

欣瘤伏長效緩釋注射劑 20/40/60 毫克 (Signifor LAR  
20mg、40mg、60mg powder and solvent for suspension  
for injection 等 3 品項)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Signifor LAR 20mg、 40mg、60mg powder and solvent for suspension for injection 等 3 品項	成分	pasireotide
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣諾華股份有限公司		
含量規格劑型	Pasireotide LAR 20mg、40mg、60mg powder and solvent for suspension for injection		
主管機關許可適應症	對手術反應不佳和/或無法接受手術治療、且以另一種體抑素類 似物(somatostatin analogue)治療控制不良之肢端肥大症成人患 者		
建議健保給付之適應 症內容	對手術反應不佳和/或無法接受手術治療、且以另一種體抑素類 似物(somatostatin analogue)治療控制不良之肢端肥大症成人患 者		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 有， <u>同上</u>		
建議療程	Pasireotide 40 mg 或 60 mg 每 28 天 1 次，肌肉注射		
建議者自評是否屬突 破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其 他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 SIGNIFOR solution for injection in ampoule <sup>a</sup> ，皮 下注射液，但適應症與本申請藥品不同。		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：在療效參考品部分，本案申請藥品 pasireotide (H01CB05)同屬 H01CB

<sup>a</sup>SIGNIFOR solution for injection in ampoule，適用於治療無法接受腦下垂體手術或已接受此手術  
未能治療的庫欣氏病 (Cushing's disease)患者。

somatostatin and analogues，且健保已給付藥品包括：somatostatin (H01CB01)、octreotide (H01CB02)、lanreotide (H01CB03)。而 octreotide 及 lanreotide 與本申請藥品有直接比較之研究，查驗中心建議 octreotide 及 lanreotide 為可能的療效參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

針對 pasireotide 用於肢端肥大症的相對療效與安全性試驗，主要根據 Gadelha MR 於 2014 年發表於 *Lancet Diabetes Endocrinol* 之 PAOLA 試驗，該試驗為多國、多中心之第 3 期臨床試驗，試驗目的為了解 2 種不同劑量長效型 pasireotide 與活性對照組 octreotide 或 lanreotide 於控制不良之治療肢端肥大症的療效與安全性。在結果部分，治療 24 週後，在活性對照組(active control) 無人達到完全生化控制目標，接受 40mg pasireotide 組，15% 個案(95% CI 7.5 to 26.5, p=0.0006) 達到完全生化控制目標；60mg pasireotide 組，20% 個案(95% CI 11.1 to 31.8, p<0.0001) 達到完全生化控制目標。

治療中最常見的副作用為高血糖，40mg pasireotide 組病人有 33%，60mg pasireotide 組有 31%，活性對照組有 14% 發生高血糖；糖尿病的情形 40mg pasireotide 組病人有 21%，60mg pasireotide 組有 26%，活性對照組有 8%。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、 成本效益：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。

六、 財務衝擊：

建議者預估本品納入健保給付五年內（2017~2021 年）約有 15~40 位病患使用本品，年度藥費大約為 1,400 萬元至 4,300 萬元間。假設可取代原有健保給付之 somatostatin 類似物長效注射劑型，包括 Sandostatin LAR® 40 mg 及 Somatuline Autogel® 120 mg，第一年至第五年的財務影響約為 380 萬元至 1,100 萬元間。

本報告認為建議者於分析中的部分假設無充分說明理由，造成人數估算具有不確定性，評估後認為本品使用人數較建議者原本預估來得多。若本品納入健保給付，會取代 Sandostatin LAR® 及 Somatuline Autogel® 之市場的情境下，2017 年至 2021 年間的財務影響約為 900 萬至 2,500 萬元之間。另外，因放射線治療的醫療成本難以估計，故本報告無額外考量放射線治療成本，恐造成財務影響估算的結果有些許不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
--	------	-------	-------

商品名	Signifor LAR	Sandostatin LAR	Somatuline Autogel prolonged release solution for injection in pre-filled syringe
主成分/含量	Pasireotide 20/40/60 mg	Octreotide 20/30 mg	Lanreotide acetate 60/90/120 mg
劑型/包裝	長效注射劑型	長效注射劑型	長效注射劑型
WHO/ATC 碼	H01CB05	H01CB02	H01CB03
主管機關許可適應症	對手術反應不佳和/或無法接受手術治療，且以另一種體抑素類似物 (somatostatin analogue) 治療控制不良之肢端肥大症成人患者	對手術、放射線療法或 dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。	對手術、放射線療法或 dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。
健保給付條件	擬訂中	對手術、放射線療法或 dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。	對手術、放射線療法或 dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。
健保給付價	擬訂中 廠商申請價：	20 mg：36,228 元 30 mg：48,430 元	60 mg：25,943 元 90 mg：39,678 元 120 mg：48,321 元
仿單建議劑量與用法	初始劑量為 40mg，每四周一次由肌肉注射給藥	初始劑量為 20 mg 每隔四週注射一劑。爾後根據病患狀況調整劑量，可調高至 40 mg 每四週注射一次。	初始劑量為 60 mg 每隔四週注射一劑。爾後根據病患狀況調整劑量，可調高至 120 mg 每四週注射一次。
療程	持續治療	持續治療	持續治療
每療程花費	擬訂中	每月藥費約 36,228 元~48,430 元	每月藥費約 25,943 元~48,321 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		✓	✓
具間接比較			

(indirect comparison)		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 105 年 5 月 3 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	PBAC 於民國 104 年 11 月公告，建議收載 pasireotide，針對以最大建議劑量接受其他體抑素 (somatostatin) 類似物 (SSA) (如: octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 其中一種) 的治療時療效反應不足的肢端肥大症患者，作為第 2 線療法使用 (Under Section 100 [Highly Specialised Drugs Program])；及病人的平均生長激素需高於 2.5 mcg/L，且 IGF-1 須大於 1.3 倍正常值上限。
NICE (英國)	至民國 105 年 5 月 3 日止查無資料。

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

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

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

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

# 【欣瘤伏長效緩釋注射劑 20/40/60 毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 6 月 1 日

前言：

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

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

## 一、疾病治療現況

### 疾病定義

肢端肥大症 (acromegaly) 為發生率低的疾病，俗稱為大肢症[1]。因過量生長素 (growth hormone, GH) 的分泌而導致。病人特徵為器官不正常的增生或肥大，尤其在四肢與顏面[1]。在青春前期因骨銜上未閉合，會引起巨人症，在青春後則會導致肢端肥大症，生長素分泌過多的病人通常過程是緩慢的條件影響代謝功能和生長發育[1]。

### 流行病學

根據國外的調查，肢端肥大症盛行率每百萬人中約 40 至 70 位，而每年每百萬人，可以出現 3 至 4 位的新病例，台灣大約有 800 多位肢端肥大症的病人，每年約可見 60 位的新病例[1]。

### 診斷

典型的診斷依據為手部與足部腫大，女性典型之症狀為閉經(amenorrhea)。診斷依據為生化檢驗，生長素的濃度無法被葡萄糖所抑制或類胰島素生長因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)超過正常值。若生長素濃度小於 0.4ng/mL，IGF-1 的濃度正常，排除肢端肥大症。生長素濃度大於 0.4ng/mL，IGF-1 濃度偏高，加做生長素抑制試驗，生長素濃度小於 1ng/mL，排除肢端肥大症；若生長素濃度仍大於 1ng/mL 肢端肥大症的診斷確立。

### 主要治療目標：

肢端肥大症治療的主要目的是控制 GH 濃度<1ng/mL、IGF-1 濃度恢復正常，減少腫瘤體積，減少疾病症狀、預防或改善併發症，預防早發性死亡(premature mortality)[1]。主要的治療方式為神經外科手術切除生長激素瘤，藥品治療為輔助治療，用於手術之後，對於大腫瘤(macroadenoma)病人，藥品治療可為治療之首選方式[1]。

### 肢端肥大症治療現況：

#### 手術治療

手術後生長激素濃度小於 1ng/dL，IGF-1 達到年齡性別相配之正常範圍及口服葡萄糖耐性測驗生長激素最低點<0.4ng/mL 為手術痊癒，若僅符合前 2 項標準而口服葡萄糖耐性測驗生長激素最低點<1ng/dl 為控制良好，前 2 項任 1 項未達標者為控制不良。

#### 放射治療

傳統性放射治療，治療 10 年後約有 50%可緩解[2]。立體定位放射線治療：x γ 直線加速器皆能將極高的能量經確定立。治療兩年後約 50%可緩解，腫瘤必須離視神經交叉 0.5 公分以上，以免造成視神經受損[1]。放射治療的效果以停藥後每年監測 GH，IGF-1 濃度為依據。美國醫學會建議手術後仍有殘餘的腫瘤，若藥品治療無效或病人無法忍受時使用放射治療[3]。美國醫學會建議立體定位放射線治療優於傳統性放射治療[3]。

#### 藥品治療

藥品治療作為手術後之輔助治療。藥品治療的選擇分為：(1)多巴胺受體促效藥 (Dopamine Agonist)、(2)體液素受體類似物 (Somatostatin Receptor Ligands, SRL) 及 (3)生長素受體抑制劑 (GH-receptor antagonist)等，重點整理如後：

##### (1) 多巴胺受體促效藥 (dopamine agonist)：

Cabergoline 和 bromocriptine 是多巴胺受體促效藥用於治療肢端肥大症。兩者皆為口服藥品。標準劑量之 bromocriptine 僅能將 8%的病人 IGF-1 濃度，控制於標準值以下，實際使用可能需要較高劑量。Cabergoline 為較有選擇性之多巴胺受體-2 促效藥。每周 1 至 1.75mg 劑量 40%病人使用本藥可達治療效果。用於輕微生長激素/IGF-1 上升之案例，可與 somatostatin 類併用提升療效 [2]。病人有輕微 IGF-1 濃度上升 GH 分泌過多 cabergoline 可為輔助用藥初始

用藥選項[3]。對於體液素受體類似物治療反應不佳時，本品可與體液素受體類似物同時使用[3]。

- (2) 體液素受體類似物(Somatostatin Receptor Ligands, SRL) 為主要治療，第一代 SRL 藥品為 octreotide 和 lanreotide，對 SSTR2 受體具有高度親和性，對於改善生化指標及併發症有顯著的效益[4]。體液素受體類似物(SRL)的效益與體液素受體亞型(somatostatin receptor subtype)分布之密集度有關，臨床尚未固定監測受體型態。SRL 治療後的反應與腫瘤尺寸與 GH 過度反應之情形成反比[1]。當 IGF-1 劇烈下降時 SRL 給藥間隔為每 6 周 1 次或更長[1]。體液素受體類似物(SRL)有短效型和長效型製劑，短效型優點為快速作用、藥費相對便宜，長效型為每月注射一次[1]。第一代長效型 octreotide LAR 和 lanreotide LAR 已獲得美國 FDA 核准用於肢端肥大症病人以手術或放射治療反應不佳或無法以手術或放射治療為選擇之長期性維持療法[4]。本申請藥品 pasireotide 為第 2 代體液素受體類似物(SRL)藥品，以多重受體為目標之藥品，與 octreotide 相比，本申請藥品對於 SSTR5、SSTR1、SSTR3 的受體親和力高，對於 SSTR2 受體親和力低[4]。由於肢端肥大症疾病與腫瘤表面受體高度表現 SSTR2，SSTR5 受體有關，本品與兩者受體結合，因此，與第一代藥品僅與 SSTR2 受體結合不同[4]。
- (3) 生長素受體抑制劑(GH-receptor antagonist)，pegvisomant 為人體生長素重組後產品，為高度選擇性生長素受體拮抗劑，投予 pegvisomant 導致 IGF-1 濃度下降，GH 濃度。血清中 IGF-1 濃度來監測藥品治療反應 [1]，可使 IGF-1 濃度達正常標準。對於 SRL 反應不佳時，本品可與體液素受體類似物(SRL)同時使用[3]。

體抑素(somatostatin)阻抗性：

美國內分泌學會指出處理 somatostatin 類阻抗性的方式：提高 somatostatin 劑量。若病人產生部分阻抗性。Somatostatin 類可合併 cabergoline 或 pegvisomant 且兩者藥品可降低使用劑量。若病人對 somatostatin 類為完全阻抗，pegvisomant 可取代 somatostatin 類藥品治療[3]。

肢端肥大症病人若沒有接受任何治療，預後較差，與死亡率與併發症的增多有關[1]。高濃度的生長素或 IGF-1 高血壓或心肌病變都是不好的預後，其他症狀糖尿病、血脂、癌症等相關性則較小[1]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案申請藥品 pasireotide LAR，在世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) [5]，查詢到本品 ATC

code 碼為 H01CB05，屬於生長素及其類似藥品「Somatostatin and analogues」。於 H01CB 層級下共有五項不同藥品。而健保已給付，且與本申請藥品 ATC 分類碼前五碼相同之藥品包括：somatostatin (H01CB01)、octreotide (H01CB02)及 lanreotide (H01CB03)。

中央健保署原已給付規定：關於 somatostatin 類藥品之相關給付為第五節 5.4 Sandostatin 類藥品給付規定 (如附錄一)。

行政院衛生福利部食品藥品管理署，西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢，於適應症(藥品)部分以關鍵字「肢端肥大症」查詢[6]，共有 3 品項藥品之核可適應症為包含「肢端肥大症」。與本案藥品具有相近治療地位之藥品 (如表三)：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[6]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 <sup>a</sup>	劑型	單位含量	健保現行給付條件
N04BC01 Bromocriptine	產後、原發性腫瘤、藥品引起之乳漏症、肢端肥大症、原發性及腦炎後的帕金森氏症、抑制泌乳、產後初期乳腺炎、催乳素引起之月經前症狀	錠劑	1.25MG 2.5MG	如用於產後正常性泌乳之抑制，不予給付。
H01CB02 Octreotide	肢端肥大症，功能性胃、腸、胰臟內分泌腫瘤。治療患有晚期間腸 (midgut)或已排除原位非間腸處而原位不明之分化良好 (well-differentiated) 的神經內分泌瘤患者。	針劑	20 MG 30 MG	請參考附錄一
H01CB03 Lanreotide	治療肢端肥大症，改善類癌瘤 (CARCINOID TUMOURS)的臨床症狀。	注射凝膠劑	60 MG 90 MG 120 MG	請參考附錄一

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2016 年 5 月 4 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	於 2015 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2016 年 5 月 4 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2015 年 5 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥品委員會的縮寫。

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大)

至2016年5月4日止查無申請藥品用於「對手術反應不佳和/或無法接受手術治療、且以另一種體抑素類似物(somatostatin analogue)治療控制不良之肢端肥大症成人患者」之相關醫療科技評估報告。

加拿大CADTH於2015年1月21日公布本申請藥品用於「Cushing Disease」的評估報告。

#### (二)PBAC (澳洲) [7]

PBAC 於 2015 年 11 月建議收載 pasireotide，針對以最大建議劑量接受其他體抑素(somatostatin)類似物(SSA)(如：octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 其中一種)的治療時療效反應不足的肢端肥大症患者，作為第 2 線療法使用 (Under Section 100 [Highly Specialised Drugs Program])；及病人的平均生長激素需高於 2.5 mcg/L，且 IGF-1 須大於 1.3 倍正常值上限。

- PBAC 建議 pasireotide 價格應降低來彌補因使用本品而需治療高血糖與糖尿病引起之費用。
- PBAC 注意到若要進行成本效用分析，在量化 pasireotide 相較於對照藥品的效益時有其難度，因此認為成本最小化分析是合適的分析。先前並未對施行中的療法進行等效劑量的正式評估，不過可假設評估結果與試驗資料相同：pasireotide 40 mg 或 60 mg 每 28 天一次，係與 octreotide 30 mg 或 lanreotide 120 mg 每 28 天一次的效果相當。

### Clinical place for the proposed therapy

- 肢端肥大症是一種罕見疾病，特徵是生長激素在血液循環中的濃度始終處於高的數值。肢端肥大症會透過睡眠呼吸中止症、心血管問題及糖尿病等共存疾病造成的長期影響，提升死亡風險。手術是肢端肥大症的主要療法；不過如果手術無法施行，則體抑素（somatostatin）類似物（SSA）此一藥品療法為目前的標準治療方式。Octreotide LAR 和 lanreotide ATG 都是在澳洲已列為 PBS 給付用藥、可作為肢端肥大症第一線療法的 SSA。
- 本案針對 pasireotide LAR 提出的限制，將其用途限定為：針對以最大建議劑量接受其他 SSA（octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 其中一種）的治療時療效反應不足的肢端肥大症患者，作為第二線療法使用。ESC 對所提療法的臨床地位表示認同。

### 比較品

- PBAC 認為 octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120mg 為可能的比較藥品。

### 主要臨床試驗：

主要依據一多國多中心之第 3 期臨床試驗，該試驗目的為了解兩種不同劑量長效型 pasireotide 與活性對照組 octreotide 或 lanreotide 於控制不良之治療肢端肥大症的療效與安全性。試驗中 198 位病人為接受單一治療長效型 30mg octreotide 或 120mg lanreotide 治療六個月以上，病人分別以 1:1:1 分派至長效型 40mg pasireotide 長效型、60mg pasireotide 或持續以 octreotide 或 lanreotide 治療。

### Comparative effectiveness (表四)

- 主要療效結果指標 (primary efficacy outcome) 是達到完全生化控制(定義為 24 週時生長激素濃度小於 2.5 mcg/L，且依性別和年齡校正後的 IGF-1 回到正常水平)的病人比例。兩種劑量的 pasireotide LAR 組內，達到完全生化控制的病人比例在統計上都顯著高於活性對照組。
- 試驗中大部分的 pasireotide LAR 組患者都達到某種程度的腫瘤縮小現象 (40 mg 組:- 80.95%，60 mg 組:- 70.27%)，而活性對照組患者則為 50%。

該試驗兩個 pasireotide LAR 組內，在第 24 週時腫瘤體積減少大於 25% 的病人比例都顯著高於活性對照組。

- 在多數肢端肥大症徵象和症狀（疲累、排汗、骨關節痛、感覺異常、戒指大小）的減少方面，任一劑量的 pasireotide LAR 與活性對照療法之間均無顯著差異，而且各治療組的症狀分數整體變化都很小。生活品質（以肢端肥大症專用 AcroQol 量表測得）顯示所有治療組在 24 週期間內都幾乎沒有變化。ESC 認為欠缺盲性設計可能使上述結果有偏誤。

表四 在治療 24 周時，主要療效結果整理 (Proportion of patients achieving complete biochemical control by Week 24 [full analysis set]) [7]

Trial C2402	n /N (%)	95% CI for %	Odds Ratio vs. active control [95% CI]	P value vs. active control <sup>a</sup>
Pasireotide LAR 40mg	10/65 (15.4%)	[7.36–26.48]	16.63 [3.32, ∞]	<0.0001
Pasireotide LAR 60mg	13/65 (20%)	[11.10–31.77]	23.03 [4.72, ∞]	<0.0001
Active control	0/68 (0.0%)	[0.00–5.28]	NA	NA

備註：biochemical control = mean growth hormone concentration <2.5mcg/L and normalised IGF-1 concentration；<sup>a</sup> The p value was one-sided and calculated using stratified exact logistic regression；Abbreviations: CI, confidence intervals; NA, not applicable

### Comparative harms

- 試驗中活性對照組所經歷的整體不良事件及治療相關不良事件，都少於 pasireotide LAR 組。在 C2402 號試驗中發現、而且在 pasireotide 治療組內比在活性對照組常見的相關不良事件為高血糖相關事件 (hyperglycaemia-related events) 和腹瀉。該試驗 pasireotide 組內因不良事件而退出的案例中，在 7 個案例中有 6 個案例是由高血糖相關事件所引發。
- 此項申請案指出預期活性對照組內會有比較少人發生不良事件，因為他們在本試驗前已使用相同藥品至少 6 個月。ESC 認為這在合理範圍內，而且適用於針對該 PBS 族群所提議的治療地位。
- Pre-Sub-Committee Response (PSCR) 認為在病人組別之間比較總不良事件，比起比較藥品相關不良事件更加合理，同時認為後者這些事件的發生率在使用 pasireotide 的患者中較高。
- PSCR 進一步指出，將不良事件歸因於試驗藥品的過程有產生偏誤的風險。ESC 認為使用對照藥品的人先前狀況已達到穩定所產生的偏誤，其相關討論沒有意義，因為這是申請案提議於實務上使用 pasireotide 的情境。

- ESC 也認為該試驗的排除條件（尤其是控制不佳的糖尿病、心臟疾病及使用可使 QT 間期延長的藥品），可能影響藥品不良事件在該 PBS 族群中的發生風險。

## Benefits/harms

關於 pasireotide LAR 40 mg 和 60 mg 在 C2402 號試驗的 24 週內，相較於活性對照藥品組（octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg）的相對益處及危害 (Benefits/harms)，摘要如表五。

表五 摘要 pasireotide LAR 及 octreotide LAR/lanreotide ATG 的相對益處及危害 (Benefits/harms)

Trial	Pasireotide LAR	Active control	OR (95% CI)	Event rate/100 patients/24wks		RD (95% CI)
				Pasireotide	Active control	
相對益處						
<b>Complete biochemical control (GH &lt;2.5mcg/L and normalisation of sex- and age-adjusted IGF-1 at 24 weeks)</b>						
C2402 40mg	10/65	0/68	16.63 (3.32, ∞]	15.4	0	NR
C2402 60mg	13/65	0/68	23.03 (4.72, ∞)	20	0	NR
<b>Harms</b>						
	Pasireotide LAR	Active control	OR (95% CI)	Event rate/100 patients/24wks		RD (95% CI)
				Pasireotide	Active control	
<b>高血糖</b>						
C2402 40mg	21/63	4/66	NR	33.3	6.1	NR
C2402 60mg	18/62	4/66		29.0	6.1	
<b>糖尿病</b>						
C2402 40mg	12/63	3/66	NR	19.0	4.5	NR

Trial	Pasireotide LAR	Active control	OR (95% CI)	Event rate/100 patients/24wks		RD (95% CI)
				Pasireotide	Active control	
C2402 60mg	16/62	3/66		25.8	4.5	
<b>腹瀉</b>						
C2402 40mg	7/63	1/66	NR	11.1	1.5	NR
C2402 60mg	12/62	1/66		19.4	1.5	

Abbreviations: GH, growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor-1; RD, risk difference; OR, odds ratio; wks, weeks

基於此份申請案提出的直接證據，每 100 名患者在最長 24 週期間內接受 pasireotide LAR 40 mg 治療，而非接受 octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 治療時：

- 會有額外約 15 名患者達到完全生化控制。
- 會有額外約 27 名患者發生經認定可歸因於藥品的高血糖事件。
- 會有額外約 14 名患者罹患經認定可歸因於藥品的糖尿病。
- 會有額外約 9 名患者發生經認定可歸因於藥品的腹瀉。

ESC 指出，若使用修訂後的總不良事件數，則對於整體益處和危害帶來的影響微乎其微，同時將高血糖的差異縮減為 20、糖尿病的差異縮減為 13，而腹瀉的差異則提升至 11。

每 100 名患者在最長 24 週的暴露期間內接受 pasireotide LAR 60 mg 治療，而非接受 octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 治療時：

- 會有額外約 20 名患者達到完全生化控制。
- 會有額外約 23 名患者發生經認定可歸因於藥品的高血糖事件。
- 會有額外約 21 名患者罹患經認定可歸因於藥品的糖尿病。
- 會有額外約 18 名患者發生經認定可歸因於藥品的腹瀉。

ESC 指出，若使用修訂後的總不良事件數而非藥品相關不良事件數，會使這些數字稍降至高血糖 17 件、糖尿病 18 件及腹瀉 15 件。

### PBAC Outcome

- PBAC 於 2015 年 11 月建議收載 pasireotide，針對以最大建議劑量接受其他體抑素 (somatostatin) 類似物 (SSA) (octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 其中 1 種) 的治療時療效反應不足的肢端肥大症患者，作為第 2 線療法使用 (Under Section 100 [Highly Specialised Drugs Program])。
- PBAC 認為，由於 pasireotide 療法有較高的相對性危害，因此將此藥列為須書面授權 (written authority) 的給付用藥為適當之做法，藉此將 pasireotide 的用途限定為第 2 線藥品，在以最大建議劑量使用其他 SSA 時療效反應不足的患者中用於治療肢端肥大症。PBAC 對於秘書室所提議的限制用語表示認同。PBAC 注意到在 PBAC 前的回應曾指出不必設定終止規則，因為臨床醫師可能會基於相關危害的風險甚高而停用無效治療，且 PBAC 對此回應表示認同。
- PBAC 認同 ESC 的下列意見：雖然在生化控制未臻理想時繼續使用這些對照藥品的成本效益不明，但由最大劑量之 octreotide 和 lanreotide 組成的對照藥品仍是合理的選擇。
- PBAC 注意到本案提出一項比較 pasireotide 與 octreotide 和 lanreotide 的直接比較臨床試驗，並且發現 pasireotide 組內達成生化控制的病人比例顯著高於活性治療組。
- PBAC 注意到生活品質在所有治療組之間幾乎沒有變化，但認為這是該試驗期間較短 (24 週) 所必然產生的合理結果。
- PBAC 注意到不良事件概況在 pasireotide 和對照藥品之間不同，且認同 ESC 的下列看法：由於活性對照組的患者在該試驗前已使用對照藥品至少六個月 (而且很可能可以耐受對照藥品)，因此不良事件發生率比 pasireotide 組來得高是合理的結果。
- PBAC 注意到可歸因於 pasireotide 療法 (相對於對照藥品) 的高血糖和糖尿病發生率偏高，故再次證明 pasireotide 應在其他 SSA 治療失敗後作為第 2 線療法使用的臨床地位。
- PBAC 認為「相較於繼續以現有 SSA 治療肢端肥大症的做法，此藥療效較佳但安全性較差」此一臨床宣稱事項有充分的證據足供佐證。
- PBAC 注意到若要進行成本效用分析，在量化 pasireotide 相較於對照藥品的效益時有其難度，因此認為成本最小化分析是合適的分析。先前並未對施行中的療法進行等效劑量的正式評估，不過可假設評估結果與試驗資料相同：pasireotide 40 mg 或 60 mg 每 28 天一次，係與 octreotide 30 mg 或 lanreotide 120 mg 每 28 天一次的效果相當。

### (三)NICE (英國)

至 2016 年 5 月 4 日止查無本品之醫療科技評估資料。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織

###### SMC (蘇格蘭) [8]

蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 於 2015 年 5 月同意收載 pasireotide 用於肢端肥大症病人，其無法以手術治療或無法治癒者，及其他 somatostatin 類藥品控制不好之病人。

###### Summary of evidence on comparative efficacy [8]

C2402 (PAOLA) 為第三期隨機平行試驗，病人族群為成人肢端肥大症控制不良之患者，以 5-point 2 hour mean GH concentration 大於 2.5micrograms/L，IGF-1 濃度大於 1.3 倍年齡與性別校正後正常值之上限，病人須持續單獨使用 octreotide 30mg 或 lanreotide 120mg 半年以上。若使用生長素受體拮抗劑或 dopamine agonist，進行篩選時需停藥至少 8 週以上。病人是經由隨機分派至 40mg 及 60mg，部分病人持續以 octreotide 30mg lanreotide 120mg 治療。

主要療效目標：在治療 24 周時達成生化控制目標 Mean GH concentration 小於 2.5 micrograms/L，IGF-1 達正常值的病人比例。40mg pasireotide 組有 15% 病人達標，60mg paristeoide 組有 20% 病人達標。次要療效指標：治療 24 周，GH concentration 小於 2.5 micrograms/L，IGF-1 達正常值及腫瘤尺寸縮小 25% 以上的病人比例。

	<b>Pasireotide 40mg</b>	<b>Pasireotide 60mg</b>	<b>活性治療對照組</b>
Number Randomized	65	65	68
<b>Proportion of patients achieving normalization of IGF-1 at 24 weeks</b>			
Absolute difference	25%	26%	0%
Versus active control	95% CI: 15 to 37%	95% CI: 16 to 38%	
(95% CI), p-value	P=0.0006	P<0.0001	
<b>Proportion of patients achieving GH concentration &lt;2.5micrograms/L 24 weeks</b>			
Absolute difference	22%	30%	13%
Versus active control	95% CI: 6.3 to	95% CI: 13 to 44	

	37%		
(95% CI), p-value	P=0.0024	P=0.0001	
<b>Proportion with tumour volume reduction &gt; 25% at 24 weeks</b>			
% (n/N)	18%	11%	1.5%

肢端肥大症主要症狀(頭痛蒼白)以 5 分基準，0 分(無症狀)，4 分(很嚴重)，每四周測量一次。Pasireotide 組病人，部分的症狀改善達統計學明顯差異。而健康生活量表 (Health- related quality of Life) 有統計學意義之顯著改善僅限於 pasireotide 60mg 組病人。

試驗延伸期，pasireotide 組病人在 24 周達生化控制目標者，使用 pasireotide 40mg 達標者可繼續使用 40mg，未達標者能以開放標籤 (open-label) 進行至 60mg。活性對照組病人，在 24 周達生化控制目標者可使用 pasireotide 40mg，治療 3 個月後未達生化控制目標者可升高劑量至 pasireotide 60mg 治療。Interim analysis 發現 83% 病人進入 28 周延伸期試驗，pasireotide 40mg 組別有 22% 病人達標、pasireotide 60mg 組別中有 42% 病人達標，活性對照組的部分有 21% 病人轉換到 pasireotide 40mg 治療。

### Summary of evidence on comparative Safety [8]

試驗 C2402 病人至少發生一次不良事件發生情形，pasireotide 40mg 組為 92% 病人，pasireotide 60mg 為 86%，active control group 為 74%。

與治療相關的不良事件反應	Pasireotide 40mg	Pasireotide 60mg	Active control
高血糖	33%	29%	6.1%
糖尿病	19%	26%	4.5%
腹瀉	11%	19%	12%
Choleithiasis	9.5%	11%	12%
血糖增加	4.8%	6.5%	0%
脫髮 (alopecia)	1.6%	6.5%	0%
腹痛 (abdominal pain)	6.3%	4.8%	0%

	Pasireotide 40mg	Pasireotide 60mg	active control
Treatment related grade 3/4 diabetes	0	3.2%	0

	Pasireotide 40mg	Pasireotide 60mg	active control
Treatment related grade 3/4 hyperglycemia	11	8.1	0

共有 6 人因不良事件發生終止治療，而在 pasireotide 40mg 組別 2 位。

### Summary of clinical effectiveness issues

- Pasireotide 之核可適應症為 2 線 (second-line medical) 用於病人無法以 somatostatin 治療之藥品；pasireotide 符合 SMC 可治療特殊罕見疾病條例，且也被 EMA 認定為治療肢端肥大症之藥品。
- SMC 諮詢臨床專家，認為 pasireotide 有臨床上的優勢。
- Pasireotide 由專業醫療人員每 4 周經由深部肌肉注射一次，octreotide 每 28 日經由深部肌肉注射一次。lanreotide 每 28 日由深部皮下注射；pegvisomant 需使用起始劑量，在醫療專業人員監督下皮下注射，接下來每日皮下注射。
- 主要療效指標為達生化反應之病人比例，兩組 pasireotide 與活性對照組有顯著差異。生長素與 IGF-1 濃度的增高可作為預測肢端肥大症病人之死亡預估因子。
- 相關研究顯示以較嚴格之定義生長素濃度小於 1microgram/L 和正常化之 IGF-1 濃度為較合適之治療目標。事後比較檢定分析(post hoc analysis)以生化反應生長素濃度 concentration 小於 1microgram/L 正常化之 IGF-1 為治療目標檢視臨床效益時，得出僅有 pasireotide 60mg 達顯著統計學上差異。

### Summary of Patient and Public involvement

- 因治療控制不良之肢端肥大症之藥品有限，且死亡率增加，pasireotide 對病人而言是另種治療選項，pasireotide 能降低過多的生長、肢端肥大現象，正面影響病人之生活品質。
- 相較於現有的治療 pasireotide 能減少腫瘤大小，且每月注射，醫療費用負擔對病人及照顧者較小。

#### 2. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：成人肢端肥大症
Intervention	Pasireotide
Comparator	未設限
Outcome	達到完全生化控制（定義為 24 週時生長激素濃度小於 2.5 mcg/L）的病人比例。相關不良事件發生，如高血糖、糖尿病等。
Study design	隨機分派臨床試驗、系統性文獻回顧

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 4 月 20 日，以 (Pasireotide and randomized)<sup>c</sup> 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

經由 Cochrane Database of Systematic review 查詢文獻，查詢到一篇 Somatostatin analogues, dopamine agonist or growth hormone antagonists for pituitary adenoma-induced acromegaly 經閱讀後本篇文獻 2015 年 11 月已被回收，故未納入整體文獻查詢。在 PubMed 和 EMBASE 資料庫以上述之 PICOS 進行文獻搜尋將 143 篇文獻納入資料庫中首先進行重複文獻之篩選。得出 108 篇文獻進行標題及摘要之閱讀選取合適本案條件之文獻，共納入 3 篇詳細敘述，重點摘要如後：

### **Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA) : a randomized, phase 3 trial [9]**

此為 Gadelha MR 於 2014 年發表於 *Lancet Diabetes Endocrinol* 之 PAOLA 試驗，此試驗為多國多中心之第 3 期臨床試驗，目的為了解 2 種不同劑量之 pasireotide 與活性對照組 octreotide 或 lanreotide 於控制不良之治療肢端肥

<sup>c</sup> ("pasireotide"[Supplementary Concept] OR "pasireotide"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

大症的療效與安全性。試驗中 198 位病人為接受單一治療長效型 30mg octreotide 或 120mg lanreotide 治療 6 個月以上，病人分別以 1:1:1 分派至長效型 40mg pasireotide (n=65)、長效型 60mg pasireotide (n=65) 或持續以 octreotide 或 lanreotide 治療 (n=68)。

主要療效指標為治療 24 週時，達到完全生化控制（定義為 24 週時生長激素濃度小於 2.5 mcg/L，且依性別和年齡校正後的 IGF-1 回到正常水平）的病人比例。

#### 結果

治療 24 週後，在活性對照組(active control) 無人達到完全生化控制目標，40mg pasireotide 組病人有 15% (95% CI 7.5 to 26.5, p=0.0006) 達到完全生化控制目標，60mg pasireotide 組有 20% (95% CI 11.1 to 31.8, p<0.0001) 達到完全生化控制目標。治療中最常見的副作用為高血糖，40mg pasireotide 組病人有 33%，60mg pasireotide 組有 31%，活性對照組有 14% 發生高血糖；糖尿病的情形 40mg pasireotide 組病人有 21%，60mg pasireotide 組有 26%，活性對照組有 8%。

#### 小結

研究顯示 pasireotide 相較於長期使用 octreotide 或 lanreotide 有較優的臨床效益，可為腦下垂體腫大直接引起之肢端肥大症病人使用第一代生長抑素類 (somatostatin) 藥品控制不良之新治療選項。

### ● Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-head Superiority Study[10]

此研究為一前瞻性、隨機、雙盲對照試驗，試驗目的為證實 pasireotide 療效優於 octreotide。此試驗共納入 358 位未接受治療之肢端肥大症病人（用葡萄糖測試後 GH 濃度高於 5ug/L IGF-1 高於正常值）。病人曾接受過手術但未接受過治療或以核磁共振可見從頭垂體腺瘤 (de novo pituitary adenoma)。176 位分派到接受 pasireotide LAR 40mg 每月注射一次，182 位分派到 octreotide 20mg 每月注射 1 次。在治療第 3 個月及第 7 個月可依據生化反應提高治療劑量。主要療效指標為每個治療組別中在治療 12 個月後達成生化控制目標 (Biochemical control) GH <2.5ug/L，IGF-1 正常 (normal) 的比例。

#### 結果

研究結果顯示，pasireotide LAR 組別相較於 octreotide LAR 組別達成生化控制的比例顯著較高；pasireotide LAR 組別和 octreotide LAR 組別分別達成正常化 IGF-1 比例為 38.6%，23.6%；pasireotide LAR 組別和 octreotide LAR 組別達成 GH<2.5ug/L，比例為 48.3%，51.6%。

高血糖相關事件 pasireotide LAR 組別較 octreotide LAR 組別多。

#### 小結

接受 pasireotide 相較於 octreotide 有較優的臨床效益，pasireotide 為治療肢端

肥大症藥品的另一選擇。

● **Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase 3 study [11]**

此研究為一前瞻性、隨機、雙盲對照試驗，為 Colao A 等人研究[10]之延續性試驗，主要目的為了解 pasireotide 治療長達 26 個月的藥品效果及安全性。結果

共有 120 位病人完成延伸期試驗，74 位接受 pasireotide 治療，46 位接受 octreotide 治療，治療第 25 個月時，在療效指標部分，達到完全生化控制指標 (GH <2.5ug/L, IGF-1 正常)，pasireotide LAR 組別和 octreotide LAR 組別達標之比例分別為 48.6% 及 45.7%，達成 IGF-1 <1 LLN 的比例，pasireotide LAR 組別和 Octreotide LAR 組別為 60.8% 及 52.2%。從試驗一開始至第 26 個月，個案腫瘤體積縮小 20% 以上的病人比例，pasireotide LAR 組別和 octreotide LAR 組別分為 74.7% 及 71.6%。

在高血糖相關不良事件比例部分，pasireotide LAR 組別有 62.9% 病人發生副作用，octreotide LAR 組別有 25% 病人發生副作用。

小結

接受 pasireotide LAR 治療，個案的 GH 及 IGF-1 濃度可持續維持至少 25 個月以上，pasireotide LAR 之安全性為典型 somatostatin 類藥品之情形，主要差異為發生高血糖之頻率與程度。

#### (五)建議者提供之資料

查驗中心於 2016 年 4 月 10 日收到本案建議者藥品納入全民健康保險給付建議書資料，主要為藥品 pasireotide 之中英文仿單，療效與安全性之臨床試驗。資料主要依據已發表試驗 C2402 針對現有治療控制不良之肢端肥大症患者、C2305 針對未曾接受藥品治療之肢端肥大症患者文獻，相關報告已整理於報告內文不在此段落贅述。

#### 四、療效評估結論

##### 1. 療效參考品部分：

與本案申請藥品 pasireotide (H01CB05) 同屬 H01CB somatostatin and analogues，且健保已給付藥品包括：somatostatin (H01CB01)、octreotide (H01CB02)、lanreotide (H01CB03)。而 octreotide 及 lanreotide 與本申請藥品有直接比較之研究，查驗中

心建議 octreotide 及 lanreotide 為可能的療效參考品。

## 2 主要醫療科技評估組織之給付建議部分：

2.1 PBAC 於 2015 年 11 月建議收載 pasireotide，針對以最大建議劑量接受其他體抑素 (somatostatin) 類似物 (SSA) (如：octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 其中一種) 的治療時療效反應不足的肢端肥大症患者，作為第 2 線療法使用 (Under Section 100 [Highly Specialised Drugs Program])；及病人的平均生長激素需高於 2.5 mcg/L，且 IGF-1 須大於 1.3 倍正常值上限。

- PBAC 建議 pasireotide 價格應降低來彌補因使用本品而需治療高血糖與糖尿病引起之費用。
- PBAC 注意到若要進行成本效用分析，在量化 pasireotide 相較於對照藥品的效益時有其難度，因此認為成本最小化分析是合適的分析。先前並未對施行中的療法進行等效劑量的正式評估，不過可假設評估結果與試驗資料相同：pasireotide 40 mg 或 60 mg 每 28 天一次，係與 octreotide 30 mg 或 lanreotide 120 mg 每 28 天一次的效果相當。

2.2 蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 於 2015 年 5 月同意收載 pasireotide 用於肢端肥大症病人，其無法以手術治療或無法治癒者，及其他 somatostatin 類藥品控制不好之病人。

## 3. 相對療效與安全性：

針對 pasireotide 用於肢端肥大症，主要根據 Gadelha MR 於 2014 年發表於 *Lancet Diabetes Endocrinol* 之 PAOLA 試驗，該試驗為多國、多中心之第 3 期臨床試驗，試驗目的為了解 2 種不同劑量長效型 pasireotide 與活性對照組 octreotide 或 lanreotide 於控制不良之治療肢端肥大症的療效與安全性。試驗中 198 位病人為接受單一治療長效型 30mg octreotide 或 120mg lanreotide 治療 6 個月以上，病人分別以 1:1:1 分派至長效型 40mg pasireotide (n=65)、長效型 60mg pasireotide (n=65) 或持續以 octreotide 或 lanreotide 治療 (n=68)。主要療效指標為治療 24 週時，達到完全生化控制 (定義為 24 週時生長激素濃度小於 2.5 mcg/L，且依性別和年齡校正後的 IGF-1 回到正常水平) 的病人比例。

### 結果

治療 24 週後，在活性對照組 (active control) 無人達到完全生化控制目標，40mg pasireotide 組病人有 15% (95% CI 7.5 to 26.5, p=0.0006) 達到完全生化控制目標；60mg pasireotide 組有 20% (95% CI 11.1 to 31.8, p<0.0001) 達到完全生化控制目標。

治療中最常見的副作用為高血糖，40mg pasireotide 組病人有 33%，60mg pasireotide 組有 31%，活性對照組有 14% 發生高血糖；糖尿病的情形 40mg pasireotide 組病人有 21%，60mg pasireotide 組有 26%，活性對照組有 8%。

## 小結

研究顯示 pasireotide 相較於長期使用 octreotide 或 lanreotide 有較優的臨床效益，可為腦下垂體腫大直接引起之肢端肥大症病人使用第一代生長抑素類 (somatostatin) 藥品控制不良之新治療選項。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2016 年 5 月 2 日查無醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	發布於 2015 年 11 月，建議收載。
NICE (英國)	於 2016 年 5 月 2 日查無醫療科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：發布於 2015 年 5 月 8 日，建議收載。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2016 年 5 月 2 日止，未尋獲加拿大 CADTH 針對 pasireotide 長效緩釋注射劑 (long-acting release, 簡稱 LAR) 進行之醫療科技評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲) [7]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2015 年 11 月公告一份 pasireotide LAR 之評估摘要，建議收載本品用於以下情況的肢端肥大症病患：(1) 病患需曾使用 octreotide LAR 30 mg 或

lanreotide ATG 120 mg 治療失敗；(2) 病患的平均生長激素需高於 2.5 mcg/L，且 IGF-1 須大於 1.3 倍正常值上限。

廠商提供一份比較本品與其他 somatostatin 類似物（包括 octreotide LAR 30 mg 及 lanreotide ATG 120 mg）最低成本分析（cost-minimisation analysis），雖然廠商宣稱本品的治療效果優於對照組及有相同的安全性。相同效果劑量（equi-effective doses）則參考 C2402 臨床試驗：pasireotide LAR 40 mg/60 mg 每 28 天注射一次；octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg 每 28 天注射一次。

廠商根據 2014 年 octreotide LAR 30 mg 及 lanreotide ATG 120 mg 的使用量加權計算對照組之藥費。廠商另根據 C2402 臨床試驗中，因實驗藥品導致高血糖或糖尿病而服用降血糖藥物之病患比例，及 Medicare 資料庫計算處理高血糖或糖尿病事件之醫療成本。

PBAC 針對廠商提出的經濟評估提出以下幾點評論：

- (1) PBAC 認同廠商利用成本最低分析，因本品對於品質調整生活年（quality adjusted life year，簡稱 QALY）的利益難以估計，且本品在短期試驗中對 QALY 並無顯著影響。
- (2) PBAC 認為目前並無正式評估關於本品與對照組的相同療效劑量，因此廠商假設兩者的相同療效劑量為 C2402 臨床試驗使用劑量是恰當的。
- (3) PBAC 認為只計算因實驗藥品引起的高血糖或糖尿病的治療藥品費用，會低估在試驗中病情惡化或導致大小血管併發症的糖尿病醫療成本。PBAC 進一步認為，廠商應降低本品價格來彌補可能因本品造成的額外糖尿病或高血糖的醫療費用。

### 3. NICE（英國）

截至 2016 年 5 月 2 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence，以下簡稱 NICE）針對本品用於肢端肥大症之醫療科技評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC（蘇格蘭）[8]

蘇格蘭 SMC 在 2015 年 5 月 8 日完成 pasireotide LAR 的評估報告，且建議給付收載 pasireotide LAR 用於無法手術控制，或其他 somatostatin 類似物無法有效治療的支端肥大症病患。

廠商提供一份成本效用分析（cost-utility analysis）比較每月施打一次 pasireotide LAR 及其他 somatostatin 類似物（包括 octreotide LAR 及 lanreotide ATG）用在手術後無效或其他 somatostatin 類似物治療控制不佳的肢端肥大症病患。廠商建立馬可夫模型（Markov model），假設病患進入模型後，分別使用本品或其他 somatostatin 類似物治療六個月後評估治療反應，模型架構中的健康狀態包括以下：

- (1) 病患接受治療後獲得長期完全反應（long-term full response），病患可維持原本治療，或是轉換成第二線治療（模型中的第二線治療為 pegvisomant）。
- (2) 若無獲得適當控制（inadequate response），病患可維持原本治療，或是轉換成第二線治療。
- (3) 病患若接受第二線治療後，病情獲得控制則可以維持原本的第二線治療，若不然可轉換至放射治療。
- (4) 病患接受放射治療後獲得長期完全反應（long-term full response），且無須再接受治療。
- (5) 死亡

關於臨床療效數據，本品及其他 somatostatin 類似物為根據 C2402 臨床試驗，pegvisomant 則根據間接比較，放射治療療效數據及死亡率預估則參考過去已發表文獻。效用（utility）數據則為利用 AcroQOL physical dimension mapping 公式，並依據 C2402 臨床試驗結果之數據代入迴歸公式調整計算。模型還包括心肌症（cardiomyopathy）、糖尿病或低血鉀等不良反應之負效用（disutilities）。成本包括 pasireotide、octreotide LAR、lanreotide ATG 及 pegvisomant 的藥費、放射治療費用、監測治療反應之費用、不良反應處理費用及共病症的治療費用。分析結果顯示，pasireotide LAR 比起對照組，成本多 2,141 英鎊及增加 0.37 個 QALYs，每增加一個 QALY 須多花 5,855 英鎊。在情境分析中，若將對照組改為其他 somatostatin 類似物加上 pegvisomant 合併治療，分析結果顯示本品的成本較對照組低，且效果又較佳。另外，敏感度分析顯示，生化值控制、起始年齡、共病症成本、pegvisomant 藥費及本品藥費對於分析結果有較高的不確定性。

SMC 認為此經濟評估有以下限制：

- (1) SMC 認為 pegvisomant 的療效數據來自間接比較，然而間接比較本身有許多研究限制。SMC 專家認為根據過去的醫療科技評估顯示，pegvisomant 有比廠商設定更好的療效結果。
- (2) 廠商假設病患在第六個月評估治療達到完全反應，之後的治療都會維持其治療效果。SMC 專家認為疾病進展不會是靜態的，且缺乏長期資料支持其假設。SMC 專家亦認為本品可被用來當作放射治療後的銜接治療，直到使生長激素正常分泌。因此，廠商隨後提供了包含本品的中止規則（stopping rule）

之敏感度分析，結果使 incremental cost-effectiveness ratio (ICER) 增加為 36,000 英鎊/QALY。若假設本品治療效果會隨時間下降，ICER 則會增加為 19,000 英鎊/QALY

委員會同意本品對於療效的利益，除此之外，本品符合 SMC 罕病用藥之條件，因此，SMC 同意接受本品在經濟評估上有較多不確定性，基於以上考量，SMC 建議收載本品用於無法手術控制或其他 somatostatin 類似物無法有效治療的支端肥大症病患。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	Acromegaly
<b>Intervention</b>	'pasireotide' OR 'Signifor LAR'
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, ICER
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 5 月 3 日，以 acromegaly、pasireotide 以及 cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

針對建議者提出之本案藥品 pasireotide LAR，並未尋獲依我國政策情境執行之成本效果分析或成本效益分析。另外搜尋一篇 Hahl 等人於 2015 年發表，為依據芬蘭之健康照護付費者 (health care payer) 觀點執行的成本效用分析[12]。研

究目的為比較 pasireotide LAR 與 pegvisomant+somatostatin 類似物（簡稱 PEG+SSA）用在控制不良的肢端肥大症病患的成本效益。

作者利用馬可夫模型描述疾病進展及肢端肥大症的治療，分析期間為 30 年。評估結果包括 QALY、成本及 ICER。轉移機率及健康狀態效用參考自為期六個月的 C2402 臨床試驗。病患就診、疾病監測及共病症之成本則根據 Auria 生物資料庫中的 66 位病患層次資料 (patient level data)。研究結果顯示在成本方面，pasireotide LAR 比起 PEG+SSA 少了超過 100,000 歐元，且增加 0.19 個生活年及 0.02 個 QALYs。最後，作者認為 pasireotide LAR 在芬蘭用於治療肢端肥大症病患是符合成本效益的。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本藥物之經濟效益評估文獻。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據 2016 年 Burton 等人發表文獻指出，2008 年至 2012 年間於美國的肢端肥大症發生率為每十萬人 12.6 人至 8.6 人間，盛行率則為每十萬人 77.4 人至 74.7 人間[13]。關於本土之流行病學研究僅有一篇 Chiou 等人於 2016 發表的回溯性研究[14]，收納 1978 年至 2012 年於長庚醫院治療的 285 位肢端肥大症病患，平均追蹤時間為 15.1±0.6 年，研究結果顯示每五年、十年及二十年之存活率分別為 94.8%、91.4% 及 90.1%，明顯低於全國之累積存活率 ( $p < 0.05$ )。另外，本報告進行健保資料庫百萬人承保抽樣檔分析，曾於門診或住院被登錄一次以上肢端肥大症診斷碼 (ICD-9-CM 編碼 253.0x) 的成人 (年齡大於或等於 18 歲) 病患數由 2008 年 598 人上升至 2013 年 1012 人。首次被登錄診斷碼的平均年齡為 46 歲，女性佔 61%。

### (二) 核價參考品之建議

本案建議藥品成分 pasireotide 在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼[5]為 H01CB05，屬「H01CB：Somatostatin and analogues」類，本分類中同作用機轉藥物有 somatostatin、octreotide、lanreotide 及 vapreotide 等藥品成分。目前健保已收載與本品同為 pasireotide 成分的皮下注射劑型，包括 0.3 mg/mL、0.6 mg/mL 及 0.9 m/mL 等三種劑量，其健保給付適應症為「治療無法接受腦下垂體手術或

已接受此手術未能治療的庫欣氏病患者」。另外，經衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[15]，以適應症「肢端肥大症」查詢，未註銷且獲健保收載的品項包括 bromocriptine，及與本品同屬 somatostatin 類似物之成分 octreotide 和 lanreotide。Bromocriptine 為一口服多巴胺促效劑；octreotide 分別有皮下注射劑型及長效注射劑型，而 lanreotide 僅有長效注射劑型，如下表所列：

成分	Pasireotide	Octreotide		Lanreotide
商品名	Signifor®	Sandostatin®	Sandostatin LAR®	Somatuline Autogel®
規格	皮下注射劑型	皮下注射劑型	長效注射劑型	長效注射劑型
劑量	0.3 mg/mL 0.6 mg/mL 0.9 mg/mL	0.1 mg/mL	20 mg 30 mg	60 mg 90 mg 120 mg
相關健保給付規定	用於治療無法接受腦下垂體手術或已接受此手術未能治療的庫欣氏病患者。	對手術、放射線療法或 dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。		

本案藥品與 octreotide LAR 和 lanreotide ATG 曾執行直接比較（head-to-head comparison）之臨床對照試驗[9, 10]，且為近來用量最多的肢端肥大症用藥。綜合上述，本報告認為 octreotide LAR 和 lanreotide ATG 為可能的核價參考。

### (三)財務影響

建議者預估本品納入健保給付五年內（2017~2021 年）約有 15~40 位病患使用本品，本品年度藥費大約為 1,400 萬元至 4,300 萬元間。假設可取代原有健保給付之 somatostatin 類似物長效注射劑型，包括 Sandostatin LAR® 40 mg 及 Somatuline Autogel® 120 mg，第一年至第五年的財務影響約為 380 萬元至 1,100 萬元間。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

#### 1. 本品臨床地位：

- (1) 建議者定位本品用於對於手術反應不佳或無法接受手術治療，且已另一種 somatostatin 類似物治療控制不良之肢端肥大症成人患者。
- (2) 建議者假設本品納入健保給付後，將會取代 Sandostatin LAR® 40 mg 及

Somatuline Autogel® 120 mg 之市場。

2. 目標族群：建議者根據民間資訊管理公司統計藥物銷售資料庫取得 Sandostatin LAR® 20 mg 及 Somatuline Autogel® 120 mg 年度銷售量。由於 Sandostatin LAR® 20 mg 亦有其他適應症（包括胃、腸、胰內分泌腫瘤、晚期間腸神經內分泌瘤），故建議者假設有 80% 的用量為肢端肥大症使用，再根據文獻指出 58.6% 的 Sandostatin LAR® 20 mg 耗用量為 40 mg 的病患使用 [16]，及每年每病患使用 13 劑（每 28 天施打一劑），繼而推估 2017 年至 2021 年的本品之目標族群人數約為 140 人至 200 人。
3. 使用本品人數：建議者根據 2007 年 Colao 等人發表的前瞻性世代研究中 [16]，結果顯示 56 位肢端肥大症病患在首次使用 octreotide LAR 並追蹤 24 個月後，其中 11 位（19.7%）病患的生化值未達控制標準，因此，建議者假設 19.7% 為 somatostatin 類似物治療控制不良之比例，再依照建議者預估的本品市場佔有率，估算可能使用本品人數約為 15 人至 40 人。
4. 財務影響分析：本品及取代藥品皆以每年每位病患使用 13 劑計算（每 28 天施打一劑），2017 年至 2021 年間的本品年度藥費約為 1,400 萬元至 4,300 萬元間。若本品納入健保給付，建議者假設本品會取代 Sandostatin LAR® 40 mg 及 Somatuline Autogel® 120 mg 的情境下，2017 年至 2021 年間的財務影響約為 380 萬元至 1,100 萬元間。

本報告針對廠商所作財務影響的評論如下：

1. 建議者提供的財務影響中的部分假設欠缺適當說明或特定理由，使分析結果有不確定性。
2. 本品臨床地位：
  - (1) 關於本品之臨床定位，經諮詢過臨床專家的意見，表示若病患接受 somatostatin 類似物治療控制不佳的話，目前臨床上仍有部分病患會繼續使用 somatostatin 類似物，同時合併放射線治療。
  - (2) 建議者認為本品會取代的 Sandostatin LAR® 40 mg 及 Somatuline Autogel® 120 mg 分別為仿單記載治療肢端肥大症的建議最大劑量。然而，建議者並無說明選取其劑量之原因，且與本品的建議給付條件不同。

綜述以上，本報告認為本品並非取代特定劑量之品項，應為取代 Sandostatin LAR® 及 Somatuline Autogel® 之市場較為合理。

3. 目標族群及使用本品之人數有不確定性：

- (1) 建議者僅以 Sandostatin LAR® 及 Somatuline Autogel® 仿單記載治療肢端肥大症的建議最大劑量 (Sandostatin LAR® 40 mg 及 Somatuline Autogel® 120 mg) 估算本品的目標族群，可能有低估之虞。另外，部分參數並無充分理由說明 (包括 Sandostatin LAR® 20 mg 耗用量為 40 mg 使用之百分比、Sandostatin LAR® 用於肢端肥大症治療之百分比)，而使目標族群人數有不確定性。
- (2) Somatostatin 類似物治療控制不良之比例：經諮詢臨床專家的意見，表示肢端肥大症病患接受 Sandostatin LAR® 及 Somatuline Autogel® 之後，治療控制不佳的比例約為 20%，與建議者假設的 19.7% 相去不遠，應屬合理。
4. 本品給付後年度藥費：有鑒於建議者於人數估算的不確定性，本報告利用診斷碼 (ICD-9 CM 編碼 253.0x) 及藥品健保代碼進行健保資料庫分析，於 2008 年至 2013 年間曾使用任一 somatostatin 類似物 (包括 octreotide LAR 和 lanreotide ATG 成分之品項) 治療的肢端肥大症成人 (年齡大於或等於 18 歲) 病患約 90 人至 200 人，再依據 somatostatin 類似物治療控制不良比例及建議者預估本品市占率，推估 2017 年至 2021 年之本品使用人數約為 35 人至 90 人，略高於建議者估算的本品使用人數。再以本品每位病患一年使用 13 劑計算，2017 年至 2021 年間，本品給付後年度藥費約為 3,600 萬元至 9,800 萬元之間。
5. 財務影響分析：若本品納入健保給付，會取代 Sandostatin LAR® 及 Somatuline Autogel® 之市場的情境下，2017 年至 2021 年間的財務影響約為 900 萬至 2,500 萬元之間。本報告估算的財務影響較大的主要原因為本品使用人數較建議者原本預估來得多。另外，因放射線治療的醫療成本難以估計，故本報告無額外考量放射線治療成本，恐造成財務影響估算的結果有些許不確定性。

綜合以上，本報告認為建議者於分析中的部分假設無充分說明理由，造成人數估算具有不確定性。若本品納入健保給付後，會取代 Sandostatin LAR® 及 Somatuline Autogel® 之市場的情境下，2017 年至 2021 年間的本品使用人數約為 35 人至 90 人之間，造成的財務影響約 900 萬至 2,500 萬元之間。另外，須考量國內流行病學資料缺乏，且放射線治療之成本難以估算，使得財務影響分析結果有不確定性。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 澳洲 (PBAC) 及蘇格蘭 (SMC) 曾公告關於本品之評估報告，且皆建議將其收載。
  - (1) 澳洲 (PBAC)：PBAC 建議收載本品用於已使用其他 somatostatin 類似物最大建議劑量(包括 octreotide LAR 30 mg 或 lanreotide ATG 120 mg)治療效果不佳的肢端肥大症病患，作為第二線治療。PBAC 亦認為廠商應降低本品價格來彌補可能因本品造成的額外糖尿病或高血糖的醫療費用。
  - (2) 蘇格蘭 (SMC)：因本品符合 SMC 的罕病用藥條件，SMC 同意接受本品在經濟評估上有較多不確定性。SMC 建議收載本品用於無法手術控制或其他 somatostatin 類似物無法有效治療的支端肥大症病患。
3. 財務影響方面，本報告認為建議者於分析中的部分假設無充分說明理由，造成人數估算具有不確定性。本報告經重新估算後，本品若納入健保給付後五年內，使用人數約為 35 人至 90 人之間，造成的財務影響約為 900 萬至 2,500 萬元之間。另須考量國內流行病學資料缺乏，且部分參數難以估計，使得財務影響分析結果須謹慎解釋。

## 參考資料

1. 邱司漢, 黃立言, 孫毅麟, 譚光還, 黃毓龍, 石光中. 肢端肥大症. *內科雜誌*, 2011. 22: p. 9-18.
2. 黃天祥. 肢端肥大症治療指引 Available from:  
[http://www.tsim.org.tw/article/A102/abstract/102\\_1/401\\_b2%E9%BB%83%E5%A4%A9%E7%A5%A5.pdf](http://www.tsim.org.tw/article/A102/abstract/102_1/401_b2%E9%BB%83%E5%A4%A9%E7%A5%A5.pdf). (Accessed May 19, 2016)
3. Katznelson, L., E. R. Laws, Jr., S. Melmed, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(11): p. 3933-51.
4. Cuevas-Ramos, D., and M. Fleseriu. Pasireotide: A novel treatment for patients with acromegaly. *Drug Design, Development and Therapy*, 2016. 10: p. 227-239.
5. ATC/DDD Index 2016. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). (Accessed May 19, 2016)
6. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢.  
[http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed May, 2016.
7. Meeting, Public Summary Document – November 2015 PBAC.  
PASIREOTIDE, long-acting release intramuscular injection, 20mg, 40mg, 60mg, Signifor® LAR, Novartis.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/pasireotide-psd-november-2015.pdf>. (Accessed May 19, 2016)
8. Consortium, Scottish Medicines. Pasireotide (as pamoate), 20mg, 40mg 60mg powder and solvent for suspension for injection (Signifor® )  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pasireotide\\_Signifor\\_FIN\\_AL\\_May\\_2015\\_Amend\\_020915\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pasireotide_Signifor_FIN_AL_May_2015_Amend_020915_for_website.pdf). (Accessed May 19, 2016)
9. Gadelha, Mônica R., Marcello D. Bronstein, Thierry Brue, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014. 2(11): p. 875-884.
10. Colao, A., M. D. Bronstein, P. Freda, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(3): p. 791-9.
11. Sheppard, M., M. D. Bronstein, P. Freda, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary*, 2015. 18(3): p. 385-94.

12. Hahl, J., S. Kurki, T. Miettinen, et al. Cost-Effectiveness of Pasireotide Long-Acting in a Treatment of Acromegaly in Finland. Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. *Value Health*, 2015. 18(7): p. A609.
13. Burton, T., E. Le Nestour, M. Neary, et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary*, 2016.
14. Wen-Ko, C., C. Szu-Tah, L. Feng-Hsuan, et al. The impact of diabetes mellitus on the survival of patients with acromegaly. *Endokrynol Pol*, 2016.
15. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢.  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. (Accessed May 19, 2016)
16. Colao, A., R. Pivonello, R. S. Auriemma, et al. Beneficial effect of dose escalation of octreotide-LAR as first-line therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*, 2007. 157(5): p. 579-87.
17. Bronstein, M. D., M. Fleseriu, S. Neggers, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. *BMC Endocr Disord*, 2016. 16(1): p. 16.
18. Wang, J. W., Y. Li, Z. G. Mao, et al. Clinical applications of somatostatin analogs for growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Patient Preference and Adherence*, 2014. 8: p. 43-51.
19. Carmichael, J. D., V. S. Bonert, M. Nuno, et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(5): p. 1825-33.

## 附錄

### 附錄一

#### 藥品給付規定通則

##### 四、注射藥品之使用原則：

(二) 因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括：

肢端肥大症病人使用之 octreotide、lanreotide (如 Sandostatin、Somatuline 等) 至多攜回一個月，另 octreotide (如 Sandostatin 等) 需個案事前報准 (93/12/1)。Lanreotide inj 30 mg (如 Somatuline) 每次注射間隔兩週 (88/6/1)，octreotide LAR (如 Sandostatin LAR Microspheres for Inj.) 每次注射間隔四週 (89/7/1)。

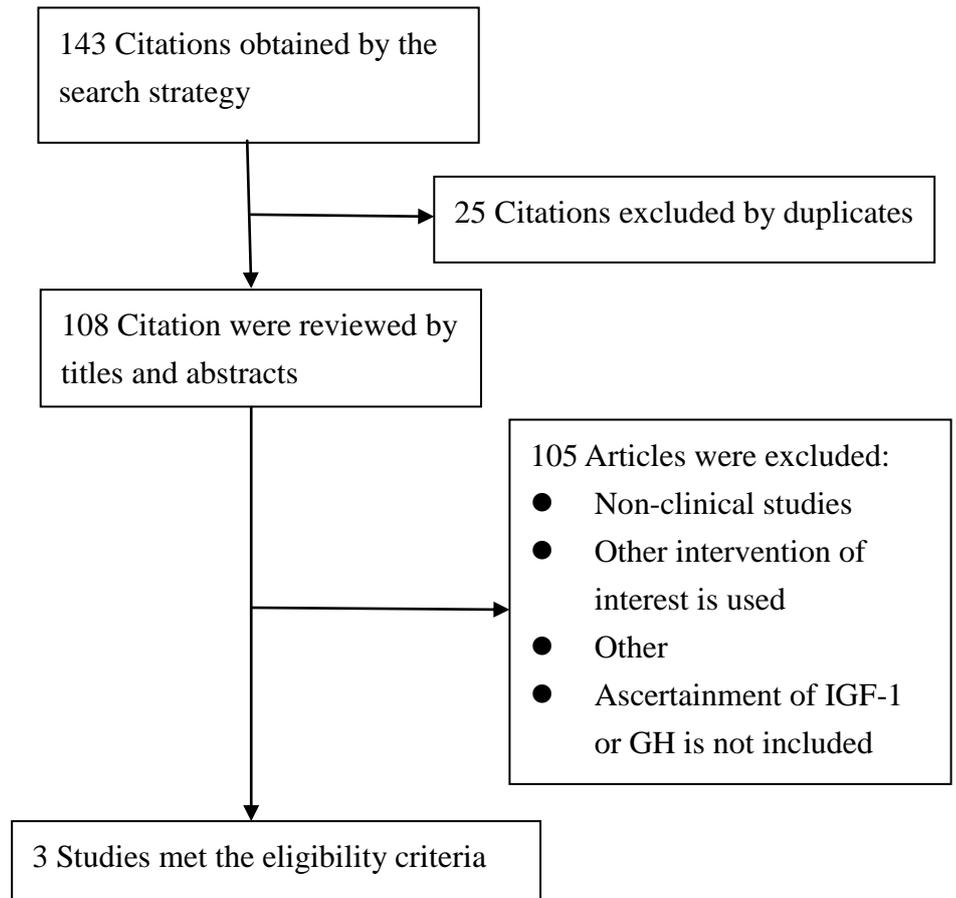
#### Octreotide 長效型注射劑藥品給付收載

5.4.4. Octreotide 長效型注射劑 (如 Sandostatin LAR Microspheres for Injection) : (89/7/1、102/1/1、104/4/1)

1. 對手術、放射線療法或 dopamine 作用劑療法控制無效的肢端肥大症患者。
2. 治療患有功能性症狀之胃、腸、胰內分泌腫瘤的患者。(102/1/1)
3. 治療患有晚期間腸(midgut)或已排除原位非間腸處而原位不明之分化良好(well-differentiated)的神經內分泌瘤患者。(104/4/1)
4. 需經事前審查核准後使用，每次申請以一年為限，期滿須經再次申請核准後才得以續用。(104/4/1)
5. 用於治療上述第 1、2 項患者時，每次注射以 20 mg 為原則，每次注射需間隔四週；用於治療上述第 3 項患者時，每次注射以 30 mg 為原則，每次注射需間隔四週。若因病情需要超過使用量，應於病歷詳細紀錄以備查核。(104/4/1)

## 附錄二、療效評估文獻搜尋

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane	2016.04.15	Acromegaly	1
PubMed 1950-2016	2016.04.16	#1 acromegaly[MeSH Terms] OR "acromegaly"[All Fields] #2"pasireotide"[Supplementary Concept] OR "pasireotide"[All Fields] #3"growth hormone"[MeSH Terms] OR ("growth"[All Fields] AND "hormone"[All Fields]) OR "growth hormone"[All Fields] #4 insulin-like[All Fields] AND ("Growth"[Journal] OR "growth"[All Fields]) AND factor[All Fields] AND 1[All Fields] #5 randomized controlled trial[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields] #1 And #2	9367 349 114580 36258 521245 79
EMBASE	2016.04.17	#1'acromegaly'/exp OR 'acromegaly' #2'pasireotide'/exp OR 'pasireotide' #3Growth Hormone #4insulin AND like AND growth AND factor AND 1  #1 and #2 and #3 and #4	12387 1056 92056 46406 41



圖一、療效評估文獻篩選

## 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
PubMed	2016/5/3	#1 (Acromegaly) #2 (“pasireotide” OR “Signifor LAR”) #3 (“Cost-consequence analysis” OR “cost-benefit analysis” OR “cost-effectiveness analysis” OR “cost-utility analysis” OR “economic evaluation”) #4 #1 AND #2 AND #3	1
Cochrane Library	2016/5/3	“pasireotide” OR “Signifor LAR” Limited to „economic evaluation“	0
INAHTA	2016/5/3	“pasireotide” OR “Signifor LAR”	0
CRD	2016/5/3	(Acromegaly) AND (“pasireotide long-acting release” OR “Signifor LAR”) AND (cost effectiveness or cost benefit or cost utility or cost minimization or economic evaluation)	0