸人檔中目前使用量較大 topiramate 25mg、

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

100mg 兩品項，topiramate 25mg 每日兩次且處方日數為 28 日以上的量佔 topiramate 25mg 的使用量中的 55%，topiramate 100mg 每日兩次且處方日數為 28 日以上的量佔 topiramate 100mg 的使用量中的 73%；依建議者的市佔率，假設穩定使用 25mg 和 100mg 的使用量中有 50% 的量會分別轉換為 Trokendi XR 50mg 及 Trokendi XR 200mg，則 Trokendi XR 25 mg、50 mg、100 mg 及 200 mg 的使用量比例分別約為 42.7%、14%、33.7% 及 9.7%，在此比例下的加權平均單位成本約為 29.3 元。

5. 依據前述市佔率及假設的轉換比率，在 Trokendi XR 納入給付後，第一年的總使用量約為 90 萬顆至第五年的總使用量約為 563 萬顆，Trokendi XR 的總藥費第一年約為 2,600 萬元至第五年約為 1.65 億元，財務影響第一年約增加 500 萬元至第五年約增加 3,400 萬元。

整體而言，建議者的財務影響架構簡單明瞭，惟建議者假設的每年 topiramate 總使用量相同，以及本品納入給付後各不同劑量的使用量比例與現況相同等二處具有不確定性，而本品的財務影響受其不同劑量的使用量比例和市佔率影響甚大。本報告認為依目前可取得的數據推估未來各不同劑量藥品的使用量比例改變具難度及不確定性，但以現行不同劑量的使用量比例推估本品納入給付後藥品加權平均單位成本可能有低估未來藥費成本及財務影響的疑慮。本報告在考量使用量的成長下推估未來第一年的總使用量約為 90 萬顆至第五年的總使用量約為 563 萬顆，在假設 Trokendi XR 不同劑量使用量比例在某程度下改變的情境下推估 Trokendi XR 的總藥費第一年約為 2,600 萬元至第五年約為 1.65 億元，被取代藥品藥費第一年約為 2,100 萬元至第五年的 1.31 億元，財務影響第一年約增加 500 萬元至第五年約增加 3,400 萬元，其結果仍會受建議品項的市佔率及各劑量的使用量比例不同而具有不確定性。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).  
<https://www.cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr/reports>.  
Accessed November 9, 2017.
2. Topiramate, tablets, 25 mg and 50 mg, Topamax<sup>®</sup>. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Available from:  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-07/topiramate>. Published July 2006. Accessed November 9, 2017.
3. Topiramate, tablets, 25 mg and 50 mg, Topamax<sup>®</sup>. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Available from:  
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/pbac-psd-topiramate-mar07>. Published March 2007. Accessed November 9, 2017.
4. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).  
<https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta>. Accessed November 9, 2017.
5. Topiramate (Topamax). Scottish Medicines Consortium (SMC). Available from:  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Topiramate\\_\\_Topamax\\_/Topiramate\\_\\_Topamax\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Topiramate__Topamax_/Topiramate__Topamax_). Published January 12, 2004. Accessed November 9, 2017.
6. topiramate 25, 50mg tablets, 25, 50mg sprinkle capsules (Topamax). Scottish Medicines Consortium (SMC). Available from:  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/topiramate\\_25\\_\\_50mg\\_tablets\\_\\_25\\_\\_50mg\\_sprinkle\\_capsules\\_\\_Topamax\\_/topiramate\\_25\\_\\_50mg\\_tablets\\_\\_25\\_\\_50mg\\_sprinkle\\_capsules\\_\\_Topamax\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/topiramate_25__50mg_tablets__25__50mg_sprinkle_capsules__Topamax_/topiramate_25__50mg_tablets__25__50mg_sprinkle_capsules__Topamax_). Published September 11, 2006. Accessed November 9, 2017.
7. Nevitt Sarah J, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson Anthony G. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; (6). DOI: 10.1002/14651858.CD011412.pub2. Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011412.pub2/abstract>.
8. Nevitt Sarah J, Sudell M, Tudur Smith C, Marson Anthony G. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; (12). DOI: 10.1002/14651858.CD012065.pub2. Available from:

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012065.pub2/abstract>

- .
9. Sundararaju V, Ramaratnam S, Ranganathan Lakshmi N. Topiramate versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures or generalized onset tonic-clonic seizures with or without other generalized seizure types. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (3). DOI: 10.1002/14651858.CD008906.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008906.pub2/abstract>

.

  10. Pulman J, Jette N, Dykeman J, Hemming K, Hutton Jane L, Marson Anthony G. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (2). DOI: 10.1002/14651858.CD001417.pub3. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001417.pub3/abstract>

.

  11. Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, et al. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. *Epilepsia* 2014; 55(7): 1077-1087.
  12. Hogan RE, Blatt I, Lawson B, et al. Efficacy of once-daily extended-release topiramate (USL255): a subgroup analysis based on the level of treatment resistance. *Epilepsy & behavior : E&B* 2014; 41: 136-139.
  13. Chung SS, Hogan RE, Blatt I, et al. Long-term safety and sustained efficacy of USL255 (topiramate extended-release capsules) in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy & behavior : E&B* 2016; 59: 13-20.
  14. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S, Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 73(7): 811-817.
  15. Wang Y, Wagner ML, Kaufman KR, Maletsky K, Sivaraaman K, Mani R. Topiramate extended-release options: A focus on efficacy and safety in epilepsy and comorbidities. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2017; 9: 1-13.
  16. O'Neal W, Hur E, Liranso T, et al. Cognitive tolerability with once-daily trokendi XR® (extended-release topiramate) vs. immediate-release topiramate. *Headache* 2017; 57: 180-181.
  17. Stocks J, Johnson J, Baroldi P. Patient preference for once-daily treatment with extended-release topiramate (SPN-538). *Epilepsy Currents* 2012; 12(1).
  18. European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/>. Accessed November 9, 2017.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

19. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration (FDA).  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed November 9, 2017.
20. Trokendi XR (topiramate) Extended-Release Capsules. Drug Approval Package. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Available from:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2013/201635Orig1s000T0C.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/201635Orig1s000T0C.cfm). Accessed November 9, 2017.
21. 台灣藥品臨床試驗資訊網. [http://www1.cde.org.tw/ct\\_taiwan/archive1.html](http://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/archive1.html). Accessed November 6, 2017.
22. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>. Accessed November 6, 2017.
23. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).  
<http://apps.who.int/trialsearch/>. Accessed November 6, 2017.

# 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

#### 附錄一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	106/11/6	#1 'topiramate in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	25
PubMed	106/11/6	#1 "topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]	4,370
		#2 extended[All Fields]	227,473
		#3 ("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) AND extended[All Fields]	97
		#4 ("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) AND extended[All Fields] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	5
		#5 ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]) OR randomised[All Fields]	807,588
		#6 (("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) AND extended[All Fields]) AND (("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields]) OR randomised[All Fields])	27
Embase	106/11/6	#1 'topiramate'/exp OR topiramate	19,499
		#2 extended	275,485
		#3 #1 AND #2	364
		#4 #1 AND #2 AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	11
		#5 #1 AND #2 AND [randomized controlled trial]/lim	30

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

附錄二 其他廠牌的 topiramate 持續性釋放膠囊 (Qudexy XR<sup>®</sup> ; USL255) 臨床試驗資料[11-13]

試驗名稱	PREVAIL 試驗 (NCT01142193)	PREVAIL 試驗之事後分析	PREVAIL 試驗之開放式作業延伸試驗 (PREVAIL OLE [open-label extension] 試驗 ; NCT01191086)
作者/年份/期刊	Steve S. Chung 等人 ; 2014 年 ; <i>Epilepsia</i>	R. Edward Hogan 等人 ; 2014 年 ; <i>Epilepsy &amp; Behavior</i>	Steve S. Chung 等人 ; 2016 年 ; <i>Epilepsy &amp; Behavior</i>
試驗目的	探討 USL255 作為輔助治療，用於同時接受 1 至 3 種抗癲癇藥品治療之頑固性局部癲癇成年病人之療效、安全性及對生活品質的影響	探討 USL255 用於 PREVAIL 試驗中不同治療抗性程度*病人的療效	探討 USL255 每日劑量 ≤ 400 mg 作為輔助治療，用於同時接受 1 至 3 種抗癲癇藥品治療之頑固性局部癲癇成年病人之長期安全性、療效及對生活品質的影響
病人條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 18 至 75 歲成人</li> <li>◆ 依國際抗癲癇聯盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 分類診斷為局部癲癇 (伴隨或不伴隨次發性全身發作) 達至少 1 年</li> <li>◆ 在基礎期 8 週內，至少有 8 次局部癲癇發作且無癲癇發作的時間不超過連續 21 天</li> <li>◆ 在篩選前已穩定使用 1 至 3 種抗癲癇藥品達至少 4 週</li> </ul>		完成 PREVAIL 試驗之 11 週雙盲給藥期者 <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 共 217 人：USL255 組及安慰劑組分別有 103 人及 114 人</li> </ul>
試驗設計	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 第三期、多國、多中心、隨機分派、雙盲、平行性、安慰劑對照試驗</li> <li>◆ 將受試者以 1:1 的比例隨機分派至 USL255 組 (200 mg/day, 1 次給予) 或安慰劑組</li> <li>◆ 試驗期含 <u>8 週基礎期</u>及 <u>11 週雙盲給藥期</u> (前 3 週為劑量調升期[每週調升 50 mg]，後 8 週為劑量維持期[200 mg/day])</li> <li>◆ 採治療意向 (intention to treat) 原則分析</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 多國、多中心、開放式作業試驗</li> <li>◆ 試驗期共 55 週，含 <u>3 週盲性轉換期</u> (先前在 PREVAIL 試驗中使用安慰劑者轉為使用 USL255 並每週調升 50 mg，原使用 USL255 者則維持治療) 及 <u>52 週開放式作業期</u> (前 8 週為劑量維持期[200 mg/day]，而後 44 週可每週調升或調降 50 mg，最高每日劑量為 400mg)</li> <li>◆ 採治療意向原則分析</li> </ul>



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗名稱	PREVAIL 試驗 (NCT01142193)	PREVAIL 試驗之事後分析	PREVAIL 試驗之開放式作業延伸試驗 (PREVAIL OLE [open-label extension] 試驗; NCT01191086)
結果摘要	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ USL255 相較於安慰劑可顯著降低局部癲癇發作頻率並有顯著較高的治療反應者比例;且此等顯著差異在治療早期(前3週劑量調升期)即觀察到,亦在同時使用<math>\geq 3</math>種抗癲癇藥品(共71位)的病人與患有較嚴重癲癇型態(複雜型局部癲癇[complex partial seizure]、局部癲癇伴隨次發性全身發作[partial seizure with secondary generalization],共119位)的病人中觀察到。</li> <li>◆ USL255 與顯著臨床改善相關且未對生活品質有不良影響。</li> <li>◆ USL255 是安全且大致耐受良好的,神經認知相關不良事件的發生率低。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 無論病人治療抗性程度,USL255 相較於安慰劑皆可顯著降低局部癲癇發作頻率 (<math>p=0.004</math> for 高治療抗性, <math>p=0.040</math> for 低治療抗性)。</li> <li>◆ 在高治療抗性病人中,USL255 相較於安慰劑有顯著較高的治療反應者比例 (<math>p=0.023</math>)。</li> <li>◆ CGI-C: 無論病人治療抗性程度,USL255 相較於安慰劑皆有顯著臨床改善 (<math>p=0.003</math> for 高治療抗性, <math>p=0.013</math> for 低治療抗性)。</li> <li>◆ QOLIE-31-P: 無論病人治療抗性程度,兩組皆無顯著差異;僅在次評估項目「發作擔憂(seizure worry)」方面,在低治療抗性病人中,USL255 組相較於安慰劑組有顯著改善 (<math>p&lt;0.003</math>)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 在55週試驗期中,USL255 是安全且大致耐受良好的,神經認知相關不良事件的發生率低。               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 有69.5%病人報告至少1件治療後出現之不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE);發生率<math>\geq 5\%</math>者有頭痛、體重下降、嗜眠(somnolence)、暈眩(dizziness)、失語症(aphasia)及疲勞(fatigue)。</li> <li>- 有9.5%病人因不良事件導致退出試驗。</li> <li>- 有16件嚴重不良事件報告在14位病人(6.7%)身上,其中僅有2件被認為與USL255 治療相關(膽結石及腸扭轉[volvulus])。</li> <li>- 有12.9%病人報告至少1件神經認知相關 TEAE,其中僅有失語症之嚴重程度達「嚴重」(在2位病人中)且發生率大於3% (5.2%)。</li> <li>- 事後分析:神經認知相關 TEAE 的發生率在持續治療的過程中大致維持一致;在安慰劑-USL255 組的病人中,治療前11週及後44週的發生率分別為9.9%及10.1%;而在USL255-USL255 組的病人中,55週試驗期間的發生率為6.1% (在PREVAIL 試驗的11週雙盲給藥期間發生率為8.1%)。</li> </ul> </li> <li>◆ 降低局部癲癇發作頻率的<sup>效果</sup>持續在此長達一年的試驗中觀察到,對於年齡<math>\geq 50</math>歲及高治療抗性的次族群亦是如此。</li> <li>◆ 另觀察到病人臨床狀態及生活品質的改善。</li> </ul>

\*治療抗性(treatment resistance)程度依病人同時使用的抗癲癇藥品數量(concomitant AEDs)及生平曾使用的抗癲癇藥品數量(lifetime AEDs)而定,「高治療抗性」定義為使用 $\geq 2$  concomitant AEDs 且 $\geq 4$  lifetime AEDs,「低治療抗性」定義為使用1 concomitant AED 或 $< 4$  lifetime AEDs。

†CGI-C (Clinical Global Impression of Change): 由醫師評估,為1分(極顯著改善[very much improved])至7分(極顯著惡化[very much worse])的量表,分數愈低代表改善程度愈大;以發作頻率及嚴重程度、不良事件發生與整體功能狀態來評估病人的臨床狀態。

‡QOLIE-31-P (Quality of Life in Epilepsy-Problems): 由病人自評,分數愈高代表福祉(well-being)愈高;由7個次評估項目(發作擔憂[seizure worry]、整體生活品質[overall quality of life]、情感[emotions]、精力[energy]、心智活動力[mental activity]、藥品效果[medication effects]及日常活動力[daily activities])組成。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

【療效指標結果摘要】

研究	組別	每週局部癲癇發作頻率的 下降百分比 (中位數)	治療反應者 (每週癲 癇發作頻率降低 $\geq$ 50%) 比例	CGI-C	QOLIE-31-P
PREVAIL 試驗	USL255 組 (124 人)	39.5 %	37.9 %	2.9 分	5.2 分
	安慰劑組 (125 人)	21.6 %	23.2 %	3.5 分	4.5 分
PREVAIL 試驗 (事後分析)	高治療 抗性 USL255 組(52 人)	40.4 %	38.5 %	3.1 分	未報告
	安慰劑組(63 人)	18.1 %	19.0 %	3.7 分	未報告
	低治療 抗性 USL255 組(72 人)	37.7 %	37.5 %	2.8 分	未報告
	安慰劑組(62 人)	22.7 %	27.4 %	3.2 分	未報告
PREVAIL OLE 試驗 <sup>‡</sup>	Total population (210 人)	56 %	58 %	未報告 <sup>§</sup>	5.0 分 <sup>¶</sup>
	治療 抗性 高 (95 人)	48.4 %	66.1 %	未報告	未報告
	低 (115 人)	65.3 %	47.9 %	未報告	未報告
	年齡 18 to <35 歲 (94 人)	64.0 %	61.7 %	未報告	未報告
	35 to <50 歲 (84 人)	52.7 %	56.0 %	未報告	未報告
	$\geq 50$ 歲 (31 人)	51.7 %	51.6 %	未報告	未報告

\*具 CGI-C 評估結果者共 243 位，USL255 組 119 位，安慰劑組 124 位。

<sup>†</sup>具 QOLIE-31-P 評估結果者共 208 位，USL255 組 100 位，安慰劑組 108 位；在次評估項目「發作擔憂 (seizure worry)」方面，USL255 組相較於安慰劑組有顯著改善 (14.1 分 vs. 4.1 分,  $p < 0.001$ )，此等顯著差異亦在事後分析時在低治療抗性病人中觀察到 ( $p = 0.003$ )。

<sup>‡</sup>在此摘要數據為 55 週試驗結果。

<sup>§</sup>具 CGI-C 評估結果者共 92 位，其中 45 位 [49%] 被評為顯著改善 (much improved) 或極顯著改善 (very much improved)。

<sup>¶</sup>具 QOLIE-31-P 評估結果者共 88 位，USL 的治療對於所有次評估項目都有正向的變化 (以「發作擔憂」的改善程度為最大)，除了在安慰劑—USL255 組的病人中「藥品效果 (medication effects)」有負向的結果。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	106/12/1	#1 'topiramate in Title, Abstract, Keywords in Economic Evaluation'	7
		#2 topiramate in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments	4
PubMed	106/12/1	#1 ("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) AND extended[All Fields]	99
		#2 ("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])	735,192
		#3 (((("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]))) AND (((("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) AND extended[All Fields])))	7
Embase	106/12/4	#1 'topiramate'/exp OR topiramate	19,584
		#2 extended	276,918
		#3 #1 AND #2	366
		#4 ('cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR economic) AND ('evaluation'/exp OR evaluation)	64,353
		#5 #3 AND #4	2