

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Diacomit Hard Capsules 250mg / Diacomit 250mg powder for oral suspension in sachet

學名：stiripentol

事由：

1. 衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於民國 111 年 5 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就科懋生物科技股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Diacomit（stiripentol）膠囊劑 250 mg、口服懸液粉劑 250 mg（以下簡稱本品）納入全民健康保險給付於「嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇（SEMI, Dravet's syndrome）病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作（generalized tonic-clonic seizure）」一案進行醫藥科技評估，俾供後續審議會議參考。
2. 本報告依據民國 111 年 8 月及 112 年 1 月藥品專家諮詢會議建議之給付規定及初核價格更新財務影響推估。

完成時間：民國 112 年 03 月 29 日

### 評估結論

#### 一、SEMI（卓飛症候群）與本品之療效參考品

- (一) SEMI 病人異質性高，需視個別病人選擇不同治療成分。綜合指引建議藥品治療方式可分為「第一線治療」，包含 valproate、clobazam 單獨，以及二種成分藥品合併治療；當前述二種成分藥品治療失敗時，則主要由 clonazepam、topiramate、levetiracetam、stiripentol 等「第二線治療」候選成分中選擇成分加入並調整治療。
- (二) 由於 clonazepam、topiramate、levetiracetam 並未獲核准具有 SEMI 相關主管機關核可適應症，其他藥品如 perampanel、rufinamide、zonisamide 亦不具有相關適應症，因此，對於本項申請藥品 stiripentol，我國目前並無適當之療效參考品。然而，綜合參考臨床指引、國際主要醫療科技評估組織報告、我國臨床專家意見等，topiramate 及 levetiracetam 為可能的潛在療效參考品。

#### 二、主要醫療科技評估組織建議

- (一) 加拿大 CADTH 於 103 年 10 月公告，建議降價至符合成本效益後，給付 stiripentol 與 valproate, clobazam 合併治療 SEMI。CADTH 認為隨機對照試驗 STICLO-France 與 STILCO-Italy 皆顯示合併 stiripentol, valproate, clobazam 治療相較於安慰劑, valproate, clobazam 合併治療 SEMI 可使更多受試者達到治療反應（71.4% vs. 5.0%）。
- (二) 澳洲 PBAC 於 109 年 3 月公告，認為 stiripentol 具臨床需求，且 stiripentol 合併 clobazam, valproate 與合併安慰劑, clobazam, valproate 相比具有成本效益，建議

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

給付 stiripentol 與 valproate, 一項 benzodiazepine 合併治療經合併 valproate, 一項 benzodiazepine 治療未能達到適當反應之 SEMI。PBAC 認為此臨床地位之標準照護為一系列抗癲癇藥品, 包含 topiramate 和 levetiracetam; 但因用於治療 SMEI 資料有限, 故接受 stiripentol 與安慰劑比較之試驗作為主要證據, 並認為 stiripentol 臨床療效優於安慰劑, 安全性則劣於安慰劑。

(三) 英國 NICE 於 111 年 6 月 17 日止, 未能查獲相關評估報告。

### 三、醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊。加拿大病友團體指出卓飛症候群通常伴隨發展遲緩, 導致病童社交行為問題、活動困難; 病童手足易感覺遭忽視, 家長也常經歷婚姻關係緊張或婚姻破裂, 以及經濟方面困難和持續的壓力。此外, 為了控制癲癇使用多重藥品合併治療, 在個別藥物劑量提升與藥品種類逐漸增加下, 會增加不良事件的發生。

### 四、主要醫療科技評估組織之成本效益評估

- (一) 加拿大 CADTH 於 103 年 10 月公告, 經重新分析後之結果顯示, stiripentol 合併 clobazam, valproate 相較於 clobazam, valproate 之 ICER 值為 104,491 加幣/QALY gained。在廠商的建議價格下 (250mg 規格為加幣 6.37 元), 須降價約 50% 才能使 ICER 值低於 50,000 加幣/QALY gained。
- (二) 澳洲 PBAC 於 109 年 3 月公告, 廠商推估 stiripentol 合併 clobazam, valproate 相較於安慰劑合併 clobazam, valproate 之 ICER 值介於 15,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間, PBAC 認為其成本效益為可接受因此建議給付。

### 五、財務影響評估

- (一) 建議者預估本品納入給付後會合併現有治療而新增藥費, 但合併治療時可減少 clobazam 的使用劑量, 故有部分藥費節省的效果。建議者推估未來五年 (112 至 116 年) 本品使用人數約為第一年 15 人至第五年 50 人, 本品年度藥費約為第一年 330 萬元至第五年 1,450 萬元, 財務影響約為第一年 330 萬元至第五年 1,440 萬元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮為二線用藥停藥率及病人體重之設定, 建議者可能低估目標族群病人數及本品藥費, 經本報告進行參數校正及針對不確定參數, 如: 市佔率及病人體重進行敏感度分析, 推估結果彙整如後:

項目	本品使用人數	本品年度藥費	藥費財務影響
基礎分析			
基礎值	20人至70人	560萬元至2,480萬元	510萬元至2,310萬元
敏感度分析			

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

調整市占率	30人至70人	940萬元至2,630萬元	860萬元至2,450萬元
調整病人體重	20人至70人	440萬元至2,030萬元	390萬元至1,860萬元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告根據民國 111 年 8 月及 112 年 1 月藥品專家諮詢會議建議之給付規定及初核價格更新財務影響推估，並更新評估期間為 113 年至 119 年，預估本品納入給付後，未來五年使用人數約第一年 20 人至第五年 70 人，年度藥費約第一年 330 萬元至第五年 1,440 萬元，對健保藥費財務影響約第一年 280 萬元至第五年 1,260 萬元。

## 一、背景

本案申請藥品「Diacomit( stiripentol)膠囊劑 250 mg、口服懸液粉劑 250mg」（以下簡稱本品）」於我國上市之許可證適應症為「用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇（SMEI, Dravet syndrome）病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作（generalized tonic-clonic seizure）」。

衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 2022 年 5 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就科懋生物科技股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將本品納入全民健康保險給付於「Dravet syndrome」一案進行醫藥科技評估。

## 二、療效評估

### （一） 疾病治療現況

#### 1. 卓飛症候群疾病簡介

卓飛症候群(Dravet syndrome)原先被稱為嬰兒期嚴重肌抽躍癲癇(myoclonic epilepsy of infancy, SMEI)，是一種難治性(refractory)癲癇且在嬰兒時期開始出現神經發展問題，癲癇患者中約有 3 至 6% 確診為卓飛症候群。卓飛症候群為一罕見之癲癇症候群，發生率約為 1/20,000 至 1/40,000，其病因主要是因為大腦神經細胞膜鈉離子孔洞(voltage-gated sodium channel, alpha-1 subunit, *SCN1A*)基因變異，導致腦神經細胞中的鈉離子通道管控失調，而鈉離子通道對於溫度極為敏感，故高溫會引發患者癲癇發作。約有 80% 至 90% 的卓飛症候群患者被發現有 *SCN1A* 基因突變，但並不是所有的 *SCN1A* 基因變異都會導致卓飛症候群[1, 2]。

卓飛症候群依年齡增長會出現不同抽搐型態，典型患者通常在 1 歲前出現熱性及非熱性、局部和全身性強直陣攣性抽搐(generalized tonic-clonic seizure)，通常為癲癇重積狀態(status epilepticus)。1 至 4 歲時則演變為多樣性的抽搐型態，包括：肌陣攣性抽搐、非典型失神性抽搐、複雜型局部性抽搐及經常出現癲癇重積狀態。此時期為頑固性癲癇，對抗癲癇藥物反應差，且開始有明顯的精神運動發展(psychomotor development)遲緩現象。4 歲以後至成人階段抽搐變得較不頻繁但仍持續，多數病人有運動功能異常、認知障礙、精神方面共病症及行為障礙等[2-4]。

卓飛症候群病人在癲癇族群中的死亡率偏高，主要原因為非預期性猝死(sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)及癲癇重積狀態[2,4]。發燒和高熱的環境都是引發卓飛症候群病人癲癇發作的誘導因子，建議病人減少熱水浴，

或在炎熱的天氣下過度的活動，以避免體溫增加誘發癲癇發作。另外須避免使用鈉離子通道阻斷劑（例如：lamotrigine、phenytoin、carbamazepine、oxcarbazepine、vigabatrin 等），因可能對於卓飛症候群病人的認知功能造成負面的影響[4]。確診卓飛症候群的須藉由病人一連串臨床症狀的進展，加上第一型鈉離子通道 *SCN1A* 基因突變。早期診斷，有助於卓飛症候群病人在抗癲癇藥物的選擇及改善照護方式[1,3]。

## 2. 卓飛症候群藥物治療

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於 2022 年 4 月公告之兒童、青少年及成人癲癇治療指引 (NG217)[5]認為：

1. 由於缺乏其他藥品用於第一線治療證據，sodium valproate 為卓飛症候群病人的第一線治療藥物。
2. 若單用 sodium valproate 治療失敗<sup>a</sup>，考慮加上 stiripentol 及 clobazam 作為第一線的附加治療（三重藥物治療）。
3. 如以上三重藥物治療（triple therapy）失敗且病人年齡超過 2 歲，考慮加上合併 cannabidiol<sup>b</sup>, clobazam 作為第一線的附加治療。
4. 如三重藥物治療失敗且病人年齡小於 2 歲，考慮在生酮飲食(ketogenic diet) 團隊及有癲癇專業的神經科醫師監測下加入以下其中一項治療選項作為附加治療：ketogenic diet、levetiracetam、topiramate。當前述任一項失敗時，可再更換加入另一項治療。

卓飛症候群治療專家組成的北美共識小組於 2017 年發表對於卓飛症候群的治療建議[6]指出，在預防性抗癲癇藥物的第一線治療為 clobazam 及 valproic acid，應以上述其中一項藥物作為起始治療，當癲癇控制仍不理想時再加上另外一種藥物。Stiripentol 及 topiramate 為理想的第二線治療；使用前述兩種第一線治療後仍無法控制癲癇時，則應使用 stiripentol 及 topiramate 其中一種藥物治療。其中，Stiripentol 應與 valproate 及 clobazam 合併使用，目前無證據支持 stiripentol 可作為單一治療。其他在使用第一線及第二線治療後之後線治療藥物則包含 clonazepam、levetiracetam、zonisamide。

經諮詢我國治療卓飛症候群之臨床專家，表示第一線藥品治療通常會先使用 valproate，再使用 clobazam，而國外文獻也曾提到先用 clobazam，再使用 valproate。第二線藥品治療選擇，除加入 clonazepam、topiramate、levetiracetam、stiripentol

<sup>a</sup> 治療失敗定義為未減少或停止癲癇發作，或是病人無法耐受副作用。

<sup>b</sup> Cannabidiol 目前於我國未有相關之核准適應症。

之外，生酮飲食目前也可為第二線治療方式。除此之外，還可考慮使用 perampanel<sup>c</sup>、rufinamide<sup>d</sup>。在選擇以上第二線藥品治療卓飛症候群時，會優先選擇 stiripentol 合併 valproate 和 clobazam，或依病人的癲癇發作型態選擇藥品亦可。

整體來說，卓飛症候群病人異質性高，需視個別病人選擇不同治療成分。指引建議藥品治療方式大致可分為「第一線治療」，包含 valproate、clobazam 單獨與二成分合併治療；當前述二成分治療失敗時，則主要由 clonazepam、topiramate、levetiracetam、stiripentol 等「第二線治療」候選成分中選擇成分加入並調整治療。

## (二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

根據衛生福利部國民健康署所公布之罕見疾病名單[7]，Dravet syndrome 為經公告之罕見疾病。而本案藥品 Diacomit<sup>®</sup>之主成分為 stiripentol，經衛生福利部食品藥物管理署核定為罕見疾病治療藥品[8]，核准適應症為：「用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SEMI, Dravet syndrome) 病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)。」

Stiripentol 在啮齒動物模式中似乎能增加腦中 gamma-aminobutyric acid (GABA，哺乳類動物腦中主要的抑制性神經傳導物質)，可能是透過抑制突觸體 (synaptosome) 接收 GABA，及/或抑制 GABA transaminase。在未成熟大鼠的海馬迴中，stiripentol 可以增強 GABA<sub>A</sub> 受體調節之傳導，並增加 GABA<sub>A</sub> 受體氯離子通道之平均開放期間(但不影響開放頻率)，作用機轉與 barbiturate 類似[9]。

本案藥品建議者科懋生物科技股份有限公司(以下簡稱建議者)建議健保給付適應症同主管機關許可適應症，並未另建議健保給付設限條件。

### 1. WHO ATC 前五碼

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) ATC/DDD 分類碼[10]，本案藥品 stiripentol 之 ATC 碼為 N03AX17，屬於 NERVOUS SYSTEM/ ANTIEPILEPTICS/ ANTIEPILEPTICS。另查詢 ATC 前五碼同為 N03AX 分類之藥品，除本案藥品外另查獲其他 20 項成分，其中在我國具有癲癇相關適應症之藥品許可證者包括 topiramate、levetiracetam、perampanel、lamotrigine、gabapentin、zonisamide、pregabalin、

<sup>c</sup> 於我國之核准適應症為：適用於 4 歲以上病人局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作之治療。適用於 7 歲以上病人原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作之輔助治療。

<sup>d</sup> 於我國之核准適應症為：適用於 1 歲以上(含 1 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。

lacosamide、brivaracetam。

## 2. 衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證查詢及罕見疾病藥物名單

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[11]，以「嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇」、「卓飛」、「dravet」做為適應症關鍵字進行搜尋，經逐項檢閱，除本案藥品外未發現其他相關藥品。

此外，由於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇(SMEI, Dravet syndrome)為衛生主管機關認定之罕見疾病，本報告另於衛生福利部食品藥物管理署公告的「罕藥名單」進行搜尋，未查獲與本案藥品相關適應症之罕藥[8]。

## 3. 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

未查獲與本案藥品具有相關適應症「嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇」或「卓飛症候群」之藥品給付規定[12]。

## 4. 具有相近治療地位之藥品

本報告綜合考量臨床治療指引、臨床專家意見、WHO ATC 前五碼、藥品許可適應症、罕藥名單與健保給付規定後，本報告認為雖然我國目前具有數項成分具有癲癇相關適應症，但並未有藥品核准適應症是針對「嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇」或「卓飛症候群」，因此本報告認為本案藥品未有合適之療效參考品。然而，參考臨床指引與我國臨床專家看法，其他潛在具相近治療地位之療效參考品可能為 topiramate、levetiracetam、clonazepam，其中又以 topiramate、levetiracetam 同時具指引建議，亦為我國臨床專家意見，可為潛在的療效參考品。

上述相近治療地位藥品之個別成分 ATC 分類碼、許可適應症及健保現行給付條件等相關資訊詳如表三。

表三、與本案藥品具相近治療地位之潛在療效參考品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 /單位含量	健保現行 給付條件
N03AX11 Topiramate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 錠/膜衣錠: 用於成人及二歲以上兒童局部癲癇或併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇及原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療，用於 Partial Onset Seizure 病患之單一藥物治療、預防偏頭痛。</li> <li>• 持續性釋放膠囊: 1.用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 LENNOX-GASTAUT 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療。 2.用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (PARTIAL ONSET SEIZURE)之單一藥物治療。 3.用於 12 歲以上患者之預防性偏頭痛。</li> </ul>	錠、膜衣錠、持續性釋放膠囊/ 15、25、50、100、200 毫克	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。</li> <li>2. 用於預防偏頭痛之治療(略)。</li> </ol>
N03AX14 Levetiracetam	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	膜衣錠、內服液劑、持續性釋放膜衣錠、輸注液、預混合注射液/	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.一般錠劑膠囊劑(如 Keppra Film-Coated Tablets): (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。</li> </ol>



	<p>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。</p>	<p>250、500、750、1000 毫克； 100 毫克/毫升、500 毫克/100 毫升、1000 毫克/100 毫升、1500 毫克/100 毫升</p>	<p>(2) 12 歲以上病患之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。 2. 緩釋錠劑膠囊劑： 限使用於 16 歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。 3. 口服液劑(如 Keppra Oral Solution): 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)。 4. 注射劑(如 Keppra 濃縮輸注液): 限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用： (1) 對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 levetiracetam 之病患。 (2) 癲癇連續發作(Seizure clusters)之病患。 (3) 癲癇重積狀態(Status epilepticus)之病患。</p>
<p>N03AE01 Clonazepam</p>	<p>癲癇</p>	<p>錠劑/0.5 毫克、2 毫克</p>	<p>已收載，未另訂給付規定</p>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (三) 療效評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/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 2014 年 10 月 16 日公告與本案藥品相關之評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月公告與本案藥品相關之評估報告。
NICE (英國)	截至 2022 年 6 月 17 日，未查獲與本案藥品相關之評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	於 2017 年 9 月 11 日公告與本案相關之評估報告。
建議者提供之資料	於 2022 年 5 月 9 日收訖。

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

於 2022 年 5 月 17 日，在 CADTH 之公開網頁[13]，鍵入關鍵字 stiripentol，查獲一份於 2014 年 10 月 16 日公告，與本案藥品相關之評估報告。

##### (1) 委員會建議

CADTH 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 stiripentol 與 clobazam 及 valproate 合併使用作為輔助治療，用於先前已使用 clobazam 和 valproate，但難治性全身性強直陣攣性癲癇 (refractory generalized tonic-clonic seizure) 發作仍未獲適當控制的嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy [Dravet syndrome]) 病人。但須符合下列條件：

- 病人須在神經科醫師照護之下接受治療；
- 降低價格以改善成本效果至可接受的程度。

##### (2) 建議理由

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- A. 兩項隨機對照試驗（STICLO-France, N = 42; STICLO-Italy, N = 23）顯示 stiripentol 與 clobazam 及 valproate 合併使用，在統計上達顯著差異且臨床上有意義的減少 Dravet syndrome 病人的癲癇發作頻率。
- B. 基於 CADTH 的共同藥物審查（Common Drug Review, CDR）預估，stiripentol 在每增加一個經健康生活品質校正生命年（quality-adjusted life-year, QALY）的遞增成本（incremental cost）為 \$104,491 加幣，CDEC 總結 stiripentol 在呈交價格下（250mg/顆/包價格為 \$6.37 加幣，以及 500mg/顆/包價格為 \$12.73 加幣），不是一項具有成本效果的治療選項。

### (3) 臨床試驗

CDR 的系統性審查包括收錄卓飛症候群病人的兩項雙盲安慰劑對照的隨機對照試驗；STICLO-France（N=42）以及 STICLO-Italy（N=23）。兩項試驗設計相似，皆為比較 stiripentol 與安慰劑使用在 3 至 18 歲、診斷為 Dravet syndrome、且持續以 clobazam 和 valproate 治療的病人的療效與安全性。兩項研究皆由一個月基礎期開始，期間內接受穩定劑量的 clobazam（0.5 mg/kg/day, maximum 20 mg/day）以及 valproate（30 mg/kg/day）；其次為兩個月的雙盲期間（口服投予 stiripentol 50 mg/kg/day 合併使用 clobazam 及 valproate）；最後為一個月開放式作業，給予所有研究參與者 stiripentol（加上 clobazam 及 valproate）治療。

### (4) 療效

- A. STICLO-France 中有 9 位（45%）、在 STICLO-Italy 中有 3 位（27%）使用 stiripentol 治療的病人，在雙盲期間的第二個月無癲癇發作，然而在安慰劑組，所有病人皆經歷至少一次的陣攣（clonic）或強直陣攣（tonic-clonic）型癲癇（未報告 p 值）。
- B. Stiripentol 組達到治療反應（responders）<sup>e</sup> 的病人百分比在統計上顯著優於安慰劑組：
- a. STICLO-France：stiripentol 組中有 15 位（71.4%），在安慰劑組中有 1 位（5.0%）；兩組間治療差異為 66.4%（95% CI 42.2% to 85.7%）。
- b. STICLO-Italy：stiripentol 組中有 8 位（66.7%），在安慰劑組中有 1 位（9.1%）；兩組間治療差異為 57.6%（未報告 95% CI）。

<sup>e</sup> 未發生下列無反應標準：在 2 個月雙盲期治療後，全身性陣攣或全身性強直陣攣發作次數與基礎期相比未減少 50% 以上；因癲癇重積狀態退出試驗；在進入雙盲期 20 天內，癲癇發作次數與基礎期相比增加 50% 以上；與基礎期相比癲癇發作次數增加超過 50%，且在雙盲期第一個月內癲癇發作次數未回到基礎期。

<sup>f</sup> Confidence interval，信賴區間

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- C. Stiripentol 組在雙盲期的第二個月時，癲癇發作減少至少 50% 的受試者百分比統計上顯著優於安慰劑組：
- a. STICLO-France：stiripentol 組中有 15 位（71.4%），安慰劑組中有 1 位（5.0%）； $P < 0.00002$ 。
  - b. STICLO-Italy：stiripentol 組中有 8 位（73%），安慰劑組中有 1 位（11%）；未報告 P 值。
- D. 相較於基礎期，stiripentol 組在雙盲期間第一個月的癲癇發作次數改善優於安慰劑組：
- a. STICLO-France：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 17.9 次減少至 2.7 次，在安慰劑組則是從 18.5 次增加至 23.8 次（兩組間 p 值  $< 0.001$ ）。
  - b. STICLO-Italy：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 33.6 次降減少 4.7 次，在安慰劑組則是從 27.4 次增加至 29 次（兩組間 p 值  $< 0.05$ ）。
- E. 相較於基礎期，stiripentol 組在雙盲期間第二個月的癲癇發作次數改善亦優於安慰劑組：
- a. STICLO-France：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 17.9 次減少至 5.2 次，在安慰劑組則是從 18.5 次減少至 13.8 次（兩組間 p 值  $< 0.002$ ）。
  - b. STICLO-Italy：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 33.6 次減少至 9.8 次，在安慰劑組則是從 27.4 次減少至 16.7 次（兩組間無統計上顯著差異）。
- (5) 危害（安全性及耐受度）
- A. 經歷過至少一次嚴重不良事件（serious adverse event）的病人比例：
- a. STICLO-France：stiripentol 組為 28.6%，在安慰劑組為 15%。
  - b. STICLO-Italy：無嚴重不良事件報告
- B. 至少有報告一次不良事件的病人數比例：
- a. STICLO-France：在 stiripentol 組為 100%，在安慰劑組為 45%。
  - b. STICLO-Italy：在 stiripentol 組為 83%，在安慰劑組為 27%。
- C. 因不良事件而退出試驗：
- a. STICLO-France：在 stiripentol 組為 4.8%，在安慰劑組為 10%。
  - b. STICLO-Italy：在 stiripentol 組為 8.3%，在安慰劑組為 0%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

D. 在 STICLO-France 試驗中，stiripentol 組最常被報告的不良事件包括嗜睡、無食慾、及體重降低；在 STICLO-Italy 試驗中，stiripentol 組中病人較常報告的不良事件包括嗜睡、行為障礙 (behaviour disorders)、無食慾。

### (6) 其他討論要點

- A. 試驗中 clobazam 的劑量小於加拿大臨床上使用的建議劑量。Stiripentol 增加 clobazam 及 norclobazam 血漿中的濃度，而可能影響 stiripentol 在試驗中的療效。因此，在接受加拿大臨床上會使用的 clobazam 劑量的病人中，stiripentol 作為輔助治療的臨床效益程度是不明確的。
- B. Stiripentol 抑制細胞色素 P450 (cytochrome P450) 同功酶 (isoenzymes)，故臨床上應監測其他抗癲癇藥品的血漿濃度，且有可能需調整劑量。
- C. 本案所收錄研究的樣本數小，亦沒有計算統計檢定力；不過 Dravet syndrome 是罕見疾病，要招募收試者是具有挑戰性的。
- D. 試驗藉由受試者或照護者使用日記自行記錄受試者癲癇發作頻率。此方式的效度和信度具有不確定性。

### 2. PBAC (澳洲)

於 2022 年 5 月 17 日止，在 PBAC 之公開網頁[14]，鍵入關鍵字 stiripentol，查獲一份於 2020 年 3 月公告，與本案藥品相關之評估報告。

#### (1) 給付建議

PBAC 建議以簡化式事前審查方式給付 stiripentol，用於治療與嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI, 亦稱為 Dravet syndrome) 有關的全身性強直陣攣型 (generalised tonic-clonic) 與陣攣型 (clonic) 癲癇發作，且已無法由前線治療適當控制的病人。

#### (2) 臨床給付條件

- A. 病人必須有全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇，且經 benzodiazepine 和 valproate 治療後癲癇仍未獲適當控制，以及；
- B. Stiripentol 必須作為 benzodiazepine 和 valproate 的輔助治療。

#### (3) PBAC 討論議題

- A. PBAC 認可對於使用多重抗癲癇藥品仍持續經歷癲癇的少數病人，對於額外的治療選項具有臨床需求，並認為 stiripentol 在廠商提出的價格下具有

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

成本效益。PBAC 同意經濟評估次委員會（Economics Sub Committee，以下簡稱 ESC）意見，認為 stiripentol 在療效上優於安慰劑，但安全性劣於安慰劑。

- B. 在 stiripentol 獲得澳洲藥品許可證前，澳洲病人就已透過 Special Access Scheme 取得藥品，而費用通常是由公立醫院出資。
- C. Stiripentol 於澳洲獲核准適應症為：「作為以下情形之輔助治療：與嚴重嬰兒肌抽躍性癲癇（Dravet syndrome）有關之全身性強直陣攣型與陣攣型癲癇，且以 benzodiazepine（通常可為 clobazam）與 valproate 治療仍無法適當控制癲癇。」；澳洲藥品諮議會（Advisory Committee on Medicine）指出，此適應症寫法用意是與試驗一致。然而，PBAC 提出一項美國回溯性研究則顯示約半數病人接受 stiripentol 治療時並未與 valproate 和 clobazam 合併治療。其他常見合併治療藥品包含 topiramate、levetiracetam、valproate、clobazam（皆個別與 stiripentol 合併治療）[15]。因此，PBAC 認為給付條件應規範 stiripentol 須作為合併一項 benzodiazepine, valproate 之合併治療（因 PBS<sup>g</sup>並未給付 clobazam）。
- D. PBAC 滿意對於某些病人，比起現有標準照護，stiripentol 可改善療效，還可作為 valproate 及 benzodiazepine 的輔助治療。現有標準照護包含一系列其他的抗癲癇藥物。另一方面，在 stiripentol 治療失敗後，基於病人臨床異質性，後續可加入之藥品會因病人而有差；後續最有可能使用之藥品則包含 topiramate、valproate、levetiracetam。
- E. 儘管試驗受試者條件中最高納入年齡為 18 歲，但 PBAC 認為儘管 SMEI 成人族群不多，但臨床上限制僅有 18 歲以下方可使用 stiripentol 並不適合，故最終並未設定年齡限制。
- F. PBAC 認為標準照護有許多的抗癲癇藥物和治療，包括 topiramate 及 levetiracetam，皆是合適的主要參考品。然而，評估這些治療用於 SMEI 病人的資料有限，因此以安慰劑合併 valproate 和 clobazam 治療作為臨床比較和經濟模型中的參考品。PBAC 注意到 SEMI 病人具有個體差異且其標準照護是依個別病人調整，因此同意 ESC 的意見，認為 stiripentol 與安慰劑比較之證據仍能作為顯示 stiripentol 與標準試驗參考品比較有遞增效益的有效資訊。
- G. ESC 指出，SEMI 病人除了全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇發作外，亦有可能有其他類型的癲癇發作導致影響生活品質；但試驗並未收集此部分資訊。PBAC 注意到此為試驗限制之一。
- H. PBAC 注意到，儘管 STICLO 試驗中安慰組部分病人接受 clobazam 劑量不足（sub-therapeutic，因未達最高劑量），但經事後分析校正 clobazam 和

<sup>g</sup> Pharmaceutical Benefits Scheme，澳洲藥品給付計畫

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其活性代謝物的 (norclobazam) 血漿中濃度，主要指標分析結果仍顯示 stiripentol 的效益超過安慰劑 (odds ratio 自 34.5 [p<0.01] 降至校正後 18.2 [p< 0.01])。PBAC 認為 stiripentol 與安慰劑相比在相對療效上具有優越性。

- I. STICLO 試驗結果顯示相較於基期，在第二個月時 stiripentol 組有 72% 至 75% 的病人達到降低 >50% 癲癇發作頻率；而 PBAC 認為廠商另外呈交之非比較性研究結果顯示 stiripentol (5 項研究，22% 至 80%) 與 topiramate (7 項研究，20% 至 78%)、levetiracetam (3 項研究，11% 至 64%) 三項成分作為附加治療的非比較性研究結果與此一致。PBAC 認為這些數據可支持給付 stiripentol 的建議。
- J. PBAC 注意到相較於安慰劑組，stiripentol 組明顯有較多人經歷過不良事件，與 stiripentol 安全性劣於安慰劑的宣稱一致。有鑑於試驗的追蹤期較短，PBAC 同意 ESC 的意見，認為需要更多 stiripentol 與不良事件、抗癲癇藥物的劑量、及潛在危險因子之間關係的證據。
- K. PBAC 接受呈交資料中對於 stiripentol 的預估使用量，並認為 stiripentol 是附加治療而不會被取代，只要病人使用 stiripentol 後可減少任何程度的癲癇發作，在實務上中斷使用的機率可能很低。

### 3. NICE (英國)

截至 2022 年 6 月 17 日止，在 NICE 之公開網頁[16]，鍵入關鍵字 stiripentol，未查獲與本案藥品相關之評估報告。

### 4. SMC (蘇格蘭)

於 2022 年 5 月 17 日止，在 SMC 之公開網頁[17]，鍵入關鍵字 stiripentol，查獲一份於 2017 年 9 月 11 日公告，與本案相關之醫療科技評估報告。

#### (1) 給付建議

##### A. 給付適應症

與 clobazam 及 valproate 合併使用作為輔助治療，用於先前已使用 clobazam 和 valproate 治療之嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI; Dravet syndrome)，但仍未能適當控制難治性全身性強直陣攣性癲癇的病人。

##### B. 給付理由

對於 3 歲以上、已使用 clobazam 及 valproate 治療，但每月至少有 4 次癲癇

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

發作的 SMEI 病童，相較於安慰劑，合併使用 stiripentol 作為 clobazam 及 valproate 之輔助治療，能顯著減少癲癇發作頻率。

### (2) 討論議題

- A. Stiripentol 早於 2001 年即獲得 EMA (European Medicine Agency) 核發孤兒藥認證，且為唯一具有 SMEI 適應症的藥品；在 SMC 評估前即已於 NHS Scotland 體系中使用。
- B. SMC 認為 STICLO 系列試驗僅評估全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇發作次數，仍未評估其他指標，亦缺乏長期結果。但開放式作業研究 STP-1 與 STILON 分別提供一年與多年治療效果證據。然而，stiripentol 治療對於心理動作與認知功能發展 (psychomotor and cognitive development) 是否有影響仍無資料可供評估。
- C. SMC 指出 SMEI 通常會在一歲內開始癲癇發作，而 stiripentol 之試驗並未收納 3 歲以下受試者。SMC 建議此部分應依照仿單 (summary of product characteristics) 資訊使用。
- D. SMC 認為 stiripentol 是作為既有標準抗癲癇藥品之附加治療，因此臨床上並無比較品。

### 5. 建議者提供之資料

建議者在送審資料中說明透過 PubMed 以「stiripentol」為關鍵字搜尋並納入 16 篇與本案藥品療效或安全性之相關研究文獻[15,18-32]，其用心努力值得肯定，若可依系統性文獻回顧方式提出完整現有證據情形更佳。建議者另提供一筆於義大利進行之 STICLO 試驗 (STICLO-Italy) 研討會摘要[33]，總共提供 17 筆文獻。其中，共有 11 篇文獻為回溯性觀察性研究或世代橫斷性研究[15, 18, 19, 21, 22, 25, 27, 29-32]與 1 項我國探討卓飛症候群之回溯性研究[26]，且目的非比較 stiripentol 與其他治療或安慰劑之效益或安全性<sup>h</sup>，故本報告不另摘錄結果；2 篇文獻為本案藥品樞紐試驗 STICLO 研究相關文獻[20, 33]，其結果已於前述主要醫療科技評估報告摘要內容中陳述，故於此不再贅述。另有 2 篇文獻為收錄日本族群的多中心、開放式作業試驗 (STP-1) 與其延伸研究[23, 24]，與 1 篇報告 2 項於法國進行試驗之文獻[28]；前者簡述如下，後者因其納入受試者為「癲癇症候群」，包含局部與全身性癲癇，因此不在此摘錄相關結果。

日本單組試驗 (STP-1) 為將本案藥品與 clobazam 和 valproate 合併使用於卓飛症候群病人 (但 *SCN1A* 突變狀態並非試驗納入標準，總共 24 名受試者中有 8 名 *SCN1A* 突變情形為未知或無突變) 至少 16 週，接續治療至多 40 週的延伸追

<sup>h</sup>探討基因變異與卓飛症候群臨床表現之關聯性。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

蹤長期研究。此試驗結果顯示受試者相較於基礎期，在治療 12 至 16 週時整體反應率為 66.7% (16/24)。在延伸追蹤研究中，有 3 名原受試者因效果不佳而未進入延伸追蹤，故僅有 21 名受試者進入延伸追蹤期；其中又有 2 名受試者未完成整個追蹤，故最終完成追蹤受試者為 19 名。在 40 週時，仍有反應之比例為 54% (13/24)。常見不良反應為：嗜睡、胃口喪失等，無新增之嚴重不良事件。

### (四) 療效評估結論

1. 根據臨床指引、我國專家意見，卓飛症候群目前第一線治療為 valproate、clobazam，與其合併治療；第二線治療可用藥品則包含 topiramate、levetiracetam、clonazepam、stiripentol。然而，目前第二線藥品核准適應症皆未涵蓋卓飛症候群，因此本報告認為目前無適合之療效參考品。然而，考量臨床現況，潛在療效參考品可為 topiramate 或 levetiracetam。
2. 主要醫療科技評估組織 CADTH 與 PBAC 皆建議給付 stiripentol 作為輔助治療，加入至合併 valproate, clobazam (或一項 benzodiazepine) 治療後仍無法適當控制癲癇之卓飛症候群病人；亦即，三項成分合併治療。儘管臨床上抗癲癇藥品會依病人情形而有多種選擇，導致異質性，但 PBAC 仍接受 STICLO 試驗與安慰劑比較。
3. PBAC 指出 STICLO 試驗中安慰劑組之 clobazam 劑量可能不足，導致結果偏向 stiripentol 組。然而，事後分析在控制 clobazam 血中濃度後，試驗結果仍顯示加入 stiripentol 作為輔助治療組較安慰劑組有更多受試者達到反應。在安全性方面，stiripentol 組受試者不良事件發生比例亦較安慰劑組高。

### 三、醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊。另參考與本案藥品相關之 CADTH 評估報告中病友團體意見，彙整病友團體意見如後。

1. 卓飛症候群是一種災難性的癲癇；癲癇發作嚴重且難以控制。病人的各個層面都會被影響，包括就學、獨立、社交活動、人際及家庭關係、活動功能、安全及情緒等。
2. 卓飛症候群通常伴隨發展遲緩〔包括自閉症類群障礙 (autism spectrum disorders)〕，導致病人產生社交和行為問題，以及活動困難。
3. 卓飛症候群對病童的家庭也是種災難，病童的手足常害怕病童的症狀，或是感覺被忽視。家長也常經歷婚姻關係緊張或婚姻破裂，以及經濟方面困難和持續的壓力。
4. 為了控制癲癇使用多重藥品合併治療，在個別藥品劑量提升與藥品種類逐漸

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

增加下，會增加不良事件的發生。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 四、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 2014 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2022 年 5 月 21 日止，查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2017 年 9 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2 篇。

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) [13]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2014 年 10 月公告相關評估報告，建議收載 stiripentol (Diacomit®) 併用 clobazam, valproate，治療嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱 Dravet syndrome, DS) 的病人，當病人僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制發作時，作為全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure) 的輔助治療。CADTH 設定給付條件包括病人須在神經科醫師的照護下，以及降低價格使成本效益達可接受的程度。

廠商提交一份 stiripentol 合併 clobazam, valproate 與 clobazam, valproate 相較

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，模型採用四個階段的馬可夫轉移模型，包含沒有充分控制期 (not adequately controlled, NAC)<sup>i</sup>、發作期 (not seizure-free, NSF)<sup>j</sup>、不發作期 (seizure-free, SF)<sup>k</sup>及死亡；轉移機率來自 STICLO-France、STICLO-Italy 臨床試驗及 DIAVEY 研究，評估期間為 5 年、循環週期為 1 年。廠商的分析結果顯示與 clobazam, valproate 相較，stiripentol 合併 clobazam, valproate 可增加每人每年 0.69 個經生活品質校正生命年 (Quality adjusted life years, QALYs)，增加每人每年加幣 34,787 元的成本，遞增成本效用比值 (Incremental cost-utility ratio, ICUR) 為加幣 50,122 元/QALY gained。

CADTH 共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

- (1) 針對模型架構的不確定性部分，如評估期間、循環週期，CDR 無法進行重新分析以評估其影響。
- (2) 比較組的治療反應假設與 STICLO-France、STICLO-Italy 臨床試驗結果並不一致。
- (3) 模型假設 stiripentol 的療效於 2 個月後會一直維持至第 5 年，沒有考量治療效果衰減的可能。
- (4) 模型中健康狀態的效用值可能無法代表 stiripentol 臨床試驗的病人族群。
- (5) 於模型評估期間無法調整因病人成長所遞增的體重變化。
- (6) 2 個月若無降低發作就停止使用 stiripentol 的條件假設可能過短，臨床應用上一般需要 3 個月至 6 個月。

CDR 針對幾項參數重新分析，包括採用其他效用值設定、停止使用 stiripentol 的條件假設由 2 個月延長至 4 個月及調整病人體重隨時間增加的成本；CDR 重新分析結果顯示，本品合併 clobazam, valproate 的 ICUR 值為在加幣 51,160 元/QALY gained 至 120,419 元/QALY gained 之間，最有可能的 ICUR 值為加幣 104,491 元/QALY gained。在廠商的建議價格下 (250mg 規格為加幣 6.37 元)，須降價約 50% 才能使 ICUR 值低於 50,000 加幣/QALY gained。

## 2. PBAC (澳洲) [14]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2020 年 3 月公告相關評估報告，建議收載 stiripentol (Diacomit<sup>®</sup>，以下簡稱 STP) 併用 benzodiazepine 類藥品及 valproate，治療嬰兒期嚴重肌痙攣性

<sup>i</sup> NAC 定義為與基礎值相較，發作頻率降低 <50%。

<sup>j</sup> NSF 定義為與基礎值相較，發作頻率降低 50% 至 <100%。

<sup>k</sup> SF 定義為與基礎值相較，發作頻率降低 100%。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

癲癇（severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱 Dravet syndrome, DS）的病人，當病人曾使用前線藥物治療無法充分控制發作時，作為全身性強直陣攣性發作（generalized tonic-clonic seizure）或陣攣性發作（clonic seizure）的輔助治療。PBAC 考量該群難治性病人的高度臨床需求，認為 STP 的成本效益結果可以接受，並規定需由專科醫師提供相關照護。

廠商提交一份 STP 合併 valproate, clobazam 與安慰劑合併 valproate, clobazam 相較的成本效用分析，經濟分析之參數主要基於直接比較的臨床試驗結果（STICLO-France、STICLO-Italy）。不同情境分析下的遞增成本效果比值（Incremental cost-effectiveness ratio, ICER）在澳幣 15,000 元/QALY gained 至 75,000 元/QALY gained 間，模型架構摘要參見後表。

項目	說明
評估期間	5 年（臨床試驗為 2 個月）
評估結果	經生活品質校正生命年（Quality adjusted life years, QALYs）
評估方法	馬可夫世代模型（採用世代期望值分析）
健康狀態	不發作期：發作降低 100%（seizure-free, SF）、 發作期：發作降低 50% 至 <100%（not seizure-free, NSF）、 沒有充分控制期：發作降低 <50%（not adequately controlled, NAC）、 及死亡等四個階段
效用值	根據 2008 年 Verdian 等人的研究(只有摘要),效用值採用時間交換法(time trade-off, TTO) 及 EQ-5D 健康量表，健康狀態來自雷葛氏症候群（Lennox-Gastaut syndrome）病人，假設 SF、NSF、NAC 及死亡各階段的效用值分別為 0.648、0.553、0.244 及 0
循環週期	1 年，並針對死亡率進行校正（half cycle correction）
轉移機率	降低發作分類（100%、50% 至 99% 及小於 50%）來自 STICLO-France 和 STICLO-Italy 臨床試驗；每個健康狀態的病人比例基於 2 個月的試驗資料，若病人達到發作降低 <50%，則 2 個月後停止治療，之後也無其他狀態轉移，除了每年死亡率外
成本	藥品成本來自澳洲藥品單價，乘以 STICLO-France 及 STICLO-Italy 臨床試驗中病人平均體重及劑量

PBAC 的經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）認為廠商經濟模型有以下幾點資訊不足的部分：

- (1) 安慰劑合併 valproate, clobazam 無法反應標準治療。
- (2) 未校正臨床試驗的結果，可能潛在有利於 STP 合併 valproate, clobazam 組。
- (3) 模型架構沒有將所有 STP 對於 SMEI 的臨床結果納入考量，包括發作狀態及

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其他疾病後遺症。

- (4) 病人 2 個月時發作降低<50%後停止接受 STP 治療的假設並不合適，因為尚有其他藥品可附加於目前的治療上，且目前臨床處置並不支持停止治療，相關限制也沒有包括反應條件。廠商回應(Pre-Sub-Committee Response, PSCR) 接受 NAC 狀態分成兩組較為理想，即分成 0%至<25%和 25%至<50%，若病人發作頻率至少降低 25%則可繼續使用 STP。
- (5) 模型中缺少轉移的設定，因此無法捕捉到潛在隨時間減弱的發作反應或停藥；假設病人在模型期間維持相同的發作反應並不合適。
- (6) 沒有考量隨時間改變的預期體重可能低估 STP 的成本，也潛在有利於 STP。PSCR 回應基於體重的劑量會因為年齡而降低，相關體重增加對於 ICER 只有細微的影響。
- (7) 以 TTO/EQ-5D 結果加權的效用值可能不合適，因為 EQ-5D 遠低於所對應 TTO 的估計。PSCR 回應只採用一種方法估計可能導致偏差的結果，不管是有利於或不利於 STP；ESC 主要考量則是以 TTO 和 EQ-5D 所產生的效用分數造成很大的差異，尤其在較差的健康狀態上。

綜上，PBAC 認為廠商經濟評估的關鍵因子及影響結果參見後表。

關鍵因子	影響程度	假設情境下的影響結果 (基礎值澳幣 15,000 元/QALY gained 至 45,000 元/QALY gained)
停止治療率	高度影響	若所有病人繼續接受 STP，則 ICER 值增加 47.3%
效用值	高度影響	若以 TTO 作為效用值，則 ICER 值增加 56.7%
反應率	低至中度影響	若 NAC 組少 2 位病人、SF 組多 2 位病人，則 ICER 值增加 10.6%
病人體重	低至中度影響	若每年體重增加 2 公斤，則 ICER 值增加 12.1%

### 3. NICE (英國) [16]

至 2022 年 5 月 21 日止，並未於 NICE 網頁查詢到相關評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭) [17]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium SMC) 於 2017 年 9 月公告相關評估報告，建議蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 收載 stiripentol (Diacomit®)，用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Dravet syndrome, DS) 病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)，基於等同孤兒藥過程 (orphan equivalent process) 的考量。

廠商提交一份 stiripentol 合併 clobazam, valproate 與 clobazam, valproate 相較的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，模型採用四個階段的馬可夫轉移模型，包含不發作期(發作頻率降低 100%)、發作期(發作頻率降低 50%至<100%)、沒有充分控制期(發作頻率降低<50%)及維持期(病人因副作用中斷 stiripentol 治療，接受其他維持治療)。模型評估期間為 15 年、循環週期為 3 個月；由於缺乏相對療效的長期資料，廠商假設在第 2 個循環週期後，介入組與對照組的轉移機率相同。另外，廠商根據研討會摘要(針對雷葛氏症候群的研究)設定上述四個階段的效用值，分別為 0.699、0.605、0.427 及 0.516。

分析結果顯示與 clobazam, valproate 相較，stiripentol 合併 clobazam, valproate 可增加每人每年 0.214 個 QALYs，增加每人每年英鎊 3,055 元的成本，ICER 值為英鎊 14,216 元/QALY gained；廠商提供敏感度分析結果如後表。

單因子敏感度分析	ICER
於比較組減少維持治療成本(從£0.191元至£0.153元/kg/cycle)	£37,493元
於介入組減少維持治療成本(從£0.191元至£0.229元/kg/cycle)	£34,284元
於比較組增加留在發作期的機率(從91.5%至100%)	£35,646元
增加發作期的門診成本20%	£31,194元
增加體重因子(從1至1.2)	£21,260元
其他效用值設定	£30,585元
10%病人在18歲時仍使用 stiripentol 治療	£41,976元
30%病人在18歲時仍使用 stiripentol 治療	£62,733元

SMC認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

- (1) 如果病人對於治療有反應，stiripentol可以在18歲以下使用並持續至成人，然而15年的評估時間只有預測少部分病人會持續治療(4%)，因此經濟模型可能無法充分反應stiripentol的成本及療效。為處理相關的不確定性，廠商提供敏感度分析假設有10%或30%的病人在18歲時仍使用stiripentol治療(結果如上表)。
- (2) 用於評估健康狀態效用值的資料有其限制，如採用英國雷葛氏症候群(Lennox-Gastaut syndrome)成人的健康狀態偏好，而不是直接測量DS兒童的生活品質資料，SMC臨床專家認為2疾病特性所導致的生活品質可能相近，但成人與兒童間是否可相互推論未知。廠商根據其他文獻提供效用值敏感度

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

分析（結果如上表），SMC認為雖然較基礎值設定更缺乏表面效度，但也提供了不確定參數的額外證據來源。

委員會認為基於SMC決策修正（SMC decision modifiers）條件且目前缺少其他有效的治療方式下，可採用較高的成本效益值；另外，考量本品為等同孤兒藥（orphan equivalent medicine），接受其經濟評估結果具有較大的不確定性。

### 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：

Population	Dravet syndrome
Intervention	Stiripentol
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 5 月 21 日止，以“Stiripentol”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

#### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查詢到 2 篇與本案相關之經濟研究，內容摘錄如下：

##### 1. Elliott 等人、2018 年[34]

該篇研究以加拿大健康付費者（public healthcare payer）觀點，採用成本效用分析（cost-utility analysis, CUA）評估 stiripentol 合併 clobazam, valproate 用於 Dravet 症候群的治療（Dravet syndrome, DS），比較策略為 clobazam, valproate。模型採用四個階段的馬可夫轉移模型，包含沒有充分控制期（NAC，發作頻率降



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

低50%至99%)、發作期 (NSF, 發作頻率降低0%至49%)、不發作期 (發作頻率降低100%) 及死亡；評估期間為10年、循環週期為1個月。

分析結果顯示與clobazam, valproate相較，stiripentol合併clobazam, valproate可增加每人每年0.60個經生活品質校正生命年 (Quality adjusted life years, QALYs)，增加每人每年加幣91,080元的整體成本 (藥費與其他照護費用)，ICUR 值為加幣151,310元/QALY gained。研究者認為在加拿大願付值 (Willingness to pay, WTP) 的閾值 (threshold) 為加幣5萬元/QALY gained下，stiripentol合併clobazam, valproate不具成本效益；另外，於機率敏感度分析下，stiripentol合併clobazam, valproate為最佳治療的機率為5.2%，stiripentol需降價61.4%才可達具成本效益的結果。

### 2. Elliott 等人、2020 年[35]

該篇以加拿大健康付費者 (public healthcare payer) 觀點及社會 (societal) 觀點，採用的經濟評估架構與第一篇研究類同，介入策略則為(1)大麻二酚油 (cannabinoid oil, CBD oil) 合併 clobazam, valproate、(2) stiripentol 合併 clobazam, valproate；比較策略為 clobazam, valproate (CV)；模型評估期間為 13 年、循環週期為 1 個月。

分析結果顯示在 WTP 閾值為加幣 5 萬元/QALY gained 下，不管是健保付費者或社會觀點，相較於 clobazam, valproate 或相較於 stiripentol 合併 clobazam, valproate，CBD oil 合併 clobazam, valproate 皆為具成本效益的策略，結果摘要如後表。

比較策略	QALY	成本 (加幣)	ICER (加幣)	
			相較 CV	ICER 順序
健康付費者觀點				
<u>clobazam, valproate</u>	10.64	130,165	-	-
CBD oil 合併 <u>clobazam, valproate</u>	15.12	275,434	32,399	32,399
<u>stiripentol</u> 合併 <u>clobazam, valproate</u>	13.37	292,478	59,402	CBD oil 具優勢
社會觀點				
CBD oil 合併 <u>clobazam, valproate</u>	15.12	386,239	- 9,331	- 9,331
<u>clobazam, valproate</u>	10.64	428,075	-	CBD oil 具優勢
<u>stiripentol</u> 合併 <u>clobazam, valproate</u>	13.37	542,431	41,851	CBD oil 具優勢

### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

建議者提供一篇經濟研究及一篇研討會摘要，經濟評估內容同上述本報告之電子資料庫文獻搜尋結果中 Elliott 等人於 2018 年的研究，研討會摘要部分同 CADTH 評估報告中之廠商送審資料，於此不再贅述。

### 五、疾病負擔與財務影響

#### (一) 疾病負擔

Dravet症候群 (Dravet syndrome, DS) 屬於一種罕見疾病，又稱為嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)；DS病人通常在1歲時就已發病，容易受外界刺激導致癲癇發作，並隨著年紀增加而活動能力下降，也造成照護者或家人日常生活的負擔。根據衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）的台灣罕見疾病通報個案統計顯示（截至2022年4月份），國內目前DS通報個案數為90人，死亡人數1人[36]。

DS主要病因為基因突變而導致的嚴重癲癇性腦病，國外DS研究顯示75%與SCN1A基因突變有關；另外，國內38位DS病人橫斷性研究顯示，DS個案常用的藥品包括clobazam (68%)、valproic acid (66%)、levetiracetam (55%)、topiramate (29%)、stiripentol (26%) 及clonazepam (18%) [37]；上述藥品除stiripentol為自費外，其餘皆有健保給付用於治療癲癇。

國內於2019年將stiripentol (Diacomit®) 納入「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，根據衛生福利部食品藥物管理署的適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報（以下簡稱罕病藥物年報）顯示，2020年因DS接受stiripentol治療的人數為16人、總使用量為5,233顆膠囊（250 mg/膠囊），平均每人每年約使用327顆膠囊[38]。

#### (二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查 stiripentol（以下簡稱本品）在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為 N03AX17，屬「N03 ANTIEPILEPTICS」的「N03AX Other antiepileptics」類。同屬此分類的藥品成分共有 30 項，並未尋獲於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分[10]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「Dravet syndrome」、「severe myoclonic epilepsy in infancy」等適應症關鍵字進行查詢，並未尋獲相關藥品[11]。另外，就「Dravet syndrome」建議適應症範圍，並未尋獲相關健保給付藥品[12]。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之選取原則，本報告認為本品無合適的核價參考品。

### (三) 財務影響

建議者建議本品用於「嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇病人，僅服用clobazam及valproate無法充分控制癲癇發作時，併用本品作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作」，預估未來五年（2023年至2027年）本品合併clobazam, valproate治療（以下簡稱本品合併治療）的使用人數約第一年15人至第五年50人，本品年度藥費約第一年330萬元至第五年1,450萬元，對健保藥費財務影響約第一年330萬元至第五年1,440萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

#### 1. 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為本品合併治療的臨床地位為DS病人的第二線治療，並基於臨床指引及臨床效果等，建議者認為第二線市場將逐步取代目前clobazam, valproate, topiramate的組合，然推論topiramate為自費使用，故從健保藥費觀點，財務影響為新增用於合併治療的本品藥費；另外，建議者認為本品合併治療時於clobazam的劑量可以減少，因此有部分藥費節省的效果。

#### 2. 目標族群及使用量

建議者以國健署罕見疾病通報個案數作為推估基礎，並參考罕病通報定義、罕病基金會宣傳單張、國發會出生人數、臨床醫師意見及文獻資料等，進行「當年度新生兒所帶來之病人數」和「前一年度通報病人數」的估算，最後推估未來五年符合本品治療的目標族群約第一年50人至第五年60人。建議者推估流程及參數設定說明如後：

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 根據國健署基於罕報通報審查基準<sup>1</sup>下，2018年至2021年罕見疾病通報個案數統計資料之DS通報存活個案數為52人至84人。
- (2) 參考罕病基金會宣傳單張設定DS盛行率約1/30,000、SCN1A基因變異比例約85%，及國發會每年出生人口之中推估；另外，考量國健署的通報審查基準包括一歲前或一歲後（含）之必要臨床表徵，假設每年新生兒病人數在2歲時才會反應到新病人數（如2017年所推估之新病人數，反應在2019年），預估未來五年新病人數每年約4至4人。
- (3) 基於DS於2016年8月才納入罕病名單，建議者推論所有既有病人在2020年以前均已完成通報程序，並假設2021年後年度病人數主要來自「當年度新生兒所帶來之病人數」及「前一年度通報病人數」，預估未來五年DS人數約第一年90人至第五年110人。
- (4) 根據臨床醫師意見設定對第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳比例約70%，及參考日本研究中缺乏療效或耐受度不良之停藥比例，假設每年不再接受第二線治療約25%，預估未來五年目標族群約第一年50人至第五年60人。

#### 3. 本品使用人數

建議者認為本品合併治療已納入國際指引，可成為國內二線治療的首選，但基於各醫院等級的進藥規則與採購流程，設定未來五年市占率約第一年30%至第五年85%，本品使用人數約第一年15人至第五年50人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者根據國內研究中之病人特性（年齡及性別），參考生長曲線設定病人平均體重約28公斤，並考量每年新生兒病人數後加設整體族群每年體重增加2公斤；另外，參考日本研究設定每人平均用量約33 mg/kg/day，最後依據建議的健保支付價推估未來五年本品年度藥費約第一年330萬元至第五年1,450萬元。

#### 5. 原情境年度藥費

建議者參考文獻設定現有治療藥品 clobazam, valproate 的平均劑量，於 clobazam 為20 mg/day、於 valproate 為45 mg/kg/day，並根據 clobazam 10 mg 及 valproate 500 mg 之健保支付價，預估 clobazam, valproate 的每人年度藥費約7,400元至9,000元；最後，根據上述目標人數推估原情境年度藥費約第一年36萬元至第五年52萬元。

<sup>1</sup> 需符合一歲前或一歲後（含）之6項必要臨床表徵，並檢附SCN1A基因檢測報告、腦電波檢查報告、腦部影像學報告。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 6. 新情境年度藥費

建議者認為本品與clobazam有交互作用，根據臨床醫師意見設定本品合併使用下clobazam劑量降至15 mg/day（約減少25%）；接續，依據上述clobazam及valproate藥費推估邏輯，預估本品合併使用下之clobazam, valproate的每人年度藥費約6,900元至8,500元。最後，根據本品合併治療及clobazam, valproate治療所推估之市占人數與藥費，推估本品合併治療之年度藥費約第一年340萬元至第五年1,490萬元，新情境年度藥費約第一年370萬元至第五年1,500萬元。

### 7. 財務影響

建議者認為本品若納入健保給付，並不會影響其他醫療費用部分，根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年330萬元至第五年1,440萬元。

### 8. 敏感度分析

建議者財務影響模型中設定多項可調整的敏感度分析因子，如DS盛行率、SCN1A基因變異比例、clobazam, valproate治療反應不佳比例、二線用藥停藥比例、市占率、藥品單價、病人平均體重等；建議者以市占率進行之敏感度分析結果參見後表。

項目	未來五年市占率設定	未來五年財務影響
高推估	40%至90%	440萬元至1,530萬元
中推估(基礎值)	30%至85%	330萬元至1,440萬元
低推估	20%至73%	220萬元至1,240萬元

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

- 建議者的財務影響分析架構大致合理，惟根據國際指引及國內臨床專家意見，現階段DS病人若以clobazam, valproate治療無法控制時，會再加上其他的癲癇藥品，且相關藥品皆有健保給付用於癲癇的治療，因此本報告認為本品合併治療可能會取代其他合併治療（add-on）的癲癇藥品組合，如合併clobazam, valproate, topiramate、合併clobazam, valproate, levetiracetam。另外，根據臨床專家意見及國內其他文獻，本報告認為建議者設定不接受第二線治療的比例可能會低估目標人數，且設定病人體重約28公斤亦可能有低估藥費之虞。
- 臨床地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，本品需與已給付之抗癲癇藥品

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

clobazam, valproate合併使用 (add-on)，本報告認為本品臨床地位為合併關係；基於臨床指引及臨床專家意見，現階段有其他第二線的癲癇藥品治療組合，因此本品於健保藥費部分為取代第二線癲癇治療組合的關係。

#### 3. 目標族群

本報告認為建議者採用國健署罕見疾病通報個案數作為推估基礎應屬合理，惟根據專家意見，對於第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳病人，基本上皆會進入下一線治療，因此對於建議者假設每年不再接受第二線治療約 25% 比例有所疑慮。本報採用 2020 年 1 月至 2022 年 4 月之每個月統計人數，以線性迴歸進行未來五年推估 (2023 年至 2027 年)，並參考建議者第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳比例，本報告預估目標族群約第一年 65 人至第五年 80 人。

#### 4. 本品使用人數

本報告認為目前抗癲癇藥品中皆沒有 DS 之核准適應症，若本品納入給付，本品合併治療應會成為 DS 病人治療的優先選擇，因此建議者假設逐年增高之市占率應屬合理，但根據臨床醫師意見可能會轉換人數會更高，在此暫依據建議者之市占率設定，後續再進行敏感度分析。本報告預估未來五年本品使用人數約第一年 20 人至第五年 70 人

#### 5. 本品年度藥費

建議者參考國內研究設定病人體重約 28 公斤，但並未檢送相關估算內容，本報告根據 2016 年國民營養健康狀況變遷調查之結果，推估該篇文獻個案之平均體重約 36 公斤，與建議者設定有所落差；由於病人體重量有較大的差異，因此在本品年度藥費估算上具不確定性。另外，對於建議者設定每人平均用量約 33 mg/kg/day 部分，本報告參考臨床專家意見認為目前本品為自費狀態，臨床平均用量約 10-20 mg/kg/day，考量未來若納入健保無經濟壓力下，建議者設定應屬合理。本報告根據國內 2 篇相關研究之個案性別、年齡 [26, 37]，配合國人平均體重調查之結果設定病人平均體重，並參考建議者設定之整體族群每年體重增加 2 公斤及本品每人平均用量，依據建議的健保支付價推估未來五年本品年度藥費約第一年 560 萬元至第五年 2,480 萬元。

#### 6. 原情境年度藥費

本報告參考臨床專家意見，目前臨床上第二線治療組合主要以合併 clobazam, valproate, topiramate、合併 clobazam, valproate, levetiracetam 為主，其他還包括合併 clobazam, valproate, clonazepam、合併 clobazam, valproate, perampanel、合併

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

clobazam, valproate, rufinamide等；其中，合併clobazam, valproate, topiramate約占60%至70%，且根據仿單用法用量與藥費，topiramate與levetiracetam的年度藥費相近，因此本報告設定以取代合併clobazam, valproate, topiramate為主。參考各藥品之仿單用法用量並調整建議者valproate之平均劑量為30 mg/kg/day後，預估合併clobazam, valproate, topiramate的每人年度藥費約30,700元至31,700元；最後，根據上述目標人數推估原情境年度藥費約第一年196萬元至第五年259萬元。

### 7. 新情境年度藥費

針對建議者認為本品合併治療時可以減少clobazam的劑量部分，本報告參考臨床專家意見表示，相關劑量還是看病人是否出現嗜睡、步態不穩等不良反應決定是否減量，由於相關參數因個案而異，也考量仿單中建議調整劑量的說明，因此暫依建議者之減量設定推估；最後，根據上述目標人數推估新情境年度藥費約第一年710萬元至第五年2,570萬元。

### 8. 財務影響

本報告認為建議者設定其他醫療費用並無差異且不予估算合理，根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年510萬元至第五年2,310萬元。

### 9. 敏感度分析

本報告認為本品市占率與病人體重具有較大的不確定性，因此針對2項參數進行敏感度分析，推估邏輯與結果分述如下：

- (1) 市占率：本報告認為本品具DS核准適應症，本品納入健保給付，應該會快速取代其他沒有相關適應症的癲癇藥品組合，因此設定市占率為50%至90%，本報告預估未來五年本品使用人數約第一年30人至第五年70人，本品年度藥費約第一年940萬元至第五年2,630萬元，對健保藥費財務影響約第一年860萬元至第五年2,450萬元。
- (2) 病人體重：參考建議者病人平均體重28公斤及每年體重增加2公斤之設定，本報告預估未來五年本品使用人數約第一年20人至第五年70人，本品年度藥費約第一年440萬元至第五年2,030萬元，對健保藥費財務影響約第一年390萬元至第五年1,860萬元。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告財務影響之基礎值與敏感度分析結果摘要如後表：

項目	本品使用人數	本品年度藥費	健保藥費財務影響
基礎值	20人至70人	560萬元至2,480萬元	510萬元至2,310萬元
敏感度分析			
1.市占率	30人至70人	940萬元至2,630萬元	860萬元至2,450萬元
2.病人體重	20人至70人	440萬元至2,030萬元	390萬元至1,860萬元

### 六、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 皆公告相關評估報告，建議收載 stiripentol 用於治療嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇（severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱 Dravet syndrome, DS）的病人，當病人僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制發作時，併用 stiripentol 作為全身性強直陣攣性發作的輔助治療。CADTH 給付條件包括病人須在神經科醫師的照護下，及降低價格使成本效益達可接受的程度；PBAC 考量該群難治性病人的高度臨床需求，認為 stiripentol 的成本效益結果可以接受；SMC 則基於等同孤兒藥的考量。於英國 NICE，查無與本次申請健保給付適應症相關之評估報告。
2. 建議者認為本品合併 clobazam, valproate 治療（以下簡稱本品合併治療）的臨床地位為 DS 病人的第二線治療，本品藥費為新增關係。建議者預估未來五年本品使用人數約第一年 15 人至第五年 50 人，本品年度藥費約第一年 330 萬元至第五年 1,450 萬元，對健保藥費財務影響約第一年 330 萬元至第五年 1,440 萬元。
3. 本報告認為根據臨床指引及臨床專家意見，現階段 DS 病人若以和合併 clobazam, valproate 治療無法控制時，會再加上其他的癲癇藥品，因此本報告認為本品臨床地位可能會取代其他合併治療（add-on）的癲癇藥品；另外，根據臨床專家意見及國內其他文獻，本報告認為建議者設定不接受第二線治療的比例可能低估目標人數，設定病人體重約 28 公斤亦可能有低估藥費之虞。
4. 本報告根據更新的罕見疾病通報個案數資料，參考建議者市占率預估未來五年本品使用人數約第一年 20 人至第五年 70 人，本品年度藥費約第一年 560 萬元至第五年 2,480 萬元，對健保藥費財務影響約第一年 510 萬元至第五年 2,310 萬元。
5. 本報告針對本品市占率及病人體重進行敏感度分析，預估第一年對健保藥費的財務影響可能約 390 萬元至 860 萬元，第五年可能約 1,860 萬元至 2,450 萬元。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經2022年8月及2023年1月之健保署藥品專家諮詢會議決議，建議給付用於DS病人，作為難治的全身性強直陣攣性發作的輔助治療，並就本品2個品項進行核價，建議給付規定如後表。

1. 用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇(SEMI, Dravet's syndrome)病人，並且合併服用 clobazam及valproate兩種藥物無法充分控制癲癇發作時，併用本藥品作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作(generalized tonic-clonic seizure)。
  2. 停止治療條件：在持續使用1年後，若病人全身陣攣性或強直陣攣性發作頻率未比用藥前減少超過50%者，則應停止使用。
- 註：減少超過50%之定義為「【用藥前3個月之平均每個月全身性強直陣攣性發作次數(a)-用藥後1年平均每個月全身性強直陣攣性發作次數(b)】/a」

本報告根據藥品專家諮詢會議建議之核價更新財務影響評估，並更新評估期間為2024年至2028年，預估未來五年本品使用人數約第一年20人至第五年70人，本品年度藥費約第一年330萬元至第五年1,440萬元，對健保藥費財務影響約第一年280萬元至第五年1,260萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. Danielle M Andrade, Nascimento FA. Dravet syndrome: Management and prognosis. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis?search=dravet%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~35&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1894002612](https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis?search=dravet%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~35&usage_type=default&display_rank=1#H1894002612). Published 2021. Accessed May 16, 2022.
2. Dravet 症候群 . 財團法人罕見疾病基金會 . [http://www.tfrd.org.tw/tfrd/library\\_b2/content/category\\_id/1/id/922](http://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_b2/content/category_id/1/id/922). Published 2019. Accessed May 16, 2022.
3. 李秀芬, 遲景上. 卓飛症候群 (Dravet 症候群) <https://www.vghtc.gov.tw/UploadFiles/WebFiles/WebPagesFiles/Files/91e47bdf-3285-4ec6-872f-885111335483/%E5%8D%93%E9%A3%9B%E7%97%87%E5%80%99%E7%BE%A4%E7%96%BE%E7%97%85%E7%B0%A1%E4%BB%8B.pdf> Published 2018. Accessed May 16, 2022.
4. Andrade. DM, Nascimento. FA. Dravet syndrome: Genetics, clinical features, and diagnosis. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=dravet%20syndrome&topicRef=108722&source=see\\_link#H687406093](https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-genetics-clinical-features-and-diagnosis?search=dravet%20syndrome&topicRef=108722&source=see_link#H687406093). Published 2022. Accessed May 17, 2022.
5. Epilepsies in children, young people and adults (NG217). National Institute for Health and Care Excellence. [www.nice.org.uk/guidance/ng217](http://www.nice.org.uk/guidance/ng217). Published 2022. Accessed May 16, 2022.
6. Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatric neurology* 2017; 68: 18-34.e13.
7. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表(依疾病分類排序). 衛生福利部 國 民 健 康 署 署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Published 2022. Accessed Jun 17, 2022.
8. 罕病相關公告-罕藥名單(111年4月15日更新). 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>. Accessed Jun 17, 2022.
9. 戴克癲 膠囊 250 毫克 仿單. 科懋生物科技股份有限公司. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=70000067>. Published 2021.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- Accessed Jun 17, 2022.
10. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2022. Accessed Jun 17, 2022.
  11. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Jun 17, 2022.
  12. 藥品給付規定(111年5月25日更新). 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed Jun 17, 2022.
  13. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Stiripentol. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/stiripentol>. Accessed May 17, 2022.
  14. Public Summary Document - Stiripentol Capsule 250 mg, Capsule 500mg, Powder for oral suspension 250 mg, Powder for oral suspension 500 mg; Diacomit®- March 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/stiripentol-capsule-250-mg-capsule-500mg-powder-for-oral>. Accessed May 25, 2022.
  15. Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1595-1604.
  16. Guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=stiripentol>. Accessed May 17, 2022.
  17. Medicines advice -stiripentol (Diacomit®) [SMC ID: 524/08]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/stiripentol-diacomit-resubmission-52408/>. Accessed May 24, 2022.
  18. Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta Neurol Scand* 2017; 135(1): 73-79.
  19. Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia* 2018; 59(9): 1705-1717.
  20. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356(9242): 1638-1642.
  21. Cho MJ, Kwon SS, Ko A, et al. Efficacy of Stiripentol in Dravet Syndrome with or without SCN1A Mutations. *J Clin Neurol* 2018; 14(1): 22-28.
  22. De Liso P, Chemaly N, Laschet J, et al. Patients with dravet syndrome in the era of stiripentol: A French cohort cross-sectional study. *Epilepsy Res* 2016; 125: 42-46.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

23. Inoue Y, Ohtsuka Y, Group STPS. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108(4): 725-731.
24. Inoue Y, Ohtsuka Y, Group STPS. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Res* 2015; 113: 90-97.
25. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2362-2368.
26. Liu YH, Cheng YT, Tsai MH, et al. Genetics and clinical correlation of Dravet syndrome and its mimics - experience of a tertiary center in Taiwan. *Pediatr Neonatol* 2021; 62(5): 550-558.
27. Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross JH, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(6): 574-578.
28. Perez J, Chiron C, Musial C, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1618-1626.
29. Rosati A, Boncristiano A, Doccini V, et al. Long-term efficacy of add-on stiripentol treatment in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsies: A single center prospective observational study. *Epilepsia* 2019; 60(11): 2255-2262.
30. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. [Long-term efficacy and tolerance of stiripentaol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Arch Pediatr* 2002; 9(11): 1120-1127.
31. Yamada M, Suzuki K, Matsui D, Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Epilepsy Res* 2021; 170: 106535.
32. Yildiz EP, Ozkan MU, Uzunhan TA, et al. Efficacy of Stiripentol and the Clinical Outcome in Dravet Syndrome. *J Child Neurol* 2019; 34(1): 33-37.
33. Poster Sessions. *Epilepsia* 2002; 43(S8): 65-207.
34. Elliott J, McCoy B, Clifford T, Wells GA, Coyle D. Economic Evaluation of Stiripentol for Dravet Syndrome: A Cost-Utility Analysis. *Pharmacoeconomics* 2018; 36(10): 1253-1261.
35. Elliott J, McCoy B, Clifford T, Potter BK, Wells GA, Coyle D. Economic Evaluation of Cannabinoid Oil for Dravet Syndrome: A Cost-Utility Analysis. *Pharmacoeconomics* 2020; 38(9): 971-980.
36. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病通報個案統計表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Published 2022.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

Accessed May 10, 2022.

37. Huang CH, Hung PL, Fan PC, et al. Clinical spectrum and the comorbidities of Dravet syndrome in Taiwan and the possible molecular mechanisms. *Scientific reports* 2021; 11(1): 20242.
38. 衛生福利部食品藥物管理署. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報. [https://www.pharmaceutic.idv.tw/year\\_report.aspx](https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx). Published 2022. Accessed May 10, 2022.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

## 附錄

### 附錄一 經濟文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期：2022/5/21)	篇數
PubMed	1	"Dravet syndrome"[All Fields]	1,276
	2	"stiripentol"[Supplementary Concept] OR "stiripentol"[All Fields]	327
	3	"cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields]	95,297
	4	#1 and #2 and #3	2
EMBASE	1	dravet syndrome'/exp OR 'dravet syndrome'	2,870
	2	stiripentol'/exp OR 'stiripentol'	1,116
	3	cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis'/exp OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis'/exp OR 'cost-utility analysis'	254,152
	4	#1 and #2 and #3	14
Cochrane Library	1	"Dravet syndrome" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2
	2	"Stiripentol" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2
	3	"cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	53
	4	#1 and #2 and #3	0