



# 癲控達膜衣錠(Fycompa Film-coated Tablets 2mg、 4mg、8mg)

## 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	癲控達膜衣錠 Fycompa Film-coated Tablets 2mg、4mg、8mg	成分	Perampanel
建議者	衛采製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1). 單位含量：2 毫克、4 毫克、8 毫克 (2). 劑型：錠劑		
主管機關許可適應症	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。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	每日劑量： 一般劑量：4 毫克/天至 8 毫克/天 最大劑量：12 毫克/天		
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：查驗中心建議最合適之核價參考品為 levetiracetam，但亦可考量以 topiramate、lamotrigine、gabapentin、zonisamide、pregabalin 做為核價參考品。
- 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 3 篇第三期隨機分派樞紐試驗(試驗 304、305 和 306)的結果。

#### 1. Perampanel 與安慰劑比較之研究

- 三項第三期臨床試驗(304、305 和 306)的試驗設計相近，皆為隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心試驗。主要目的是為了驗證 perampanel 做為輔助治療(adjunctive therapy)用藥，用於年齡在 12 歲以上之局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作病人的療效、安全性以及耐受性表現。
- 三項試驗的主要療效指標皆為「50%的反應率」(與隨機分派前期相比，在劑量維持期間每 28 天受試者有大於等於 50%的發作頻率降低的比率)。次要療效指標為治療期間每 28 天癲癇發作頻率相較於基期的百分比變化。
- 試驗結果顯示，主要療效指標和次要療效指標，在新藥 perampanel 4、8、12 毫克組的療效均比安慰劑組為佳。
- 安全性的分析結果顯示未發現嚴重的藥物毒性事件。與藥物相關最常見的副作用包括頭暈、共濟失調、具攻擊性、焦慮、暈眩、易怒、摔倒。與治療相關的不良事件(TEAE)在新藥 12 毫克組為 89%，在安慰劑組有 65%。

四、 醫療倫理：無系統性收集的資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土成本效益分析結果可供參考。

六、 財務衝擊：廠商預估第一年至第五年因成人局部癲癇發作而接受本品的輔助治療之病人數將由約 165 人增加至將近 2,000 人，本品新增藥費約為 1600 萬元至 1.98 億萬元，然而廠商認為本品納入給付後將會取代部分現有治療，因此預估本品納入健保後將帶來約 480 萬元至 3,700 萬元的健保預算影響。查驗中心認為本案藥品的年度藥費介於 970 萬元至 1.17 億元之間；考量可能取代現有治療之平均藥費後，逐年之健保預算影響為 689 萬至 8,303 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6
商品名	Fycompa	Zonegran	Lyrica	Keppra 等	Neurontin 等	Topamax 等	Lamictal 等
主成分/含量	Perampanel/ 2 mg, 4 mg, 8 mg	Zonisamide/ 100 mg	Pregabalin	Levetiracetam	Gabapentin	Topiramate	Lamotrigine
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	膠囊	膜衣錠	膠囊	膜衣錠	咀嚼錠, 錠劑
WHO/ATC 碼	N03AX22	N03AX15	N03AX16	N03AX14	N03AX12	N03AX11	N03AX09
主管機關許可適應症	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。	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	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。	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。	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。	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。

<p>健保給付 條件</p>	<p>擬訂中</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>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>(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。2.緩釋錠劑膠囊劑 (如 UFree ER、Nobelin XR：(101/6/1)限使用於十六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)：(97/4/1)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)。4.注射劑(如 Keppra 濃縮輸注射液)：(101/3/1、102/10/1)限癲癇症病患使用，且符合以下其中之一項者使用：1.對</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>1.限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。 2.用於預防偏頭痛之治療 (94/3/1、94/9/1、95/1/1、99/5/1、99/10/1) (1)限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛患者，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。 I.即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到患者的日常生活。 II.特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞</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。 2.限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾患，並依下列原則使用： (1)急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。 (2)雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或無法耐受其副作用者，單純用於躁症預防者不得使用。 (3)日劑量超過 200mg 時，需於病</p>
----------------	------------	---	---	--	---	--	--

				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。		等。 III.偏頭痛發作頻繁，每星期2次(含)以上。  (2)Topiramate 每日治療劑量超過100mg 時，需於病歷詳細記載使用理由。	歷記載理由。
相關國際疾病分類代碼 (ICD-9-CM code 及 ICD-10-CMcode 並陳)	ICD-9-CM code:345.XX ICD-10-CM code: G40.A01						
健保給付價	擬訂中	20.5 元	23.5 元	250 mg : 18.6 元 ; 500 mg : 31.3 元	100 mg : 4.13 元 ; 300 mg : 11 元, 400 mg : 13.5 元, 600 mg : 19.3 元, 800 mg : 26.5 元	25 mg : 11.2 元 ; 50 mg : 23.1 元 ; 100 mg : 41.3 元 ; 200 mg : 73 元。	5 mg : 10 元 ; 50 mg : 16.7 元 ; 100 mg : 26.2 元。
仿單建議劑量與用法	Fycompa 於劑量 4 mg/至 12/day 顯示有效治療癲癇局部發作。Fycompa 治療起始劑量為 2 mg/day。劑量可根據臨床反應和耐受	起始劑量為每日 100 mg。之後以一到二週為間隔逐漸提高劑量至每日 200 mg 至 400 mg，分 1 至 3 次服用。每日最高劑量為	每日服用 150-600 mg，分 2-3 次給予。一般建議從不高於 150 mg/天 (75 mg 每天兩次或 50 mg 每天三次) 的每	成人之輔助治療：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，每日劑量可增加到最高每	有效劑量是 900-1800 mg/天。起始劑量是每天三次 (TID)，每次 300 mg；或將 300 mg 第一天服用一次，第二天服用兩次，	成人之輔助治療：常用每日劑量為 200-400 mg，分兩次服用。兩歲以上兒童之輔助治療：每日建議總劑量約為 5~9 mg/kg/day，	正在服用 valproate 的患者，起使劑量為每隔天服用 25 mg，持續二週；接著每日服用 25 mg，持續二週，隨後每 1-2 最多增加

	性每次增加 2 mg/day，調高至維持劑量 4 mg/day 至 8 mg/day。根據劑量於 8 mg/day 之個別臨床反應和耐受性，劑量可藉由每次增加 2 mg/day 調高至 12 mg/day。	500 mg。	日總劑量開始。	日 3000 mg(分兩次，每次 1500 mg)；孩童與青少年之輔助治療：初始劑量為每天兩次，每次 10 mg/kg。視病人的臨床反應及耐受性，劑量可增加至最高每次 30 mg/kg。	第三天服用 3 次調節劑量。此後，可以把劑量分成三等分，逐步調高劑量至最高劑量 1800 mg/天。	分兩次服用。依病人的臨床效果來決定有效劑量。	25-50 mg。一般維持劑量為 100-200 mg/日，每日一次或分兩次服用。併服抗癲癇藥或其他會引起 lamotrigine 醛糖酸化藥物的患者，除 valproate 以外，起始劑量為 50 mg，每日一次持續二週，接著每日 100 mg，分兩次服用，持續兩週。一般維持劑量為 100-200 mg/日，分一到兩次服用。
療程	長期服用	長期服用	長期服用	長期服用	長期服用	長期服用	長期服用
每療程 花費	擬訂中	41-82 元	47-188 元	62.6-187.8 元	33-66 元	82.6-146 元	26.2-52.4 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：臨床常用藥品	✓	✓	✓	✓	✓	✓

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



表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 102 年 10 月公告，建議收載 perampanel，用於癲癇之局部發作患者，經傳統療法無法有效控制病情，並符合以下條件時之輔助治療： (1). 病人目前接受兩種或以上之抗癲癇藥物治療； (2). 成本較低之抗癲癇藥物療效不彰或不適合病人時； (3). 病人正在接受有癲癇治療經驗之醫師診治。
PBAC (澳洲)	於民國 103 年 7 月公告，建議收載 perampanel，做為癲癇之局部發作患者的輔助治療。
NICE (英國)	至民國 103 年 9 月 26 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；

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。

# 【癲控達膜衣錠 2 毫克，4 毫克 8，毫克】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組  
報告完成日期：民國 103 年 12 月 23 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]

本案申請藥品 Fycompa (perampanel) 的適應症為「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」，經以關鍵字為“癲癇”、“局部癲癇發作”、“癲癇部份發作”、“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獻，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<sup>a</sup>。

「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

<sup>a</sup> 由於本案申請藥品僅適合 12 歲以上之癲癇患者使用，本報告內容以成人癲癇的相關資訊為主。

應於腦部特定區域的軀體部份出現症狀；而全面發作(generalized seizures)則指不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找出特定的病因，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、感染、腦部腫瘤、創傷性腦部損傷、血管性因素<sup>b</sup>、炎症性疾病<sup>c</sup>、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. 局部發作

##### (1). 單純局部發作(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<sup>d</sup>(with somatosensory or sensory symptoms)
- 伴有自主神經症狀或體徵<sup>e</sup> (with autonomic symptoms)
- 伴有精神症狀表現 (with psychic symptoms)

##### (2). 複雜局部發作(complex partial seizures)

- 單純局部發作續發意識障礙(simple partial onset followed by impaired consciousness)
- 開始時即有意識障礙(impaired consciousness at onset)

##### (3). 局部發作續發全面發作(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)
- 單純局部發作續發複雜局部發作及全面發作(simple partial seizures evolving to complex partial seizures evolving to generalized seizures)

<sup>b</sup> 例如中風、血管畸形、腦靜脈血栓形成等。

<sup>c</sup> 例如血管炎(vasculitis)。

<sup>d</sup> 例如簡單幻覺，即出現針刺、閃光、蜂鳴等現象。

<sup>e</sup> 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。

## 2. 全面發作(抽搐性或非抽搐性) (generalized seizures)

- (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「單純局部發作」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，「複雜局部發作」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副作用影響之下，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)，此時或可考慮手術療法。針對「局部癲癇發作」，可以使用的藥物如下表所示。

表三、治療「局部癲癇發作」的藥物[12]

癲癇類型	常用成份 <sup>f</sup>	較不常使用的成份 <sup>g</sup>	療效比較 <sup>h</sup>	
			新發	復發
局部發作	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. 藥品 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，查詢到本案申請藥品 perampanel 之 ATC 分類碼為 **N03AX22**，屬於抗癲癇藥物類(N03A, antiepileptics)之其

<sup>f</sup> 此處之藥物排列係依字母順序。

<sup>g</sup> 此處之藥物排列係依字母順序。

<sup>h</sup> 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。

他抗癲癇藥物(N03AX, other antiepileptics)。此一分類層級下，除 perampanel 外，共有 15 種不同成分，其中，獲得我國上市許可者包括 lamotrigine、topiramate、gabapentin、levetiracetam、zonisamide、pregabalin、lacosamide 等 7 種成份。這 7 種成份之適應症與本案藥品相近，且有多個品項已獲得健保給付<sup>i</sup>。

## 2. 食品藥物管理署西藥許可證查詢[15]/健保署用藥品項[16]與給付規定[17]查詢

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，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 1 筆資料，即本案申請藥品。如果將關鍵字修改為「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 5 項成份。若將關鍵字進一步修改為「適應症：局部癲癇；註銷狀態：未註銷」後，獲得 84 筆資料，除前述所有成份外，尚包括 valproate sodium、tiagabine 等 2 項成份。當關鍵字改為「適應症：癲癇；註銷狀態：未註銷」，則獲得 205 筆資料，除前面曾經述及之成份外，尚有 diazepam、phenytoin、acetazolamide、phenobarbital、atropine sulfate<sup>j</sup>、carbamazepine、clonazepam、valproic acid<sup>k</sup>、divalproex sodium<sup>l</sup>、primaclone(primidone)、vigabatrin、clobazam、lacosamide 等 13 項單方成份。

綜合上述所有資料，與本案申請藥品具有相近治療地位之 19 項成分的資料如下表所示。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：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"> <li>癲癇。</li> <li>癲癇的痙攣發作、自律神經發作、運動神經發作。</li> <li>真性癲癇(尤其是癲癇大發作)、症候性癲癇、乍克森氏癲癇、精</li> </ul>	注射劑、錠劑 無相關給付限制。

<sup>i</sup> 相關內容請參閱表三。

<sup>j</sup> Atropine 於我國獲得的適應症內容為「腸胃之痙攣性疼痛、膽管、尿管之疝痛、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」部份與本案申請藥品之適應症非屬同治療地位，故而予以排除。

<sup>k</sup> Valproate sodium 是 valproic acid 的鈉鹽型式。ATC 碼與 valproic acid 相同。

<sup>l</sup> 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。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 / 健保現行給付條件
	神分裂的發作、其他痙攣性之發作。	
N03AA03 primidone	• 癲癇症。	錠劑 健保尚未給付。
N03AB02 phenytoin	• 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	• 癲癇。	錠劑 無相關給付限制。
N03AF01 carbamazepine	• 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 成分藥品之前，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 成分藥品之處方。 (2)醫師欲為病患處方 carbamazepine 成分藥品前，應先詢問病患是否對該藥品有過敏病史，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 成分藥品，以日劑藥費申報者，應依規定詳實申報處方明細。
N03AF02 oxcarbazepine	• 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治療，大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。	錠劑、懸液劑 無相關給付限制。
N03AG01 valproic acid (sodium valproate)	<u>Valproic acid</u> ： • 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。 <u>Sodium valproate</u> ： • 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	軟膠囊劑、錠劑、內服液劑、注射劑 <u>Sodium valproate 注射劑</u> ： 限癲癇症病患使用，且符合以下其中一項者使用： 1.對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 valproic acid 之病患。 2.癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。 3.癲癇重積狀態 <sup>m</sup> (Status epilepticus) 之病患。

<sup>m</sup> 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

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型 / 健保現行給付條件
	或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。	
N03AG04 vigabatrin	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗癲癇之輔助療法。</li> </ul>	錠劑 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)。
N03AG06 tiagabine	<ul style="list-style-type: none"> <li>局部癲癇的輔助治療。</li> </ul>	錠劑 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)。
N03AX09 lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul>	錠劑 限下列病患使用： 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.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： (1)急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。 (2)雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或無法耐受其副作用者，單純用於躁症預防者不得使用。 (3)日劑量超過 200mg 時，需於病歷記載理由。
N03AX11 topiramate	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	錠劑、膠囊劑 限下列病患使用： 1.限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。 2.用於預防偏頭痛之治療 (1)限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛患者，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。 I.即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到患者的日常生活。 II.特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞等。 III.偏頭痛發作頻繁，每星期 2 次(含)以上。 (2)Topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，需於病歷詳細記載使用理由。
N03AX12	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療成人及三歲以上兒童局部癲</li> </ul>	錠劑、膠囊劑

癲重積狀態(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
gabapentin	癲癇發作之輔助療法。帶狀疱疹後神經痛。	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)。
N03AX14 levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>治療十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。</li> </ul>	錠劑、注射劑、內服液劑 1. <u>一般錠劑</u> ： (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。 2. <u>緩釋錠劑</u> ： 限使用於十六歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。 3. <u>口服液劑</u> ： 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. <u>注射劑</u> ： 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。
N03AX15 zonisamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	錠劑 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)。
N03AX16 pregabalin	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	膠囊劑 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)。
N03AX18 lacosamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>十六歲以上(1) 複雜性部分癲癇發作(complex partial seizure)與(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)。</li> </ul>	錠劑、注射劑 健保尚未給付。
N03AX22 perampanel	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	錠劑 本案申請藥品。
N05BA01 diazepam	<ul style="list-style-type: none"> <li>焦慮狀態、失眠、肌肉痙攣、癲癇重積狀態。</li> <li>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</li> </ul>	錠劑、注射劑 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
	查前之鎮靜劑。	
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 2013 年 9 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2014 年 9 月 26 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	歐洲藥品管理局/美國食品藥物管理局審查報告
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2014 年 9 月 5 日收訖(查驗中心接案後第 11 天)

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，經鍵入關鍵字“perampanel”後，獲得 2013 年 10 月份公告之醫療科技評估報告一份。以下將重點摘要療效部份內容以供參考。

##### 1. CADTH 建議

委員會建議收載 perampanel，用於癲癇之局部發作患者，經傳統療法無法有效控制病情，並符合以下條件時的輔助治療：

- (1). 病人目前接受兩種或以上之抗癲癇藥物治療；
- (2). 成本較低之抗癲癇藥物療效不彰或不適合病人時；

(3). 病人正在接受有癲癇治療經驗之醫師診治。

## 2. 建議理由

- (1). 根據三項隨機分派試驗結果，與安慰劑相比，每 28 天內，perampanel 獲得具統計顯著且有臨床意義之「發作」頻率降低。
- (2). 基於廠商提出的給付價格，perampanel 做為癲癇局部發作之輔助治療時，成本較 lacosamide 為低<sup>n</sup>。

## 3. 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 perampanel 的隨機分派研究)、一項針對廠商提供之藥物經濟評估的評論(critique)，以及病人代表團體提出的意見。

### (1). 病人代表團體意見

以下內容源自於三個病人代表團體提出的意見。

- 即使在並未完全控制的情況下，「發作」次數的降低仍有改善病人生活品質的效益。
- 癲癇病況無法控制的病人家屬，同樣處在癲癇的環境下生活。照護癲癇患者的人常常為失眠所苦，有時筋疲力盡，使得收入與工作表現下降。
- 與癲癇患者共同生活的人發現，目前治療癲癇藥品的副作用，可能某些病人無法耐受，例如注意力無法集中、記憶力問題、疲倦、腎臟與肝臟衰竭、性功能障礙、憂鬱、自殺念頭等。
- 病人代表團體希望服用 perampanel 可以改善某些現在無法有效控制或部份控制的「發作」症狀。

### (2). 系統性文獻回顧

臨床試驗部份主要評估三項多中心、雙盲、隨機分派、平行分組、安慰劑對照試驗，即樞紐試驗 304、305、306<sup>o</sup>，將呈現於第(四)章節。

## 4. 委員會其他考量要點

<sup>n</sup> 委員會注意到，目前尚無任何研究探討 perampanel 與 lacosamide 合併使用的療效。如果 perampanel 與 lacosamide 合併使用，則其成本將會較其他抗癲癇藥物合併治療時為高。

<sup>o</sup> 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品管理局(EMA)之審查報告，呈現三項試驗內容於「(四)其他實證資料」章節，此處將略過試驗相關內容。

- (1). 廠商提供一項網絡統合分析結果。基於高度不確定性的間接療效估計，得出「perampanel 與 lacosamide 療效相近」的結論。
- (2). 根據 perampanel 的產品介紹說明，包含了一項嚴重或有危及生命的風險警語，即服用 perampanel 病人可能發生的神經和行為方面不良事件，包括攻擊性(aggression)、敵意(hostility)、易怒、憤怒、殺人念頭(homicidal ideation)、威脅等。
- (3). 委員會同時瞭解到，目前可獲得的實證資料仍有以下缺口。
  - Perampanel 與其他抗癲癇藥品的直接比較結果。
  - Perampanel 的長期療效與安全性結果。
  - 與 CYP3A 酵素誘導之抗癲癇藥物(CYP3A enzyme-inducing AEDs)合併使用時，perampanel 之最大有效劑量應為多少。

## (二)PBAC (澳洲) [20]

在澳洲衛生部網頁，鍵入關鍵字“perampanel”後，共獲得 6 筆資料。與本案藥品相關者，為一份 2014 年 7 月份 PBAC 會議通過給付之藥品名單，內容說明委員會基於最小成本的概念(cost-minimisation basis，與 lacosamide 比較)，在給付條件限制下，准予給付 perampanel 做為治療癲癇的局部發作(partial epileptic seizures)輔助用藥，惟文件中並未清楚陳述給付條件內容。

## (三)NICE (英國) [21]

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“perampanel”後，僅獲得 1 筆資料，係針對 perampanel 的新藥介紹<sup>P</sup>，並未查獲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

#### (A) SMC (蘇格蘭) [22]

在 SMC 網頁，鍵入關鍵字“perampanel”後，僅獲得 1 筆資料與本案相關，即蘇格蘭藥物委員會於 2012 年 11 月公告之評估報告。以下將重點摘要該份報告內容以供參考。

<sup>P</sup> 即 ESNM7(evidence summary: new medicine)：Partial-onset seizures in epilepsy: perampanel as adjunctive treatment。

## (1). 適應症

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<sup>q</sup>。

## (2). SMC 建議

委員會建議收載 perampanel 於蘇格蘭地區使用，限制「做為復發之局部發作病人的二線輔助治療」。此項藥物僅能由具有癲癇治療經驗的醫師處方。

## (3). 比較品

在臨床實務上，較早期的抗癲癇藥物(如 carbamazepine 和 sodium valproate)通常做為一線治療藥物，較新的抗癲癇藥物則用於單一藥物療法無法有效控制病情的輔助治療。SMC 認為可做為本案申請藥品的比較品包括 eslicarbazepine acetate<sup>r</sup>、zonisamide、lacosamide、tiagabine、retigabine<sup>s</sup>、pregabalin、vigabatrin、phenytoin、phenobarbital 等。

## (4). 病人與公眾意見

無資料可供參考。

## (5). 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三項多中心、雙盲、隨機分派、平行分組、安慰劑對照試驗，即樞紐試驗 304、305、306<sup>t</sup>，將呈現於第(四)章節。

## (6). 委員會考量要點

- 廠商於送審資料中，建議收載 perampanel 做為癲癇「局部發作」病人復發時的二線輔助治療用藥，即病人先前使用單一藥物治療，且又接受至少一項輔助治療藥物仍無法控制「發作」時使用。委員會認為廠商的建議合理。
- 委員會瞭解到，目前治療指引建議，針對「局部發作」病人病情復

<sup>q</sup> 原文為“Adjunctive treatment of partial-onset seizures with or without secondarily generalized seizures in patients with epilepsy aged 12 years and older.”

<sup>r</sup> Eslicarbazepine acetate 在我國尚未上市。

<sup>s</sup> Retigabine 在我國尚未上市。

<sup>t</sup> 由於 SMC 報告僅簡略摘要三項試驗內容，查驗中心依據歐洲藥品管理局(EMA)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。

發時，給予的輔助治療藥物包括 carbamazepine、clobazam、gabapentin、lamotrigine、levetiracetam、oxcarbazepine、sodium valproate、topiramate 等。如果前述這些藥物仍無法有效控制病情，則可以考慮給予 eslicarbazepine、lacosamide、pregabalin、tiagabine、vigabatrin、zonisamide 等藥物。

- 委員會注意到三項樞紐試驗納入的受試者範圍，較廠商提出的 perampanel 臨床治療地位(輔助療法的二線用藥)為廣，即超過 85% 的受試者接受過兩項或以上的抗癲癇藥物治療。而委員會並不確定樞紐試驗納入的族群是否可以反應蘇格蘭的臨床實況。
- 樞紐試驗要求所有受試者逐步調升 perampanel 劑量至目標劑量，且於試驗期間不能調降劑量。試驗結果顯示，perampanel 12 毫克組受試者中斷試驗的比例較高，而他們退出試驗的主要原因是因為藥物副作用。委員會認為這樣的試驗設計可能造成結果偏差，即使得 perampanel 12 毫克組的反應率(response rate)偏高。
- 在某一項試驗中，某一地區(geographic region)受試者的安慰劑效應異常的高，使得主要療效指標未達統計顯著差異。但是，如果排除這些受試者的數據，試驗結果則達到統計顯著差異。
- 樞紐試驗僅納入少數 64 歲以上的受試者，因此，委員會不確定試驗結果是否可以外推至年長的族群，特別當考量年長病人可能對於 perampanel 的中樞神經副作用更敏感時，需考慮他們使用 perampanel 的安全性問題。
- Perampanel 的適應症是給予 12 歲以上的病人使用，相較於其他較新的抗癲癇藥物，這是一項優點，因為其他那些藥物均限制給予 16 歲(如 lacosamide)或 18 歲(如 eslicarbazepine acetate 或 retigabine)以上的「局部發作」病人使用。
- Perampanel 是一天服用一次，而 lacosamide 是一天服用兩次、retigabine 是一天服用三次。
- 目前並無 perampanel 與其他抗癲癇藥物的相對療效比較研究可供參考。廠商為了提供經濟評估結果，進行了一項網絡統合分析<sup>u</sup>，即將 perampanel 與 lacosamide、retigabine、eslicarbazepine 進行間接比較<sup>v</sup>。

<sup>u</sup> 即 Bayesian network meta-analysis。

<sup>v</sup> 由於這項間接分析係依據蘇格蘭地區的臨床情境進行，而其納入之比較藥品中僅有 lacosamide 在我國上市，惟該項藥品目前尚未獲得健保給付，與本案申請藥品域探討的臨床情境不符，故此處略過委員會的評估內容。

## 2. 歐洲藥品管理局[23]/美國食品藥物管理局審查報告[24]

在歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)網頁，經鍵入關鍵字“perampanel”後，共獲得一份發表於 2012 年 5 月份的審查報告。Fycompa 獲得歐盟國家上市許可適應症為“Fycompa is indicated for the adjunctive treatment of partial-onset seizures with or without secondarily generalised seizures in patients with epilepsy aged 12 years and older.”，核准的用法用量為每天睡前服用一次，起始劑量為每天 2 毫克，如果病人耐受良好醫師想要調高劑量，可以每週每次調高 2 毫克至最高每天 12 毫克。如果病人有輕至中度肝功能降低，則每日最高劑量為 8 毫克。

美國食品藥物管理局(US FDA)於 2012 年 10 月核准 perampanel 上市，核准的適應症內容為“Fycompa, a non-competitive AMPA glutamate receptor antagonist, is indicated as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures with or without secondarily generalized seizures in patients with epilepsy aged 12 years older.”，核准的用法用量與歐洲藥品管理局所核准者相同。不同之處為，FDA 建議當病人同時服用酵素誘導抗癲癇藥物(enzyme-inducing antiepileptic drugs)<sup>W</sup>時，perampanel 的起始劑量應為 4 毫克，如果病人未同時服用酵素誘導抗癲癇藥物，則 perampanel 的起始劑量為 2 毫克。

我國目前核准之 perampanel 適應症內容與歐洲藥品管理局、美國食品藥物管理局所核准者相同。

根據歐洲藥品管理局的審查報告，廠商於送審資料中共提出 3 項第三期隨機分派試驗(304、305 & 306)、3 項公開標籤的延伸試驗(307、207 & 233)、3 項第二期臨床試驗(206、208 & 231)，用以證明 perampanel 的療效<sup>x</sup>。其中，僅有試驗 304、305 以及 306 已於醫學期刊發表。故而，以下將重點摘要這些試驗內容以供參考。

### (A) 試驗 304：

#### 1. 試驗目的/試驗設計

本試驗為一雙盲、安慰劑對照、劑量調升、平行分組的臨床試驗，主要在美洲的 60~80 個試驗中心進行，納入年齡 12 歲以上、局部發作復發(refractory partial seizures)、併有或未併有續發型全身發作的病人，用以

<sup>W</sup> 經查，會誘導肝臟酵素的抗癲癇藥物包括 carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital、phenytoin、primidone、topiramate。又，根據美國食品藥物管理局的審查報告指出，臨床試驗顯示，CYP3A4 誘導藥物如 carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin，會使得 perampanel 的廓清率(clearance)大幅增加 2~3 倍[25]。

<sup>x</sup> 根據美國食品藥物管理局的審查報告，美國所審查之臨床試驗基本上與歐洲藥品管理局所審查者完全相同，差異之處在於，美國尚額外評估另外兩項第二期臨床試驗 203 與 235[25]。

比較 perampanel 8 毫克、12 毫克兩種劑量與安慰劑，在做為輔助治療的療效表現差異。除此之外，亦評估 perampanel 的藥物安全性以及耐受度表現。

## 2. 受試者納入/排除標準

### 主要納入標準：(摘要)

- (1). 年齡大於等於 12 歲的男性與女性病人。
- (2). 女性需處於無生育能力或未懷孕狀態。
- (3). 根據國際抗癲癇聯盟(ILAE)定義的標準，被診斷屬於癲癇局部發作、併有或未併有續發型全身發作的病人。
- (4). 過去 10 年間，經由腦部電腦斷層掃描或核磁共振檢查，排除癲癇進展的因素。
- (5). 在過去兩年，至少接受兩種不同抗癲癇藥物治療，仍無法有效控制發作的病人。
- (6). 在隨機分派前 6 週，病人需要出現至少 5 次的部份發作，且於此期間內，未出現 25 天沒有發作的情況。
- (7). 病人目前正在接受 1~3 種抗癲癇藥物穩定治療。但是，接受 carbamazepine、phenytoin、phenobarbital 或 primidone 治療者，最多僅能接受兩種藥物治療。

### 主要排除標準：(摘要)

- (1). 懷孕或哺乳的婦女。
- (2). 先前曾經參加其他的 perampanel 臨床試驗。
- (3). 屬於非運動型單純部份發作(non motor simple partial seizures)的病人。
- (4). 屬於原發性癲癇<sup>y</sup>或全面發作(primary generalized epilepsies or seizures)的病人，即失神發作或肌陣攣發作的病人。
- (5). 先前有 Lennox-Gastaut 症候群病史或目前診斷為此病症的病人。
- (6). 在試驗第一次訪談(visit 1)前 12 個月屬於持續癲癇發作狀態(status epilepticus)的病人。
- (7). 屬於叢聚發作(seizure clusters)且個別發作無法計數者。
- (8). 有心因性癲癇發作(psychogenic seizures)病史者。
- (9). 在第一次訪談後 6 個月內有癲癇手術治療規劃者。
- (10). 患有臨床重大疾病者，例如心臟、呼吸道、胃腸道、腎臟疾病。

## 3. 試驗藥物與治療方式

<sup>y</sup> 原發性癲癇(primary generalized epilepsy, PGE)又稱為特發性癲癇(idiopathic generalized epilepsy, IGE)，係指癲癇症候群(epilepsy syndrome)屬原發性或未知原因者[26]。

整項試驗包括三個階段：

- (1). 隨機分派前期：受試者在進入隨機分派前，需接受為期 6 週的觀察。於此期間受試者不會接受任何治療。
- (2). 雙盲期：共為期 19 週，包括 6 週的試驗藥物劑量調升期，以及 13 週的劑量維持期。
- (3). 追蹤期：共為期 4 週。

在整個雙盲期間，所有受試者每天均服用 6 顆藥物。其中，在藥物劑量調升期服用的 6 顆藥物，一開始包含一錠 2 毫克的 perampanel 與 5 錠安慰劑，或者，6 錠安慰劑，之後，持續調升受試者的藥物劑量至目標劑量，即 perampanel 8 毫克、12 毫克或安慰劑。

#### 4. 療效指標

主要療效指標：

主要療效指標為 50% 的反應率(50% responder rate)，定義為與隨機分派前期相比，在劑量維持期間，每 28 天受試者有大於等於 50% 的發作頻率降低。

次要療效指標：

主要的次要療效指標為發作頻率改變的百分比(percent change in seizure frequency)，定義為與基礎期相比，治療期間<sup>z</sup>每 28 天發作頻率轉變的百分比。

#### 5. 試驗結果

在篩選 534 位病人後，共有 390 位病人進入試驗，並以 1:1:1 的比例分配至 perampanel 8 毫克組(133 人)、perampanel 12 毫克組(134 人)以及安慰劑組(121 人)。受試者年齡中位數為 36 歲(範圍 12~77 歲)，86.6% 的受試者介於 18~64 歲，小於 18 歲者占 10.2%，男女比例相近，86.1% 為白種人，亞裔族群比例小於 1%(2 名中國人)。

##### (1). 主要療效指標結果

基於「完整的意圖治療族群」資料<sup>aa</sup>，各組受試者發作頻率至少降

<sup>z</sup> 包含整個雙盲期。

<sup>aa</sup> 完整的意圖治療族群(full ITT)意指依照隨機分派結果接受試驗藥物治療、至少服用一劑試驗藥物，且有雙盲期「發作」所有數據的受試者。

低 50% 的比例為 perampanel 8 毫克組 37.6%、perampanel 12 毫克組 36.1%、安慰劑組 26.4%。Perampanel 8 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.076，perampanel 12 毫克組與安慰劑組表現差異的 p 值則為 0.0914。如果將數據依照「意圖治療族群<sup>bb</sup>」或「意圖治療族群供反應率分析部份<sup>cc</sup>」再分別進行分析，結果與依照「完整的意圖治療族群」分析的結果方向一致。

### 次族群分析

在進行主要療效指標分析期間，檢測出一項交互影響顯著的因素，即治療與地域之交互影響(treatment-by-region interaction)。分析結果反應出北美洲地區，有較強的治療成效與劑量關係，而在中美洲以及南美洲地區，除了有較強的安慰劑反應(placebo response)外，尚發現治療成效與劑量沒有關係的結果。

#### (2). 次要療效指標結果

基於「完整的意圖治療族群」資料，各組受試者發作頻率改變的百分比(中位數)分別為，perampanel 8 毫克組-26.34%、perampanel 12 毫克組-34.49%、安慰劑組-20.95%。Perampanel 8 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.0261，perampanel 12 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值則為 0.0158。以「意圖治療族群分析」治療組與對照組差異值的中位數結果，和以「完整的意圖治療族群」進行分析的結果相近。

除此之外，癲癇成年病人的生活品質問卷(Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31-P)結果顯示，各組受試者生活品質改善狀況相近。

另一方面，亦有幾項輔助分析想要瞭解人口學特徵、受試者基礎資料、合併服用其他抗癲癇藥物等因素，是否對於中南美洲地區受試者療效表現造成影響。但是，分析結果並沒有發現任何一項因素可以完整解釋，為什麼中南美洲受試者有較高的安慰劑反應。

#### (B). 試驗 305：

##### 1. 試驗目的/試驗設計

本試驗為一雙盲、安慰劑對照、劑量調升、平行分組的臨床試驗，主要在北美、歐洲、亞洲、澳洲、南非等國家的 60~80 個試驗中心進行，納

<sup>bb</sup> 即 ITT analysis set。

<sup>cc</sup> 即 ITT analysis set for responder rate。

入年齡 12 歲以上<sup>dd</sup>、局部發作復發(refractory partial seizures)、併有或未併有續發型全身發作的病人，用以比較 perampanel 8 毫克、12 毫克兩種劑量與安慰劑，在做為輔助治療的療效表現差異。除此之外，亦評估 perampanel 的藥物安全性以及耐受度表現。

## 2. 受試者納入/排除標準

本試驗受試者的主要納入與排除標準，大致與試驗 304 相同。

## 3. 試驗藥物與治療方式

本試驗受試者接受試驗藥物治療的方式與試驗 304 相同。

## 4. 療效指標

本試驗之主要與次要療效指標與試驗 304 相同。

## 5. 試驗結果

在篩選 496 位病人後，共有 386 位病人進入試驗，並以 1:1:1 的比例分配至 perampanel 8 毫克組(129 人)、perampanel 12 毫克組(121 人)以及安慰劑組(136 人)。受試者各項基礎資料與試驗 304 相近，即年齡中位數為 35 歲(範圍 12~76 歲)，87.0%的受試者介於 18~64 歲，小於 18 歲者占 11.4%，男女比例相近，83.4%為白種人，亞裔族群比例占 10.9%(沒有中國人、日本人或台灣人)。

### (1). 主要療效指標結果

基於「完整的意圖治療族群」資料，各組受試者發作頻率至少降低 50%的比例為 perampanel 8 毫克組 33.3%、perampanel 12 毫克組 33.9%、安慰劑組 14.7%。Perampanel 8 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.0018，perampanel 12 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值則為 0.0006。如果將數據依照「意圖治療族群」或「意圖治療族群供反應率分析部份」再分別進行分析，結果與依照「完整的意圖治療族群」分析的結果相近。

### (2). 次要療效指標結果

基於「完整的意圖治療族群」資料，各組受試者發作頻率改變的百分比(中位數)分別為，perampanel 8 毫克組-30.52%、perampanel 12 毫克組-17.57%、安慰劑組-9.72%。Perampanel 8 毫克組與安慰劑組

<sup>dd</sup> 在德國、荷蘭、法國、印度、丹麥以及瑞典等國家，受試者年齡需要大於等於 18 歲。

表現的差異的 p 值為 0.0008，perampanel 12 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值則為 0.0105。以「意圖治療族群分析」治療組與對照組差異值的中位數結果，和以「完整的意圖治療族群」進行分析的結果相近。

除此之外，癲癇成年病人的生活品質問卷(Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31-P)結果顯示，各組受試者生活品質改善狀況相近。

(C). 試驗 306：

1. 試驗目的/試驗設計

本試驗為一雙盲、安慰劑對照、劑量調升、平行分組的臨床試驗，主要在亞洲、澳洲、歐洲、俄羅斯等國家的 100~120 個試驗中心進行，納入年齡 12 歲以上<sup>cc</sup>、局部發作復發(refractory partial seizures)、併有或未併有續發型全身發作的病人，用以比較 perampanel 2 毫克、4 毫克、8 毫克三種劑量與安慰劑，在做為輔助治療的療效表現差異。除此之外，亦評估 perampanel 的藥物安全性以及耐受度表現。

2. 受試者納入/排除標準

本試驗受試者的主要納入與排除標準，大致與前兩項試驗一致。

3. 試驗藥物與治療方式

本試驗受試者接受試驗藥物治療的方式與前兩項試驗相同。僅在調升受試者的試驗藥物目標劑量有所差異，即本試驗 perampanel 的目標劑量分別為 2 毫克、4 毫克或 8 毫克。

4. 療效指標

本試驗之主要與次要療效指標與前兩項試驗相同。

5. 試驗結果

在篩選 878 位病人後，共有 706 位病人進入試驗，並以 1:1:1:1 的比例分配至 perampanel 2 毫克組(180 人)、perampanel 4 毫克組(172 人)、perampanel 8 毫克組(169 人)以及安慰劑組(185 人)。受試者各項基礎資料大致與前兩項試驗相近，即年齡中位數為 32 歲(範圍 12~72 歲)，89.9% 的受試者介於 18~64 歲，小於 18 歲者占 8.7%，男女比例相近，65.4% 為白種人，亞裔族群比例占 18.6% (包含 108 名中國人，占 15.6%)。

<sup>cc</sup> 在德國、保加利亞、葡萄牙、立陶宛、印度以及中國等國家，受試者年齡需要大於等於 18 歲。

## (1). 主要療效指標結果

基於「完整的意圖治療族群」資料，各組受試者發作頻率至少降低 50% 的比例為 perampanel 2 毫克組 20.6%、perampanel 4 毫克組 28.5%、perampanel 8 毫克組 34.9%、安慰劑組 17.9%。Perampanel 2 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.4863，Perampanel 4 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.0132，perampanel 8 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值則為 0.0003。如果將數據依照「意圖治療族群」或「意圖治療族群供反應率分析部份」再分別進行分析，結果與依照「完整的意圖治療族群」分析的結果相近。

## (2). 次要療效指標結果

基於「完整的意圖治療族群」資料，各組受試者發作頻率改變的百分比(中位數)分別為，perampanel 2 毫克組-13.63%%、perampanel 4 毫克組 -23.33%%、perampanel 8 毫克組 -30.80%、安慰劑組 -10.69%。Perampanel 2 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.4197，perampanel 4 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值為 0.0026，perampanel 8 毫克組與安慰劑組表現的差異的 p 值則為 <0.0001。以「意圖治療族群分析」治療組與對照組差異值的中位數結果，和以「完整的意圖治療族群」進行分析的結果相近。

除此之外，癲癇成年病人的生活品質問卷(Quality of Life in Epilepsy, QOLIE-31-P)結果顯示，各組受試者生活品質改善狀況相近。

## (D). 三項試驗之統合分析結果(療效部份)

這三項試驗的受試者基礎資料相近。每項試驗探討 perampanel 與安慰劑表現差異的使用劑量不盡相同，即試驗 306 包含 perampanel 2 毫克組與 4 毫克組、試驗 304 與 305 研究包含 perampanel 12 毫克組，三項試驗皆有 perampanel 8 毫克組。

■ 主要療效指標<sup>ff</sup>

- 基於試驗 306 的研究結果，perampanel 2 毫克組與安慰劑組在主要療效指標的表現沒有差異。
- 基於試驗 306 的研究結果，perampanel 4 毫克組與安慰劑組在主要療效指標的表現分別為 28.5% 與 17.9%，差異值具統計顯著意義 (10.6%，p=0.0132)。

<sup>ff</sup> 即 50% 反應率。

- 基於試驗 304、305 和 306 的研究結果，perampanel 8 毫克組在主要療效指標的表現分別為 37.6%、33.3%與 34.9%，與安慰劑組表現的差異值分別為 11.2%(p=0.0760)、18.6%(p=0.0018)、17.0%(p=0.0003)。
  - 基於試驗 304 和 305 的研究結果，perampanel 12 毫克組在主要療效指標的表現分別為 36.1%與 33.9%，與安慰劑組表現的差異值分別為 9.7%(p=0.0914)、19.2%(p=0.006)。
  - 如果排除試驗 304 中美洲以及南美洲受試者的數據，僅保留北美洲受試者的數據，則 perampanel 8 毫克組、12 毫克組與安慰劑組在主要療效指標的表現差異便具統計顯著意義(差異值分別為 18.6%和 18.1%)。
  - 綜合觀察三項試驗的結果，perampanel 8 毫克與 12 毫克在主要療效指標的表現沒有差異。
- 次要療效指標<sup>g8</sup>
- 基於試驗 306 的研究結果，perampanel 4 毫克組在次要療效指標的表現為-23.33%，與安慰劑組表現的差異(中位數)具統計顯著意義-13.71%(p=0.0026)。
  - 基於試驗 304、305 和 306 的研究結果，perampanel 8 毫克組在次要療效指標的表現分別為-26.34%、-30.52%與-30.80%，與安慰劑組表現的差異值(中位數)分別為-13.53%(p=0.0261)、-19.10%(p=0.0008)、-20.13%(p<0.001)。
  - 基於試驗 304 和 305 的研究結果，perampanel 12 毫克組在次要療效指標的表現分別為-34.49%與-17.57%，與安慰劑組表現的差異值分別為-14.20%(p=0.0184)、-13.69%(p<0.0105)。
- 合併使用其他藥物的影響

綜合分析三項試驗結果，當 perampanel 沒有與酵素誘導性藥物(如 carbamazepine、oxcarbazepine、phenytoin)合併使用時，perampanel 與安慰劑的療效表現差異較大。針對 perampanel 4 毫克組，當受試者沒有合併使用誘導類藥物時，其與安慰劑之療效差異會比有合併使用誘導類藥物者高 2 倍。若針對 perampanel 8 毫克與 12 毫克組，則受試者沒有合併使用誘導類藥物時，其與安慰劑之療效差異會較有合併使用誘導類藥物者高 2~3 倍。而這些療效差異是具有臨床意義的。

<sup>g8</sup> 即在試驗雙盲期，受試者每 28 天發作頻率改變的百分比。

## ■ 受試者基礎資料的影響

為了尋找中南美洲受試者為何有較高安慰劑反應的原因，分別進行了幾項分析。然而，研究結果卻無法找出一項因素可以完整解釋此一現象。

## ■ Perampanel 12 毫克的劑量調整問題

根據試驗結果顯示，與服用 perampanel 8 毫克相比，服用 12 毫克並不能獲得更多療效。在藥物安全性部份，12 毫克會導致較多藥物相關副作用，且與劑量成正相關，嚴重副作用的發生比例亦較高(8.2% vs. 5.6%)。

另一方面，根據一項第三期公開標籤之延伸性試驗(試驗 307<sup>hh</sup>)結果，當 perampanel 8 毫克組受試者完成雙盲期試驗，且在將要轉換進入 307 試驗時開始服用 perampanel 12 毫克，其主要療效指標的表現有改善，從 37.8% 增加為 43.5%。

綜合上述資料，委員會認為 perampanel 12 毫克治療可以對某些次族群病人帶來臨床好處。因此，建議一般情況下每天服用 perampanel 4~8 毫克，12 毫克則給予那些可以耐受 8 毫克，但是在服用 8 毫克時療效反應不佳的病人。

## (E). 支持性試驗結果

三項公開標籤的延伸性試驗(307、207 & 233)用以評估 perampanel 的長期療效與安全性結果。受試者進入延伸試驗後，會有 12~16 週的劑量調升期，之後，便進入為期 2~5 年的維持期。在劑量維持期間，不建議受試者調整藥物劑量，但是，如果經過調查人員評估，受試者出現無法耐受的副作用時，可以調降劑量。

總結來說，三項延伸試驗結果顯示，先前於樞紐試驗接受安慰劑治療的受試者，進入延伸試驗改接受 perampanel 後，其發作頻率降低的百分比(中位數)，與先前樞紐試驗即已接受 perampanel 並進入延伸試驗的受試者表現相近。而試驗 307 的結果顯示，受試者發作頻率改善的情況似乎可以維持至試驗第 4 年。

## (F). 臨床試驗的藥物安全性結果

藥物安全性部份的評估是基於 3 項第三期隨機分派試驗(304、305 & 306)、5 項第二期試驗(203、231、206、208 & 235)以及 3 項仍在進行的公開標籤延伸試驗(307、207 & 233)。所有接受 perampanel 治療的數量達到

---

<sup>hh</sup> 試驗 307 的目的主要想要評估 perampanel 12 毫克是否可以提供更多的療效(與 8 毫克相比)。

19280 人月。其中，有 1147 位受試者接受 perampanel 超過 6 個月、703 位超過 1 年、95 位超過 2 年。針對年齡小於 18 歲的受試者，暴露於 perampanel 治療的數量為 1589 人月。其中，99 位受試者接受 perampanel 超過 6 個月、66 位超過 1 年、5 位超過 2 年。被評估的 perampanel 劑量包括 2 毫克、4 毫克、8 毫克與 12 毫克。

總結來說，沒有觀察到任何嚴重的毒性不良事件。與治療相關的副作用 (teratment emergent adverse events, TEAEs) 包括頭暈、嗜睡、疲倦、易怒、摔倒、噁心、共濟失調、體重增加等。77% 的第三期試驗受試者發生了治療相關副作用，相較於安慰劑組的發生率為 65%，perampanel 12 毫克組的發生率則為 89%。最常出現的 7 種副作用被注意到與藥物劑量有關，並因此導致受試者退出試驗<sup>ii</sup>，其中，又以 perampanel 12 毫克組的退出比例顯著較高(19.2% vs. 7.7% vs. 4.5% [安慰劑組])。第三期試驗中，perampanel 8 毫克與 12 毫克組的嚴重副作用發生率略較安慰劑組為高(8.2% & 5.6% vs. 5.0%)。共有 5 例死亡案例被通報，其中，4 例被認定與試驗藥物無關，試驗 307 的一例死亡係因癲癇造成的猝死。另一方面，在公開標籤之延伸試驗 207 則觀察到，perampanel 8 毫克與 12 毫克組有較高的心血管副作用發生率(10.1%)<sup>jj</sup>，可能原因為受試者有較長的藥物暴露時間。

### 3. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：癲癇局部發作的病人 排除條件：癲癇全面發作的病人
<b>Intervention</b>	perampanel
<b>Comparator</b>	未設限

<sup>ii</sup> 這 7 項最常見的副作用為頭昏(dizziness)、共濟失調、具攻擊性、焦慮、眩暈(veritigo)、易怒以及摔倒。

<sup>jj</sup> 包括第一級房室傳導阻滯(2.9%)、心悸(2.9%)、心房顫動(1.4%)、心跳停止(1.4%)、傳導障礙(1.4%)。

Outcome	未設限
Study design	(1). 系統性文獻回顧(統合分析)類 (2). 臨床隨機分派試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 18 日，以 (perampanel) 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 “perampanel” 後，共獲得 30 筆資料。其中，包括 Cochrane Reviews 1 篇[27]、其他回顧類文獻(other reviews)2 篇[28, 29]、臨床試驗 22 篇以及科技評估報告 5 篇[30-34]。由於與 perampanel 相關的隨機分派研究將在 Embase 以及 PubMed 等電子資料庫中廣泛搜尋，所以，此處僅聚焦於回顧類文獻以及科技評估報告。經過標題和摘要閱讀後，在回顧類文獻部份，排除 1 篇僅有計畫書之 Cochrane Reviews、1 篇僅有摘要的其他回顧類文獻以及 1 篇研究主題為 perampanel 用於全面性強直陣攣發作之評估；在科技評估報告部份，則排除 1 篇加拿大 CADTH 的評估報告<sup>kk</sup>[31]以及 1 篇由 IQWiG(Institute for Quality and Efficiency in Health Care)以德文公告之評估報告[33]。以下將重點摘要納入分析之 1 篇[29]回顧類研究以及 2 篇[30, 32]科技評估報告以供參考。

#### 回顧類文獻

由 Khan 等人於 2013 年 Current Medical Research & Opinion 醫學期刊發表，主題為「Perampanel 與其他新近上市用於治療復發之部份發作抗癲癇藥物的療效與耐受性-系統性文獻回顧與 Bayesian 網絡統合分析」。本研究由廠商(Eisai Inc.)支持完成。

本研究之目的，是為了瞭解 perampanel 相對於 lacosamide、retigabine

<sup>kk</sup> 該份報告已於「CADTH/Pcodr」章節呈現。

以及 eslicarbazepine 等藥品<sup>ll</sup>，在做為輔助療法時，治療局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作病人的療效和耐受性表現。作者於 Embase、Medline、Cochrane Central 和 PubMed 等電子資料庫，搜尋 1998~2011<sup>mmm</sup>年以英文發表、研究對象為人類之研究。納入分析之研究並進行統合分析。

最終，共有 12 篇隨機分派研究被納入分析，各種成份分別有 3 篇研究。總結來說，在降低發作頻率此一指標，perampanel 之療效與其他抗癲癇藥物相當。在針對「併有續發型全身發作病人」的次族群分析中(僅探討 perampanel 與 lacosamide)，perampanel 的療效顯著優於安慰劑，而 lacosamide 的療效則未顯著優於安慰劑。

#### 科技評估報告類文獻

- (a) 英國威爾斯地區政府之藥物策略組(All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG)於 2013 年 5 月公告之評估最終建議內容，即建議 perampanel 應限制給付於「發作狀況經第一項輔助藥物治療仍未有效控制的病人」。這項限制是基於 perampanel 適應症下，進一步限制的給付條件。這項決議已於 2013 年 7 月經威爾斯地區政府之健康和社會服務部批准，並將於 2016 年 7 月再次評估<sup>nn</sup>。
- (b) 英國國家衛生研究院(National Institute for Health Research)之 "The National Horizon Scanning Centre Research Programme" 研究計畫，委託伯明翰大學(University of Birmingham)，針對 perampanel 用於癲癇之輔助治療進行一項實證資料蒐集工作，並於 2011 年 4 月發表研究結果。其中，與本案較相關之資訊如下：
- 英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)的治療指引建議，癲癇治療的第一線用藥應為單方療法。
  - 英國醫學會與英國皇家藥學會發表的英國國家處方集建議，癲癇治療：
    - 第一線用藥：carbamazepine、lamotrigine、oxcarbazepine、levetiracetam、sodium valproate。
    - 第二線用藥：clobazam、gabapentin、topiramate。
    - 輔助療法用藥：oxcarbazepine、gabapentin、pregablin、lacosamide、lamotrigine、levetiracetam、topiramate、

<sup>ll</sup> 這些比較成份中，目前僅有 lacosamide 在國內上市，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。」

<sup>mmm</sup> 其中，PubMed 的搜尋日期更新至 2013 年 3 月。

<sup>nn</sup> 此份資料僅公告建議給付之條件，並無詳細評估內容可供參考。

zonisamide、eslicarbazepine。

- 臨床療效部份共搜尋到 3 項樞紐試驗(304、305 & 306)、1 項延伸試驗(307)、5 項第二期臨床試驗(206、207、208、231、233 & 235)之簡要資料<sup>00</sup>。

## B. Embase

在 Embase 網頁，經鍵入 “perampanel”、“partial onset seizures” 等關鍵字並設定研究對象為人類、以英文發表於 2010~2014 年間的文獻後，共獲得 7 筆[28, 36-41]資料，其中，包括 2 篇[28, 41]系統性文獻回顧和 5 篇隨機分派試驗。經過逐筆標題與摘要閱讀後皆予以排除。主要原因為與 Cochrane Library 搜尋結果重複以及屬 perampanel 樞紐試驗<sup>PP</sup>相關的研究。

## C. PubMed

在 PubMed 網頁，經鍵入關鍵字 “perampanel” 後，共獲得 97 篇文獻。如果將關鍵字修改為 “perampanel partial epilepsy” 或 “partial onset seizures” 後，則可以獲得 47 篇文獻。其中，研究對象為人類、發表於近 5 年之隨機分派試驗共有 9 篇[36-40, 42-45]、系統性文獻回顧(統合分析)4 篇[28, 46-48]。經過標題與摘要閱讀後，排除 5 篇與 Embase 搜尋重複之隨機分派試驗文獻、5 篇屬 perampanel 樞紐試驗相關之研究，以及 1 篇與 Embase 搜尋重複之系統性文獻回顧、1 篇介紹新抗癲癇藥物之回顧類文獻。以下將重點摘要納入分析之 1 篇[48]系統性文獻回顧類研究。

### 系統性文獻回顧類文獻

由 Gao 等人於 2013 年在 Epilepsy Research 醫學期刊發表，主題為「新型抗癲癇藥物做為輔助療法用於治療癲癇局部發作之復發病人的療效與安全性表現-隨機分派研究的統合分析」。本研究所有作者皆揭露並無與廠商有利益衝突關係。

本研究之目的，是為了瞭解 perampane、lacosamide、retigabine、carisbamate、brivaracetam 以及 eslicarbazepine 等藥品<sup>99</sup>，在做為輔助療

<sup>00</sup> 除了試驗 235 之外，這些試驗與歐洲藥品管理局所審查者完全相同。經查，試驗 235 於 2010 年 7 月份開始進行，目前仍在進行中。該試驗主要目的是為了觀察 perampanel 對於成人認知、生長的短期和長期影響[35]。

<sup>PP</sup> 查驗中心依據歐洲藥品管理局之審查報告，重點摘要 perampanel 相關樞紐試驗於本報告之第(四)章節「其他實證資料」第 2 段落「歐洲藥品管理局/美國食品藥物管理局審查報告」。

<sup>99</sup> 經查，這些新型抗癲癇藥物之中，目前我國僅有 perampane 與 lacosamide 兩種成份上市。

法時，治療局部癲癇發作之成年病人的療效和安全性表現。作者於 Embase、Medline、Cochrane Library 等電子資料庫，搜尋 2012 年 1 月 30 日前以英文發表之雙盲研究。受試者需要接受過 1~2 種抗癲癇藥物治療失敗、試驗期需長於 4 週，各組人數需大於 30 人。

最終，共有 15 篇隨機分派研究被納入分析，其中，包含 perampanel 的試驗 1 篇、lacosamide 的試驗 3 篇。總結來說，新型抗癲癇藥物與安慰劑相比的統合分析結果顯示，在「反應率(responder rates)」此一指標，勝算比(odds ratio)為 2.16(95%CI 1.82, 2.57)，在「退出試驗比例」此一指標，勝算比為 1.54(95%CI 1.12, 2.10)，在「不良事件」此一指標，勝算比則為 1.67(95%CI 1.34, 2.08)。各項新型抗癲癇藥物之間間接比較結果則顯示，在「反應率(responder rates)」此一指標部份，各項藥物表現相近，但是，以 brivaracetam 與 retigabine 為療效較佳之前二者，惟此一結論仍有待臨床試驗證實。

#### D. 電子資料庫文獻搜尋總結

在 Cochrane Library、Embase 以及 PubMed 等網頁，經鍵入關鍵字“perampanel”，並設定以英文發表、研究對象為人類、發表年代為 2010~2014 年，共獲得相關文獻 50 篇。其中，包括隨機分派臨床試驗類文獻 36 篇、系統性文獻回顧(或統合分析)類文獻 9 篇，以及科技評估報告 5 篇。經過標題和摘要閱讀，首先排除 46 篇文獻，這些文獻主要屬於 perampanel 樞紐試驗相關之研究、原文非英文(摘要為英文)、探討新型癲癇藥物的研究。

納入之兩篇系統性文獻回顧和兩篇科技評估報告結論如下：

- (a) 英國威爾斯地區政府之藥物策略組(All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG)於 2013 年 5 月公告之最終評估結果，即建議 perampanel 應限制給付於「發作狀況經第一項輔助藥物治療仍未有效控制的病人」。
- (b) 兩項系統性文獻回顧分別納入 12 與 15 項臨床試驗，與本案相關的結論皆顯示，perampanel 的療效較安慰劑為佳，但與其他抗癲癇藥物(lacosamide<sup>††</sup>)療效相近。惟其中一篇由廠商支持的研究，針對「併有續發型全身發作病人」的次族群分析(僅探討 perampanel 與

<sup>††</sup> 此處僅列出我國有上市之其他抗癲癇藥物。

lacosamide)，則顯示 perampanel 的療效顯著優於安慰劑，而 lacosamide 的療效未顯著優於安慰劑的結果。

#### (五)建議者提供之資料

建議者於送審資料中，自評 perampanel 屬「非突破創新新藥」，並以三項臨床試驗結果呈現其療效與安全性表現。除此之外，附錄中亦提供 6 篇文獻做為參考，研究主題包括 perampanel 樞紐試驗、樞紐試驗之統合分析、AMPA 受體做為抗癲癇藥物的回顧、新型抗癲癇藥物與認知的問題、加拿大 CADTH 評估報告的翻譯等。惟建議者針對所有文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。

#### 四、療效評估結論

##### 1. 療效參考品：

- (1) 本申請藥品 perampanel 之 ATC code 為 N03AX22。於我國已上市、具同類 ATC 碼、且健保已給付「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」的藥品有 lamotrigine (N03AX09)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、levetiracetam (N03AX14)、zonisamide (N03AX15)、pregabalin (N03AX16)。此外，於我國已上市、具不同 ATC 碼、健保亦給付於「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」的藥品則有 oxcarbazepine (N03AF02)、tiagabine (N03AG06)、vigabatrin (N03AG04)。
- (2) 本申請藥品之主要樞紐試驗(試驗 304、305、306)均以安慰劑做為對照藥品。
- (3) 目前並沒有 perampanel 與其他抗癲癇藥物之直接比較結果，間接比較部份僅有兩篇系統性文獻回顧，為 perampanel 比較 lacosamide 和其他抗癲癇藥物的結果，然 lacosamide 之適應症目標族群為 16 歲以上且目前尚未獲得健保給付。

綜上考量，查驗中心認為並無合適之活性對照藥品可為療效參考品。

##### 2. 相對療效與安全性

perampanel 在我國獲得的適應症，與歐洲藥品管理局(EMA)、及美國食

品藥物管理局(US FDA)兩者所核准者相同。在藥物的用法用量方面，美國 FDA 建議，如果病人同時服用酵素誘導抗癲癇藥物(enzyme-inducing antiepileptic drugs)，perampanel 的起始劑量應為 4 毫克，如果病人未同時服用酵素誘導抗癲癇藥物時，perampanel 的起始劑量則為 2 毫克。

根據歐洲藥品管理局的審查報告，廠商於送審資料中提出 3 項第三期隨機分派試驗(304、305 & 306)、3 項公開標籤的延伸試驗(307、207 & 233)、3 項第二期臨床試驗(206、208 & 231)，用以證明 perampanel 的療效<sup>tt</sup>。其中，僅有試驗 304、305 以及 306 已於醫學期刊發表。故而，以下將重點摘要這些試驗內容以供參考。

三項第三期臨床試驗的設計相近，皆為隨機分派、雙盲、安慰劑對照、平行分組、多國多中心之試驗。主要目的是為了驗證 perampanel 做為輔助治療用藥，用於年齡在 12 歲以上<sup>uu</sup>之局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作病人的療效、安全性以及耐受性表現。這三項試驗主要的差異點在於評估的 perampanel 劑量。試驗 304 與 305 比較 perampanel 8 毫克、12 毫克與安慰劑，以 1:1:1 的比例將部份發作復發的受試者分配至各組，這樣的試驗設計主要是依據第二期臨床試驗結果並預估這樣的劑量可以顯現 perampanel 的療效。而試驗 306 則比較 perampanel 2 毫克、4 毫克、8 毫克與安慰劑，以 1:1:1:1 的比例將受試者分配至各組，這樣的試驗設計主要是為了探查 perampanel 做為輔助治療的最低有效劑量為何，並建立劑量反應關係(dose response relationship)。這三項試驗均包括三個試驗階段，即為期 6 週的隨機分派前期、為期 19 週的雙盲期<sup>vv</sup>以及進入公開標籤之試驗 307 或退出試驗進行為期 4 週的追蹤期。如果進入追蹤期，則受試者將停止服用 perampanel。

三項試驗的主要療效指標皆為「50%的反應率」，定義為與隨機分派前期相比，在劑量維持期間，每 28 天受試者有大於等於 50%的發作頻率降低。試驗結果顯示，與安慰劑相比，perampanel 4~12 毫克的療效較佳。其中，試驗 304 的結果未達統計顯著，經過分析係由不同地區受試者出現較強的治療成效與劑量關係或安慰劑反應(placebo response)導致。如果排除試驗中美洲以及南美洲受試者的數據，僅保留北美洲受試者的數據，則 perampanel 8 毫克組、12 毫克組與安慰劑組在主要療效指標的表現差異便具統計顯著意義(差異值分別為 18.6%和 18.1%)。另一方面，所有試驗結果亦未顯現 perampanel 8 毫克與 12 毫克的療效表現差異，因此，歐洲藥品管理局對於 perampanel 的建議劑量為 4~8 毫克，12 毫克建

<sup>tt</sup> 根據美國食品藥物管理局的審查報告，美國所審查之臨床試驗基本上與歐洲藥品管理局所審查者完全相同，差異之處在於，美國尚額外評估另外兩項第二期臨床試驗 203 與 235[25]。

<sup>uu</sup> 某些國家納入的病人年齡為 18 歲以上。

<sup>vv</sup> 為期 19 週的雙盲期包含一個為期 6 週的劑量調升期，和一個為期 13 週的維持期。

議給予可以耐受 8 毫克且臨床評估治療成效不佳時，醫師根據個別病人的效益-風險評估後使用。當合併服用誘導類抗癲癇藥物時，沒有特別的 perampanel 建議劑量。根據長期之公開標籤延伸試驗結果顯示，perampanel 改善病人發作頻率的療效可達 4 年。

安全性部份的分析係源自於 3 項第三期試驗、5 項第二期試驗以及 3 項仍在進行的公開標籤延伸試驗。所有受試者暴露於 perampanel 的量為 19280 人月，其中，有 1147 人接受 perampanel 治療時間超過 6 個月、703 人超過 1 年、95 人超過 2 年。試驗結果顯示沒有嚴重的藥物毒性事件被發現。77% 參與第三期試驗的受試者發生與治療相關的不良事件 (treatment emergent adverse events, TEAE)，安慰劑組受試者則有 65% 出現 TEAE，perampanel 12 毫克組則為 89%。與藥物相關最常見的副作用包括頭暈、共濟失調、具攻擊性、焦慮、暈眩、易怒、摔倒等，並導致受試者退出試驗。共有 5 例死亡案例被通報，其中，4 例被認定與試驗藥物無關，試驗 307 的 1 例死亡係導因於癲癇造成的猝死。

表五、與 perampanel 療效相關之試驗[23]

試驗號碼	試驗中心數目 / 位置	試驗設計	試驗目的	藥物劑量	各組人數	試驗時間	男女比例 / 年齡中位數	主要療效指標	試驗結果				
第三期隨機分派試驗													
304	77 阿根廷、加拿大、智利、墨西哥、美國	雙盲、隨機分派、劑量調升、安慰劑對照、平行分組之第三期臨床試驗  (包含 6 週隨機分派前期、19 週雙盲期、4 週追蹤期)	療效與安全性	安慰劑 PRP 8mg PRP 12mg  每天睡前 1 次	121 133 134	19w	57/67 65/68 69/65  36y	EU 地區： 50%反應的比例  非 EU 地區： 與基礎值相比，所有受試者每 28 天發作頻率改變的百分比。		安慰劑	8mg	12mg	
									50%反應率	26.4%	37.6%	36.1%	
									與安慰劑的差異值		11.2%	9.7%	
									P 值		0.0760	0.0914	
305	84 澳洲、歐盟地區、印度、以色列、蘇俄、南非、美國	同上	同上	安慰劑 PRP 8mg PRP 12mg  每天睡前 1 次	136 129 121	19w	71/65 65/64 50/71  35.5y	同上		安慰劑	8mg	12mg	
									50%反應率	14.7%	33.3%	33.9%	
									與安慰劑的差異值		18.6%	19.2%	
									P 值		0.0018	0.0006	
306	116 阿根廷、加拿大、中國、澳洲、歐盟地區、印度、香港、台灣、南韓、泰國	同上	同上	安慰劑 PRP 2mg PRP 4mg PRP 8mg  每天睡前 1 次	185 180 172 169	19w	95/90 85/95 88/84 77/92  33.8y	同上		安慰劑	2mg	4mg	8mg
									50%反應率	17.9%	20.6%	28.5%	34.9%
									與安慰劑的差異值		2.7%	10.6%	17.0%
									P 值		0.4863	0.0132	0.0003
公開標籤之延伸試驗													
307	283 -	正在進行之公開標籤、第三期試驗  (包含 16 週的盲化轉換期、256 週維持期以及 4 週追蹤期)	安全性、耐受性以及療效維持狀況	PRP(2~12mg) 彈性劑量  每天睡前 1 次	1186	5y	598/588  34.4y	與基礎值相比，所有受試者每 28 天發作頻率改變的百分比，或者，達到 50%反應率的比例。	接受 perampanel 12 毫克治療至少 40 週的受試者，其每 28 天發作頻率改變的百分比如下： W1~13 → -44.93% W14~26 → -49.94% W27~39 → -51.25%				

試驗號碼	試驗中心數目 / 位置	試驗設計	試驗目的	藥物劑量	各組人數	試驗時間	男女比例 / 年齡中位數	主要療效指標	試驗結果
207	48 -	正在進行之公開標籤、第三期試驗  (包含 12 週的劑量調升期、424 週維持期以及 4 週追蹤期)	同上	同上	138	436w	58/80  40.7y	同上	50%反應率： 1Y → 47.2% ; 2Y → 53.0% 3Y → 51.9% ; 4Y → 50.0% 發作頻率改變的百分比： 1Y → -45.0% ; 2Y → -53.2% 3Y → -52.6% ; 4Y → -48.4% 在隨機分派試驗接受安慰劑治療的受試者，於進入延伸試驗之初，其療效指標的表現便有所改善。
233	9 日本	正在進行之公開標籤、第三期試驗  (包含 112 週治療期以及 4 週追蹤期)	安全性、耐受性以及長期療效狀況	同上	21	116w	11/10 -	同上	50%反應率： 試驗 231 維持期(21 人) → -44.60%(-100.0, 58.2) <sup>*</sup> 開放標籤試驗(21 人) → -37.71 (-100.0, 15.3) <sup>*</sup> 試驗第 40~52 週(17 人) → -49.40%(-100.0, 5.0)  發作頻率改變的百分比：中位數(最低值，最高值) 試驗 231 維持期(21 人) → 47.6%(10/21) <sup>*</sup> 開放標籤試驗(21 人) → 38.1% (8/21) <sup>*</sup> 試驗第 40~52 週(17 人) → 47.1%(8/17)

PRP: perampanel ; y: year ; w: week

\*此處所使用的計算方法為 LOCF(last observation carried forward)法，即所有接受隨機分派者，只要於隨機分派後至少有一個觀察值皆可列入分析[49]。

### 3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

#### (1). 加拿大 CADTH

基於三項臨床試驗結果，與安慰劑相比，每 28 天內，perampanel 獲得具統計顯著且有臨床意義之「發作」頻率降低；而且廠商提出的給付價格，perampanel 做為癲癇部份發作之輔助治療時，成本較 lacosamide 為低。委員會建議收載 perampanel，用於癲癇局部發作患者，經傳統療法無法有效控制病情，並符合以下條件時之輔助治療：

- 病人目前接受兩種或以上之抗癲癇藥物治療；
- 成本較低之抗癲癇藥物療效不彰或不適合病人時；
- 病人正在接受有癲癇治療經驗之醫師診治。

#### (2). 澳洲 PBAC

委員會基於最小成本的概念(cost-minimisation basis，與 lacosamide 比較)，在給予給付條件限制下，准予給付 perampanel 做為治療癲癇局部發作(partial epileptic seizures)之輔助用藥，惟文件中並未清楚陳述給付條件內容。

#### (3). 英國 NICE

查無相關評估報告可供參考。

### 5. 醫療倫理

無系統性收集的相關資料可供參考。

### 6. 電子資料庫文獻搜尋結果

在 Cochrane Library、Embase 以及 PubMed 等網頁，經鍵入關鍵字“perampanel”，並設定以英文發表、研究對象為人類、發表年代為 2010~2014 年，共獲到相關文獻 50 篇。其中，包括隨機分派臨床試驗類文獻 36 篇、系統性文獻回顧(或統合分析)類文獻 9 篇，以及科技評估報告 5 篇。經過標題閱讀，首先，排除與本案主題不符之文獻 46 篇，這些文獻主要屬於 perampanel 樞紐試驗相關之研究、原文非英文(摘要為英文)、探討新型癲癇藥物的研究。

納入之兩篇系統性文獻回顧和兩篇科技評估報告結論如下：

- (a) 英國威爾斯地區政府之藥物策略組(All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG)於 2013 年 5 月公告之評估最終建議內容，即建議 perampanel 應限制給付於「發作狀況經第一項輔助藥物治療仍未有效控制的病人」。
- (b) 兩項系統性文獻回顧分別納入 12 與 15 項臨床試驗，與本案相關的結論皆顯示 perampanel 的療效較安慰劑為佳，但與其他抗癲癇藥物(lacosamide<sup>ww</sup>)療效相近。惟其中一篇由廠商支持的研究，針對「併有續發型全身發作病人」的次族群分析(僅探討 perampanel 與 lacosamide)，則顯示 perampanel 的療效顯著優於安慰劑，而 lacosamide 的療效未顯著優於安慰劑的結果。

---

<sup>ww</sup> 此處僅列出我國有上市之藥物。

## 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)	2013 年 10 月 17 日公告一份 CDEC 建議結果。
PBAC (澳洲)	2014 年 7 月公告本品以快速處方授權方式收載。
NICE (英國)	至 2014 年 9 月 12 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 2012 年 11 月 09 日發布第 878/13 號建議。
電子資料庫	至 2014 年 9 月 12 日止查無與本藥物相關藥物經濟學研究。
建議者提供之資料	未提供藥物經濟學相關研究。

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) [31]

加拿大共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 在 2013 年 10 月 17 日公佈加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 的最終建議 (final recommendation)，建議收載 perampanel 用於目前已使用至少兩種抗癲癇藥物，或是用成本較低之抗癲癇藥物疾病控制狀況不佳的病人。經濟評估之內容摘錄如下：

廠商在此次申請中遞交了一份最低成本分析 (Cost-minimization analysis)，

此分析納入 perampanel 與 lacosamide 兩項藥物的成本。廠商基於間接比較的結果，視 perampanel 與 lacosamide 具有相近的療效與安全性。本建議書中根據 perampanel 的保密價格，其全年的藥費低於 lacosamide (2,453 至 3,905 加幣)，但是高於 lamotrigine (137 至 675 加幣)，也高於 topiramate (433 至 646)。而隨著劑量用法不同，perampanel 的藥費成本不確定是否會高於、低於或相等於 levetiracetam (996 至 2,836 加幣)。

除上述分析之外，CDEC 注意因為 perampanel 與 lacosamide 併用的藥費將高於其他抗癲癇藥品併用的藥費，所以若准許 perampanel 與 lacosamide 併用，則使用 perampanel 所帶來的成本節省效果將會被抵銷。此外，CDEC 認為廠商若能遞交成本效果分析 (Cost-effectiveness analysis) 而非最低成本分析，將更能有效地比較使用 perampanel 與其他參考藥品所帶來臨床效益的差異，也能對於不同治療方案的成本效益提供進一步的資料。

CDEC 最終對 perampanel 提出正面建議，係基於 perampanel 作為治療局部發作成人癲癇患者的輔助療法之藥費成本低於 lacosamide。

## 2. PBAC (澳洲) [20]

截至 2014 年 9 月 12 日止，未尋獲澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 公告 perampanel 之公開摘要文件，然 PBAC 於 2014 年 7 月會議就 perampanel 以快速處方授權 (Authority required-streamlined) 的方式收載本品。依據開會紀錄，符合特定條件的病人可以使用 perampanel 作為頑固型 (intractable) 局部癲癇性發作 (epileptic seizure) 的治療。收載的理由係基於廠商提供的間接比較證據顯示 perampanel 和 lacosamide 兩者的療效與安全性相近，且從最低成本的角度也偏好使用 perampanel。

## 3. NICE (英國)

截至 2014 年 9 月 12 日止，未尋獲英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 針對 perampanel 進行之科技評議指引 (Technology Appraisal Guidance)。然而，搜尋結果中有一篇「新藥實證總結 (Evidence summary: new medicine)」，其中提到 perampanel 並不適合 NICE 科技評議，所以目前未將本品排入 NICE 工作議程。

## 4. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭 SMC 委員會於 2012 年 11 月 2 日公告建議蘇格蘭國家健康服務 (National Health Service Scotland, NHS Scotland) 收載 perampanel 作為 12 歲以上患者頑固型 (refractory) 局部癲癇發作之第二線輔助治療。

因為本案藥品並無與其他抗癲癇藥品有具直接比較試驗 (head-to-head comparison)，所以廠商為此進行了一項貝氏網絡統合分析 (Bayesian network meta-analysis)，提供 perampanel 和其他常用癲癇輔助治療 (lacosamide, retigabine 和 eslicarbazepine) 的間接比較證據。此分析比較 12 個臨床試驗，受試者為 12 歲以上具有頑固型局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作且有服用抗癲癇藥物作為輔助治療之病人。此研究使用隨機效應模型 (random-effect model) 分析療效指標<sup>51</sup>，結果顯示 perampanel 與比較藥品具有相近的療效與安全性。

基於此分析，廠商在此次申請中遞交了一份最低成本分析，比較 perampanel 與上述比較藥品。評估期間為兩年，分析的成本包含：藥費、住院費用、不良事件與家庭醫師 (general practitioner) 就診費。除此之外，此分析亦將廠商提供的病人可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 納入考量。

分析結果顯示使用 perampanel 2 年的總成本為 3,479 英鎊，而使用 retigabine 的總成本為 3,334 英鎊，所以使用 perampanel 的遞增成本為 145 英鎊；perampanel 若是和 lacosamide 相比，兩者的成本相同；使用 eslicarbazepine 的總成本為 3,834 英鎊，perampanel 和 eslicarbazepine 相比，將減少 355 英鎊的支出。

另外，廠商對比較藥品做加權平均，並以 lacosamide 作為優勢藥品的情境提出進一步分析，分析結果顯示以最低成本的角度來說，perampanel 是較佳的選擇。廠商另外針對併有續發型全身發作與複雜型癲癇 (complex seizure) 的兩組病人進行次族群分析。在併有續發型全身發作的病人族群，perampanel 和 lacosamide 相比成本相同；在複雜型癲癇的病人族群，perampanel 和 lacosamide 相比的遞增成本為 1 英鎊。在敏感度分析中，若所有相比的抗癲癇藥品皆使用最大劑量，則 perampanel 和 retigabine 相比會有遞增成本，perampanel 和 lacosamide 與 eslicarbazepine 相比則會節省成本。

綜合而言，使用 perampanel 並無法在所有的情境下達到成本節約的效果。然而，因為在蘇格蘭同適應症下 lacosamide 是最常被選用的藥品，所以 SMC 認為廠商已對此情境下將 perampanel 納入給付的經濟影響做了合宜的分析，而且顯示使用 perampanel 是有可能達到成本節約的效果。因此，SMC 最終決議建議蘇格蘭 NHS 將 perampanel 納入給付，做為 12 歲以上患者頑固型 (refractory) 局部癲癇發作之第二線輔助治療。

<sup>51</sup> 本研究之療效指標為：a. 50% 反應率、b. 在研究期間沒有癲癇發作 (seizure freedom) 的病人比例、c. 病人因為不良事件而退出試驗。

## 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	Patients with partial epilepsy
Intervention	perampanel
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	Cost and cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 12 日，以（perampanel）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

針對本案建議藥品 perampanel 並未尋獲與本案相關情境執行之成本效果分析或成本分析。

## 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，因缺少針對局部癲癇之資料，僅就年報中所有因癲癇就診之數據作報告（ICD-9CM：345）[50]。民國 88 年至 101 年之

癲癇就診率逐年升高自每十萬人 403 至每十萬人 482 人，而男性就診率高於女性。在所衍生的醫療費用，則自民國 94 年自 1.2 億元至民國 101 年時則上升至 1.4 億元（點值）。

謝等人分析 2004 年之健保資料庫[51]，25 歲以上族群抗癲癇藥物使用的盛行率約為 0.44%<sup>52</sup>，且隨年齡增加而升高，在 35-54 歲之間男性的盛行率較高，但 55 歲之後女性的盛行率有後來居上的情形。而此作者另一篇未發表之碩士論文中指出 10 歲到 14 歲與 15 歲到 24 歲之青少年的癲癇盛行率分別為 0.32% 與 0.30% [52]。另一篇陳等人同樣利用健保資料庫分析 2001 到 2003 年台灣地區癲癇盛行率 [53]，研究結果顯示全人口癲癇盛行率為 0.59%。而根據一篇 2001 年在社區進行的癲癇調查顯示活動性的癲癇<sup>53</sup>盛行率在基隆為 0.28%，在宜蘭為 0.26%。在一篇 Tan 等人對亞洲國家進行之癲癇盛行率系統性文獻回顧顯示，越南具有高癲癇盛行率（1.4%），而巴基斯坦次之（1%） [54]。

在癲癇藥物治療的部分，謝等人在另一篇文獻中進一步對前述這群接受治療的癲癇病人進行抗癲癇藥品使用情形的分析，結果發現有 71% 的病人接受單藥治療，其餘 29% 接受兩種以上抗癲癇藥物的合併治療 [55]。此比例與過去丹麥一篇使用歐洲資料庫研究癲癇處方型態的研究結果相近，該研究結果顯示 16% 的病人會使用兩種癲癇藥物，而有 7% 的病人需要使用三種以上的藥物控制疾病 [56]。接受在單藥治療中，最常見的為 carbamazepine (41.9%)，其次為 phenytoin (29.3%) 及 valproic acid (11.8%)，其餘藥品包括 gabapentin、phenobarbital、clonazepam、lamotrigine 等皆在 5% 以下。而在合併治療中，最常見的為 carbamazepine 與其他藥品的組合，包括 valproic acid (18.4%)、phenytoin (12.7%)、topiramate (12.7%) 及 lamotrigine (4.2%)，其次為 valproic acid 與其他藥品的組合，包括 topiramate (10.8%)、phenytoin (9.4%)、lamotrigine (8.0%)。同樣使用健保資料庫，謝等人在另外一篇研究中分析 2003 到 2007 年這五年之癲癇藥物使用的變化 [57]。研究結果顯示，整體來說癲癇藥物的使用人數有上升的趨勢，從 2003 至 2007 年癲癇藥物使用盛行率逐年增加自每千人有 12.6 人上升到 13.8 人。其中傳統的抗癲癇藥物使用盛行率則略為降低（從每千人有 11.6 人下降至 10 人），但是同期間新型抗癲癇藥物的使用盛行率顯著增加（從每千人 1.0 人上升到 3.8 人）。尤其是在癲癇病人中，新型抗癲癇藥物的使用量呈倍數成長（14.6 至 25.5%）。

台灣本土局部癲癇比例的相關文獻中，根據台大醫院的一個前瞻性研究發現局部癲癇比例為 79.5% (n=263)<sup>54</sup> [58]；而另一篇台灣進行的 levetiracetam 療效與安全性的多中心的研究中局部癲癇比例為 82.5% (n=114) [59]；在基隆進行

<sup>52</sup> 此兩篇研究定義符合以下二者之一者為接受癲癇治療的病患，包括 (1) 使用抗癲癇藥物 (定義：ATC 碼為 N03A 及 N05BA09) 至少一次，且就醫之 ICD-9-CM 為癲癇者；(2) 使用抗癲癇藥物，達 90 天以上。

<sup>53</sup> 受訪者過去五年曾有癲癇發作之經驗。

<sup>54</sup> 納入條件為研究期間第一次在台大醫院就診的癲癇病人。

的社區研究中則為78.4% (n=89) [60]；另一篇研究則以正在接受抗癲癇藥物治療的癲癇病人作為納入條件，結果只有28.4% (n=729) 的癲癇病人為局部性發作癲癇[61]。不同研究的結果的不一致性可能與分類及病人族群的選擇不同有關，癲癇的類型與癲癇發作的頻率皆與病人接受治療的情況而有異。此外，癲癇作為一種慢性疾病，其疾病控制需要長期服藥。在接受治療的過程中藥物的使用並非一成不變，而是會在不同的藥物間轉換。

## (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2014 編碼為N03AX22，屬「N03A：Antiepileptics」的「N03AX: other antiepileptics」類，ATC前五碼相同的藥品共有15個成分 (sultiame、phenacemide、lamotrigine、felbamate、topiramate、gabapentin、pheneturide、levetiracetam、zonisamide、pregabalin、stiripentol、lacosamide、carisbamate、retigabine、beclamide) [14]。

同屬於此類的藥品中已有6種成分已與我國取得許可證[15]並收載於健保給付[16]，且給付條件[17]與本品此次申請的適應症接近，包括lamotrigine (N03AX09)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、levetiracetam (N03AX14)、pregabalin (N03AX16)，與zonisamide (N03AX15)。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（參見表四）。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，levetiracetam為上述藥品中市占率最高之治療選擇。

綜合上述原因，查驗中心建議最有可能之核價參考品為levetiracetam，但或可考量以topiramate、lamotrigine、gabapentin、zonisamide、pregabalin做為核價參考品。惟topiramate、lamotrigine、gabapentin、levetiracetam經健保收載的時間較早，非五年內新收載品項。

## (三)財務影響

廠商預估本品納入健保後將取代部份其他現有的抗癲癇輔助治療藥品，推估第一年至第五年因成人局部癲癇發作而接受本品的輔助治療之病人數將由約165人增加至將近2,000人，遂本品新增藥費約為1,647萬元至1.98億萬元。然而廠商認為本品納入給付後將會取代部分現有治療，因此預估本品納入健保後將帶來約480萬元至3,700萬元的健保預算影響。

廠商估算預算衝擊的方法如下：

1. 局部發作癲癇病人數；廠商假設未來五年內每年台灣總人口數固定為 2,300 萬人，再依據線上資料庫查詢所得之癲癇盛行率加上參考國外文獻之癲癇發生率，以 0.8% 推估一般族群中每年約有 17 萬人罹患癲癇並接受治療。廠商推估癲癇病人中有 62% 的病人具有局部性發作癲癇，因此計算適用病人族群約 11 萬人。
2. 適用 perampanel 之病人數：依據過去發表之本土文獻，考量可能會使用兩種以上藥物治療的病人族群（29%）後，在此目標病人群的市場滲透率約介於特定比例（廠商機密資料，故未摘錄於本報告），推估約有 165 人至 2,000 人使用本品。
3. 本品不同劑量之使用人數：參考過去本品在歐洲市場之實際銷售數字，作為本品不同劑量之使用比率之依據。
4. 新藥年度藥費：假設接受本品治療的病人服藥配合度為 85%，據此推估本品每人每年需使用 310 天，每日使用一次。依此計算若納入本案藥品後，逐年藥費為 1,647 萬至 1.98 億。
5. 被取代藥品之藥費：依據頑固型部分發作癲癇藥品市場市值及年複合成長率（3.4%）預測未來五年逐年市場總金額介於 23 億至 27 億元。廠商將推估之頑固型部分發作癲癇藥品市場市值乘以 perampanel 未來五年之市占率，計算出逐年被取代藥費為 1,165 萬至 1.6 億。

查驗中心對廠商預算衝擊分析所作的評論：

查驗中心認為廠商所作之預算影響分析架構清楚，然而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，然為助於政策制定者瞭解預測值的不確定性，查驗中心探討關鍵假設與因素，並陳供參。

1. 局部發作癲癇病人數；首先，廠商對於未來五年台灣總人口數之預估所引用之數字略低於內政部公告人口推計之實際數據。其次，根據過去分析健保資料庫與社區調查關於台灣癲癇盛行率之研究，廠商以 0.8% 計算可能傾向高估實際使用人數。然而，癲癇病患中局部發作癲癇佔有的比例，此參數之上限值可能達到 80%，具有不確定性。基於上述原因，廠商計算適合本品適應症之病人時，有部分參數高估或低估使用人數。查驗中心執行敏感度分析校正此估計值，校正結果為廠商估計使用人數之 80%。
2. 適用 perampanel 之病人數：廠商計算病患接受至少兩種以上抗癲癇藥物治療之參數實證來源清楚，故查驗中心認為此數據應屬合理。
3. 本品不同劑量之使用人數：本品之實際使用劑量需依療程<sup>55</sup>與考量是否

<sup>55</sup> 依據仿單，perampanel 之起始劑量為 2 mg/day，之後依臨床反應和耐受性每次增加 2 mg/day，調高至維持劑量 4 mg/day 至 8 mg/day；再根據劑量於 8 mg/day 之個別臨床反應和耐受性，劑量

有合併使用 CYP3A 酵素誘導性抗癲癇藥物<sup>56</sup>作調整。而為了比較不同抗癲癇藥物之使用，查驗中心選用藥物耗用標準化之定義每日劑量(defined daily dose, DDD)做為計算每日使用劑量之依據。除可反映上述劑量調整因素外亦提供與不同抗癲癇藥物劑量換算之可比性。

4. 可能被取代的藥品：雖然廠商於申請書中說明參考品為 topiramate，但是在預算影響分析中未說明可能取代之抗癲癇藥品包括哪些品項，僅以頑固型部份發作癲癇市場稱之。查驗中心諮詢臨床醫師後認為，本品屬較新型的抗癲癇藥品，未來納入健保後亦較可能會取代其他如 oxcarbazepine、lamotrigine、topiramate、gabapentin、levetiracetam、pregabalin、及 zonisamide 等較新的抗癲癇藥品。
5. 可能取代藥費：廠商未說明被取代藥品的每日藥費為何。廠商依據第五點之頑固型部分發作癲癇藥品市場市值及前段第二點推估之市占率計算未來可能取代之藥費。然而，依據廠商之原始計算方法，此市占率係指所佔之病人數而非市場銷售金額；其次，此計算方法可能會偏好單價較高之藥品。因此，查驗中心針對 oxcarbazepine、lamotrigine、topiramate、gabapentin、levetiracetam、pregabalin、及 zonisamide 進行健保使用量分析，再依據各藥品之使用量加權後，平均藥費約為 79 元，平均藥費乘以預估之使用量，據此計算整體年度藥費。

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、假設說明、或引用資料連結失效，使得推估結果之合理性有部分困難。經查驗中心依據發表之本土流行病學文獻，認為廠商所推估之病人數有些許高估。查驗中心修正相關高估或低估之參數後，預估第一年至第五年約有 120 人至 1,445 人使用本品，而逐年藥費為 970 萬元至 1.17 億元，考量可能取代現有治療之平均藥費後，逐年之健保預算影響為 689 萬至 8,303 萬元。分析結果主要將受市占率影響，若市占率增加，預算影響將隨之增加。

---

可藉由每次增加 2 mg/day 調高至 12 mg/day。

<sup>56</sup> 依據仿單當患者併服 CYP3A 酵素誘導性抗癲癇藥物 (carbamazepine, phenytoin, oxcarbazepine) 時，因 perampanel 血漿濃度會減少，故加入 perampanel 於固定劑量之反應率較低。

## 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 CDEC 基於 perampanel 作為治療局部發作成人癲癇患者的輔助療法之藥費成本低於 lacosamide，建議收載 perampanel 用於癲癇之部份發作患者，經傳統療法無有效控制病情並符合以下條件之輔助治療：(a) 病人目前接受兩種或以上之抗癲癇藥物治療；b. 成本較低之抗癲癇藥物療效不彰或適合病人時；(c) 病人正在接受有癲癇治療經驗之醫師診療。
  - (2) 澳洲 PBAC 以快速處方授權的方式收載 perampanel。收載的理由係基於廠商提供的件皆比較證據顯示 perampanel 和 lacosamide 兩者的療效與安全性相近，且從最低成本的角度也偏好使用 perampanel。
  - (3) 蘇格蘭 SMC 評估最低成本分析結果顯示使用 perampanel 有可能具有成本節約的效果，所以建議蘇格蘭國家健康服務收載 perampanel 作為 12 歲以上患者頑固型局部癲癇發作之第二線輔助治療。
3. 參考品部分，考量臨床藥品治療地位與使用量，查驗中心建議可能之核價參考品為 levetiracetam，但亦可考量以 topiramate、lamotrigine、gabapentin、zonisamide、pregabalin 做為核價參考品。惟 topiramate、lamotrigine、gabapentin、levetiracetam 經健保收載的時間較早，非五年內新收載品項。
4. 廠商預估本品納入健保後將取代部份其他現有的抗癲癇輔助治療藥品，推估第一年至第五年因成人局部癲癇發作而接受本品的輔助治療之病人數將由約 165 人增加至將近 2,000 人，本品新增藥費約為 1600 萬元至 1.98 億元，然而廠商認為本品納入給付後將會取代部分現有治療，因此預估本品納入健保後將帶來約 480 萬元至 3,700 萬元的健保預算影響。查驗中心預估本案藥品的年度藥費介於 970 萬元至 1.17 億元之間；考量可能取代現有治療之平均藥費後，逐年之健保預算影響為 689 萬至 8,303 萬元。

## 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/](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. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N03AX](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX). Accessed Sep. 17th, 2014.
15. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.  
[http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(qzuhz45hilotv55foahuw45\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(qzuhz45hilotv55foahuw45))/H0001.aspx).  
Accessed Sep. 17th 2014.
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=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=3510&WD\\_ID=851](http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851). Accessed Sep. 17th 2014.
17. 藥品給付規定. 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](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919). Published 2014. Accessed Sep. 17th 2014.
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.kmuh.org.tw/www/kmcj/data/10209/11.htm>. Published 2013.  
Accessed Sep. 23th, 2014.
19. Common Drug Review - Perampanel. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca/en/search?q=perampanel>.  
Published 2013. Accessed Sep. 15th 2014.
20. 2014 PBAC Meeting - Positive Recommendations Australian Government Department of Health.  
[www.pbs.gov.au/indus...ive%20recommendations%20consolidated.docx](http://www.pbs.gov.au/indus...ive%20recommendations%20consolidated.docx) - 76k docx  
Published 2014. Accessed Sep. 15th 2014.
21. Partial-onset seizures in epilepsy: perampanel as adjunctive treatment (ESNM7) National Institute for Health and Care Excellence.  
<http://www.nice.org.uk/Advice/ESNM7>. Published 2012. Accessed Sep. 15th 2014.
22. SMC Advice - perampanel (Fycompa). Scottish Medicines Consortium.  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/819\\_12\\_perampanel\\_Fycompa/perampanel\\_Fycompa](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/819_12_perampanel_Fycompa/perampanel_Fycompa). Published 2012. Accessed Sep. 15th 2014.

23. EMA Assessment Report - Fycompa. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human\\_med\\_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Published 2012. Accessed Sep. 15th 2014.
24. FDA Fycompa Label. U.S. Food and Drug Administration. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202834Orig1s000T0C.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202834Orig1s000T0C.cfm). Published 2012. Accessed Sep. 15th 2014.
25. Medical Review(s) - Fycompa(perampanel) tablets. U.S. Food and Drug Administration. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202834Orig1s000T0C.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202834Orig1s000T0C.cfm). Published 2012. Accessed Sep. 25th, 2014.
26. Primary Generalized Epilepsy. NYU Langone Medical Center. <http://epilepsy.med.nyu.edu/epilepsy/types-epilepsy/primary-generalized-epilepsy#sthash.NxjCsBUq.dpbs>. Accessed Sep. 25th 2014.
27. Huang J, Xiao Y, Luo M, Luo H, Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (2). DOI: 10.1002/14651858.CD010961. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010961/abstract>.
28. Hsu W, Sing C, He Y, Worsley A, Wong I, Chan E. Systematic review and meta-analysis of the safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *Drug Safety* 2013; 36(9): 854-855.
29. Khan N, Shah D, Tongbram V, Verdian L, Hawkins N. The efficacy and tolerability of perampanel and other recently approved/third generation anti-epileptic drugs for the treatment of refractory partial onset seizure: a systematic review and Bayesian network meta-analysis (Provisional abstract). *Current Medical Research and Opinion* 2013; 29(8): 1001-1013. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12013027863/frame.html>.
30. perampanel (Fycompa)(Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000687/frame.html>.
31. CADTH. Perampanel (Fycompa - Eisai Ltd.) indication: epilepsy, partial-onset seizures (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2013; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32014000877/frame.html>.

32. Perampanel for epilepsy - adjunctive (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2011; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32011001067/frame.html>.
33. IQWiG. Perampanel - Benefit assessment according to 35a Social Code Book V (dossier assessment) (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2012; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32013000397/frame.html>.
34. NIHR HSC. Perampanel for adjuvant treatment of primary generalised tonic-clonic seizures (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32014000584/frame.html>.
35. ClinicalTrials.gov - Search for Studies. U.S. National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Accessed Sep. 29th, 2014.
36. Kramer LD, Satlin A, Krauss GL, et al. Perampanel for adjunctive treatment of partial-onset seizures: A pooled dose-response analysis of phase III studies. *Epilepsia* 2014; 55(3): 423-431.
37. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013; 54(1): 117-125.
38. Rektor I, Krauss GL, Bar M, et al. Perampanel Study 207: Long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2012; 126(4): 263-269.
39. French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: Randomized phase III study 304. *Neurology* 2012; 79(6): 589-596.
40. Krauss GL, Serratoso JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306 Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 78(18): 1408-1415.
41. Hsu WWQ, Sing CW, He Y, Worsley AJ, Wong ICK, Chan EW. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of perampanel in the treatment of partial-onset epilepsy. *CNS Drugs* 2013; 27(10): 817-827.
42. Gidal BE, Ferry J, Majid O, Hussein Z. Concentration-effect relationships with perampanel in patients with pharmacoresistant partial-onset seizures. *Epilepsia* 2013; 54(8): 1490-1497.
43. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of

- adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54(8): 1481-1489.
44. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia* 2013; 54(1): 126-134.
  45. Krauss GL, Bar M, Biton V, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012; 125(1): 8-15.
  46. Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian pediatrics* 2013; 50(11): 1033-1040.
  47. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, Verrotti A, Grillo E. The adverse event profile of perampanel: meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2013; 20(8): 1204-1211.
  48. 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 research* 2013; 103(1): 31-44.
  49. 吳雅琪. 臨床試驗缺失值審查要點考量. 財團法人醫藥品查驗中心. [http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.cde.org.tw%2F2011%2Fpaper%2FRegMed%2FV30%2FRMV30p1-5.PDF&ei=iyslVOGhBYWD8gX6lYCIBw&usg=AFQjCNE7D-G\\_sLJ1i1M1CrBRwUZsajRhMA](http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.cde.org.tw%2F2011%2Fpaper%2FRegMed%2FV30%2FRMV30p1-5.PDF&ei=iyslVOGhBYWD8gX6lYCIBw&usg=AFQjCNE7D-G_sLJ1i1M1CrBRwUZsajRhMA). Published 2013. Accessed Sep. 26th, 2014.
  50. 101 年 醫 療 統 計 年 報 . 行 政 院 衛 生 福 利 部 . [http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic\\_P.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=4717&doc\\_no=43270](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic_P.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=4717&doc_no=43270). Accessed September 4, 2014.
  51. Hsieh LP, Huang CY. 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(2-3): 114-118.
  52. Hsieh L-P. The Prevalence and Drug Utilization of Epilepsy in Taiwan –A Health Insurance Database Analysis: Tunghai University; 2007.
  53. Chen C-C, Chen L-S, Yen M-F, Chen H-H, Liou H-H. 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.
  54. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology,

- aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *The Lancet Neurology* 2007; 6(6): 533-543.
55. 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.
  56. RoCHAT P, Hallas J, Gaist D, Friis ML. Antiepileptic drug utilization: a Danish prescription database analysis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001; 104(1): 6-11.
  57. 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(1-2): 81-88.
  58. Chen RC, Chang YC, Chen TH, Wu HM, Liou HH. Mortality in adult patients with epilepsy in Taiwan. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 2005; 7(3): 213-219.
  59. Tsai J-J, Yen D-J, Hsieh M-S, 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.
  60. 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.
  61. Chen, Chen, Yang, Chou, Lin. 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): 125-129.

## 附錄

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	20140918	(("perampanel"[Supplementary Concept] OR "perampanel"[All Fields]) AND ("epilepsies, partial"[MeSH Terms] OR ("epilepsies"[All Fields] AND "partial"[All Fields]) OR "partial epilepsies"[All Fields] OR ("partial"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "partial epilepsy"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2009/09/20"[PDat] : "2014/09/18"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	9
1950~2014		(("perampanel"[Supplementary Concept] OR "perampanel"[All Fields]) AND ("epilepsies, partial"[MeSH Terms] OR ("epilepsies"[All Fields] AND "partial"[All Fields]) OR "partial epilepsies"[All Fields] OR ("partial"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "partial epilepsy"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2009/09/20"[PDat] : "2014/09/18"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	4
EMBASE	20140918	#1 'perampanel'/exp OR perampanel AND [2010-2014]/py #2 partial AND onset AND seizures AND [2010-2014]/py #3 #1 AND #2 AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [2010-2014]/py #4 #1 AND #2 AND [randomized controlled trial]/lim AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [2010-2014]/py	326 1829 6 1
1950-2014			
Cochrane Library	20140918	'perampanel'	30
1800-2014			

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	2014.09.12	1 "Epilepsies, Partial"[mh] OR "partial epilepsy"[tiab] OR "partial seizure"[tiab]	20,304
		2 "perampanel"[Supplementary Concept] OR "perampanel"[All Fields]	97
		3 "cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR "cost-benefit	79,640

			analysis"[tiab] OR ("cost-benefit analysis"[tiab] OR "cost-benefit analysis"[tiab] OR "costeffectiveness"[tiab] OR "cost effectiveness"[tiab] OR "cost-utility"[tiab] OR "cost-minimization"[tiab] OR "economic evaluation"[tiab])	
		4	Journal Article[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]	22,714,590
		5	1#AND #2AND#3AND#4	0
Embase	2014.09.12	1	'partial epilepsy' OR 'partial seizure'	10,118
		2	perampanel	352
		3	('cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-utility' OR 'cost-minimization' OR 'economic evaluation'):ti,ab OR 'economic evaluation'/exp	225,082
		4	1#AND #2AND#3AND#4	0
Cochrane Library	2014.09.12		perampanel in Economic Evaluations	0
Airiti	2014.09.12		Perampanel economics	0