

維帕特膜衣錠 (Vimpat 50mg.100mg.150mg 及 200mg)

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	維帕特膜衣錠 Vimpat 50mg.100mg.150mg 及 200mg	成分	Lacosamide(R-2-acetamid-N-benzyl-3-methoxypropionamide)
建議者	台灣優時比貿易有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1). 單位含量：50 毫克、100 毫克、150 毫克、200 毫克 (2). 包裝規格量：56 錠 (3). 劑型：膜衣錠		
主管機關許可適應症	十六歲以上(1)複雜性部分癲癇發作與(2)單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。		
建議健保給付之適應症內容	十六歲以上(1)不易控制複雜性部分癲癇發作與(2)不易控制單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。 (查驗中心註：ICD-9 為 345)		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 廠商建議之健保給付條件為「用於對 levetiracetam 或 topiramate 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人」。		
建議療程	建議起始劑量為 50 毫克，一天兩次，一週後提高為 100 毫克一天兩次。根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 毫克，一天兩次，直到建議的每日最高劑量為 400 毫克(200 毫克，一天兩次)。		
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 checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、 參考品：查驗中心建議之核價參考品為 levetiracetam。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參考表二。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證主要來自三項雙盲、隨機分派、安慰劑對照之第三期臨床試驗（667、754與755）的結果。

1. Lacosamide 與安慰劑直接比較的研究

- 三項第三期臨床試驗(667、754 & 755)的試驗設計相近，皆為隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多國多中心試驗。試驗包括基礎期、隨機分派期、劑量維持期(十二週)和試驗過渡期/減量期共四個階段，用以證明lacosamide做為輔助療法，在治療部分癲癇發作併有或未併有次發性全身發作病人之療效與安全性表現。主要療效指標為：對試驗藥物有反應的病人(定義為受試者維持期的表現與基礎期相比，癲癇發作頻率至少降低50%)的比例；以及在試驗維持期與基礎期的表現相比，受試者每28天癲癇部分發作改變的情況。
- 試驗結果：三項試驗個別分析，結果顯示lacosamide每日400毫克組與安慰劑相比，具統計顯著較佳之表現。三項試驗統合分析結果顯示，相對於安慰劑組病人僅有23%對治療出現反應，接受lacosamide 200毫克、400治療毫克組分別有34%和40%病人對治療出現反應。
- 安全性分析結果：最常出現中樞神經系統與胃腸道系統的不良事件，包括暈眩、噁心、嘔吐、運動失調、眼球震顫、顫抖等。整體而言，與劑量相關的不良事件以暈眩和噁心最常見，其他與劑量相關的不良事件尚有心電圖PR間期(PR interval)延長以及發生昏厥(syncope)等。

四、 醫療倫理：無相關資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果分析報告可供參考。

六、 財務衝擊：廠商推估在納入後的第一年至第五年間，每年約有 41~1,526 名難治型癲癇部份發作患者使用本品，逐年藥費為 355 萬至 1.33 億。在建議者提出的臨床定位「用於對 levetiracetam 或 topiramate 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人」下，藥費即為健保淨衝擊。查驗中心依據我國癲癇盛行率及廠商提供之市佔率預估值進行估算，使用本品人數與增加的年度藥費與廠商預估值接近。然分析結果主要將受市場佔有率影響，若市場佔有率增加，預算影響將隨之增加。

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
商名	維帕特 Vimpat	優閒 Keppra
主成分/含量	Lacosamide / 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	Levetiracetam / 250 mg, 500 mg
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	膜衣錠/鋁箔盒裝
WHO/ATC 碼	N03AX18	N03AX14
主管機關許可適應症	十六歲以上(1)複雜性部份癲癇發作(complex partial seizure)與(2)單純或複雜性部份發作之合併有次發性全身發作(simple or complex partial seizure with secondary generalization)癲癇患者之輔助治療(add-on therapy) (依建議者檢附之衛部藥輸字第 026284 號、衛部藥輸字第 026285 號、衛部藥輸字第 026286 號、衛部藥輸字第 026287 號)	十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療
健保給付條件	擬訂中	(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性治療(add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療 (2)十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療
健保給付價	擬訂中	250 mg: 18.6 元; 500 mg: 29.1 元
仿單建議劑量與用法	每天口服 2 次，每次一粒。建議起始劑量為 50 mg，一天兩次，一週後提高為 100 mg 一天兩次。根據反應與耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 mg，一天兩次，直到建議的每	成人(十八歲以上)及體重五十公斤以上的青少年(十二至十七歲)： 初始劑量為每日 1000 mg (每日兩次，每次 500 mg)，視病人的臨床反應及耐受性，每日劑量可增加至最高每日 3000 mg (每日兩次，每次

	日最高劑量為400 mg (200 mg，一天兩次)	1500 mg)
療程	每日	每日
每療程花費	擬訂中	每日藥費 174.6 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：		
<p>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。</p>		

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)	<p>於民國 100 年 4 月公告評估報告一份，建議有條件收載 lacosamide 用於難治型癲癇部分發作(refractory partial-onset seizures)患者之輔助治療，給付條件如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> (1). 正在接受有癲癇治療經驗醫師的治療；而且， (2). 目前正在服用兩種或以上之抗癲癇藥物治療；而且， (3). 其他所有抗癲癇藥物皆治療無效(ineffective)或無法耐受。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 98 年 11 月、100 年 11 月及 101 年 11 月公告三份評估報告。根據 98 年公告之報告，委員會同意有條件給付 lacosamide 用於難治型癲癇部分發作患者。之後，廠商提出兩次擴增給付條件申請，根據 101 年公告之報告，委員會建議有條件收載 lacosamide 並於風險分攤方案執行情況下給予給付。修正後之給付條件如下：</p> <p><u>簡化式事前申請(Authority required [streamlined])</u></p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 難治型癲癇部分發作之起始治療 <ul style="list-style-type: none"> ■ 必須由神經醫學專家治療； ■ 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用(其中需包含一種第二線之輔助藥物)；

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 病人無法以其他抗癲癇藥物有效控制發作狀況，即至少使用過一項第一線抗癲癇藥物，而且，至少使用過兩項第二線抗癲癇輔助藥物； ■ 病人年齡必須在 16 歲或以上。 <p>(2) 難治型癲癇部分發作之持續治療</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 病人必須先前接受過 lacosamide 給付之治療；而且， ■ 病人年齡必須在 16 歲或以上。
NICE (英國)	至民國 104 年 5 月 5 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 2014 年 4 月併入 CADTH，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。

【維帕特膜衣錠】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 104 年 7 月 9 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[1-13]

針對本案申請藥物 Vimpat (lacosamide) 的適應症「十六歲以上(1)複雜性部分癲癇發作與(2)單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。」，以關鍵字“癲癇”、“局部癲癇發作”、“癲癇部分發作”、“epilepsy”、“partial onset epilepsy”、“seizures”或“partial onset seizures”進行網頁搜尋，獲得數篇由國內醫事人員發表的文章，以及美國癲癇協會(American Epilepsy Society)、國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy, ILAE)、美國神經學會(American Academy of Neurology)、英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence)等機構發表的診療指引。以下將綜合整理這些資料以供參考^a。

「發作(seizure)」係指因為腦部不正常過度或同步的神經元活動，造成短暫的局部(focal)或全面性(generalized)的神經症狀表現。局部發作(focal seizures 或 partial seizures)即指不正常的神經元活動起源侷限於一側大腦半球，並導致相對應於腦部特定區域的軀體部分出現症狀；而全面發作(generalized seizures)則指不

^a 由於本案申請藥物僅適合 16 歲以上之癲癇患者使用，此處所整理者侷限於成人癲癇的相關資訊。

正常的神經元活動廣泛地影響兩側大腦半球，出現的症狀亦涵蓋腦部兩側相對應所至軀體部位。造成「發作」最常見的前五項危險因子(risk factors)，包括腦部創傷、中風、感染性疾病、毒性代謝異常(toxic-metabolic disorders)、藥物或酒精戒斷等。

然而，「發作」並不同於「癲癇(epilepsy)」。癲癇係指因為潛在的神經學異常(neurologic disorder)，造成病人出現反覆的無端發作(recurrent unprovoked seizures)之狀況；於此情況下，如果出現兩次或以上的「發作」，則可被診斷為癲癇。造成癲癇的原因主要為腦部病變，三分之二的病人無法發現特定的病因，常見的危險因子包括遺傳傾向(genetic propensity)、先天腦部發育異常、產前或周產期損傷(antenatal or perinatal injury)、感染、腦部腫瘤、創傷性腦部損傷、血管性因素^b、炎症性疾病^c、阿茲海默症、多發性硬化症以及其他神經退化性疾病等。

國際抗癲癇聯盟(ILAE)將癲癇發作(epileptic seizures)進行分類如下：

1. 部份發作(partial seizures)
 - (1). 單純部份發作(無意識障礙) (simple partial seizures)
 - 以運動症狀表現(with motor symptoms)
 - 伴有軀體感覺或特殊感覺症狀^d (with somatosensory or sensory symptoms)
 - 伴有自主神經症狀或體徵^e (with autonomic symptoms)
 - 伴有精神症狀表現(with psychic symptoms)
 - (2). 複雜部份發作(complex partial seizures)
 - 單純部份發作續發意識障礙(simple partial onset followed by impaired consciousness)
 - 開始時即有意識障礙(impaired consciousness at onset)
 - (3). 部份發作續發全面發作(partial with secondarily generalized seizures)
 - 單純局部發作續發全面發作(simple partial seizures evolving to generalized seizures)
 - 複雜局部發作續發全面發作(complex partial seizures evolving to generalized seizures)
 - 單純部份發作續發複雜部份發作及全面發作(simple partial seizures evolving to complex partial seizures evolving to generalized seizures)
2. 全面發作(抽搐性或非抽搐性) (generalized seizures)

^b 例如中風、血管畸形、腦靜脈血栓形成等。

^c 例如血管炎(vasculitis)。

^d 例如簡單幻覺，即出現針刺、閃光、蜂鳴等現象。

^e 例如出現上腹不適、蒼白、流汗、潮紅、汗毛豎直、瞳孔放大等症狀。

- (1). 失神發作(absence seizures)
 - 典型失神發作(typical absence seizures)
 - 非典型失神發作(atypical absence seizures)
- (2). 肌陣攣發作(myoclonic seizure)
- (3). 陣攣發作(clonic seizure)
- (4). 強直發作(tonic seizure)
- (5). 強直—陣攣發作(tonic-clonic seizure)
- (6). 失張力發作(atonic seizure)

3. 無法分類之癲癇發作

根據分類方法難以分類的「發作」便歸於此類。

臨床診斷部份包含三個階段，即臨床判斷是否確屬於「發作」、進行其他疾病的鑑別診斷、以及判斷「發作」的類型等。進行的檢驗包括腦電圖(electroencephalography, EEG)、影像腦電圖監測(video-EEG monitoring)、腦部電腦斷層掃描(computed tomography, CT)、腦部核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、腰椎穿刺(lumber puncture)、生化檢查等。

臨床症狀於「單純部份發作」的病人可能出現肢體抽搐、頭部轉向(head turning)、頭重腳輕(lightheadedness)、暈眩(vertiginous)等症狀，「複雜部份發作」的病人則可能出現情感、記憶、認知、感覺、運動的狀態改變或者對刺激反應遲鈍。全面發作的病人，依照其不同發作類型，可能出現臉部、軀幹或肢體的抽搐、失神、咬舌、尿失禁等症狀。

經過確診的病人，第一線通常會給予藥物治療，目標是在沒有受到藥物不良事件影響之下，讓其「發作」狀況得到完全緩解；如果病人僅出現一次無端發作，且經檢查認為復發可能性低，則不一定需要給予藥物治療。某些新的抗癲癇藥物有較佳的病人耐受度或藥物動力學表現，但目前尚無穩健的實證資料證明特定藥物的療效優於其他藥物。然而，由於某些藥物僅對特定類型的癲癇有療效，所以，正確地診斷便異常重要。初始治療時通常給予病人單一藥物，治療時間長短則依個別病人的診斷、對藥物的反應、發病年齡而異，服藥配合度高的癲癇病人中約60%可以獲得超過5年的緩解期；這些病人之中，尚有約一半的病人最終可以完全不再出現「發作」的症狀。假如一開始使用的抗癲癇藥物療效不佳或無法耐受，可以試用其他抗癲癇藥物，特定情況下也可以考慮給予合併藥物治療。當病人已經持續兩年或以上沒有出現「發作」情況，或者腦電圖檢查正常，則可以考慮於4~6個月之間逐步調降藥物劑量，惟停藥後仍有約20%的病人出現復發現象。當病人接受兩項抗癲癇藥物治療仍然無效時，被視為具有抗藥性(drug resistant)之難治療型癲癇，此時宜轉介病人至癲癇治療專家(tertiary epilepsy specialist)接受治療同時可以考慮手術療法。針對「部份癲癇發作」，可以使用的藥物如表一所示。

表一、治療「部份癲癇發作」的藥物[12]

癲癇類型	常用成份 ^f	較不常使用的成份 ^g	療效比較 ^h	
			新發	復發
部份發作	carbamazepine(CBZ)	acetazolamide(ACZ)	CBZ*	CBZ
	gabapentin(GBP)	clonazepam(CLN)	GBP*	GBP*
	lamotrigine(LTG)	clorazepate(CLZ)	LTG*	LAM*
	levetiracetam(LEV)	phenobarbital(PB)	OXC*	LEV*
	oxcarbazepine(OXC)	primidone(PRM)	PB*	OXC*
	phenytoin(PHT)		PHT*	PB
	tiagabine(TIAG)		TPM*	PHT
	topiramate(TPM)		VPA*	TIAG*
	valproate(VPA)			TPM*
	zonisamide(ZNS)			VPA ZNS*

在大多數發展中國家，未經治療的癲癇疾病自然史(natural history)顯示，約有 30~40%的病人可以獲得 5~10 年的緩解期。而在已開發國家，一般會針對出現兩次「無端發作」的病人開始治療，追蹤 10 年的結果顯示，將近 60%的病人會獲得 5 年緩解期，追蹤 20 年的結果則顯示，將近 70%的病人出現 5 年緩解期。相反地，如果診斷「發作」第 1 年內無法有效控制症狀，則達到疾病控制的比例只有 60%，如果到「發作」第 4 年依舊無法控制症狀，達到疾病控制的比例僅剩下 10%。

罹患癲癇的病人具有較差的社會心理表現(psychosocial outcomes)、憂鬱以及較高的死亡風險。與一般人相比，癲癇病人的死亡率增高 2~3 倍，如果是經常全面性發作的病人或者具有抗藥性的病人，則其死亡風險可能增高 6 倍。癲癇病人猝死的比例為每千人年出現一個案例，主要發生在未控制症狀且經常出現「發作」的青少年。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 藥物 ATC 分類碼[14]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面下，查詢到本案申請藥物 lacosamide 之 ATC 碼為 N03AX18，屬用於抗癲癇藥劑類(N03A, antiepileptics)之其他

^f 此處之藥物排列係依字母順序。

^g 此處之藥物排列係依字母順序。

^h 根據美國神經學會資料，證據等級屬第 I 級的推薦以*號呈現。

抗癲癇藥劑(N03AX, other antiepileptics)成分。此一分類層級之下，共有 16 項不同的藥物成分，經逐一查核，目前已經獲得我國上市許可者，除本案申請藥物之外尚有 lamotrigine、topiramate、gabapentin、zonisamide、pregabalin、levetiracetam 與 perampanel 等其他七種成分。

2. 食品藥物管理署西藥許可證查詢/健保署用藥品項與給付規定查詢 [15-17]

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，依據本案申請藥物適應症內容，輸入下列不同關鍵字以搜尋與本案申請藥物同治療地位、健保已給付之其他藥物。

- (1). 鍵入關鍵字「複雜性部分癲癇發作；註銷狀態：未註銷」後，獲得五筆資料，包括本案申請成份之四種不同含量藥物以及同成份之注射液劑型藥物等。
- (2). 鍵入關鍵字「適應症：單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作；註銷狀態：未註銷」後，獲得與上述搜尋結果相同之五筆資料。
- (3). 鍵入關鍵字「適應症：單純部分發作之合併有次發性全身發作；註銷狀態：未註銷」後，未尋獲任何資料。
- (4). 鍵入關鍵字「適應症：複雜性部分發作之合併有次發性全身發作；註銷狀態：未註銷」後，獲得與上述搜尋結果相同之五筆資料。
- (5). 鍵入關鍵字「適應症：部分癲癇發作；註銷狀態：未註銷」後，獲得與上述搜尋結果相同之五筆資料。
- (6). 鍵入關鍵字「適應症：局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作；註銷狀態：未註銷」後，僅獲得一筆資料，即 perampanel。
- (7). 鍵入關鍵字「適應症：局部癲癇發作；註銷狀態：未註銷」後，獲得 50 筆資料，包括 gabapentin、oxcarbazepine、levetiracetam、zonisamide、lamotrigine 等五項成份。
- (8). 鍵入關鍵字「適應症：局部癲癇；註銷狀態：未註銷」後，獲得 84 筆資料，除上述五項成份外，尚包括 valproate sodium、tiagabine 等 2 項成份。
- (9). 鍵入關鍵字「適應症：癲癇；註銷狀態：未註銷」，則獲得 205 筆資料，除上述提及之七種成份外，尚有 diazepam、phenytoin、acetazolamide、phenobarbital、atropine sulfateⁱ、carbamazepine、clonazepam、valproic acid^j、divalproex sodium^k、primaclone (primidone)、vigabatrin、

ⁱ Atropine 於我國獲得的適應症內容為「腸胃之痙攣性疼痛、膽管、尿管之痙攣、痙攣性便秘、夜尿症、消化性潰瘍之補助療法、房室傳導障礙、迷走神經性徐脈、麻醉前投藥、有機磷殺蟲劑、副交感神經興奮劑之中毒、真性癲癇」，其中，「真性癲癇」部份與本案申請藥物之適應症非屬同治療地位，故而予以排除。

^j Valproate sodium 是 valproic acid 的鈉鹽型式。ATC 碼與 valproic acid 相同。

^k Divalproex sodium 為 valproate sodium 與 valproic acid 以 1:1 比例混合而成的腸溶劑。查無相關 ATC 碼。

clobazam、lacosamide 等 13 項單方成份。

綜合上述所有資料，與本案申請藥物具有相近治療地位之成份共有 19 項，其中，包含七種成份與本案申請藥物具有相同 ATC 前五碼。這 19 項成份的相關資料如表二所示。

表二、與本案藥物具有相近治療地位之藥物：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 / 健保現行給付條件
N03AA02 phenobarbital	<ul style="list-style-type: none"> 癲癇。 癲癇的痙攣發作、自律神經發作、運動神經發作。 真性癲癇(尤其是癲癇大發作)、症候性癲癇、乍克森氏癲癇、精神分裂的發作、其他痙攣性之發作。 	注射劑、錠劑 無相關給付限制。
N03AA03 primidone	<ul style="list-style-type: none"> 癲癇症。 	錠劑 健保尚未給付。
N03AB02 phenytoin	<ul style="list-style-type: none"> 大發作及局部發作型癲癇，預防及治療神經外科手術所引起之癲癇發作。 	錠劑、注射劑、膠囊劑 無相關給付限制。
N03AE01 clonazepam	<ul style="list-style-type: none"> 癲癇。 	錠劑 無相關給付限制。
N03AF01 carbamazepine	<ul style="list-style-type: none"> 癲癇症、三叉神經痛、腎原性尿崩症及雙疾性疾患、原發性舌咽神經痛。 	錠劑、內服液劑 1.使用於新病患： (1)處方使用 carbamazepine 成分藥物之前，應先檢查病患 IC 健保卡是否已註記曾檢測帶有 HLA-B 1502 基因，檢測結果為陽性者，不得開立 carbamazepine 成分藥物之處方。 (2)醫師欲為病患處方 carbamazepine 成分藥物前，應先詢問病患是否對該藥物有過敏病史，若為不確認者或未檢測者，宜先行作 HLA-B 1502 基因檢測。 2.使用於舊病患： 若病患已服用 4 個月以上，且確認未曾出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀(如分散的斑點或斑丘疹症狀)等類似 Steven-Johnson 症候群或其他不良反應時，可依病情繼續處方治療，但仍需提醒病患注意上述症狀之發生。 3.醫師為病患處方使用 carbamazepine 成分藥物，以日劑藥費申報者，應依規定詳實申報處方明細。
N03AF02 oxcarbazepine	<ul style="list-style-type: none"> 成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於三歲孩童癲癇局部發作之輔助治療。 成人局部癲癇發作之單一或輔助 	錠劑、懸液劑 無相關給付限制。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 / 健保現行給付條件
	治療，大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。	
N03AG01 valproic acid (sodium valproate)	<p><u>Valproic acid</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> 癲癇之大發作、小發作、混合型及顛葉癲癇。躁症或急性躁期之躁鬱症之治療。偏頭痛之預防。 <p><u>Sodium valproate</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> 無法以口服途徑控制之癲癇。 癲癇之大發作、小發作混合血液型及顛葉癲癇。 泛發性與局部癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。 	<p>軟膠囊劑、錠劑、內服液劑、注射劑</p> <p><u>Sodium valproate 注射劑</u> :</p> <p>限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：</p> <ol style="list-style-type: none"> 對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 不良事件且無法口服 valproic acid 之病患。 癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。 癲癇重積狀態¹(Status epilepticus) 之病患。
N03AG04 vigabatrin	<ul style="list-style-type: none"> 抗癲癇之輔助療法。 	<p>錠劑</p> <p>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性治療(add on therapy)。</p>
N03AG06 tiagabine	<ul style="list-style-type: none"> 局部癲癇的輔助治療。 	<p>錠劑</p> <p>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性治療(add on therapy)。</p>
N03AX09 lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> 癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與 12 歲以上兒童之單獨用藥治療；成人與 2 歲以上兒童之輔助性治療；LENNOX - GASTAUT SYNDROME 徵候群之治療。處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱，躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。 對於 13 歲以上的病患做為原發性泛發性強直陣攣(primary generalized tonic - clonic seizures)或局部癲癇發作的輔助療法。 	<p>錠劑</p> <p>限下列病患使用：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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性治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。 限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾患者，並依下列原則使用： <ol style="list-style-type: none"> 急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥物治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。 雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥物治療療效不佳或無法耐受其不良事件者，單純用於躁症預防者不得使用。 日劑量超過 200mg 時，需於病歷記載理由。
N03AX11 topiramate	<ul style="list-style-type: none"> 用於成人及兩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。 	<p>錠劑、膠囊劑</p> <p>限下列病患使用：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 用於預防偏頭痛之治療 <ol style="list-style-type: none"> 限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並

¹ 某些控制不佳或藥物順從性不好的癲癇病人，則有時會發生重積癲癇，而有危及生命之狀況。重積癲癇的定義是「病患超過三十分鐘的癲癇發作」或「反覆的連續癲癇發作，且兩次發作之間，病人的意識沒有完全恢復」，則稱之為癲癇重積狀態 (status epilepticus)。由於重積癲癇患者在發作期間，生命徵象較為不穩定，若合併有心律不整、電解質不平衡、橫紋肌溶解或嚴重肝腎病變等併發症，則生命有極大之危險，故重積癲癇之患者，多半需要入住神經內科加護病房進行嚴密的監控與照護[18]。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 / 健保現行給付條件
N03AX12 gabapentin	<ul style="list-style-type: none"> 治療成人及三歲以上兒童局部癲癇發作之輔助療法。帶狀疱疹後神經痛。 	<p>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不良事件或有使用禁忌者使用。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>III.偏頭痛發作頻繁，每星期2次(含)以上。</p> <p>(2)Topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，需於病歷詳細記載使用理由。</p>
N03AX14 levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> 十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。 治療十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。 	<p>錠劑、膠囊劑</p> <p>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性治療(add on therapy)。</p> <p>錠劑、注射劑、內服液劑</p> <p>1.一般錠劑：</p> <p>(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性治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。</p> <p>(2)十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。</p> <p>2.緩釋錠劑：</p> <p>限使用於十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。</p> <p>3.口服液劑：</p> <p>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性治療 (add on therapy)。</p> <p>4.注射劑：</p> <p>限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：</p> <p>1.對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 不良事件且無法口服 levetiracetam 之病患。</p> <p>2.癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。</p> <p>3.癲癇重積狀態(Status epilepticus) 之病患。</p>
N03AX15 zonisamide	<ul style="list-style-type: none"> 成人局部癲癇發作之輔助治療。適用於下列癲癇發作類型:1.單純性局部癲癇發作 2.複雜性局部癲癇發作 3.局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作。 	<p>錠劑</p> <p>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性治療(add on therapy)。</p>
N03AX16 pregabalin	<ul style="list-style-type: none"> 帶狀疱疹後神經痛。成人局部癲癇的輔助治療。纖維肌痛(fibromyalgia)。糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛。脊髓損傷所引起的神經性疼痛。 	<p>膠囊劑</p> <p>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性治療(add on therapy)。</p>
N03AX18 lacosamide	<ul style="list-style-type: none"> 十六歲以上(1) 複雜性部分癲癇發作(complex partial seizure)與 	<p>錠劑、注射劑</p> <p>本案申請藥物。</p>

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 / 健保現行給付條件
	(2)單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作(simple or complex partial seizure with secondary generalization)癲癇患者之輔助治療(add-on therapy)。	
N03AX22 perampanel	• Fycompa 適用於 12 歲以上患者局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作之輔助治療。	錠劑 健保已給付，同藥物適應症。
N05BA01 diazepam	• 焦慮狀態、失眠、肌肉痙攣、癲癇重積狀態。 • 小孩熱痙攣、癲癇患者抽搐發作、牙科手術或輕微手術前或檢查前之鎮靜劑。	錠劑、注射劑 無相關給付限制。
N05BA09 clobazam	• 焦慮狀態、癲癇症之輔助治療。	錠劑 無相關給付限制。
S01EC01 acetazolamide	• 青光眼及下列疾患之輔助治療： 水腫、癲癇。	錠劑 無相關給付限制。

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 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。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2011 年 4 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2009 年 11 月、2011 年 11 月及 2012 年 11 月間公告三份評估報告。
NICE (英國)	至 2015 年 5 月 5 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2009 年 1 月公告醫療科技評估報告。
	歐洲藥物管理局(EMA)/美國食品藥物管理局(US FDA) 審查資料
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	查驗中心接案後第 8 天收到廠商完整送審資料。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [19]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，獲得一份發表於 2011 年 4 月份的報告與本案相關，以下將重點摘要其內容以供參考。

1. CADTH 建議

委員會建議收載 lacosamide，在符合以下所有條件時，用於難治型癲癇部份發作(refractory partial-onset seizures)患者之輔助治療：

- (1). 正在接受有癲癇治療經驗醫師的治療；而且，
- (2). 目前正在服用兩種或以上之抗癲癇藥物治療；而且，
- (3). 其他所有抗癲癇藥物皆治療無效(ineffective)或無法耐受。

2. 建議理由

- (1). 根據三項雙盲隨機分派試驗結果，與安慰劑相比，lacosamide 具統計顯著之降低癲癇發作頻率的結果。
- (2). 與其他抗癲癇藥物相比，lacosamide 較昂貴。

註：委員會注意到，與安慰劑相比，lacosamide 有較高的嚴重不良事件、心臟事件(cardiac events)以及住院發生頻率。

3. 藥品許可證內容

加拿大衛生部核准 lacosamide 上市「做為癲癇部分發作成年患者無法以傳統療法有效控制時之輔助治療用藥ⁿ」。

4. 實證資料

委員會審查的資料包括一項系統性文獻回顧(針對 lacosamide 的隨機分派研究)、一項針對廠商提供之藥物經濟評估的評值(critique)，以及病人代表團體提出的意見。

(1). 系統性文獻回顧

臨床試驗部份主要評估三項多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗，即試驗 667、754、755^o。共同藥物審查(Common Drug

ⁿ 原文為“Lacosamide has a Health Canada indication as adjunctive therapy in the management of partial-onset seizures in adults patients with epilepsy who are not satisfactorily controlled with conventional therapy.” Lacosamide 在加拿大獲得的適應症與我國許可適應整不盡相同。

^o 由於 CADTH 報告僅簡略摘要三項試驗內容，查驗中心依據歐洲藥物管理局(EMA)以及美國食品藥物管理局(US FDA)

Review, CDR)委員會所訂定之共同主要療效指標結果(co-primary outcomes) 於三項試驗相同，即為：在試驗維持期的表現與基礎期相比，受試者每 28 天癲癇部分發作改變的情形；以及對試驗藥物有反應的病人(定義為受試者在試驗維持期的癲癇發作頻率與基礎期相比至少降低 50%)的比例。

(2). 病人代表團體意見

以下內容源自於九個病人代表團體提出的意見。

- A. 病人代表團體提出的意見強調癲癇顯著影響其生活品質的負面影響，包括日常活動受限(例如開車、就業選擇)與心理困擾，特別是擔心在公眾環境癲癇發作以及可能喪失排尿和排便控制的憂慮。對於癲癇照護者而言，無法控制的癲癇發作是其工作壓力來源，並會影響照護的時間。
- B. 病人代表團體同時指出，目前可以獲得的藥物無法提供所有病人良好的癲癇控制成效。除此之外，這些藥物相應的不良事件包括體重增加、心理變化、性慾降低、史蒂文生－強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) 等。
- C. 病人期待 lacosamide 與其他抗癲癇藥物相比，可以降低癲癇發作與不良事件的發生頻率。

5. 委員會其他考量要點

- (1). 委員會考量到，雖然有好幾項抗癲癇藥物用於臨床治療，但是基於對病人生活品質的實質影響，仍有未滿足的醫療需求 (unmet need) 存在。
- (2). 與其他抗癲癇藥物相比，臨床使用 lacosamide 的經驗仍有限，定期更新的安全性報告顯示幾項與 lacosamide 相關的重要安全性考量，包括神經系統與心臟方面的不良事件。

(二)PBAC (澳洲) [20-22]

在澳洲衛生部網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，共獲得 13 筆資料。經過逐筆閱讀後，有三份報告與本案相關，以下將重點摘要報告內容以供參考。

2009 年 11 月份會議報告

之審查報告，呈現三項試驗內容於「(四)其他實證資料」章節，所以，此處將略過試驗相關內容。

1. 廠商送審目的

廠商請求收載 Vimpat (lacosamide) 「在符合給付條件下，做為無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作患者治療用藥」。

2. 藥品許可證內容

2009年7月20日澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准，給予 lacosamide 藥品上市許可，「做為年齡 16 歲或以上之癲癇部分發作併有或未併有續發型全身發作病人之輔助療法」。

3. 廠商申請給付條件

廠商提出之給付條件如下：

用於無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作病人，並且，

- (1). 至少已經接受過三種抗癲癇藥物治療無效，這些藥物需至少包含下列兩種抗癲癇輔助藥物：lamotrigine, levetiracetam, topiramate, oxcarbazepine, tiagabine, gabapentin；而且，
- (2). 目前正在接受至少兩種抗癲癇藥物治療，其中，至少包含一種抗癲癇輔助藥物。

4. Lacosamide 之臨床治療地位

Lacosamide 可提供做為難治型癲癇(refractory epilepsy)治療的另外一項選擇。

5. 比較品

廠商提出安慰劑加上標準療法做為主要的比較品。PBAC 委員會認為這項選擇是適當的。標準療法包括許多癲癇第一線與第二線治療用藥的組合。

6. 臨床試驗

廠商於送審資料中主要提出三項多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗(試驗 667、754、755)用以證明 lacosamide 的療效與安全性^P。

^P 由於 PBAC 報告僅簡略摘要三項試驗內容，查驗中心依據歐洲藥物管理局(EMA)以及美國食品藥物管理局(US FDA)之審查報告，呈現三項試驗內容於「(四)其他實證資料」章節，所以，此處將略過試驗相關內容。

7. 廠商宣稱

廠商於送審資料中宣稱，lacosamide 的相對療效優於安慰劑，相對安全性則劣於安慰劑。PBAC 委員會接受這項宣稱。

8. 委員會建議與理由

(1). 委員會建議內容

基於與比較品(安慰劑+標準療法)的成本效益評估結果，PBAC 委員會建議以事前申請^q(authority required)的方式，有條件收載 lacosamide。委員會認為 lacosamide 做為最後一線之治療用藥，簡化式事前申請(Authority required [streamlined])給付方式並不合適。核定之給付條件如下：

事前申請(authority required)

開始接受 lacosamide 治療之時，需由神經醫學專家處方，並與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用(其中需包含一種第二線之輔助藥物)，用以治療年齡 16 歲或以上、無法以其他抗癲癇藥物有效控制部分發作症狀之難治型癲癇(intractable epilepsy)患者。

病人必須已經嘗試且治療失敗，無法有效控制發作情況，即

- A. 至少使用過一項第一線抗癲癇藥物，而且，
- B. 至少使用過兩項第二線抗癲癇輔助藥物。

持續治療僅給付於先前接受過 lacosamide 給付之病患。

(2). 委員會建議理由(療效部分)

委員會瞭解到，雖然有其他藥物做為第二線治療用藥，但是，對於難治型癲癇的有效治療藥物之臨床需求仍高。雖然目前已給付之其他抗癲癇輔助藥物之評估過程，皆是基於與安慰劑比較之實證資料，並基於與 lamotrigine 相比之最低成本效益(cost-minimisation basis)做出收載決定，但於 lacosamide 的試驗中超過 60%受試者曾

^q 澳洲健保藥物補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)與退伍軍人藥物補助系統(Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme, RPBS)將所有核定收載藥物之給付方式分為三種，即無給付條件限制(Unrestricted)、有給付條件限制(Restricted)以及事前申請(Authority required)。其中，事前申請的方式又可以細分為兩種模式，即一般事前申請(Authority required)與簡化式事前申請(Authority required[streamlined])。一般事前申請係指醫師在開立該類藥物時，需經過事前申請核可後，始獲得健保給付。簡化式事前申請則指醫師開立該類藥物時無需經過事前申請，但需於處方箋附上該藥物之簡化式事前申請代碼(streamlined authority code)，始獲得健保給付[23]。

接受過七種抗癲癇藥物治療，其實證資料則顯示出它對於已經接受多種藥物治療病人的療效。

2011 年 11 月份會議報告

1. 廠商送審目的

廠商請求更改以簡化式事前申請(Authority required [streamlined])方式收載 lacosamide，並擴增給付適應症至「與其他非鈉離子通道標靶藥品(non-sodium channel target)之抗癲癇藥物合併使用，用於治療無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作患者」。

2. 藥品許可證內容

「做為年齡 16 歲或以上之癲癇部分發作併有或未併有續發型全身發作病人之輔助療法」。

3. 廠商申請給付條件

簡化式事前申請(Authority required [streamlined])

由神經醫學專家處方，與其他非鈉離子通道標靶藥品之抗癲癇藥物合併使用，用以治療年齡 16 歲或以上、無法以其他抗癲癇藥物有效控制癲癇部分發作之病患。

4. Lacosamide 之臨床治療地位

廠商擬擴增之給付條件，lacosamide 將做為第二線抗癲癇藥物，並與其他非鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物合併使用。

5. 比較品

廠商基於提出的給付條件，將比較品劃分為兩個層次(stage)：

- (1). 第一個層次：以 lamotrigine 做為比較藥品，即比較[lacosamide+任何抗癲癇藥物]與[lamotrigine+任何抗癲癇藥物]。
- (2). 第二個層次：此次申請擴增 lacosamide 做為第一線之輔助用藥，即比較[lacosamide+非鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物]與[lacosamide+鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物^r]。

^r 以[lacosamide+鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物]組合替代[其他任何第一線輔助抗癲癇藥物(包括 lamotrigine)+任何抗癲

針對廠商對於比較品的提議，PBAC 委員會不予以接受。

6. 臨床試驗

廠商提出的實證資料共涵蓋三個部分，除了三項主要試驗(667、754、755)之外，尚提出了一項統合分析以及一項間接比較結果以供參考。統合分析與間接比較分析囊括 lacosamide 三項試驗和 lamotrigine 12 項試驗(與安慰劑比較用於癲癇部分發作患者)之數據。

PBAC 委員會認為上述試驗納入之受試者，僅 20% 可以代表 PBS 給付之目標族群。

基於 PBAC 此份報告之議題與本案探討之情境不盡相同，故而，此處將略過統合分析與間接比較分析結果。

7. 廠商宣稱

基於前述兩個層次的比較，廠商提出以下宣稱：

- (1). 第一個層次：在相對療效與相對安全性的比較，[lacosamide+任何抗癲癇藥物]皆不劣於(non-inferior) [lamotrigine+任何抗癲癇藥物]。
- (2). 第二個層次：在相對療效部分，[lacosamide+非鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物]優於[lacosamide+鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物]，在相對安全性部分，兩者表現相當。

委員會認為，廠商提出的實證資料無法支持[lacosamide+非鈉離子通道標靶之抗癲癇藥物]的臨床療效優於(superior) [lamotrigine+任何抗癲癇藥物]。

8. 委員會建議與理由

基於實證資料無法支持廠商提出之擴增給付申請、擴增給付條件內容不適當^s，以及比較品選擇不適當等因素，PBAC 委員會拒絕廠商的申請。

2012 年 11 月份會議報告

1. 廠商送審目的

癲癇藥物]之組合。

^s 「擴增給付條件之內容不適當」係指醫師在處方抗癲癇藥物時，並未依據該藥物是否為鈉離子通道標靶之作用機轉進行選擇。除此之外，某些抗癲癇藥物可能同時具有多種作用機轉，此時應該如何界定該藥物，亦可能造成歧異(ambiguity)。

廠商尋求以下四項給付條件修正：

- (1). 刪除持續治療之給付條件中，lacosamide 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用的文字。
- (2). 刪除給付條件中「第二線輔助藥物」的描述。
- (3). 將目前「事前申請(authority required)」之條件修改為「簡化式事前申請(Authority required [streamlined])」方式給付。
- (4). 刪除目前執行之風險分攤計畫(Risk Share Arrangement)。

2. 藥品許可證內容

「做為年齡 16 歲或以上之癲癇部分發作併有或未併有續發型全身發作病人之輔助療法」。

3. 廠商申請給付條件

簡化式事前申請(Authority required [streamlined])

開始接受 lacosamide 治療之時，需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用，做為年齡 16 歲或以上之難治型癲癇(drug resistant epilepsy)患者其癲癇部分發作併有或未併有次發性全身發作之治療用藥。

4. Lacosamide 之臨床治療地位

基於廠商擬變更之給付條件內容，lacosamide 將做為輔助治療用藥，與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用，用以治療癲癇部分發作病人。

5. 比較品

廠商提出 topiramate 做為比較品。

6. 臨床試驗

廠商提出一項間接比較結果用以支持其訴求。間接比較分析囊括三項 lacosamide 與安慰劑直接比較(head-to-head)試驗(試驗 667、754、755)以及十項 topiramate 與安慰劑直接比較試驗，並以安慰劑做為共同比較品(common comparator)。

療效部分之分析結果如表三所示。安全性部分的分析涵蓋所有試驗之受試者。數項具統計顯著之組間差異的結果，包括 lacosamide 組病人有較高之暈眩發生率、topiramate 組病人有較高之嗜睡(somnolence)與思考異

常(thinking abnormally)發生率。整體而言，試驗中這兩項藥物之不良事件發生率一如預期，並沒有未預期到之不良事件發生，也沒有觀察到組間差異。

表三、Lacosamide 與 topiramate 之間接比較結果 - 對試驗藥物有反應的病人比例(50% responder rate)[22]

分析結果	Lacosamide vs. 安慰劑	Topiramate vs. 安慰劑	間接比較
對試驗藥物有反應的病人比例(50% responder rate) - 次族群分析(lacosamide 組 658 人，topiramate 組 971 人)			
風險差(risk difference)	0.18 (0.11, 0.26)	0.30 (0.24, 0.36)	-0.12 (-0.22, -0.02)*
相對危險性(relative risk)	1.90 (1.39, 2.59)	3.12 (2.06, 4.72)	0.61 (0.36, 1.02)
對試驗藥物有反應的病人比例(50% responder rate) - 所有受試者(lacosamide 組 1092 人，topiramate 組 1312 人)			
風險差(risk difference)	0.15 (0.10, 0.21)	0.31 (0.27, 0.36)	-0.16 (-0.23, -0.09)*
相對危險性(relative risk)	1.65 (1.33, 2.04)	3.14 (2.30, 4.30)	0.53 (0.36, 0.77)*
退出試驗者(treatment withdrawals) - 次族群分析(lacosamide 組 658 人，topiramate 組 971 人)			
風險差(risk difference)	0.09 (0.03, 0.15)	0.10 (0.06, 0.14)	-0.01 (-0.09, 0.06)
相對危險性(relative risk)	1.78 (1.17, 2.71)	2.19 (1.41, 3.39)	0.81 (0.44, 1.49)
退出試驗者(treatment withdrawals) - 所有受試者(lacosamide 組 1092 人，topiramate 組 1312 人)			
風險差(risk difference)	0.09 (0.04, 0.13)	0.09 (0.03, 0.14)	0.00 (-0.07, 0.07)
相對危險性(relative risk)	1.72 (1.25, 2.37)	2.19 (1.48, 3.24)	0.78 (0.47, 1.30)

*達到統計顯著差異標準者。

7. 廠商宣稱

廠商宣稱在相對療效與相對安全性兩部分，lacosamide 皆不劣於 (non-inferior) topiramate。PBAC 委員會認為此項宣稱並未得到適當的實證資料支持。

8. 委員會建議與理由

(1). 委員會建議內容

簡化式事前申請(Authority required [streamlined])

(A) 難治型癲癇部分發作之起始治療

- 必須由神經醫學專家治療；
- 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用(其中需包含一種第二線之輔助藥物)；
- 病人無法以其他抗癲癇藥物有效控制發作狀況，即至少使用過一項第一線抗癲癇藥物，而且，至少使用過兩項第二線抗癲癇輔助藥物；
- 病人年齡必須在 16 歲或以上。

(B) 難治型癲癇部分發作之持續治療

- 病人必須先前接受過 lacosamide 給付之治療；而且，
- 病人年齡必須在 16 歲或以上。

(2). 委員會建議理由(療效部分)

- A. 委員會認為廠商對於此次申請之訴求，預估僅額外增加 10% 的病人使用 lacosamide 是不合理的推算。委員會基於使用 lacosamide 病人中，有 78% 符合目前之給付條件限制接受補助，所以，委員會認為如果廠商此次申請通過後，增加使用 lacosamide 的人數將很可觀(significant)。
- B. 對於廠商申請刪除持續治療給付條件中，lacosamide 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用的議題，委員會從臨床專家處瞭解到，抗癲癇藥物相關的藥物毒性問題不輕，因此，若能盡早移除病人處方中已無療效之抗癲癇藥物，是符合臨床實務的。
- C. 針對廠商選擇 topiramate 做為比較品，委員會認為是一項複雜的問題，因為，topiramate 在治療癲癇方面獲得多項適應症，而這也使得 topiramate 相對於其他抗癲癇藥物獲得較高的給付價格。
- D. 針對廠商宣稱 lacosamide 在「發作頻率降低 50%」、「退出試驗比例」以及安全性的表現皆不劣於 topiramate，委員會認為這個不劣性的定義(non-inferiority margin)是依據指引(guidelines)評估單方藥物做為起始治療之設定而來，若據此做為 lacosamide 第三線用藥收載時的評估標準並不適當。另外，委員會也注意到在「對試驗藥物有反應的病人比例」此一指標，topiramate 的表現具統計顯著優於 lacosamide。
- E. 雖然，根據 Costa 等人在 2011 年發表的文獻顯示，topiramate 是最有效之抗癲癇藥物，lacosamide 則較其他抗癲癇藥物效果為差(less efficacious)，但是，委員會議瞭解到這項分析所納入

的試驗，並非特別針對第三線輔助治療藥物所進行的研究。

- F. 間接比較分析結果，在對試驗藥物有反應的病人比例(50% responder rate)部分，lacosamide 與 topiramate 的絕對風險差值(0.16)和 lacosamide 與安慰劑的風險差值(0.15)相近，因此，委員會認為廠商據此結果宣稱 lacosamide 的表現不劣於 topiramate 並不穩健(robust)。

基於缺乏穩健的療效證據支持以及修改給付條件後可能帶來的財務衝擊，委員會拒絕將 lacosamide 在治療流程的定位提前。又，基於 Costa 等人的研究結果，顯示 lacosamide 在療效與安全性的表現不劣於 lamotrigine，即 lacosamide 可視為 lamotrigine 的臨床替代藥物，所以，lacosamide 的定價與 lamotrigine 相當是合宜的。

綜合上述所有資訊，PBAC 委員會建議維持現有給付價格以及風險分攤方案，刪除持續治療給付條件中，lacosamide 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用的要求。如果廠商未來想要擴增 lacosamide 起始治療的給付條件，必須將 lacosamide 的價格降至與 lamotrigine 相同的情況下始得考量該項議題。

(三)NICE (英國) [24]

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，查無任何醫療科技評估報告可供參考。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [25]

在蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium)網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，獲得一份發表於 2009 年之醫療科技評估報告，

A. SMC 建議

委員會建議收載 lacosamide 於蘇格蘭地區使用，限制「做為年齡 16 歲或以上，癲癇部分發作併有或未併有次發性全身發作病人之輔助療法」。

B. 藥品許可證內容

用於年齡 16 歲或以上，癲癇部分發作併有或未併有續發型全身發作病人之輔助療法^t。

C. 比較品

做為本案申請藥物之比較品包含 topiramate、zonisamide、levetiracetam、tiagabine、oxcarbazepine、gabapentin、pregabalin、clobazam、carbamazepine、sodium valproate、lamotrigine 以及 phenytoin 等藥品。

D. 病人與公眾意見

有一病人代表團體 Epilepsy UK 提出對於本案藥物意見^u。

E. 相對療效與相對安全性評估

相對療效與安全性部份主要評估兩項多國多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗，即試驗 754 與 755^v。

F. 委員會考量要點(摘要)

(A) 根據延伸試驗的期中分析結果，受試者在主要療效指標與次要療效指標的表現一直持續超過 24 個月。一般而言，病人可以良好耐受 lacosamide 約 5.5 年(退出試驗比例小於 10%)。樞紐試驗與延伸試驗中，最常見的不良事件皆為暈眩。

(B) 臨床專家預期 lacosamide 的臨床定位應為難治型癲癇(refractory epilepsy)的治療。

2. 歐洲藥物管理局(EMA)/美國食品藥物管理局(US FDA)審查資料[26, 27]

在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“lacosamide”後，共獲得五份公告於 2008~2014 年間的審查報告，包含膜衣錠、注射劑以及口服液劑(syrup)等三種劑型。其中，與本案相關者為 2008 年公告之審查報告，即針對 Vimpat (lacosamide)膜衣錠之四種不同含量進行評估。目前，Vimpat (lacosamide)獲得歐盟國家上市許可的適應症為“Vimpat as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in patients with epilepsy aged 16 years and older.”，核准的用法用量在錠劑部分，起始劑量為 50 毫克一天兩次，一周後，劑量必須

^t 原文為“As adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalization in patients with epilepsy aged 16 years and older.”

^u 報告中並未具體說明病人代表團體意見內容。

^v 由於 SMC 報告僅簡略摘要兩項試驗內容，查驗中心依據歐洲藥物管理局(EMA)以及美國食品藥物管理局(US FDA)之審查報告，呈現兩項試驗內容於「(四)其他實證資料」章節，所以，此處將略過試驗相關內容。

調整至 100 毫克一天兩次。之後，根據病人對藥物的反應，可以每周增加 50 毫克(一天兩次)的速度，進一步調整劑量至最大劑量 200 毫克一天兩次。如果醫師認為病人需要較快的治療效果，則可以考慮以 200 毫克做為起始劑量，12 小時之後，以 100 毫克一天兩次做為維持劑量，之後，根據病人對藥物的反應，可以每周微調方式逐步調整劑量至每日最大劑量。如果需要停止 Vimpat (lacosamide)治療，則應以逐步降低劑量的方式進行。

目前美國食品藥物管理局(US FDA)核准 Vimpat (lacosamide)上市的劑型包含膜衣錠、注射劑以及口服液劑，核准的適應症為“Vimpat is indicated as monotherapy or adjunctive therapy in patients with partial onset seizures; Vimpat injection is indicated as short term replacement when oral administration is not feasible.”，核准的用法用量做為單一藥物治療(monotherapy)時，起始劑量為 100 毫克一天兩次，之後，基於病人的反應和耐受情況，可以每周增加 50 毫克(一天兩次)的速度，進一步調整劑量至維持劑量 150~200 毫克一天兩次。如果病人已經在服用抗癲癇藥物，建議在停止先前的抗癲癇藥物之前，至少已維持三天 lacosamide 150~200 毫克一天兩次的治療；如果將 lacosamide 做為輔助療法(adjunctive therapy)，則建議起始劑量為 50 毫克一天兩次，之後，基於病人的反應和耐受情況，可以每周增加 50 毫克(一天兩次)的速度，進一步調整劑量至維持劑量 100~200 毫克一天兩次。

我國目前核准 Vimpat (lacosamide)之適應症內容與歐洲藥物管理局所核准者相同。

歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局審查報告中所評估者，主要皆為廠商所提出之三項雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗(667、754 & 755)。基於這些試驗的試驗設計相近，以下將彙整試驗內容以供參考。

(1). 試驗目的/設計

試驗 667、754 與 755 皆為雙盲、隨機分派、安慰劑對照、多國多中心之臨床試驗，試驗共包括基礎期(八週)、隨機分派期(四週[試驗 755]或六週[試驗 667 和 754])、劑量維持期(十二週)和試驗過渡期(二週)/減量期(二週[試驗 755]或三週[試驗 667 和 754]) 四個階段，用以證明 lacosamide 做為輔助療法，在治療癲癇部分發作(併有或未併有次發性全身發作)病人之療效和安全性表現。

(2). 受試者納入/排除標準

納入標準：

- A. 納入年齡介於 18~65 歲(試驗 667)或 16~70 歲(試驗 754 & 755)之病人。
- B. 依照國際癲癇及癲癇症候群分類 (International Classification of Epileptic Seizures, 1981)，納入具有癲癇單純部分發作(simple partial-onset seizures)和/或複雜部分發作，併有或未併有次發性全身發作診斷的病人。
- C. 至少在進入試驗前兩年，病人接受過大於等於兩種抗癲癇藥物治療卻仍有癲癇部分發作的情況。
- D. 進入試驗前八週，病人平均每 28 天需有大於等於四次之癲癇部分發作，且無癲癇發作之時間少於 21 天。
- E. 病人進入試驗時，需處於接受 1~2 種(試驗 667)或 1~3 種(試驗 754 & 755)抗癲癇藥物至少四周之劑量穩定處置階段，可併有或未併有迷走神經治療(vagal nerve stimulation, VNS)。病人進入試驗前服用之抗癲癇藥物劑量需持續至試驗結束。

排除標準：

- A. 曾經接受過 Vimpat (lacosamide)治療。
- B. 進入試驗前兩年，有長期酒精或藥物濫用病史者。
- C. 有嚴重過敏性反應(anaphylactic reactions)或嚴重血性惡病質^w (blood dyscrasias) 病史者。
- D. 具有癲癇全面性發作病史者。
- E. 癲癇連續性發作(seizures clustering)患者。
- F. 中樞神經系統具有進展性結構病變或具有進展性腦部病變者。

(3). 試驗藥物與治療方式

三項試驗的試驗期間可分為基礎期、隨機分派期、劑量維持期、試驗過渡期/減量期等四個階段。

- A. 基礎期：各項試驗收納的受試者先進入為期八周的基礎期(baseline phase)，在這段時間，如果他們平均每 28 天有大於等於四次癲癇部分發作的情形，而且無癲癇發作的時間少於 21 天，則可以進入隨機分派期。
- B. 隨機分派期：所有受試者試驗藥物之起始劑量為每天 100 毫克，之後，以四周(試驗 755)或六周(試驗 667 & 754)的時間逐步調升劑量至目標劑量，即每天接受 lacosamide 200 毫克、400 毫克、600 毫克或安慰劑治療。

^w 血性惡病質是一種病理狀況，指任何血液成份在結構、功能或品質出現異常，例如白血病或血友病[28]。

- C. 劑量維持期：為期 12 周。於此期間，如果病人無法耐受試驗藥物之劑量，可以調降劑量。
- D. 試驗過渡期：完成試驗維持期的受試者，如果同意繼續進入公開標籤之試驗延伸期，則進入為期兩周之過渡期。
- E. 減量期(taper phase)：未完成劑量調升或劑量維持期的病人，以及不繼續進入試驗延伸期的病人，則進入為期兩周(試驗 755)或三周(試驗 667 & 754)的試驗藥物減量期。

(4). 療效指標

主要療效指標：

- 歐洲 EMA—對試驗藥物有反應的病人(定義為受試者在維持期的癲癇發作頻率與基礎期相比至少降低 50%^x)的比例。
- 美國 FDA—試驗維持期與基礎期的表現相比，受試者每 28 天癲癇部分發作改變的情形。

(較重要之)次要療效指標：

- 歐洲 EMA—試驗維持期與基礎期的表現相比，受試者每 28 天癲癇部分發作改變的情形。
- 美國 FDA—對試驗藥物有反應的病人(定義為受試者在維持期的癲癇發作頻率與基礎期相比至少降低 50%)的比例。

(5). 試驗結果

試驗 667、754 與 755 納入來自美國與歐洲(亞裔族群比例小於 2%)的病人，各試驗實際受試總人數皆大於 400 人。整體而言，進入試驗時各組受試者之各項基礎值表現相近，病人同時服用之抗癲癇藥物也大致平均分布各組中。僅有少數受試者年齡大於 65 歲。所有受試者皆無法以所服用之 1~3 種藥物有效控制癲癇症狀，將近半數之受試者已經嘗試超過七種已上市之抗癲癇藥物。各組受試者罹患癲癇的平均時間為 23.7 年，基礎值每 28 天的發作頻率(中位數)為 9.9~16.5 次。

A. 療效分析結果

- (A) 三項試驗個別分析：在主要療效(表四)或次要療效(表五)指標的分析，lacosamide 400 毫克組與 600 毫克組表現相近，即與安慰劑相比皆獲得具統計顯著較佳之表現。但是，基於 600 毫克組

^x美國食品藥物管理局審查時，將此一指標做為次要療效指標。

安全性的表現較 400 毫克組為差，其風險效益評估(risk-benefit assessment)為負值，所以，廠商撤回 lacosamide 600 毫克此項建議劑量。

- (B) 三項試驗統合分析：首先，在主要療效指標部分，相對於安慰劑組病人僅有 23%對治療出現反應，34%接受 lacosamide 200 毫克治療的受試者以及 40%接受 lacosamide 400 毫克治療的受試者對治療出現反應。其次，雖然試驗 667 與 755 的結果顯示，lacosamide 200 毫克組的治療結果與安慰劑組的表現沒有差異，但是，統合分析結果則顯示兩者表現具統計顯著差異。
- (C) 輔助分析：如果將所有退出試驗的受試者視為治療失敗族群，主要療效指標分析結果依舊穩健(robust)。
- (D) 次族群分析：將三項試驗數據進行統合分析，在主要與次要療效指標部分，性別、地理位置(region)、合併服用抗癲癇藥物數量等變數皆不會影響試驗結果，但是，觀察到 lacosamide 可以降低複雜性部分發作以及次發性全身發作癲癇患者之發作頻率，卻對單純部分發作病人沒有療效。

B. 安全性分析結果

試驗結果顯示，受試者最常出現中樞神經系統與胃腸道系統的不良事件，包括暈眩、噁心、嘔吐、運動失調(ataxia)、眼球震顫(nystagmus)、顫抖(tremor)等。整體而言，與藥物劑量相關的不良事件以頭暈和噁心最常見，600 毫克組受試者退出試驗最常見的原因亦為暈眩。其他與劑量相關的不良事件尚有心電圖 PR 間期(PR interval)^y延長以及發生昏厥(syncope)等；在以 lacosamide 對糖尿病性神經疼痛(diabetic neuropathic pain)此一適應症進行試驗的安全性資料顯示，這兩項不良事件較常出現，特別是接受 lacosamide 高劑量(400~600 毫克)的受試者。

表四、試驗 667、754 與 755 主要療效指標分析結果

治療組別	受試人數	癲癇發作頻率 至少降低 50%的比例	與安慰劑組的 差異(未校正)	勝算比 (odds ratio)	P 值
試驗 667					
安慰劑組	98 人	22%	-	-	-
每天 200 毫克組	107 人	33%	10.8%	1.7	0.0899
每天 400 毫克組	109 人	41%	19.2%	2.5	0.0038**

^y 心電圖 PR 間期長短係用以評估心臟竇房結放電後，心房至心室間的電流傳導速度。心電圖 PR 間期延長會增加病人出現房室傳導阻滯(atrioventricular block, AV block)的風險。

治療組別	受試人數	癲癇發作頻率 至少降低 50% 的比例	與安慰劑組的 差異(未校正)	勝算比 (odds ratio)	P 值
每天 600 毫克組	107 人	38%	16.2%	2.2	0.0141*
試驗 754					
安慰劑組	104 人	18.3%	-	-	-
每天 400 毫克組	204 人	38.3%	20.0	2.8	0.0004**
每天 600 毫克組	97 人	41.2%	23.0	3.2	0.0005**
試驗 755					
安慰劑組	163 人	25.8%	-	-	-
每天 200 毫克組	163 人	35.0%	9.2	1.6	0.0735
每天 400 毫克組	159 人	40.5%	14.7	2.0	0.0063**

*具統計顯著(以 p 值 0.05 為標準); **具統計顯著(以 p 值 0.01 為標準)

表五、試驗 667、754 與 755 次要療效指標分析結果

試驗組別	受試人數	發作頻率降低比例 與安慰劑組的差異	p 值	95%信賴區間
試驗 667				
安慰劑組	96 人	-	-	-
每天 200 毫克組	107 人	14.6%	0.101	(-3.2, 29.4)
每天 400 毫克組	107 人	28.4%	0.0023	(11.3, 42.2)
每天 600 毫克組	105 人	21.3%	0.0084	(6.0, 34.1)
試驗 754				
安慰劑組	104 人	-	-	-
每天 400 毫克組	201 人	21.6%	0.0078	(6.3, 34.5)
每天 600 毫克組	97 人	24.6%	0.0061	(7.8, 38.3)
試驗 755				
安慰劑組	159 人	-	-	-
每天 200 毫克組	160 人	14.4%	0.0223	(2.2, 25.1)
每天 400 毫克組	158 人	15.0%	0.0325	(1.4, 26.8)

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：

Population	納入條件：癲癇部分發作成年患者 排除條件：癲癇部分發作兒童患者
Intervention	lacosamide
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 5 月 20 日，以 (lacosamide)、(partial onset epilepsy) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. The Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，經鍵入關鍵字 “lacosamide” 後，共獲得 83 筆資料。其中，包括 Cochrane Reviews 四篇[29-32]、其他回顧類文獻 (other reviews) 四篇[33-36]、臨床試驗 71 篇以及科技評估報告一篇[37]。針對其中八篇回顧類文獻以及一篇科技評估報告進行標題與摘要閱讀後，共納入三篇[33, 34, 36]其他回顧類文獻，所排除者為研究主題與本案不符、原文非英文、研究計畫書等。

B. Embase

在 Embase 網頁，經鍵入 “lacosamide”、“partial onset seizures” 等關鍵字後，共獲得 17 筆資料。經過標題與摘要閱讀，共獲得兩篇[38, 39]與本案相關之相對療效文獻。

C. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“lacosamide”，共獲得 443 筆資料。如果將關鍵字修改為“lacosamide partial onset seizures”，則可以獲得 92 筆資料，其中，包括系統性文獻回顧與統合分析 11 篇。經過標題與摘要閱讀後，共獲得三篇[34, 39, 40]與本案相關之相對療效文獻，惟其中兩篇[34, 39]與 Cochrane Library 和 EMBASE 的搜尋結果重複，此處將予以排除。

D. 電子資料庫文獻搜尋總結

在 Cochrane Library、Embase 以及 PubMed 等網頁，鍵入關鍵字“lacosamide”、“partial onset epilepsy”，並設定搜尋系統性文獻回顧以及統合分析類文獻，共獲得相關研究 37 篇。其中，包括 Cochrane Reviews 四篇、其他回顧類文獻 32 篇，以及科技評估報告一篇。經過標題和摘要閱讀，共納入六篇其他回顧類文獻，所排除者為研究主題與本案不符、原文非英文、研究計畫書等。另一方面，澳洲 PBAC 2012 年評估報告中提及 Costa 等人於 2011 年發表之相對療效研究[41]，亦將於此章節呈現以供參考。以下將藉由表列方式(表六)綜合彙整納入分析之七篇系統性文獻回顧類研究。

整體而言，納入之文獻主要發表於 2013~2014 年，且大多非為廠商支持的研究。除了一篇長期觀察性研究之外，系統性文獻回顧的研究主題可分為「療效與安全性綜合評估」以及「不良事件評估」兩大類。各項研究分析之病人數介於 370~12902 人之間。

Rosenfeld 等人發表為期八年的長期追蹤研究，主要目的是觀察 lacosamide 治療長期的安全性表現。首先，「安全性分析」結果顯示，與治療相關不良事件，和試驗 667、754 與 755 分析相近。8 年試驗期間，有 33.8%的受試者發生嚴重不良事件(最常見者為複視(6.2%))，其中，21.6%被認定與治療相關，5%受試者因而中斷試驗。除了 3 位病人之外，這些嚴重不良事件皆屬可逆轉或可處置之事件。試驗期間共有 5 位受試者死亡，但皆被判定與治療無關。長期 lacosamide 治療與病人心率或心電圖 QT 間期變化無關，但是，試驗期間的確觀察到所有受試者心電圖之 PR 間期與 QRS 間期之微量變化。受試者之生化與神經學檢查變化被認定與治療無關。其次，「療效分析」結果顯示，49%治療時間達 1 年之受試者有 $\geq 50\%$ 的癲癇發作頻率降低、57%治療時間達 3 年者達到此一標準、63%治療時間達 5 年者達到此一標準。另外，受試者完成 1 年、3 年、5 年之試驗時，未出現癲癇發作(seizure freedom)的最長持續時間(中位數)分別為 58 天、72 天、88 天。

納入之六篇系統性文獻回顧，除了一篇僅比較 lacosamide 與安慰劑的表現之外，其餘皆進行不同抗癲癇藥物之間接比較分析，比較品包括 oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin, levetiracetam, tiagabine, zonisamide、perampanel 等^z。在「療效與安全性綜合評估」部分，有兩項研究分別在「對試驗藥物有反應的病人比例」以及「降低病人發作頻率」等指標，得到 lacosamide 表現較其他抗癲癇藥物為差之結果，但是，在「病人沒有出現發作」此一指標的分析，lacosamide 的表現則較其他抗癲癇藥物為佳；安全性部分，lacosamide 的「退出試驗比例」以及「不良事件發生率」顯著較其他抗癲癇藥物為高。在「不良事件評估」部分，不良事件發生數目顯著與 lacosamide 劑量增加有關。與 lacosamide 用於治療其他疾病的表現相比，不良事件較容易在藥物治療失敗癲癇病人身上出現。應用隨機式模型分析 perampanel 與 lacosamide 在各項指標的結果(勝算比 OR；95%信賴區間 [95% CI])如下：

- (a) 發作頻率降低 $\geq 50\%$ 比例: 1.013 (0.513~1.963)。
- (b) 發作頻率降低 $\geq 50\%$ 比例(具次發性全身發作之次族群): 0.951(0.174~5.513)。
- (c) 癲癇未發作比例: 0.836 (0.136~4.129)。
- (d) 因不良事件退出試驗比例：0.8305 (0.267~2.484)。

^z 此處僅列出我國已上市之成份。

表六、Cochrane Library、EMBASE、PubMed 文獻搜尋結果彙整

作者/發表年代 /經費來源/ 文獻類型	病人群	治療藥物	搜尋引擎	搜尋年代	主要評估指標	分析結果
療效與安全性評估						
Costa 等人[41]/ (2011)/ 作者宣告沒有 經費支助來源/ SR & MA*	年齡兩 歲以上 之難治 型癲癇 部分發 作患者	lacosamide, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin, levetiracetam, tiagabine, zonisamide, eslicarbazepine ;, 安慰劑	所有相關 電子資料 庫	~2009 年 10 月	(1) 對試驗藥物 有反應的病 人比例 (responder rate) (2) 退出試驗的 病人比例	共納入 70 項隨機分派試驗，其中，包括 63 項與安慰劑對照之試驗 (12902 人)、8 項直接比較試驗(1370 人)、7 項比較 lamotrigine 與其他抗癲癇藥物的試驗。 (1) 所有抗癲癇藥物與安慰劑比較的統合分析，在對試驗藥物有反應的病人比例部分，勝算比(OR)為 3.00 (95%CI: 2.63~3.41)；在退出試驗的病人比例部分，勝算比為 1.48 (95%CI: 1.30~1.68)。 (2) 基於間接比較沒有顯著異質性的情況下，「試驗藥物有反應病人比例」的分析結果顯示，相對於其他抗癲癇藥物，topiramate 的治療效果較佳(勝算比 1.52, 95%CI: 1.06~2.20)，而 gabapentin (0.67; 0.46~0.97)與 lacosamide (0.66; 0.48~0.92)較沒有療效。 (3) 間接比較分析結果顯示，各項抗癲癇藥物的表現相對差異較小，無法顯示新型抗癲癇藥物有較佳之療效表現。
Sawh 等人[34]/ (2013)/ 由政府支助 經費/ MA	癲癇部 分發作 之成年 患者	lacosamide, 安慰劑	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, FDA database, mRCT, 研討會摘 要	~2012 年 1 月	(1) 發作頻率變 化量 (2) 對試驗藥物 有反應的病 人比例 (50% responder rate)	統合分析使用隨機式模型(random effects model)進行。 被納入分析的三項試驗(1311 人)結果顯示，與安慰劑相比： (1) lacosamide 組病人有較佳之反應比例(相對危險度 [relative risk]1.68；95%CI: 1.36~2.08；I ² =0%)； (2) lacosamide 組病人有具統計顯著較高之中斷試驗比例(相對危險度 3.13；95%CI: 1.94~5.06；I ² =0%)； (3) 各項不良事件亦以 lacosamide 組病人有較高之發生率。
Gao 等人[40]/ (2013)/	1~2 種 抗癲癇	lacosamide, eslicarbazepine	MEDLINE, EMBASE,	~2012 年 1 月	(1) 對試驗藥物 有反應的病	採用固定式模型(fixed-effect model)進行統合分析。間接比較係以某項抗癲癇藥物之療效與其他所有藥物療效之統合結果進行比較。

作者/發表年代 /經費來源/ 文獻類型	病人群	治療藥物	搜尋引擎	搜尋年代	主要評估指標	分析結果
作者宣告沒有 經費支助來源/ MA	藥物治療失敗之癲癇部分發作成年患者	*, retigabine [‡] , carisbamate [‡] , brivaracetam [‡] , perampanel, 安慰劑	Cochrane database		人比例 (responder rate) (2) 退出試驗比例 (3) 不良事件發生率	共納入 15 項試驗(6522 人), 其中包含 lacosamide 3 項試驗、perampanel 1 項試驗。 (1) 所有試驗藥物統合分析結果顯示, 與安慰劑相比, 「試驗藥物有反應的病人比例」的勝算比(OR)為 2.16 (95%CI: 1.82~2.57), 「退出試驗比例」的勝算比為 1.54 (95%CI: 1.12~2.10), 「不良事件發生率」的勝算比為 1.67 (95%CI: 1.34~2.08)。 (2) 間接比較分析結果顯示, eslicarbazepine (OR 1.16, 95%CI 0.24~2.08)、retigabine (OR 1.41, 95%CI: 0.49~2.33) 與 brivaracetam (OR 1.79, 95%CI: -1.50~5.08) 組病人對試驗藥物有反應的比例較其他抗癲癇藥物為佳, 相對地, lacosamide (OR 0.96, 95%CI: 0.18~1.74)、perampanel (OR 0.82, 95%CI: -0.61~2.25) 與 carisbamate (OR 0.61, 95%CI: 0.08~1.14) 在降低病人發作頻率方面並未優於其他抗癲癇藥物。 (3) 間接比較分析結果顯示, lacosamide 在「病人沒有出現發作」的表現較其他抗癲癇藥物為佳(OR 1.55, 95%CI: 0.90~2.20)。 (4) 間接比較分析結果顯示, lacosamide (OR 1.73, 95%CI: 0.71~2.75) 與 retigabine (OR 1.48, 95%CI: 0.59~2.37) 組病人「退出試驗比例」顯著較其他抗癲癇藥物為高, 病人「不良事件發生率」亦以這兩項藥物較高(lacosamide 組 OR 1.35, 95%CI: 0.29~2.41; retigabine 組 OR 1.28, 95%CI: 0.64~1.92)。
Khan 等人[39]/ (2013)/ 本研究由廠商 支持完成/ SR & MA	年齡 12 歲以上 之難治 型癲癇 部分發	lacosamide, perampanel, retigabine [‡] , eslicarbazepine [‡] ,	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL	1998~201 1 年 1 月 (PubMed 搜尋至 2013 年 3	(1) 對試驗藥物 有反應的病 人比例 (responder rate)	統合分析將同時以隨機式模型或固定式模型進行, 並從兩個族群去觀察結果, 即(族群 1)癲癇部分發作併有或未併有次發性全身發作患者, 以及(族群 2)癲癇部分發作併有次發性全身發作患者(病情較嚴重之族群)。 共有 12 篇隨機分派試驗被納入分析, 其中包括 lacosamide 3 篇(1308

作者/發表年代 /經費來源/ 文獻類型	病人群	治療藥物	搜尋引擎	搜尋年代	主要評估指標	分析結果
	作患者	安慰劑		月)	(2) 癲癇未發作比例(seizure freedom) (3) 因不良事件退出試驗比例	人)、perampanel 3 篇(1480 人)。 (1) 所有被納入試驗皆呈現「對試驗藥物有反應的病人比例」此一指標數據，統合分析結果顯示，無論是族群 1 或族群 2，各項抗癲癇藥物表現未達統計顯著差異。 (2) 有 11 篇試驗呈現「癲癇未發作」此一指標數據，針對族群 1 的統合分析結果顯示，各項抗癲癇藥物的表現未達統計顯著差異。無族群 2 之試驗數據可供統合分析。 (3) 所有被納入試驗皆呈現「因不良事件退出試驗比例」此一指標數據，針對族群 1 的統合分析結果顯示，各項抗癲癇藥物的表現未達統計顯著差異，惟 perampanel 與安慰劑相比之勝算比值，為所有抗癲癇藥物與安慰劑比較之勝算比值中最低者。無族群 2 之試驗數據可供統合分析。 (4) 隨機式模型分析 perampanel vs. lacosamide 在各項指標的結果(勝算比；95%CI)： (a) 發作頻率降低 \geq 50%比例: 1.013 (0.513~1.963)。 (b) 發作頻率降低 \geq 50%比例(具次發性全身發作之次族群): 0.951 (0.174~5.513)。 (c) 癲癇未發作比例: 0.836 (0.136~4.129)。 (d) 因不良事件退出試驗比例：0.8305(0.267~2.484)。
Rosenfeld 等人 [42]/ (2014)/ 部分作者宣告與廠商之利益衝突關係/	先前完成兩項公開標籤試驗 (598 & 607) 或	lacosamide	-	試驗由 2001 年 8 月執行至 2010 年 2 月	本試驗主要觀察 lacosamide 相關長期安全性指標，包括： (1) 與治療相關不良事件	所有評估指標的分析將病人分為兩個族群，即安全性族群(定義為至少接受過一次試驗藥物治療者)以及全分析族群(定義為所有安全性族群病人試驗期間提供癲癇發作日誌者)。試驗結果顯示，安全性族群共納入 370 位受試者，全分析族群則納入 369 位受試者。全分析族群中，77%接受超過 1 年治療，51%接受超過 3 年治療，39%接受超過 5 年的治療。受試者平均年齡 40.8 \pm 11.0 歲，52%為女性，確診

作者/發表年代 /經費來源/ 文獻類型	病人群	治療藥物	搜尋引擎	搜尋年代	主要評估指標	分析結果
長期 OLE*	一項雙盲試驗(667)的癲癇部分發作病人				(2) 與治療相關之嚴重不良事件 (3) 因治療相關不良事件而退出試驗比例 (4) 心電圖變化 (5) 生化或神經學檢查	<p>時間(平均值)25.3±12.6 年，52%受試者接受超過 7 種抗癲癇藥物治療，82%正在接受 2 種抗癲癇藥物之合併治療，levetiracetam 是試驗期間最多受試者使用的抗癲癇藥物。</p> <p><u>安全性分析(安全性族群之分析結果)</u></p> <p>(1) 與治療相關不良事件中，以神經系統問題最常見(71%)，包括暈眩、頭痛、噁心等，嚴重程度屬輕至中度，其中 13%受試者因而中斷試驗。8 年試驗期間，有 33.8%的受試者發生嚴重不良事件(最常見者為複視(6.2%))，其中，21.6%被認定與治療相關，5%受試者因而中斷試驗。除了 3 位病人之外，這些嚴重不良事件皆屬可逆轉或可處置之事件。試驗期間共有 5 位受試者死亡，但皆被判定與治療無關。</p> <p>(2) 長期 lacosamide 治療與病人心率或心電圖 QT 間期變化無關，但是，試驗期間的確觀察到所有受試者心電圖之 PR 間期與 QRS 間期之微量變化。8 年試驗期間，受試者之生化與神經學檢查變化被認定與治療無關。</p> <p><u>療效分析(全分析族群之分析結果)</u></p> <p>(1) 整體而言，51%受試者與基礎值相比有 ≥50%的癲癇發作頻率降低。49%治療時間達 1 年之受試者有 ≥50%的癲癇發作頻率降低、57%治療時間達 3 年者達到此一標準、63%治療時間達 5 年者達到此一標準。</p> <p>(2) 受試者完成 1 年、3 年、5 年之試驗時，未出現癲癇發作(seizure freedom)的最長持續時間(中位數)分別為 58 天、72 天、88 天。</p>
不良事件評估						
Zaccara 等人 [36]/	癲癇部分發作	lacosamide, oxcarbazepine,	MEDLINE, NIH	未述及	(1) 神經方面不良事件	共納入八項隨機分派、安慰劑對照、雙盲之臨床試驗，其中，包含 4 項 eslicarbazepine 試驗、3 項 lacosamide 試驗以及 1 項 oxcarbazepine

作者/發表年代 /經費來源/ 文獻類型	病人群	治療藥物	搜尋引擎	搜尋年代	主要評估指標	分析結果
(2013)/ 作者宣告沒有 經費支助來源/ MA	之成年 患者	eslicarbazepine ‡, 安慰劑	database		(2) 因不良事件 中斷試驗的 比例	試驗。 (1) 在給予病人高劑量治療情況下 (lacosamide 400mg、oxcarbazepine 1200mg、eslicarbazepine 1200mg)，相對於安慰劑，所有試驗藥物組病人皆有較高之因不良事件退出試驗比例。不良事件的發生人數和頻率皆與劑量高低相關。 (2) 在給予病人較高治療劑量情況下，oxcarbazepine 組病人較其他試驗藥物組病人有顯著較高之退出試驗比例，除此之外，oxcarbazepine 組病人亦有較高之運動失調(ataxia)與複視(diplopia)情況出現。
Zaccara 等人 [33]/ (2013)/ 作者宣告沒有 經費支助來源/ SR & MA	年齡大 於等於 16 歲以 上之癲 癇、偏頭 痛、神經 病變 痛、纖維 肌痛、骨 關節炎 患者	lacosamide, 安慰劑	MEDLINE, CENTRAL, NIH database, PhRMA	未述及	所有不良事件 (排除發生人數 少於 10 人以及 無法評估者)	共納入 10 項隨機分派試驗，其中，3 篇(1308 人)試驗納入藥物治療失敗癲癇(pharmacoresistant epilepsy)病人。根據試驗間之異質性高低，選擇隨機式模型或固定式模型(fixed-effect model)進行統合分析。10 項試驗結果顯示，lacosamide 治療沒有顯著之嚴重不良事件(serious AE)發生。在搜集到的 21 項可能的不良事件中，11 項(52%)被認為顯著與 lacosamide 治療相關。不良事件發生數目顯著與劑量增加有關。與 lacosamide 治療其他疾病的表現相比，不良事件較容易在藥物治療失敗癲癇病人身上出現。

*SR:systematic review, MA:meta-analysis, 長期 OLE: long-term open-label extension trial; ‡我國尚未上市之藥物; 神經病變痛(Neuropathic pain)、纖維肌痛(fibromyalgia)、骨關節炎(osteoarthritis)

(五)建議者提供之資料

廠商於送審資料中自評 lacosamide 屬「非突破創新新藥」，並提出十份資料用以證明 lacosamide 的療效與安全性表現，其中，包含一份彙整資料(試驗 667、754、755 相關資訊)、七篇已發表文獻以及兩篇研討會海報。惟針對所有文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。另一方面，廠商未針對本案申請藥物提出參考品，並預期將 lacosamide 使用於「levetiracetam 或 topiramate 治療無效或目前無其他積極治療方法」的病人。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥物 lacosamide (N03AX18)，於其具有相近治療地位之抗癲癇藥物中，共有七項具有相同 ATC 前五碼，即 lamotrigine、topiramate、gabapentin、zonisamide、pregabalin、levetiracetam 與 perampanel。

根據電子資料庫文獻搜尋結果，目前僅獲得 lacosamide 與其他抗癲癇藥物之間接比較分析結果，查無直接比較分析結果可供參考。Lacosamide 主要的樞紐試驗為三項雙盲、隨機分派試驗(試驗 667、754 & 755)，皆為 lacosamide 與安慰劑比較之研究。

Lacosamide 於我國獲得上市許可之適應症為「十六歲以上(1)複雜性部分癲癇發作與(2)單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。」。而廠商申請健保給付用於「十六歲以上(1)不易控制複雜性部分癲癇發作與(2)不易控制單純或複雜性部分發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療」，且預期將 lacosamide 使用於「levetiracetam 或 topiramate 治療無效或目前無其他積極治療方法」的病人。

綜上考量，查驗中心建議或可以具有相同 ATC 前五碼、相近適應症之七項成份 lamotrigine、topiramate、gabapentin、zonisamide、pregabalin、levetiracetam 與 perampanel 做為可能的參考品^{aa}。

2. 相對療效與相對安全性

歐洲藥物管理局(EMA)與美國食品藥物管理局(FDA)審查報告中所評估

^{aa} 此處之排序係依照 ATC 碼之先後順序，非比較品之選擇優先順序。

者，主要皆為廠商所提出之三項雙盲隨機分派試驗(667、754 & 755)。基於這些試驗的試驗設計相近，以下將彙整試驗內容以供參考。

試驗 667、754 與 755 皆為雙盲、隨機分派、安慰劑對照、多國多中心之臨床試驗，試驗共包括基礎期(八週)、隨機分派期(四週[試驗 755]或六週[試驗 667 和 754])、劑量維持期(十二週)和試驗過渡期(二週)/減量期(二週[試驗 755]或三週[試驗 667 和 754])四個階段，用以證明 lacosamide 做為輔助療法，在治療部分癲癇發作(併有或未併有次發性全身發作)病人之療效與安全性表現。這些試驗主要納入年齡介於 16~70 歲、依照國際癲癇及癲癇症候群分類 (International Classification of Epileptic Seizures, 1981)，被診斷為癲癇單純部分發作和/或複雜部分發作，併有或未併有次發性全身發作的病人。至少在進入試驗前兩年，病人接受過大於等於兩種抗癲癇藥物治療卻仍有癲癇部分發作的情況；進入試驗之基礎期(八週)，病人平均每 28 天需有大於等於四次之癲癇部分發作，且無癲癇發作之時間少於 21 天。病人進入試驗時，需處於接受 1~3 種抗癲癇藥物至少四周之劑量穩定處置階段，可併有或未併有迷走神經治療(vagal nerve stimulation, VNS)。病人進入試驗前服用之抗癲癇藥物劑量需持續至試驗結束。

三項試驗的試驗期間可分為基礎期、隨機分派期、劑量維持期、試驗過渡期/減量期等四個階段。在隨機分派期間，所有受試者之起始劑量為每天 100 毫克，之後，以四周(試驗 755)或六周(試驗 667 & 754)的時間逐步調升劑量至目標劑量，即每天接受 lacosamide 200 毫克、400 毫克、600 毫克或安慰劑治療，並維持劑量 12 周。完成維持期試驗的受試者，如果同意繼續進入公開標籤之試驗延伸期，則進入為期兩周之過渡期，未完成劑量調升或劑量維持期的病人，以及不繼續進入延伸試驗期的病人，則進入為期兩周(試驗 755)或三周(試驗 667 & 754)的試驗藥物減量期。

主要療效指標在歐洲 EMA 為對試驗藥物有反應的病人 (定義為受試者維持期的表現與基礎期相比，癲癇發作頻率至少降低 50%^{bb})的比例，在美國 FDA 則為試驗維持期與基礎期的表現相比，受試者每 28 天癲癇部分發作改變的情況。

試驗結果顯示，受試者主要來自美國與歐洲(亞裔族群比例小於 2%)，各項試驗受試總人數皆大於 400 人。整體而言，各組受試者之各項基線值相近，病人同時服用之抗癲癇藥物也大致平均分布各組中。僅有少數受試者年齡大於 65 歲。所有受試者皆無法以所服用之 1~3 種藥物有效

^{bb}美國食品藥物管理局審查時，將此一指標做為次要療效指標。

控制癲癇症狀，將近半數之受試者已經嘗試超過七種已上市之抗癲癇藥物。各組受試者罹患癲癇的平均時間為 23.7 年，每 28 天的發作頻率(中位數) 基礎值為 9.9~16.5 次。

療效分析結果：

- (1) 三項試驗個別分析：在主要療效(表四)或次要療效(表五)指標的分析，lacosamide 400 毫克組與 600 毫克組表現相近，即與安慰劑相比皆獲得具統計顯著較佳之表現。但是，基於 600 毫克組在安全性的表現較 400 毫克組為差，其風險效益評估(risk-benefit assessment) 為負值，所以，廠商撤回 lacosamide 600 毫克此項建議劑量。
- (2) 三項試驗統合分析：首先，在主要療效指標部分，相對於安慰劑組病人僅有 23% 對治療出現反應，34% 接受 lacosamide 200 毫克治療的受試者以及 40% 接受 lacosamide 400 毫克治療的受試者對治療出現反應。其次，雖然試驗 667 與 755 的結果顯示，lacosamide 200 毫克組的治療結果與安慰劑組的表現沒有差異，但是，統合分析結果則顯示兩者表現具統計顯著差異。
- (3) 輔助分析：如果將所有退出試驗的受試者視為治療失敗族群，主要療效指標分析結果依舊穩健(robust)。
- (4) 次族群分析：將三項試驗數據進行統合分析，性別、地理位置(region)、合併服用抗癲癇藥物數量等變數皆不會影響主要與次要療效指標分析結果，但是，觀察到 lacosamide 可以降低複雜性部分發作以及次發性全身發作癲癇患者之發作頻率，卻對單純部分發作病人沒有療效。

安全性分析結果：

試驗結果顯示，受試者最常出現中樞神經系統與胃腸道系統的不良事件，包括暈眩、噁心、嘔吐、運動失調(ataxia)、眼球震顫(nystagmus)、顫抖(tremor)等。整體而言，與藥物劑量相關的不良事件以暈眩和噁心最常見。其他與劑量相關的不良事件尚有心電圖 PR 間期(PR interval) 延長以及發生昏厥(syncope)等；在以 lacosamide 對糖尿病性神經疼痛(diabetic neuropathic pain)此一適應症進行試驗的安全性資料顯示，這兩項不良事件較常出現，特別是接受 lacosamide 高劑量(400~600 毫克)的受試者。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

(1). 加拿大 CADTH

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，獲得一份發表於 2011 年 4 月份的報告與本案相關。委員會基於三項雙盲、隨機分派試驗(試驗 667、754 與 755)結果：即與安慰劑相比，lacosamide 具統計顯著之降低癲癇發作頻率的結果；以及與其他抗癲癇藥物相比，lacosamide 較昂貴等因素；建議有條件收載 lacosamide，用於難治型癲癇部份發作(refractory partial-onset seizures)患者之輔助治療^{cc}：

- (A) 正在接受有癲癇治療經驗醫師的治療；而且，
- (B) 目前正在服用兩種或以上之抗癲癇藥物治療；而且，
- (C) 其他所有抗癲癇藥物皆治療無效(ineffective)或無法耐受。

(2). 澳洲 PBAC

在澳洲衛生部網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，共獲得 13 筆資料。經過逐筆閱讀後，共有三份報告與本案相關。

2009 年 11 月份會議報告

廠商送審目的係請求收載 Vimpat (lacosamide) 「在符合給付條件下，做為無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作患者治療用藥」^{dd}。

廠商提出之給付條件為用於無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作病人，並且，至少已經接受過三種抗癲癇藥物治療無效，這些藥物至少包含下列兩種抗癲癇輔助藥物：lamotrigine, levetiracetam, topiramate, oxcarbazepine, tiagabine, gabapentin；而且，目前正在接受至少兩種抗癲癇藥物治療，其中，至少包含一種抗癲癇輔助藥物。

根據會議結論，委員會瞭解到，雖然有其他藥物做為第二線治療用藥，但是，對於難治型癲癇的有效治療藥物臨床的需求仍高，所以，基於與比較品(安慰劑+標準療法)的成本效益評估結果，建議以事前申請^{ee}(authority required)方式，有條件收載 lacosamide。委員會認為 lacosamide 做為最後一線之治療用藥，簡化式事前申請

^{cc} 加拿大衛生部核准 lacosamide 上市「做為癲癇部分發作成年患者無法以傳統療法有效控制時之輔助治療用藥」。

^{dd} 2009 年 7 月 20 日澳洲治療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)審查核准，給予 lacosamide 藥物上市許可，「做為年齡 16 歲或以上之癲癇部分發作併有或未併有續發型全身發作病人之輔助療法」。

^{ee} 澳洲健保藥物補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)與退伍軍人藥物補助系統(Repatriation Pharmaceutical Benefits Scheme, RPBS)將所有核定收載藥物之給付方式分為三種，即無給付條件限制(Unrestricted)、有給付條件限制(Restricted)以及事前申請(Authority required)。其中，事前申請的方式又可以細分為兩種模式，即一般事前申請(Authority required)與簡化式事前申請(Authority required [streamlined])。一般事前申請係指醫師在開立該類藥物時，需經過事前申請核可後，始獲得健保給付。簡化式事前申請則指醫師開立該類藥物時無需經過事前申請，但需於處方箋附上該藥物之簡化式事前申請代碼(streamlined authority code)，始獲得健保給付[23]。

(Authority required [streamlined])給付方式並不合適。給付條件如下：

事前申請(authority required)

開始接受 lacosamide 治療之時，需由神經醫學專家處方，並與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用(其中需包含一種第二線之輔助藥物)，用以治療年齡 16 歲或以上、無法以其他抗癲癇藥物有效控制部分發作症狀之難治型癲癇(intractable epilepsy)患者。

病人必須已經嘗試且治療失敗，無法有效控制發作情況，即

- (A) 至少使用過一項第一線抗癲癇藥物，而且，
- (B) 至少使用過兩項第二線抗癲癇輔助藥物。

持續治療僅給付於先前接受過 lacosamide 給付之病患。

2011 年 11 月份會議報告

廠商此次送審目的係請求更改以簡化式事前申請(Authority required [streamlined])方式收載 lacosamide，並擴增給付適應症至「與其他非鈉離子通道標靶藥品(non-sodium channel target)之抗癲癇藥物合併使用，用於治療無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作患者」。

根據會議結論，基於實證資料無法支持廠商提出之申請、擴增給付條件之內容不適當^{ff}，以及比較品之選擇不適當等因素，委員會拒絕廠商擴增給付條件之申請。

2012 年 11 月份會議報告

廠商此次送審目的係尋求以下四項給付條件修正：

- (A) 刪除持續治療給付條件中，lacosamide 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用的文字。
- (B) 刪除給付條件中「第二線輔助藥物」的描述。
- (C) 將目前「事前申請(authority required)」之條件修改為「簡化式事前申請(Authority required [streamlined])」方式給付。
- (D) 刪除目前執行之風險分攤計畫(Risk Share Arrangement)。

^{ff} 「擴增給付條件之內容不適當」係指醫師在處方抗癲癇藥物時，並未依據該藥物是否為鈉離子通道標靶之作用機轉選擇。除此之外，某些抗癲癇藥物可能同時具有多種作用機轉，此時應該如何界定該藥物，亦可能造成歧異(ambiguity)。

廠商提出之新給付條件為簡化式事前申請(Authority required [streamlined])。Lacosamide 起始治療之時，與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用，做為年齡 16 歲或以上之難治型癲癇(drug resistant epilepsy)患者其癲癇部分發作併有或未併有次發性全身發作之治療用藥。

根據會議結論，基於缺乏穩健的療效證據支持以及修改給付條件後可能帶來的財務衝擊，委員會拒絕將 lacosamide 在治療流程的定位提前。PBAC 委員會同時建議維持現有給付價格以及風險分攤方案，刪除持續治療給付條件中，lacosamide 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用的要求。如果廠商未來想要擴增 lacosamide 起始治療的給付條件，必須將 lacosamide 的價格降至與 lamotrigine 相同的情況下始得考量該項議題⁸⁸。更新後的給付條件如下：

簡化式事前申請(Authority required [streamlined])

(A) 難治型癲癇部分發作之起始治療

- 必須由神經醫學專家治療；
- 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用(其中需包含一種第二線之輔助藥物)；
- 病人無法以其他抗癲癇藥物有效控制發作狀況，即至少使用過一項第一線抗癲癇藥物，而且，至少使用過兩項第二線抗癲癇輔助藥物；
- 病人年齡必須在 16 歲或以上。

(B) 難治型癲癇部分發作之持續治療

- 病人必須先前接受過 lacosamide 給付之治療；而且，
- 病人年齡必須在 16 歲或以上。

(3). 英國 NICE

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“vimpat”後，查無任何醫療科技評估報告可供參考。

4. 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊可供參考。

⁸⁸ 委員會主要依據 Costa 等人 2011 年發表的研究結果，顯示 lacosamide 在療效與安全性的表現不劣於 lamotrigine，即 lacosamide 可視為 lamotrigine 的臨床替代藥物，所以，lacosamide 的定價與 lamotrigine 相當是合宜的。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

在 Cochrane Library、Embase 以及 PubMed 等網頁，鍵入關鍵字“lacosamide”、“partial onset epilepsy”，並設定搜尋系統性文獻回顧以及統合分析類文獻，共獲得相關研究 37 篇。其中，包括 Cochrane Reviews 四篇、其他回顧類文獻 32 篇，以及科技評估報告一篇。經過標題和摘要閱讀，共納入六篇其他回顧類文獻，所排除者為研究主題與本案不符、原文非英文、研究計畫書等。另一方面，澳洲 PBAC 2012 年評估報告中提及 Costa 等人於 2011 年發表之相對療效研究[41]，亦將於此章節呈現以供參考。納入文獻之綜合彙整結果請參閱表六。

整體而言，納入之文獻主要發表於 2013~2014 年，且大多非為廠商支持的研究。除了一篇長期觀察性研究之外，系統性文獻回顧的研究主題可分為「療效與安全性綜合評估」以及「不良事件評估」兩大類。各項研究分析之病人數介於 370~12902 人之間。

Rosenfeld 等人發表為期八年的長期追蹤研究，主要目的是觀察 lacosamide 治療長期的安全性表現。首先，「安全性分析」結果顯示，與治療相關不良事件，和試驗 667、754 與 755 分析相近。8 年試驗期間，有 33.8% 的受試者發生嚴重不良事件(最常見者為複視(6.2%))，其中，21.6% 被認定與治療相關，5% 受試者因而中斷試驗。除了 3 位病人之外，這些嚴重不良事件皆屬可逆轉或可處置之事件。試驗期間共有 5 位受試者死亡，但皆被判定與治療無關。長期 lacosamide 治療與病人心率或心電圖 QT 間期變化無關，但是，試驗期間的確觀察到所有受試者心電圖之 PR 間期與 QRS 間期之微量變化。受試者之生化與神經學檢查變化被認定與治療無關。其次，「療效分析」結果顯示，49% 治療時間達 1 年之受試者有 $\geq 50\%$ 的癲癇發作頻率降低、57% 治療時間達 3 年者達到此一標準、63% 治療時間達 5 年者達到此一標準。另外，受試者完成 1 年、3 年、5 年之試驗時，未出現癲癇發作(seizure freedom)的最長持續時間(中位數)分別為 58 天、72 天、88 天。

納入之六篇系統性文獻回顧，除了一篇僅比較 lacosamide 與安慰劑的表現之外，其餘皆進行不同抗癲癇藥物之間接比較分析，比較品包括 oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin, levetiracetam, tiagabine, zonisamide、perampanel 等^{hh}。在「療效與安全性綜合評估」部分，有兩項研究分別在「對試驗藥物有反應的病人比例」以及「降低病人發作頻率」等指標，得到 lacosamide 表現較其他抗癲癇藥物為差之結果，但是，在「病人沒有出現發作」此一指標的分析，

^{hh} 此處僅列出我國已上市之成份。

lacosamide 的表現則較其他抗癲癇藥物為佳；安全性部分，lacosamide 的「退出試驗比例」以及「不良事件發生率」顯著較其他抗癲癇藥物為高。在「不良事件評估」部分，不良事件發生數目顯著與 lacosamide 劑量增加有關。與 lacosamide 用於治療其他疾病的表現相比，不良事件較容易在藥物治療失敗癲癇病人身上出現。應用隨機式模型分析 perampanel 與 lacosamide 在各項指標的結果(勝算比；95%CI)如下：

- (a) 發作頻率降低 $\geq 50\%$ 比例: 1.013 (0.513~1.963)。
- (b) 發作頻率降低 $\geq 50\%$ 比例(具次發性全身發作之次族群): 0.951(0.174~5.513)。
- (c) 癲癇未發作比例: 0.836 (0.136~4.129)。
- (d) 因不良事件退出試驗比例：0.8305 (0.267~2.484)。

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 2011 年 4 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2009~2012 年間公告三份評估報告。
NICE (英國)	至 2015 年 6 月 22 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2009 年 1 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料

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)

加拿大 CADTH 於 2011 年 4 月份的報告[43]中，建議有條件收載 lacosamide 用於難治型癲癇部分發作患者之輔助治療(給付條件詳見療效部分)。

廠商提供的經濟評估報告係以成本效果分析法，比較「lacosamide 加上標準治療」與「標準治療」用於癲癇部分發作患者的成本效果，經過兩年的分析時間後發現，每增加一個經健康生活品質校正生命年(quality-adjusted life year，以下簡稱 QALY)需多花費 39,156 元加幣(敏感度分析結果為 35,921 元~67,706 元)。然而，委員會也發現，若使用另一個已發表的效用(utility)數據套用到廠商所提供的

統計模型中，每增加一個 QALY 需多花費 86,000 元加幣。

在加拿大，lacosamide 的每日藥費為 6.64~10.64 加幣間(200mg~ 400mg)，而其他常用的抗癲癇藥物的每日藥費則為：carbamazepine (0.32 元~0.48 元)；lamotrigine (1.10 元~1.49 元)；topiramate (1.19 元~1.77 元)；phenytoin (0.39 元~0.52 元)；levetiracetam (2.35 元~6.40 元)。

雖然 lacosamide 的藥費較昂貴，但委員會考慮到 lacosamide 的療效及病人的需求，仍建議收載，惟須設立給付規範以限制使用。

2. PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC 於 2009~2012 年間一共公告了三份評估報告[20-22]。在 2009 年 11 月份的報告[20]中，廠商請求收載 Vimpat(lacosamide)「在符合給付條件下，做為無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作患者治療用藥」。廠商提供的經濟評估報告為以臨床試驗為基礎的成本效果分析(trial-based cost-per-responder analysis)，推算採本品治療在 12 週內多增加一個反應者(responder)^a所需的成本不超過 15,000 澳幣。而另一個獨立的敏感度分析則指出，讓 1 位病人不再發作所需的成本每年約 15,000~45,000 澳幣。廠商估算若此藥納入給付範圍，則第五年的年度使用人數不超過 1 萬人且年度藥品費用不超過 1,000 萬澳幣。委員會基於與比較品(安慰劑加標準療法)相比之成本效果結果，建議以事前申請的方式有條件收載用於治療難治型癲癇部分發作病人，並且基於與 lamotrigine 相比之最低成本原則下做出收載決定，惟須設立給付規範以限制使用。

在 2011 年 11 月份的報告[21]中，廠商請求更改以簡化式事前申請方式收載 lacosamide，並擴增給付適應症至「與其他非鈉離子通道標靶(non-sodium channel target)之抗癲癇藥物合併使用，用於治療無法以其他抗癲癇藥物有效控制病情之癲癇部分發作患者」。廠商提供的經濟評估報告推算，本品比起比較品在 120 天內多增加一位反應者(responder)所多增加的成本不超過 10,000 澳幣。委員會注意到廠商所提的經濟評估模型是以多增加一位反應者(responder)進行推估的，而非以 QALY 進行推估。委員會認為廠商所提出來的藥品使用量及替代方案皆具有不確定性，所以拒絕了廠商此次所提出的申請。

在 2012 年 11 月份的報告[22]中，廠商請求修正四項給付條件：(1)刪除持續治療之給付條件中，lacosamid 需與其他兩種或多種抗癲癇藥物合併使用的文字、(2)刪除給付條件中「第二線輔助藥物」的描述、(3)將目前「事前申請(authority required)」之條件修改為「簡化式事前申請(Authority required[streamlined])」方

^a 患者減少發作頻率 50%或以上

式給付、(4)刪除目前執行之風險分攤計畫(Risk Share Arrangement)。廠商所提供的經濟評估報告係以最低成本分析法，基於不劣性(non-inferior)的方法與topiramate 相較。廠商估算此藥在第五年的年度使用人數不超過 1 萬人，且在第五年時政府可節省的淨成本不超過 1,000 萬澳幣。委員會注意到廠商所提供與topiramate 相比的最低成本分析，並未考慮到 topiramate 的多項適應症，如偏頭痛(migraine)、原發性全身強直—陣攣性發作(primary generalised tonic-clonic epileptic seizures)、雷葛氏症候群(seizures of the Lennox-Gastaut syndrome)，因此與 topiramate 相比的最低成本分析結果並不恰當。另外，委員會估算若擴增給付範圍，則藥品費用在第一年為不超過 1,000 萬澳幣，到了第五年將增加到 1,000 萬~3,000 萬澳幣，前五年的總費用約為 3,000 萬~6,000 萬澳幣，所以刪除目前執行之風險分攤計畫是不恰當的。

3. NICE (英國)

至 2015 年 6 月 22 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭 SMC 於 2009 年 1 月份的報告[25]中，建議收載 lacosamide 於蘇格蘭地區使用，做為治療癲癇之輔助治療(給付條件詳見療效部分)。

廠商提供的經濟評估報告係以成本效用分析法，估算 lacosamide 作為輔助治療相較於標準治療在治療難治型癲癇部分發作患者的成本效用。廠商估算每增加一個 QALY 需花費 20,017 英鎊(增加的成本為 757 元，得到的 QALY 為 0.038)，每避免一次癲癇發作所需的成本為 112 英鎊。委員會認為廠商在估算時所假設的效用值(因減少癲癇發作 50%所獲得的效用)可能過高，若在敏感度分析時將效用值假設為 10%，則每增加一個 QALY 需花費 29,000 英鎊，不過委員會仍然認為 lacosamide 的經濟效用是可被接受的。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 PubMed/Cochrane/CRD 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：

Population	納入條件：癲癇部分發作成年患者 排除條件：癲癇部分發作兒童患者
Intervention	lacosamide
Comparator	未設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only)

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/CRD 等文獻資料庫，於 2015 年 6 月 23 日，以（關鍵字）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

共搜尋獲得 7 筆資料，其中，包括系統性文獻回顧與統合分析 2 篇以及科技評估報告一篇。經過標題與摘要閱讀後，共獲得一篇[44]與本案相關之經濟評估文獻。

Bolin 等人[44]的研究使用決策樹模型(decision-tree simulation model)，估算引進 lacosamide 做為難治型癲癇部份發作患者輔助治療後的醫療成本，並將之與標準治療進行比較。依據模型推算結果，為避免一次癲癇發作的成本為 156 歐元(追蹤 2 年)到 394 歐元(追蹤 6 個月)之間，而每增加一個 QALY 需花費 27,641 歐元(追蹤 2 年)到 30,254 歐元(追蹤 6 個月)之間。若以 5 萬歐元做為癲癇患者為了增加一個 QALY 而願付的價格(willingness-to-pay)上限，則可得到每 1,000 名患者的平均淨邊際效益(net marginal benefits)為 473,900 歐元(追蹤 6 個月)到 849,629 歐元(追蹤 2 年)之間。其結果顯示，使用 lacosamide 做為難治型癲癇部份發作患者輔助治療，是一個具有成本效益(cost-effective)的選項。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供藥物經濟學相關研究。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

根據全民健康保險醫療統計年報，因缺少針對癲癇部份發作之資料，僅就年報中所有因癲癇(ICD-9 CM code: 345)就診之數據作報告[45]。民國 87 年至 102 年之癲癇就診率逐年升高自每十萬人 423 人至每十萬人 489 人，而男性就診率高於女性，所產生的醫療費用，則自民國 87 年的 7 億元(點值)上升至民國 102 年的 14.6 億元(點值)。

在癲癇盛行率部份，Hsieh 等人[46]分析 2004 年之健保資料庫，以使用抗癲癇藥物者進行分析，發現 25 歲以上族群的癲癇粗盛行率約為 0.42%，男性約為 0.45%，女性約為 0.40%，且不分性別皆隨年齡增加而升高，盛行率最高的年齡層皆在 65 歲以上，但女性在 65 歲以上的盛行率增加速率較男性快。而此作者另一篇未發表之碩士論文中指出，10~14 歲與 15~24 歲族群之癲癇盛行率分別為 0.32%與 0.30%[47]。另一篇同樣利用健保資料庫的研究，Chen 等人[48]分析 2000 到 2003 年的資料，研究結果顯示我國全人口癲癇盛行率為 0.59%。Mac 等人[49]對亞洲國家進行癲癇盛行率系統性文獻回顧的結果顯示，在納入研究的亞洲國家中，癲癇盛行率最高為越南(1.4%)，巴基斯坦次之(1%)。

在癲癇藥物使用部分，Hsieh 等人[50]利用健保資料庫分析 2003 到 2007 年間的癲癇藥物使用的變化，結果顯示整體來說癲癇藥物的使用人數有上升的趨勢，每千人的癲癇藥物使用盛行率從 2003 年的 12.6 人逐年增加至 2007 年的 13.8 人。Hsieh 等人[51]在另一篇分析 2004 年之健保資料庫的文獻中，分析接受藥物治療的癲癇病人其抗癲癇藥品使用情形，結果發現有 71%的病人僅接受一種藥物治療，其餘 29%的病人會接受兩種或以上抗癲癇藥物的合併治療。這個比例與 Rochat 等人[52]使用歐洲資料庫研究丹麥抗癲癇藥物處方型態的研究結果相近，該研究結果顯示有 74%的病人僅接受一種藥物治療，有 19%的病人會使用兩種癲癇藥物，有 7%的病人會使用三種或以上的藥物進行治療。

在癲癇病患類型部分，根據不同的文獻指出，我國部分發作型癲癇病患的比例大致相同，約為 79%到 83%不等[53-55]，僅有一篇研究顯示部分發作型的病患比例為 28%[56]，其所得到的不一致結果可能與該研究對疾病分類及病人族群的選擇不同有關。綜上所論，癲癇的類型與癲癇發作的頻率皆會因病人接受治療的情況而有異，且癲癇為一種慢性疾病，需要長期服藥以控制病情，在接受治療的過程中，藥物的使用並非一成不變，而是會在不同的疾病進程做藥物的更迭。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 編碼為 N03AX18，屬抗癲癇藥劑類(N03A, antiepileptics)的其他抗癲癇藥劑「N03AX, other antiepileptics」類，ATC 前五碼相同的藥品共有 16 個成分(除本案申請藥物外，尚有 acetazolamide, abapentin, carbamazepine, clonazepam, clorazepate, lamotrigine, levetiracetam,

oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, tiagabine, topiramate, valproate, zonisamide)[14]。

同屬於此類的藥品中已有 7 種成分已與我國取得許可證[15]並得到健保收載[16]，包括 lamotrigine (N03AX09)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、levetiracetam (N03AX14)、zonisamide (N03AX15)、pregabalin (N03AX16)，與 perampanel (N03AX22)。其中除了 zonisamide、gabapentin 及 pregabalin 僅可作為局部癲癇之輔助治療外，其餘藥品則可同時作為輔助治療或作為第二線之單一藥物治療(參見表二)。而在病患使用族群中僅 pregabalin 與 zonisamide 限使用於成人，其他皆可使用於青少年病患。另，依據健保署藥品使用量統計[57]，levetiracetam 在 2014 年為上述 7 種適應症接近藥品中市佔率最高的品項。

綜合上述原因，查驗中心建議最有可能之核價參考品為 levetiracetam。

(三)財務影響

廠商推估第一年至第五年因難治型癲癇部份發作而接受本品輔助治療之病人數將由約 41 人增加至將近 1,526 人，遂本品新增藥費約為 355 萬元至 1.33 億元。惟廠商將本案申請藥物的臨床治療定位為「用於對 levetiracetam 或 topiramate 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人」，為一新增輔助治療品項，因此納入給付後不會取代現有的治療費用，廠商所估算之本品納入健保後的新增藥費即為淨藥費衝擊。

廠商估算預算衝擊的方法如下：

1. 需要藥物治療的癲癇部份發作病人數：廠商藉由Chen等人[48]發表文章中的盛行率，估算出未來五年內每年台灣總癲癇病患數約為14.4萬人至14.7萬人間，以16歲以上族群佔總人口比例為85%~87%、78%的癲癇病患屬於部分發作型[55]、68%的癲癇病患需要藥物治療[58]等三個參數，估算出每年約有6.5萬至6.8萬名需要藥物治療的癲癇部份發作患者。
2. 難治型且需要藥物治療的癲癇部份發作病人數：廠商以Brodie等人[59]的研究報告所報導的使用藥物治療病患中有25%屬於難治型，估算出每年約有1.6萬至1.7萬名需要藥物治療的難治型癲癇部份發作患者。
3. 使用本品人數：以上述目標病人群的市場佔有率約介於特定比例(廠商機密資料，故未摘錄於本報告)，估算每年約有41~1,526名難治型癲癇部份發作患者使用本品。
4. 年度藥費：本品每人每年需使用365天，每日使用一次，預估每日藥費為238元，依此計算若納入本案藥品後，逐年藥費為355萬至1.33 億。

5. 淨藥費衝擊：廠商將本品的臨床治療定位為「用於對levetiracetam或topiramate治療無效或目前無其他積極治療方法的病人」，因此納入給付後不會取代現有的治療藥品，廠商所估算之本品納入健保後的新增藥費即為淨藥費衝擊。

查驗中心對廠商預算衝擊分析所作的評論：

1. 廠商所做之預算影響分析架構清楚；查驗中心瞭解新型抗癲癇藥物市場變化快速，治療選擇眾多，且疾病分類複雜，不易準確預測未來趨勢。
2. 難治型癲癇部份發作患者：Chen等人[48]文章中顯示癲癇盛行率會隨著年齡層不同而不同，所以在估算時應將各年齡層的癲癇病患數分別估算出來，再加總16歲以上的癲癇病患數，而非如廠商先將全年齡的癲癇病患數估算出來後再乘以16歲以上族群的比例。查驗中心以78%的癲癇病患屬於部分發作型[55]及68%的癲癇病患需要藥物治療[58]等兩個參數，所估算的未來五年內每年需藥物治療的癲癇部份發作患者約為6.6萬至6.9萬名，並以25%的患者屬於難治型[59]，而估算出的2015年到2019年間每年需要藥物治療的難治型癲癇部份發作患者接近廠商預估人數。
3. 使用本品人數：經諮詢臨床醫師，本品可能於其他抗癲癇藥物治療效果不佳時使用，屬輔助治療藥物。查驗中心依據廠商所預估的市場佔有率進行估算，適用lacosamide的使用人數接近廠商的預估人數，但因為癲癇治療藥物選擇眾多，而且廠商並未清楚說明市場佔有率的估算方法，所以會讓估算結果具有不確定性。
4. 年度藥費：查驗中心評估在2015年到2019年間，若lacosamide新增給付於難治型癲癇部份發作病人，增加的年度藥費應與廠商預估值接近。

綜合而言，查驗中心認為廠商的預算影響分析雖然架構清楚，但是有部分參數假設未提供參考實證來源或假設說明，使得推估結果具有不確定性。分析結果主要將受市場佔有率影響，若市場佔有率增加，預算影響將隨之增加。

七、經濟評估結論

1. 建議者未針對我國決策情境進行藥物經濟學研究。
2. 各國 HTA 組織之給付建議與經濟考量分列如下：
 - (1) 加拿大CADTH評估成本效果分析法報告，考慮到雖然lacosamide的藥費較昂貴，但因應lacosamide的療效及病人的需求，仍建議收載，惟須設立給付規範以限制使用。
 - (2) 澳洲PBAC評估臨床研究為基礎的反應者成本分析報告，委員會基於與比較品(安慰劑加標準療法)相比之成本效果結果，建議以事前申請的方式有條件收載用於治療16歲以上難治型癲癇部分發作患者。

- (3) 蘇格蘭SMC評估成本效用分析法報告，結果認為lacosamide的經濟效用是可被接受的。
3. 參考品部份，查驗中心建議最有可能之核價參考品為levetiracetam。
 4. 廠商將本品的臨床治療定位為「用於對levetiracetam或topiramate治療無效或目前無其他積極治療方法的病人」，因此納入給付後不會取代的現有治療藥品，廠商推估在納入後的第一年至第五年間，每年約有41~1,526名難治型癲癇部份發作患者使用本品，逐年藥費為355萬至1.33億。查驗中心依據我國癲癇盛行率及廠商提供之市佔率預估值進行估算，使用本品人數與增加的年度藥費與廠商預估值接近。分析結果主要將受市場佔有率影響，若市場佔有率增加，預算影響將隨之增加。

參考資料

1. Epilepsy. World Health Organization. <http://www.who.int/topics/epilepsy/en/>. Accessed Sep. 18th, 2014.
2. NICE clinical guideline 137 - The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. Published 2013. Accessed Sep. 17th, 2014.
3. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-482.
4. J. A. French, A. M. Kanner, J. Bautista ea. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62.
5. J. A. French, A. M. Kanner, J. Bautista ea. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62.
6. Tracy Glauser, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; **(*): 1-13.
7. Philip N. Patsalos, David J. Berry, Blaise F. D. Bourgeois, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1239-1276.
8. Seizures. Johns Hopkins Medicine. http://www.hopkinsmedicine.org/neurology_neurosurgery/centers_clinics/epilepsy/seizures/. Accessed Sep. 18th 2014.
9. 癲癇症。台北榮民總醫院神經醫學中心。 <http://www.vghepilepsy.idv.tw/contents/7-3.htm>。 Accessed Sep. 18th 2014。
10. Andreas V. Alexopoulos, Eelco Wijdicks and Stephen D. Sisson. Epilepsy in adults. [https://www.clinicalkey.com#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0-1016545/{\"scope\":\"all\",\"query\":\"epilepsy\"}](https://www.clinicalkey.com#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0-1016545/{\). Published 2011. Accessed.

11. Katie McPeak, Gloria Galloway and John B. Bodensteiner. Epilepsy in children.
[https://www.clinicalkey.com#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0-1016546/{\"scope\":\"all\",\"query\":\"epilepsy\"}](https://www.clinicalkey.com#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0-1016546/{\). Published 2010. Accessed.
12. Lee Goldman and Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine - The Epilepsies. Twenty-Fourth ed: Elsevier Inc.; 2012.
13. Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, Joseph Jankovic and John C. Mazziotta. Bradley's Neurology in Clinical Practice Sixth ed: Elsevier Inc.; 2012.
14. ATC / DDD Index - lacosamide. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX18. Published 2013.
Accessed May 05th 2015.
15. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢。衛生福利部食品藥物管理署。
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(w1nrm55mwez1vz203eeeum\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(w1nrm55mwez1vz203eeeum))/H0001.aspx)。 Accessed May 22th, 2015。
16. 健保用藥品項查詢。衛生福利部中央健康保險署。
http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703&WD_ID=703&webdata_id=3510。 Accessed May 22th, 2015。
17. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-104年版。衛生福利部中央健康保險署。
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919。 Published 2015. Accessed May 22th 2015。
18. 張揚沛醫師。認識重積癲癇。高醫神經科暨腦中風加護室。
<http://www.kmu.org.tw/www/kmcj/data/10209/11.htm>。 Published 2013。
Accessed Sep. 23th, 2014。
19. Common Drug Review - Lacosamide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/lacosamide-6>. Published 2011.
Accessed Apr. 21th 2015.
20. Public Summary Document - Lacosamide. Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/pbac-psd-Lacosamide-nov09>. Published 2009. Accessed May 05th 2015.
21. Public Summary Document - Lacosamide. Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-lacosamide-toxin-nov11>. Published 2011. Accessed May 05th 2015.

22. Public Summary Document - Lacosamide. Australian Government Department of Health.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/lacosamide>. Published 2012. Accessed May 05th 2015.
23. Education guide - Medical practitioners in private practice – writing PBS and RPBS prescriptions. Australian Government Department of Human Services.
<http://www.humanservices.gov.au/health-professionals/services/education/education-guide-medical-practitioners-in-private-practice-writing-pbs-and-rpbs-prescriptions>. Accessed May 19th 2015.
24. NICE Technology Appraisals. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>. Accessed May 05th 2015.
25. SMC Advice - Lacosamide (Vimpat). Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/532_09_lacosamide_Vimpat_/lacosamide_Vimpat_. Published 2009. Accessed May 05th 2015.
26. EMA Assessment Report - Vimpat (lacosamide). European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000863/human_med_001139.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Published 2008. Accessed May 05th 2015.
27. US FDA Review - Lacosamide. U.S. Food and Drug Administration.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Published 2008. Accessed May 05th 2015.
28. blood dyscrasia. Mosby's Medical Dictionary.
<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/blood+dyscrasia>. Published 2009. Accessed May 15th, 2015.
29. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library* 2012; (2).
30. Ü çeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *The Cochrane Library* 2013; (10).
31. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library* 2013; (11).
32. Shukralla A and Marson AG. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. *The Cochrane Library* 2010; (11).
33. Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F, Verrotti A. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Epilepsia* 2013; 54(1): 66-74.

34. Sonja C. Sawh, Jennifer J. Newman, Santosh Deshpande, Philip M. Jones. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ* 2013; 1: e114.
35. Rantsch K, Pohley I, Benecke R, Rosche J. Experience with lacosamide in the treatment of status epilepticus *Aktuelle Neurologie* 2012; 39(8): 425-428.
36. Gaetano Zaccara, Fabio Giovannelli, Dario Maratea, Valeria Fadda, Alberto Verrotti. Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 2013; 22: 528-536.
37. (NHSC) NHSC. Lacosamide (Vimpat) for epilepsy – first and second line *Health Technology Assessment Database* 2011; 2015(2).
38. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8years. *Epilepsy and Behavior* 2014; 41: 164-170.
39. Khan N., Shah D., Tongbram V., Verdian L., Hawkins N. The efficacy and tolerability of perampanel and other recently approved anti-epileptic drugs for the treatment of refractory partial onset seizure: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 2013; 29(8): 1001-1013.
40. Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2013; 103(1): 31-44.
41. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52(7): 1280-1291.
42. William Rosenfeld, Nathan B. Fountain, Gintaras Kaubrys, et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy and Behavior* 2014; 41: 164-170.
43. Common Drug Review - Lacosamide. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/lacosamide-6>. Published 2010. Accessed May 05th 2015.
44. Bolin K, Berggren F, Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand* 2010; 121(6): 406-412.

45. 102 年醫療統計年報。衛生福利部。
http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic_P.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5328&doc_no=47874。 Accessed June 24th, 2015。
46. Hsieh L-P, Huang C-Y. Prevalence of treated epilepsy in western medicine among the adult population in Taiwan: a study conducted using antiepileptic drug prescription data. *Epilepsy research* 2008; 80(2): 114-118.
47. Hsieh L-P. The Prevalence and Drug Utilization of Epilepsy in Taiwan – A Health Insurance Database Analysis. In: Tunghai University; 2007.
48. Chen CC, Chen LS, Yen MF, Chen HH, Liou HH. Geographic variation in the age-and gender-specific prevalence and incidence of epilepsy: Analysis of Taiwanese National Health Insurance–based data. *Epilepsia* 2012; 53(2): 283-290.
49. Mac TL, Tran D-S, Quet F, Odermatt P, Preux P-M, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *The Lancet Neurology* 2007; 6(6): 533-543.
50. Hsieh L-P, Huang C-Y. Trends in the use of antiepileptic drugs in Taiwan from 2003 to 2007: a population-based national health insurance study. *Epilepsy research* 2011; 96(1): 81-88.
51. Hsieh L-P, Huang C-Y. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy research* 2009; 84(1): 21-27.
52. RoCHAT P, Hallas J, Gaist D, Friis M. Antiepileptic drug utilization: a Danish prescription database analysis. *Acta neurologica scandinavica* 2001; 104(1): 6-11.
53. Chen R-C, Chang Y-C, Chen TH-H, Wu H-M, Liou H-H. Mortality in adult patients with epilepsy in Taiwan. *Epileptic disorders* 2005; 7(3): 213-219.
54. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, et al. Efficacy and Safety of Levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese Patients with Refractory Partial Seizures: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Epilepsia* 2006; 47(1): 72-81.
55. Chen C-C, Chen T-F, Hwang Y-C, et al. Population-based survey on prevalence of adult patients with epilepsy in Taiwan (Keelung community-based integrated screening no. 12). *Epilepsy research* 2006; 72(1): 67-74.
56. Chen L, Chen Y, Yang L, Chou M, Lin M. Drug utilization pattern of antiepileptic drugs and traditional Chinese medicines in a general hospital in Taiwan—a pharmaco-epidemiologic study. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2000; 25(2): 125-130.

57. 103 年特約醫療院所申報藥品數量統計。 衛生福利部中央健康保險署。
http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/28725_2_REORT20150516F.pdf
◦ Accessed June 29th, 2015 ◦
58. 姜采玲。以台灣全民健保資料庫分析門診新癲癇個案診斷率與藥物處方趨勢。未出版論文：臺北醫學大學；2008。
59. Brodie M, Barry S, Bamagous G, Norrie J, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78(20): 1548-1554.

附錄

附錄一 XXXXX

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
PubMed 1950~2015	20150520	"lacosamide"[Supplementary Concept] OR "lacosamide"[All Fields] ("lacosamide"[Supplementary Concept] OR "lacosamide"[All Fields]) AND partial[All Fields] AND onset[All Fields] AND ("seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields]) (("lacosamide"[Supplementary Concept] OR "lacosamide"[All Fields]) AND partial[All Fields] AND onset[All Fields] AND ("seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields])) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])	443 92 11
EMBASE 1950-2015	20150520	#1 'lacosamide'/exp OR lacosamide #2 'partial onset seizure' #3 #1 AND #2	1781 111 17
Cochrane Library 1800-2015	20150520	'lacosamide'	83

附錄表二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2015	20150623	#1 (Vimpat) OR lacosamide #2 partial onset seizures #3 (cost) OR costs #4 children OR childhood #5 (#1 AND #2 AND #3) NOT #4	7
Cochrane Library 1800-2015	20150623	(Vimpat) OR lacosamide limited to “economic evaluation”	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20150623	(Vimpat) OR lacosamide limited to “NHS EED”	0

附錄圖一 XXXXX