

# 克雷葛膜衣錠 100 毫克 200 毫克 400 毫克 (Inovelon Film-coated Tablets 100mg, 200mg, 400mg)

## 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	Inovelon Film-coated Tablets 100mg, 200mg, 400mg	成分	Rufinamide
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	Rufinamide 100mg, 200mg, 400mg /膜衣錠		
主管機關許可適應症	適用於 4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。		
建議健保給付之適應症內容	適用於 4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	N/A		
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：

本品申請適應症為「4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療」，綜合主要國外醫療科技評估報告、相關實證資料，以及我國上市與收載情形，本報告認為 topiramate(N03AX11)與 lamotrigine(N03AX09)為合適之療效參考品。

#### 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請參見表二。

#### 三、 相對療效與安全性(人體健康)：

##### 1. 臨床療效

## (1) 直接比較

CADTH、SMC 與 AWMSG 皆引用同一 RCT(Study 022)作為評估依據，其結果為 rufinamide 組於癲癇發作頻率與嚴重程度，比起安慰劑組有統計上的顯著下降：接受 rufinamide 治療的病人，28 天總癲癇發作頻率自基礎期之中位數改變量統計上顯著大於安慰劑組，分別為-32.7%及-11.7%；28 天的強直-失張性癲癇發作頻率之結果亦同，分別為-42.5%及+1.4%。而在癲癇發作嚴重程度評量部分，接受 rufinamide 治療病人改善的比率在統計上顯著高於安慰劑組，分別為 53.4%及 30.6%。

## (2) 間接比較

查無 rufinamide 與 topiramate 或 lamotrigine 用於 LGS 輔助治療之療效間接比較研究，而在英國有 2 篇的藥事經濟文獻執行 rufinamide 與 topiramate 及 lamotrigine 之間接比較，並於其中 1 篇指出 rufinamide 治療的病人有較好的治療效果，但其劑量調整時程、主要療效指標等研究設計的不同，在進行結果解讀時需謹慎。

## 2. 安全性

在直接比較部分，以 study 022 作為評估依據，rufinamide 大部分的不良事件為神經(頭痛、困倦、頭暈及疲倦)及胃腸(嘔吐及噁心)方面疾病，rufinamide 組有 3 個病人通報為癲癇重積狀態。EPAR 指出在安全性議題上仍需注意。申請廠商陳送 risk management plan，已被 CHMP 接受，計畫提出對於安全性問題的進一步調查，包含特別監測癲癇重積狀態、過敏(hypersensitivity)、食慾降低與體重減輕。SPC 中警告所有產生皮疹的病人須密切監測。

2. 醫療倫理：本案無特殊之醫療倫理考量。

3. 成本效益：建議者此次並未提出國內藥物經濟學研究。

## 4. 財務衝擊：

依據廠商執行的財務影響分析，本品未來若納入健保後將取代 topiramate 及 lamotrigine 的部份市場，預估本品納入健保後的第一年至第五年，約有 40 人至 400 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為 300 萬元至 3,400 萬元，考慮取代藥費後，預估本品每年將增加約 200 萬元至 2,100 萬元之健保藥費支出，若進一步考量因癲癇頻率減少而帶來其他醫療資源耗用的節省，本品每年將增加約 200 萬元至 2,000 萬元的健保整體財務支出。

查驗中心認為廠商所作的財務影響分析在臨床地位、市佔率、現有藥品藥費上存有疑義，因而使財務影響結果有高低估的可能，此外在病人數推估及其他醫療費用改變因主要仰賴臨床專家意見，具有較高不確定性。查驗中心嘗請對前述分析進行修訂，若假設未來第一年至第五年本品的市佔率為 10%至 30%，其中使用本品的病人僅有 25%為取代原有的 topiramate 或 lamotrigine 治療，其餘 75%的病人是以合併治療方式新增使用本品，並校正藥費計算後，查驗中心預估本品納入健保後第一年至第五年約有 200 人至 600 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為 1,900 萬元至 5,700 萬元，考慮取代部份 topiramate 及 lamotrigine 之藥費後，預估本品每年

將增加約 1,700 萬元至 5,300 萬元之健保藥費支出，若進一步考量因癲癇頻率減少而節省其他醫療資源使用，本品每年將增加約 1,700 萬元至 5,100 萬元的健保整體財務支出。但此推估具有高度不確定性。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	Inovelon®	Topamax®	Lamictal®
商品名	克雷葛®膜衣錠 Inovelon® Film-coated Tablets	妥泰®膜衣錠 Topamax® Film-coated Tablets	樂命達®錠 Lamictal® Tablet
主成分/含量	Rufinamide / 100mg, 200mg, 400mg	Topiramate / 25mg, 50mg, 100mg, 200mg	Lamotrigine / 50mg, 100mg
劑型/包裝	膜衣錠	膜衣錠	錠劑
WHO/ATC 碼	N03AF03	N03AX11	N03AX09
主管機關許可適應症	適用於 4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。	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。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。
健保給付條件	擬訂中	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。	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。
健保給付價	擬訂中	9.1/tablet (25mg) 19.2/tablet (50mg)	7/tablet (5mg) 15/tablet (50mg)

		36.7/tablet (100mg) 69/tablet (200mg)	23.1/tablet (100mg)
仿單建議劑量與用法 <sup>a</sup>	<p>4歲以上(含4歲)且體重&lt;30公斤且未接受 valproate 之患者： 治療起始劑量為每日 200 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每次增加 200 mg/day，以每二天為間隔增加至最大建議劑量 1,000 mg/day。</p> <p>4歲以上(含4歲)且體重&lt;30公斤且接受 valproate 之患者： 由於 valproate 會顯著降低 rufinamide 的清除率，對於體重&lt;30公斤且併服 valproate 之患者建議降低 Inovelon® 最大建議劑量，治療起始劑量為每日 200 mg。依據臨床反應和耐受性，最少 2 天後劑量可每次增加 200 mg/day，至最大建議劑量 600 mg/day。</p> <p>體重 30 公斤以上(含 30 公斤)之成人、青少年或 4 歲以上(含 4 歲)之孩童：治療起始劑量為每日 400 mg。依據臨床反應和耐受性，可藉由每次增加 400 mg/day，以每二</p>	<p>癲癇輔助治療 成人治療須從連續一週每晚給藥 25-50 mg 開始。隨後，每週或每兩週以 25-50 至 100mg/day 的速度增加劑量且分兩次服用。依病人的臨床效果來決定有效劑量。常用每日劑量為 200-400mg，分兩次服用。二歲以上兒童以 TOPAMAX 為後來加入藥物時，每日建議總劑量約為 5~9mg/kg/day，分兩次服用。第一週每晚服用 25mg (或更低，以 1~3mg/kg/day 的區間為基準) 再逐漸增量。隨後一週或兩週，以 1~3mg/kg/day 的速度增加劑量 (分兩次服用)，以達到最佳臨床效果。</p>	<p>癲癇已使用其他藥劑時再增用本藥之劑量： 成人及 12 歲以上兒童：正在服用 valproate 的患者，不論有無併服其他抗癲癇藥 (AED)，LAMICTAL 的初劑量為每隔天服用 25 mg，持續二週；接著每日服用 25 mg，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 25-50 mg，以達到適當的反應。一般維持劑量為 100-200 mg/日，每日一次或分兩次服用，以達適當的療效。 2-12 歲兒童：正在服用 valproate 的患者，無論有無併服其他抗癲癇藥 (AED)，LAMICTAL 的初劑量為 0.15 mg/kg 體重/日，每日一次，持續二週；接著 0.3 mg/kg/日，每日一次，持續二週。隨後每 1-2 週最多增加 0.3 mg/kg，以達到適當的反應。一般維持劑量為 1-5 mg/kg/日，單次或分兩次服用，最</p>

<sup>a</sup>因篇幅有限，僅節錄仿單部分的建議劑量與用法，更多內容請參見 Topamax®及 Lamictal®仿單。

	天為間隔增加至最大建議劑量，30-50 公斤為 1,800 mg/day，50.1-70 公斤為 2,400 mg/day，70.1 公斤以上為 3,200 mg/day。		高劑量為 200 mg/日。
療程	長期使用	長期使用	長期使用
每療程 花費†	擬訂中	2 歲以上兒童：約 65-112 元/日；成人：69-138 元/日	2-12 歲兒童：50.4-74.1 元/日；成人及 12 歲以上兒童：23.1-46.2 元/日
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：		具相似適應症	具相似適應症
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。			
†依 rufinamide 隨機臨床試驗中病人體重中位數 34.7 公斤計算[1]。			

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）	CADTH 於 2012 年提出報告指出加拿大藥物專家委員會(CDEC)建議將 rufinamide 作為 LGS 相關癲癇發作的輔助治療，用於符合以下所有條件的病人： (1) 由曾有治療 LGS 相關癲癇發作經驗之醫師所照護，以及 (2) 目前接受 2 種或以上的抗癲癇藥品，以及 (3) 對於較便宜的抗癲癇藥品無效或是不適合。
PBAC（澳洲）	至民國 105 年 8 月 5 日止查無資料。

NICE (英國)	至民國 105 年 8 月 5 日止查無資料。
-----------	-------------------------

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

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

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

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

## 【克雷葛膜衣錠】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 105 年 10 月 5 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

#### （一）疾病治療現況

Lennox-Gastaut syndrome (LGS) 是一罕見且嚴重的癲癇類型、與年齡相關的疾病，好發於 1 至 8 歲的兒童，3 至 5 歲為高峰期[1, 2]，於癲癇兒童中占 1 至 4%[2, 3]，發生於青少年與成年早期的晚發型個案則少有報告。約 1/5 個案過去有韋斯特症候群(West's syndrome)，症狀為嬰兒點頭式痙攣(infantile spasms)、高振幅失律波(hypsarrhythmia)以及精神運動性遲滯(psychomotor delay)。LGS 可能有多種病因，於基因、結構、代謝方面或未知，約 1/4 個案過去沒有癲癇病史[1]。

LGS 有三個主要特徵：(1)頻繁的癲癇，多種發作形式，包含非典型失神發作(atypical absence seizures)、強直陣攣發作(tonic-clonic seizures)、失張力發作(atonic seizures)或強直發作(tonic seizures)等；(2)腦電圖(electroencephalogram, EEG)呈特徵性改變，清醒腦電圖顯示瀰漫性慢速棘慢波(diffuse slow spike and wave, 2~2.5-Hz)及睡眠腦電圖顯示陣發性快速活動(paroxysmal fast activity,  $\geq 10$  Hz)；以及(3)伴有認知障

礙[1, 2, 4]。

LGS 的長期預後不良，即使癲癇通常會改善，完全消失卻很少見，相反的心智與精神疾病常會依時間惡化[1]。有些兒童在癲癇發生前有發展遲緩的情形，而癲癇發生後的發展常會再進一步退化。語言常被影響，伴有意念與表達緩慢以及運動功能障礙。幾乎總是呈現嚴重的行為疾病，依時間也容易發展出精神疾病[1]。跌墜發作(drop attacks)會特別影響病人生活品質[5]，發作期間的跌倒會有受傷風險，而導致病人需要陪伴或佩戴頭盔[6]。

LGS 是難治性癲癇，治療效果通常不佳，且少有 RCT 的執行。此症候群的多重癲癇發作型態常導致多重用藥，有頻繁的發作且控制不佳，沒有單一的抗癲癇藥品對於 LGS 有高度療效。Lamotrigine、rufinamide、topiramate 及 felbamate 作為輔助治療是有助益的[1]。NICE 於 2012 年提出之癲癇診斷與治療指引[4]摘要如下：

#### 1. 第一線治療

提供給 LGS 兒童之第一線用藥為 sodium valproate，但須注意其畸形學與發展方面的風險：當開 sodium valproate 處方給目前或未來有生育潛力的女性時，需討論可能造成未出生小孩的畸形與神經發展損害風險，尤其是高劑量或與其他藥品合併使用時。

#### 2. 輔助治療

- (1) 當 LGS 兒童、年輕人與成年人對第一線用藥 sodium valproate 療效或耐受性不佳時，提供 lamotrigine 作為輔助治療。
- (2) 若輔助治療之療效或耐受性不佳時，與癲癇治療專家(tertiary epilepsy specialist)討論。其他的抗癲癇藥品，rufinamide 及 topiramate 可能被考慮使用。
- (3) 只有當上述建議的抗癲癇藥品之療效或耐受性不佳時，提供 felbamate。
- (4) 避免使用 carbamazepine、gabapentin、oxcarbazepine、pregabalin、tiagabine 或 vigabatrin。

非藥品治療包括生酮飲食(ketogenic diet)。偶爾手術可能也有所助益，例如迷走神經刺激術(vagal nerve stimulation)用於難治的跌墜發作，或局部病灶切除；而胼胝體切開術(corpus callosotomy)可能用於所有藥品治療皆難以治療的病人，但也很少能完全控制癲癇發作[1, 7]。

## (二) Inovelon® film-coated tablets 100mg, 200mg, 400mg (rufinamide)

本案藥品 Inovelon® 是 triazole 衍生物，結構上與其他抗癲癇藥品不同，機轉為調節鈉離子通道活性，延長非活性狀態[2]，2004 年於 FDA

與 EMEA 取得孤兒藥認定(orphan drug designation)。藥動與藥效分析顯示癲癇發作頻率及嚴重程度的降低與濃度相依(concentration-dependent)，生體可用率(bioavailability)則與劑量相依，劑量增加則生體可用率下降[7]。在癲癇動物模式中，rufinamide 顯示出廣效性的抗癲癇活動[3]。另外，由於血漿蛋白結合低及水解代謝而不經由 cytochrome P450 系統，故 rufinamide 不常出現藥品交互作用[8]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) WHO ATC 分類碼[9]

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)所制定的 ATC 編碼(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC code)查詢頁面下，經鍵入關鍵字“rufinamide”，獲得 1 項分類碼：N03AF03，分類層級屬：神經系統(N)抗癲癇(N03)抗癲癇(N03A) Carboxamide derivatives (N03AF)藥品。在 N03AF 層級之下，共有 4 種不同成分，包括 carbamazepine、oxcarbazepine 及 eslicarbazepine。

### (二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[10]

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，與本案申請藥品具相同 ATC 碼(N03AF)之 3 種成分，經查詢 [carbamazepine: 32 筆、oxcarbazepine: 7 筆及 eslicarbazepine: 0 筆]；無合適的成分可使用在本案討論之適應症(鍵入關鍵字：Lennox-Gastaut)範圍內。

若以適應症查詢，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷、適應症：Lennox-Gastaut」，共得到 41 筆許可證資料。其中包含錠劑、膜衣錠與咀嚼錠等不同劑型，成分分別為 lamotrigine、topiramate 及 rufinamide。此三種成分於 LGS 之適應症如下：

1. Rufinamide(膜衣錠)：適用於 4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療。
2. Lamotrigine(錠劑、咀嚼錠)：LENNOX-GASTAUT SYNDROME 徵候群之治療。
3. Topiramate(膜衣錠、錠劑、膠囊劑)：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。

## (三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢[11]

在中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面下，鍵入關鍵字「成份名稱：rufinamide」，獲得 0 筆資料。若將關鍵字改為「成份名稱：lamotrigine」，共獲得 13 筆資料。若將關鍵字改為「成份名稱：topiramate」，共獲得 23 筆資料。

## (四) 中央健康保險署藥品給付規定[12]

根據中央健康保險署所公告之「藥品給付規定-105 年版」第 1 節神經系統藥物規定，topiramate(1)限用於其他抗癲癇藥品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品治療，(2)用於預防偏頭痛之治療。Lamotrigine(1)限用於其他抗癲癇藥品無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療或作為第二線之單一藥品治療，(2)限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾患者。

## (五) 具有相近治療地位之藥品

與本案 ATC code：N03AF 相關者為 carbamazepine(N03AF01)、oxcarbazepine(N03AF02)及 eslicarbazepine(N03AF04)，但此 3 種成分皆非核准用於本案適應症。有文獻表示 LGS 之輔助治療為 topiramate、lamotrigine 與 felbamate[1, 4]，其中 felbamate 我國未上市；亦有文獻提及 clobazam[13]，但 clobazam 於我國之適應症為焦慮狀態、癲癇症之輔助治療。依以上資訊，與本案藥品具有相近治療地位之藥品於我國上市與健保給付的情形如表三整理：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

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 (如 Topamax®)	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。	膜衣錠/25, 50, 100, 200mg、 錠劑 /25, 100mg、 分散型膠囊劑 /15, 25, 50mg	限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。用於預防偏頭痛之治療。
N03AX09 Lamotrigine	癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)	錠劑 /25, 50, 100mg、	限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制

(如 Lamictal®)	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； <b>LENNOX-GASTAUT SYNDROME</b> 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。	咀嚼錠/5mg	之局部癲癇發作之輔助性治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾患患者。
---------------	---	---------	--

### 三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2012 年 3 月 15 日。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 8 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 8 月 5 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)醫療科技評估報告：2007 年 10 月 5 日、2008 年 10 月 10 日。
	AWMSG (威爾斯)醫療科技評估報告：2008 年 10 月。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2016 年 7 月 28 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

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

AWMSG 為 All Wales Medicines Strategy Group 威爾斯地區藥物策略組的縮寫。

#### (一) CADTH/pCODR (加拿大) [14]

##### 1. 治療建議

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)建議將 rufinamide 作為 LGS 相關癲癇發作的輔助治療，用於符合以下所有條件的病人：

- 由曾有治療 LGS 相關癲癇發作經驗之醫師所照護，以及
- 接受 2 種或以上的抗癲癇藥品，以及

- 對於較便宜的抗癲癇藥品無效或是不適合。

## 2. 建議理由(以療效而言)

在一接受合併抗癲癇藥品的 LGS 病人雙盲隨機分派試驗(RCT)，rufinamide 組於癲癇發作頻率與嚴重程度，比起安慰劑組有統計上的顯著下降。

## 3. 背景

Rufinamide 於加拿大衛生部(Health Canada)之核准適應症為「4 歲以上(含 4 歲)之兒童與成人，LGS 相關癲癇發作之輔助治療」。Rufinamide 之抗癲癇作用確切機轉未知，有 100 mg、200 mg 及 400 mg 之口服錠劑。劑量與用法部分，rufinamide 之起始劑量於<30 kg 的病人為 200 mg/天， $\geq 30$  kg 為 400 mg/天。根據臨床反應與耐受性，評估療效後，每二週一次以每日 5mg/kg 增加劑量。依據臨床判斷於癲癇發作有良好控制後停止調整。最大劑量於<30 kg 的病人為每日 1300 mg， $\geq 30$  kg 為每日 3200 mg。

## 4. CDEC 之考量摘要

### (1) 臨床試驗

Study 022(N=139)比較 rufinamide 與安慰劑，使用於有 LGS 相關不受控制之癲癇發作，且合併使用 1 至 3 種抗癲癇藥品之兒童與成人。此 RCT 有隨機分派前的基礎期(4 週)、雙盲調整期(1 至 2 週)、雙盲維持期(10 週)，以及開放性(open-label)延展期(最長至 36 個月)。病人起始治療劑量為每日 10 mg/kg，隨後於 14 天期間調整至每日 45 mg/kg 目標劑量。合併使用之抗癲癇藥品與劑量於雙盲期間維持不變(亦即 12 週)。Rufinamide 組(14.7%)的總退出率高於安慰劑組(7.8%)。尚無直接比較 rufinamide 與其他抗癲癇藥品使用於 LGS 相關癲癇發作之研究。

### (2) 結果指標

Study 022 包含 3 個主要療效指標：

- 每 28 天總癲癇發作頻率自基礎期的百分比變化
- 每 28 天強直-失張性(tonic-atonic)癲癇發作頻率自基礎期的百分比變化
- 病人情況整體評估中的癲癇發作嚴重程度評量

若在療效指標(A)及/或(B 與 C)相對於安慰劑，rufinamide 有顯著結果，則視 rufinamide 有療效。治療有反應者(responders)定義為每 28 天癲癇發作頻率達到至少降低 50%的病人。病人團體表示癲癇發作頻率與嚴重度的降低對於病人及其照顧者的生活品質有很大影響，但在此試驗中並未使用具效度之量表測量生活品質的變化。

### (3) 研究結果

#### A. 療效

- 接受 rufinamide 治療的病人，28 天總癲癇發作頻率自基礎期之中位數改變量統計上顯著大於安慰劑組，分別為-32.7%及-11.7%。不論基礎期使用的抗癲癇藥品數量與種類為何，rufinamide 組之總癲癇發作頻率之降低程度顯著大於安慰劑組。

- 接受 rufinamide 治療的病人，28 天的強直-失張性癲癇發作頻率自基礎期之中位數改變量統計上顯著大於安慰劑組，分別為-42.5%及+1.4%。
- Rufinamide 治療病人達癲癇發作嚴重程度評量改善的比率在統計上顯著高於安慰劑組，分別為 53.4%及 30.6%。
- Rufinamide 組在強直-失張性癲癇發作頻率降低至少 50%的病人比率在統計上顯著高於安慰劑組，分別為 42.5%及 16.7%。相似的，比起安慰劑組，rufinamide 治療病人在強直-失張性癲癇發作頻率降低至少 25%與至少 75%的比率於統計上顯著較高。
- 在雙盲治療期結束時，rufinamide 與安慰劑組在整體評估複合分數上並無顯著差異。

#### B. 不良事件部分 (安全性與耐受性)

- 嚴重不良事件部分，rufinamide 組有 3 個病人(4.1%)共發生 9 件嚴重不良事件；在安慰劑組，有 2 個病人(3.1%)各發生一件嚴重不良事件。Rufinamide 組有 3 個病人發生癲癇重積狀態(status epilepticus)，安慰劑組則沒有。
- 各治療組皆有 81%的病人至少發生一件任何嚴重程度之不良事件。Rufinamide 治療病人在神經系統疾病(39.2%相較於 23.4%)以及皮膚與皮下組織疾病(21.6%相較於 4.7%)在數值上相較於安慰劑組皆有較高的發生率。
- Rufinamide 組有 8.1%病人因不良事件退出，安慰劑組則沒有。

#### 5. 病人提供資訊

- (1) 病人團體強調 LGS 控制的困難，增加一種治療選擇對於在其他藥品沒有反應的病人非常重要。
- (2) 病人團體指出癲癇頻率與嚴重程度的任何降低對於病人及其照顧者的生活品質有很深的影響，可能達到更高的獨立性、更少去急診，以及在學業或工作上有更好的成果。
- (3) 病人團體表示有 LGS 病人及其照顧者會被高失業率所影響，這會限制可取得的私人藥物保險。因此他們認為公家補助計畫提供資助給新抗癲癇藥品是很重要的。

#### 6. 其他討論要點

- (1) 委員會認為 LGS 是病人與其照顧者極難處理的不常見情況。
- (2) 委員會指出強直-失張性癲癇發作(drop attacks)應特別注意，因為會造成潛在的傷害。
- (3) 委員會指出 rufinamide 在結構上與其他現行抗癲癇藥品無關。

#### (二) PBAC (澳洲)

至 2016 年 8 月 5 日止，查無 rufinamide 治療 LGS 之醫療科技評估報告資料。

#### (三) NICE (英國)

至 2016 年 8 月 5 日止，查無 rufinamide 治療 LGS 之醫療科技評估報告資料。但 2012 年 NICE 提出癲癇之診斷與治療指引(Epilepsies: diagnosis and management)[4]，對於 LGS 之治療建議已於疾病概況中描述，此處不再贅述。

## (四) 其他實證資料

## 1. 其他醫療科技評估組織：SMC(蘇格蘭)[2]

## (1) 給付建議

SMC 於 2007 年 10 月之醫療科技評估報告不建議將 rufinamide 作為 4 歲以上(含 4 歲)患者 LGS 相關癲癇發作之輔助治療，原因為廠商並未提供充分的經濟評估分析[15]。經過再次送審，2008 年 10 月 SMC 接受有條件的給付 rufinamide 作為 4 歲及以上病人 LGS 相關癲癇發作的輔助治療。Rufinamide 輔助治療相較於安慰劑組，LGS 病人可顯著降低總癲癇與強直-失張性癲癇發作頻率，及顯著改善癲癇嚴重程度。Rufinamide 限制用於對於傳統抗癲癇藥品治療失敗或無法耐受的病人。

## (2) 藥品資訊

每日的劑量應分為 2 等分劑量，早晚服用。未使用 valproate 且 <30 kg 的兒童(≥4 歲)，起始劑量為每日 200mg，劑量依臨床反應與耐受性每 2 天增加 200mg/天，至每日最高劑量 1000mg。使用 valproate 且 <30 kg 的兒童(≥4 歲)，起始劑量每日 200mg，經過至少 2 天後依臨床反應與耐受性增加 200mg/天，至每日最高劑量 400mg。成人與 ≥30kg 的兒童(≥4 歲)起始劑量為每日 400mg，依臨床反應與耐受性每 2 天增加 400mg/天，依體重至每日最高劑量 1800~3200mg。此治療應由有癲癇治療經驗的兒童或神經專科醫師開始。

## (3) 臨床證據摘要

相對療效、相對安全性與臨床療效議題部分，2007 年與 2008 年之報告並無太大差異，皆以同一 RCT(study 022)作為依據，與 CADTH 相同，故以下僅將試驗設計與結果進行補充。

## C. 試驗設計

病人之納入條件為年齡 4 至 30 歲、在基礎期前 1 個月有 90 次或以上的癲癇發作次數、至少 18 公斤、並在前 6 個月的 EEG 顯示慢速棘慢波，癲癇發作必須包含非典型失神發作與強直-失張性發作。在 28 天的基礎期，評估病人的癲癇發作種類與頻率後，138 位病人被平均隨機分派至 rufinamide(n=74) 與安慰劑(n=64)，進入 12 週的雙盲期。

## D. 相對療效：雙盲期

共有 123 位病人完成雙盲期。Rufinamide 組相對於安慰劑組之療效已於 CADTH 部分敘述，此部分不再贅述。

## E. 長期療效：開放性(open-label)延展期

開放性延展期最長至 36 個月，評值 rufinamide 在 LGS 的長期治療，共 124 人進入延展期。延展期包含 14 天的雙盲轉換期(安慰劑組病人調整至 rufinamide 最大維持劑量：每日 45 mg/kg)以及開放期。Rufinamide 治療病人則維持相同劑量。於試驗完成後才定義的療效變項，包含每 28 天癲癇發作(總癲癇與強直-失張性癲癇)頻率相對於基礎期的百分比變化。組別分為 2 組：雙盲與開放期皆使用 rufinamide；以及雙盲期接受安慰劑並於開放期接受

rufinamide。

在結果部分，34%(42/124)病人完成試驗，67%病人接受 rufinamide  $\geq 1$  年，60%病人  $\geq 18$  個月，41%病人  $\geq 2$  年。於雙盲與開放期均接受 rufinamide 的病人持續在總癲癇與強直-失張性癲癇發作頻率及整體治療反應率有臨床上的改善。雙盲期接受安慰劑的病人則於開放期接受 rufinamide 治療的第 1 個月顯示出立即的改善，並於隨後幾個月在總癲癇與強直-失張性癲癇發作頻率達到與原來使用 rufinamide 的病人相似(comparable)的降低情形。整體而言，每 28 日總癲癇發作頻率的中位數百分比變化自基礎期至 12、24 及 36 個月，分別為 55%、69%及 79%，每 28 日強直-失張性癲癇發作頻率的中位數百分比變化自基礎期至相同時間點分別為 58%、75%及 76%。

#### F. 相對安全性

在樞紐試驗中(雙盲期)，rufinamide 之耐受性良好，最常見的不良事件為困倦(somnolence) (rufinamide：24%，安慰劑：13%)、嘔吐(22% vs. 6%)、發熱(pyrexia) (14% vs.17%)、食慾降低(10% vs.5%)及腹瀉(5% vs.11%)。認知/精神方面的不良事件在 rufinamide 組(18%)的比率低於安慰劑組(23%)，最常見的是 rufinamide 組的精神運動性過度活躍(psychomotor hyperactivity)(n=3)，以及安慰劑組的攻擊(aggression)、昏睡(lethargy)及失眠。Rufinamide 組有 6 個病人因不良事件退出試驗，主要是因嘔吐、困倦與皮疹。Rufinamide 組有 3 個病人(4.1%)共發生 5 個嚴重不良事件；安慰劑組則有 2 個病人共發生 2 件嚴重不良事件。另外，rufinamide 組有 3 個病人通報為癲癇重積狀態。此試驗期間中沒有病人死亡。

在延展期，91%的病人有通報至少一件不良事件，最常見的為嘔吐(31%)、發熱(26%)、上呼吸道感染(22%)及困倦(21%)。共有 82 個病人退出試驗，其中 51 人因療效不佳以及 12 人因不良事件退出，並有一位病人因為體重減輕而停止使用 rufinamide

#### (4) 臨床療效議題

A. 沒有相關文獻進行 rufinamide 與 topiramate 或 lamotrigine 之直接比較。在樞紐試驗中，valproate、lamotrigine 及 topiramate 是最常見的併用抗癲癇藥品，53%病人使用 2 種抗癲癇藥品，36%病人使用 3 種抗癲癇藥品。

B. Rufinamide 濃度可能被其他抗癲癇藥品所影響，並可能需要在其他抗癲癇藥品外加、移除或調整劑量時進行劑量調整。Rufinamide 有快速的劑量調整時程，劑量可每 2 天進行調整，但其他核准用於輔助治療 LGS 的藥品需每 1 至 2 週調整劑量。

C. 歐洲公共評估報告(EPAR)指出於 rufinamide 長期治療下的抗痙攣作用(anticonvulsant)是否產生耐受性並無法確定。

D. EPAR 指出在安全性議題仍有需要注意的。申請廠商送的 risk management plan 已被人體用藥委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)接受，此計畫提出對於安全性問題的進一步調查，包含特別監測癲癇重

積狀態、過敏(hypersensitivity)、食慾降低與體重減輕。SPC (The summary of product characteristics) 警告所有產生皮疹(rash)的病人必須密切監測，因為與 rufinamide 治療相關的嚴重抗癲癇過敏症候群曾經發生。同樣如果病人與基礎期相比，產生新的癲癇型態及/或發生癲癇重積狀態頻率增加，效益與風險比(benefit risk ratio) 需要被重新評估。

(5) 建議參考品

A. 藥品：topiramate 及 lamotrigine

B. 生酮飲食、胼胝體切開術及迷走神經刺激術。

2. 其他醫療科技評估組織：AWMSG(威爾斯)[7]

由於 AWMSG 以同一 RCT(Study 022)作為臨床證據依據，其療效、安全性與相關議題已於 CADTH 及 SMC 說明故不再贅述，僅將未提之事項摘要如下：

(1) 建議指引

AWMSG 於 2008 年 10 月之醫療科技評估報告建議將 rufinamide 作為其他輔助治療不理想或耐受性不佳時，用於 4 歲以上(含 4 歲) LGS 患者之輔助治療。

(2) 藥品資訊

應每日早晚口服 2 次等劑量的 rufinamide，最好與食物一起服用，若病人在吞嚥上有困難，此口服錠劑可壓碎使用[16]。

背景

LGS 會造成病人、照顧者與家庭很大的負擔。死亡率為 3%(平均追蹤 8.5 年)至 7%(平均追蹤 9.7 年)，死亡原因常與癲癇發作時(尤其為 drop attacks)發生意外有關。

LGS 病人很少能由單一抗癲癇藥品控制，sodium valporate 通常為第一線藥品，lamotrigine、topiramate 與 benzodiazepine 作為輔助治療，但 benzodiazepine 曾有惡化 LGS 的報告。此外，即使藥品一開始有效，可能也無法長期維持。廠商建議 rufinamide 的初次治療可用於對目前使用之第二線藥品無法有效控制發作的病人，尤其是 lamotrigine，其為更具成本效益的治療。

Rufinamide 並未達到 AWMSG 的極端孤兒藥(ultra-orphan drug)的標準。

(3) 執行摘要

在臨床療效部分，審閱了廠商送審之 RCT(study 022)，rufinamide 大部分的不良事件為神經(頭痛、困倦、暈眩及疲倦)及胃腸(嘔吐及噁心)方面疾病。目前並沒有 rufinamide 於其核准適應症病人族群中與其他治療的直接比較數據，亦無病人是否對 rufinamide 產生耐受性的證據，以上兩項為做決策時的限制。

(4) 臨床證據

療效臨床證據已於 CADTH、SMC 部分說明，此部分僅將試驗中的注意要點進行摘要：第一、歐洲公共評估報告(EPAR)強調試驗有進行控制的階段最長不超過 3 個月，以及 CHMP 認為試驗中的延展期並未回答在長期治療下，

rufinamide 的抗癲癇作用是否會產生耐受性；第二、試驗中大部分的病人族群介於 4 至 18 歲，約 1/3 的病人之年齡為 17 歲以上；第三、延展期的試驗計畫書並未定義任何療效變項，是在試驗結束後才進行定義。

### (5) 臨床療效議題

參考品為 lamotrigine(Lamictal®)及 topiramate(Topamax®)，但並無 rufinamide 與這些抗癲癇藥品的直接比較。廠商表示依 Study 022 中 rufinamide 與安慰劑相比所降低的癲癇發作頻率程度，與 lamotrigine 及 topiramate(安慰劑為對照組)之試驗相比，指出 rufinamide 的臨床助益與這些藥品是相近(comparable)的。

## 3. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

Population	Lennox-Gastaut syndrome
Intervention	rufinamide
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1) randomized controlled trial (2) review

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 8 月 5 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

#### A. Pubmed 搜尋結果

依上述搜尋策略，得臨床試驗、系統性文獻回顧或統合分析類文獻 91 篇。經過標題與摘要閱讀後，共獲得 7 篇文獻，臨床試驗 4 篇，系統性文獻回顧或統合分析類 3 篇。

4 篇臨床試驗文獻中共有 2 個 RCT，其中一個 RCT(Study 022)及其延展期已於 CADTH、SMC 及 AWMSG 療效評估章節提及，不再贅述；另外 1 個 RCT 是於 2014 年發表，於日本進行，共 2 篇文獻，1 篇為樞紐試驗，1 篇為長期的延伸性試驗，其摘要如下：

#### ● 樞紐試驗<sup>a</sup>

此為隨機分派、雙盲，以安慰劑為對照組的臨床試驗。研究設計與 Study 022 相似：基礎期(4 週)、劑量調整期(2 週)、劑量維持期(10 週)，並進行追蹤訪視或進

<sup>a</sup> Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy research* 2014; 108(9): 1627-1636.

入開放性延展期。病人(4~30歲)至少使用1~3種抗癲癇藥品被納入試驗。基礎期後病人被隨機分派至 rufinamide 組或安慰劑組，主要療效指標為每28天的強直-失張性癲癇發作頻率百分比變化。

納入59位病人，29位病人分至 rufinamide 組，30位病人分至安慰劑組。與安慰劑組相比，rufinamide 組癲癇發作頻率顯著降低：rufinamide 組與安慰劑組之癲癇發作頻率的中位數百分比變化在強直-失張性型態分別為-24.2%及-3.3% (p=0.003)，總癲癇發作頻率分別為-32.9%及-3.1% (p<0.001)。常見與治療相關的不良事件在 rufinamide 組為食慾降低(17.2%)、困倦(17.2%)及嘔吐(13.8%)。短暫的發作加劇在59位病人中有13位發生，與 rufinamide 可能有因果關係的僅有一位。所有的不良事件在嚴重程度上為輕度至中度。試驗顯示 rufinamide 作為 LGS 輔助治療，具有良好的風險效益數據。

#### ● 延伸性試驗<sup>b</sup>

延續前 RCT 進行開放性延伸試驗，評估日本 LGS 病人接受 rufinamide 輔助治療的長期安全性與癲癇發作結果。共54位病人進入延展期，癲癇發作頻率在延展期開始後的第52週進行評估，共41位病人完成。54位病人接受 rufinamide 期間的中位數為818天，其中38人接受2年以上的 rufinamide。強直-失張性癲癇發作頻率的中位數百分比變化相對於雙盲期開始的頻率分別為-39.3% (12週)、-40.6% (24週)、-46.8% (32週)、-47.6% (40週)及-36.1% (52週)。總癲癇發作頻率的下降也維持至52週。常見與治療相關的不良事件為困倦(20.4%)、食慾降低(16.7%)、短暫的發作加劇(13.0%，包含癲癇重積狀態)、嘔吐(11.1%)及便秘(11.1%)。除了短暫的癲癇發作加劇，不良事件為輕度至中度。不良事件導致 rufinamide 使用中斷為食慾降低、藥疹(drug eruption)及潛在的自閉症惡化。臨床上顯著的體重減輕定義為與基礎期相比，體重減輕 $\geq 7\%$ 。22位(40.7%)病人在長期觀察中至少經歷一次體重減輕，即使只有3位病人的體重減輕有被通報為不良事件。此研究結果顯示 rufinamide 作為日本 LGS 病人輔助治療的助益，但癲癇發作的惡化與食慾降低/體重減輕需要謹慎監測。

3篇系統性文獻回顧或統合分析類部分，rufinamide 與安慰劑之比較文獻，2篇分別為中樞神經系統不良事件(5 RCTs)[8]與療效(4 RCTs)[17]的統合分析文獻，由於其中皆僅有1個 RCT 之研究對象為 LGS 病人，故不納入參考；另外1篇為 rufinamide 的安全性及耐受性整合分析，其對象亦包含 LGS 外的癲癇病人[18]，故亦不納入參考。

#### B. Embase 搜尋結果

共得文獻200篇，經過標題閱讀與摘要後，去除重複之文獻，得統合分析類文獻1篇，其對象包含 LGS 外的癲癇病人，對照組為安慰劑，故不納入參考。

#### C. Cochrane 搜尋結果

共得文獻1篇，為 Cochrane 2013年發表 LGS 治療的系統性文獻回顧[1]，其目

<sup>b</sup> Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: An open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy research* 2016; 121: 1-7.

的為探討 LGS 的癲癇發作控制及不良事件的藥品治療比較，但僅考慮單一藥品的效果(通常為 add-on 治療)。共納入 9 篇 RCT，由於不同 RCT 之試驗族群、治療及指標結果不同，因此無法進行統合分析。其結論為 LGS 的理想治療仍不確定，且目前沒有研究顯示單一藥品具有高療效；rufinamide、lamotrigine、topiramate 及 felbamate 可能對 add-on 治療有所助益，clobazam 能對跌墜發作有幫助。在更多研究執行前，臨床醫師需要考量每個病人的情形，並考慮每一種治療於不良事件風險及潛在好處的比重。

文獻表示 LGS 並不罕見，經過廣泛的文獻回顧僅得到 9 個藥品治療 RCT，對於如此的資訊缺乏有幾個可能原因：第一、由於困難與昂貴，傳統上較不願意在兒童族群進行臨床試驗；第二、即使 LGS 不罕見，其盛行率仍需要多中心的合作以納入足夠的受試者，這必須取得受試者篩選、藥品治療及結果測量的共識；第三、LGS 通常過一段時間後才被診斷，且病人需要有一些不同的癲癇發作型態以及特定的 EEG 變化，因此在確診前很多病人已經接受多種抗癲癇藥品，因此要評估單一或 add-on 治療是不容易的；第四、LGS 的自然病程顯示發作頻率及型態通常會依時間有所變動，因此症狀的改善或惡化可能不一定是因治療所導致。

另外，即使家屬提出 LGS 最困難接受與處理的症狀是在行為或認知部分，但目前並沒有臨床試驗在進行這方面的治療效果研究。

#### (五) 建議者提供之資料

##### 1. 參考文獻

本案廠商檢送 9 篇參考文獻，其中 2 篇臨床試驗文獻已於上述報告中描述，4 篇為文獻回顧描述性文章、開放性研究或觀察性研究；另有 3 篇為藥事經濟方面的文獻。

##### 2. 參考品比較

廠商選取 Topamax®及 Lamictal®作為本案參考品，是因近年來最多病人使用或使用量最多的藥品，以及目前臨床治療指引建議的首選。廠商提出 rufinamide(可於 1 週內調整至完整治療劑量)相較於 lamotrigine 及 topiramate(需 2 個月)，可快速提高劑量達到臨床反應。廠商表示雖沒有直接比較研究，但在一篇藥物經濟學相關文獻<sup>c</sup>中對 rufinamide、topiramate 及 lamotrigine 進行間接療效分析，結果顯示 rufinamide 治療的病人有較好的治療效果：以三年計算，rufinamide、topiramate 及 lamotrigine 分別減少跌墜發作頻率為 11.3%、7.2%及 5.2%，減少總發作頻率分別為 7.7%、5.6%及 6.9%[6]。但其劑量調整時程、主要療效指標等研究設計的不同，在進行解釋時需謹慎。

耐受及安全性部分，廠商表示 rufinamide 耐受性良好，不常發生皮疹或認知

<sup>c</sup>Agnes Benedict (第一作者) is an employee of UBC. UBC received payment for this and other consultancy work from Eisai Ltd. UBC Health Care Analytics is an independent health outcomes consultancy that performs consultancy work for a number of pharmaceutical companies. Grant Maclaine and Lara Verdian (共同作者) are employees of Eisai Europe Limited [6].

與精神相關不良反應。Lamotrigine 可能造成嚴重皮疹並導致肌陣攣發作惡化，topiramate 在認知功能方面也值得關注。

#### 四、療效評估結論

澳洲 PBAC 與英國 NICE 至 2016 年 8 月 5 日止，查無與 rufinamide 口服錠劑申請給付相同適應症資料，故結論摘要來自於加拿大 CADTH、蘇格蘭 SMC 及威爾斯 AWMSG 之醫療科技評估報告，以及其他相關實證資料。

##### (一) 臨床治療地位與療效參考品

##### 1. 臨床治療地位：指引建議

##### (1) CADTH (加拿大)

CDEC 建議將 rufinamide 作為 LGS 相關癲癇發作的輔助治療，用於符合以下所有條件的病人：

- 由曾有治療 LGS 相關癲癇發作經驗之醫師所照護，以及
- 目前接受 2 種或以上的抗癲癇藥品，以及
- 對於較便宜的抗癲癇藥品無效或是不適合。

##### (2) SMC (蘇格蘭)

報告建議將 rufinamide 作為 4 歲及以上病人 LGS 相關癲癇發作的輔助治療，限制用於對於傳統抗癲癇藥品治療失敗或無法耐受的病人。

##### (3) AWMSG (威爾斯)

報告建議將 rufinamide 作為其他輔助治療不理想或耐受性不佳時，用於 4 歲以上(含 4 歲) LGS 患者之輔助治療。

##### (4) NICE (英國)

2012 年提出之癲癇診斷與治療指引建議當 LGS 兒童、年輕人與成年人對第一線用藥 sodium valproate 療效或耐受性不佳時，提供 lamotrigine 作為輔助治療。若輔助治療之療效或耐受性不佳時，與癲癇治療專家討論，其他的抗癲癇藥品，如 rufinamide 及 topiramate 可能被考慮使用。

##### 2. 療效參考品

本品申請適應症為「4 歲以上(含 4 歲)患者 Lennox-Gastaut 症候群相關癲癇發作之輔助治療」，綜合主要國外醫療科技評估報告、相關實證資料，以及我國上市與收載情形，本報告認為 topiramate 與 lamotrigine 為合適之療效參考品，其摘要如下：

##### (1) 同屬 ATC code: N03AF

在同屬 ATC code 之成分有 carbamazepine、oxcarbazepine 及 eslicarbazepine，並無合適的成分可使用在本案討論之適應症範圍內，且 NICE 指出不要提供 carbamazepine 與 oxcarbazepine

作為 LGS 治療。

## (2) Topiramate 與 lamotrigine

廠商送審資料、SMC 與 AWMSG 醫療科技評估報告皆提出 topiramate 與 lamotrigine 為合適參考品，在我國核可適應症之一分別為「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」及「LENNOX-GASTAUT SYNDROME 徵候群之治療」，已納入健保給付，現行給付條件為「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」。

## (3) Felbamate

於 Cochrance 2013 年之文獻回顧文獻有提出 felbamate 可能對 LGS 之輔助治療有所助益，但 NICE 指引建議當 rufinamide、topiramate 與 lamotrigine 作為輔助治療皆療效不佳時再使用，且於我國未上市。

## (4) Clobazam

有文獻提及 clobazam，但於我國之適應症為焦慮狀態、癲癇症之輔助治療。

## (二) 臨床相對療效實證與安全性

### 1. 臨床療效

#### (1) 直接比較

CADTH、SMC 與 AWMSG 皆引用同一 RCT(Study 022)作為評估依據，其結果為 rufinamide 組於癲癇發作頻率與嚴重程度，比起安慰劑組有統計上的顯著下降：接受 rufinamide 治療的病人，28 天總癲癇發作頻率自基礎期之中位數改變量統計上顯著大於安慰劑組，分別為-32.7%及-11.7%；28 天的強直-失張性癲癇發作頻率之結果亦同，分別為-42.5%及+1.4%。而在癲癇發作嚴重程度評量部分，接受 rufinamide 治療病人改善的比率在統計上顯著高於安慰劑組，分別為 53.4%及 30.6%。

目前並沒有 rufinamide 於其核准適應症病人族群中與其他治療的直接比較數據，亦無病人是否對 rufinamide 產生耐受性的證據，以上兩項為做決策時的限制。

#### (2) 間接比較

查無 rufinamide 與 topiramate 或 lamotrigine 用於 LGS 輔助治療之療效間接比較研究，而在英國有 2 篇的藥事經濟文獻執行 rufinamide 與 topiramate 及 lamotrigine 之間接比較，並於其中 1 篇指出 rufinamide 治療的病人有較好的治療效果，但其劑量調整時程、主要療效指標等研究設計的不同，在進行結果解

讀時需謹慎。

## 2. 安全性

在直接比較部分，以 study 022 作為評估依據，rufinamide 大部分的不良事件為神經(頭痛、困倦、頭暈及疲倦)及胃腸(嘔吐及噁心)方面疾病，rufinamide 組有 3 個病人通報為癲癇重積狀態。

EPAR 指出在安全性議題上仍需注意。申請廠商陳送 risk management plan，已被 CHMP 接受，計畫提出對於安全性問題的進一步調查，包含特別監測癲癇重積狀態、過敏(hypersensitivity)、食慾降低與體重減輕。SPC 中警告所有產生皮疹的病人須密切監測。

### (三) 醫療倫理

本案無特殊之醫療倫理考量。

## 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/Cochrane /PubMed 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 2012 年 3 月 5 日公告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 8 月 5 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 8 月 5 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 2007 年 10 月 5 日、 2008 年 10 月 10 日、及 2012 年 6 月 8 日公告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大) [14]

加拿大 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 於 2012 年 3 月 5 日公佈對 rufinamide 的最終建議報告，除了療效方面的考量外，由於 rufinamide 的每日藥費(200 mg-3,200 mg 為 1.58-25.04 加幣)顯著高於其他用於此適應症的抗癲癇藥物，如 topiramate (25 mg-400 mg 為 0.33-1.77 加幣)及 lamotrigine (40 mg-500 mg 為 0.15-1.87 加幣)，加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)建議將 rufinamide 作為與雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 相關的癲癇發作之輔助治療，但病人需同時符合以下所有條件：

- (1) 由曾有治療雷葛氏症候群相關癲癇發作經驗之醫師所照護；
- (2) 目前接受 2 種或以上的抗癲癇藥品；

(3) 對於費用較低的抗癲癇藥品無效或是不適合。

在經濟評估方面，廠商向 CADTH 遞交一份成本效用分析，對 rufinamide 與 lamotrigine 或 topiramate 併用其他藥品(如 valproate、clonazepam、carbamazepine 等)用於治療雷葛氏症候群病人。該分析的追蹤期間為三年，以發作次數至少 50% 及至少 75% 的減少作為療效指標，第三個月時各治療的療效參數來自一交錯療效比較(Mixed treatment comparison)統合分析，第三個月之後的長期療效則依據一 rufinamide 的開放標籤延伸試驗 022 假設各種不同的治療具有相當的療效。各健康狀態的效用參數來自另一個雷葛氏症候群的研究，該研究以時間交換法(time-trade-off, TTO)及 EQ-5D 生活品質量表來測量效用。廠商的分析結果顯示 rufinamide 相較於 topiramate 的遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)約在每生活品質校正生命年(quality-adjusted life years, QALY)55,715 加幣(以 EQ-5D 取得之效用計算)及 111,991 加幣(以時間交換法取得之效用計算)之間，而 rufinamide 相較於 lamotrigine 的 ICER 值約為 127,084 加幣/QALY(以 EQ-5D 取得之效用計算)及 362,127 加幣/QALY(以時間交換法取得之效用計算)之間。

對於廠商提出的成本效用分析，加拿大共同藥物審查(Common Drug Review, CDR)指出數個議題，包括其結果對效用權重的取得方式非常敏感，且分析並未再針對次族群，如分為 4 歲以上的兒童及成人二類，因此無法再深入探討 rufinamide 在何種次族群可能有較低的 ICER 值。

## 2. PBAC (澳洲)

至 2016 年 8 月 5 日止，未尋獲澳洲 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)針對 rufinamide 進行之醫療科技評估報告。

## 3. NICE (英國)

至 2016 年 8 月 5 日止，未尋獲英國 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 針對 rufinamide 進行之醫療科技評估報告，僅尋獲一份 NICE 於 2012 年公布之癲癇診斷與治療指引(Epilepsies: diagnosis and management)[4]，但該指引中並無 rufinamide 的相關經濟評估內容，故不在此進行摘錄說明。

## 4. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭) [3]

英國蘇格蘭 SMC 分別於 2007 年 10 月、2008 年 10 月、及 2012 年 6 月公布多份針對 rufinamide 的醫療科技評估報告，2007 年 10 月時因 SMC 認為廠商提

供的經濟評估分析尚不夠充份，因此並不建議將其收載作為 4 歲以上雷葛氏症候群相關癲癇發作之輔助治療[15]。在廠商隨後提供較完整的經濟評估分析報告，顯示在其他傳統抗癲癇藥品無效或無法耐受的雷葛氏症病人中，rufinamide 是具成本效益的治療選擇，因此 SMC 於 2008 年 10 月公告建議將 rufinamide 收載作為 4 歲以上雷葛氏症候群相關癲癇發作的輔助治療，且限用於其他傳統抗癲癇藥品無效或無法耐受的雷葛氏症病人。2012 年 6 月 SMC 再將 rufinamide 的 40 mg/mL 口服懸液劑納入給付建議，過去 2007 年及 2008 年評估的則為 rufinamide 100 mg、200 mg、及 400 mg 的錠劑劑型。

以下針對 2008 年 10 月 SMC 公告的 rufinamide 醫療科技評估報告中有關經濟評估的內容進行摘錄說明。

在經濟評估方面，廠商向 SMC 遞交一份以 3 個月為周期、追蹤期間為三年的馬可夫決策模型成本效用分析，病人的輔助治療選擇有 3 種包括 rufinamide、lamitrogine 或 topiramate，健康狀態主要依療效反應，即依強直-失張性癲癇發作頻率降低程度分為控制不佳(頻率降低<50%)、中等療效反應(頻率降低 50%-75%)、良好療效反應(頻率降低>75%)，另外亦納入死亡。第三個月時各治療的療效參數來自一交錯療效比較(Mixed treatment comparison)統合分析，之後的長期療效則依據一 rufinamide 的延伸試驗，並假設各種不同的治療具有相當的療效。資源耗用納入藥物直接成本、其他 NHS 耗用的成本、個人社會服務成本等，參數來源則包括專家意見或其他標準來源。各健康狀態的效用參數來自另一個雷葛氏症候群的研究，該研究以時間交換法(time-trade-off, TTO)及 EQ-5D 生活品質量表來測量效用，受訪對象同時包含病人照顧者及一般社會大眾。

分析結果顯示 rufinamide、topiramate 及 lamitrogine 的三年平均藥費成本分別為 6,430 英鎊、3,991 英鎊、及 2,722 英鎊，總成本則分別為 24,992 英鎊、23,360 英鎊、及 21,783 英鎊，rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 的遞增成本分別為 1,632 英鎊及 3,209 英鎊。若採用 EQ-5D 之效用值，rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 的遞增 QALY 分別為 0.109 及 0.031，對應的 ICER 值分別為 16,023 英鎊/QALY 及 105,531 英鎊/QALY。若採用時間交換法之效用值，rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 的遞增 QALY 分別為 0.067 及 0.009，對應的 ICER 值分別為 25,965 英鎊/QALY 及 365,824 英鎊/QALY。

雖然 rufinamide 相較於 lamitrogine 的 ICER 值相當高，但 rufinamide 可能可以為某些雷葛氏症候群病人帶來極大的好處，且對於對其他傳統抗癲癇藥品無效或無法耐受的雷葛氏症病人而言，rufinamide 可視為符合成本效益的輔助治療選擇。

另外廠商推估在蘇格蘭約有 258 名雷葛氏症候群的病人，並假設第一年至第

五年之市佔率分別為 5% 和 21%，預估有 12 至 49 名病人會使用 rufinamide，在考慮藥費及其他非藥費部份的成本節省，包括 NHS 耗用的成本、個人社會服務成本等，預估 rufinamide 第一年至第五年會帶來約 10,000 至 40,000 英鎊的財務影響。

## (2) AWMSG(英國威爾斯) [7, 19]

英國威爾斯 All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 曾於 2008 年公告對 rufinamide (錠劑劑型) 的評估報告[7]，建議將 rufinamide 作為在 NHS 威爾斯地區對其他輔助治療不理想或耐受性不佳的 4 歲以上雷葛氏症候群患者之輔助治療。隨後 AWMSG 於 2012 年 4 月公告對 rufinamide 40 mg/mL 口服懸液劑納入給付建議[19]。

以下摘要說明 AWMSG 於 2008 年公告之評估報告中有關經濟評估的內容 [7]。

在經濟評估方面，廠商針對已接受最多三種抗癲癇藥物而仍未能獲得有效控制的雷葛氏症候群病人進行成本效用分析，分析 rufinamide 相較於 lamitrogine 或 topiramate 的成本效用。該模型大致與廠商送交給 SMC 的成本效用分析相同，但由於遞交資料中並未清楚說明療效參數所依據的交錯療效比較 (Mixed treatment comparison) 統合分析收納研究的方法，致使 AWMSG 無法了解該分析是否以系統性文獻回顧方式進行，因此可能導致分析結果的偏差。各健康狀態的效用參數分別以視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS)、時間交換法 (time-trade-off, TTO) 及 EQ-5D 生活品質量表來測量，而結果顯示不同方法測量之結果有顯著的差異，廠商選擇以 EQ-5D 的結果來作為基礎情境，但 AWMSG 發現 TTO 及 VAS 二者的結果較為一致，且較 EQ-5D 之結果保守許多，以發作頻率降低 50% 及 49.9% 的二位病人為例，若採用 EQ-5D 效用，二者效用平均差異達 0.40，但若採用 TTO 及 VAS 的效用，效用平均差異則分別僅有 0.144 及 0.142。此外，該模式以癲癇發作頻率降低 50%、75% 作為療效反應閾值來定義不同的馬可夫健康狀態，但該閾值的選擇屬研究者自行隨意選定，可能因此使得結果偏向 rufinamide。

廠商的基礎情境分析 (採用 EQ-5D 之效用) 結果顯示 rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 的 ICER 值分別為 14,716 英鎊/QALY 及 57,696 英鎊/QALY；然而，若改採較合理的 TTO 效用值，則 rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 的 ICER 值分別增加至 29,572 英鎊/QALY 及 164,554 英鎊/QALY。敏感度分析及情境分析則顯示該模型對轉移機率、較長的追蹤期間皆相當敏感。

## 5. 電子資料庫相關文獻

## (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：雷葛氏症候群病人
<b>Intervention</b>	Rufinamide
<b>Comparator</b>	--
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2016 年 9 月 5 日，以 rufinamide 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD、Cochrane、及 PubMed 等資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，尋獲 4 篇 rufinamide 的成本效益研究[6, 20-22]及 2 篇 AWMSG 所進行的評估報告[7, 19]，後者已於前文其他醫療科技評估組織評估報告處予以說明，此處不再贅述。4 篇 rufinamide 的成本效益研究中，1 篇是以文獻回顧方式[21]針對另外 2 篇英國情境的 rufinamide 成本效用[20]及成本效果分析[6]研究進行介紹，另 1 篇美國情境的研究[22]則是探討另一個在 rufinamide 之後在美國 FDA 取得雷葛氏症候群適應症的藥品 clobazam 相較於 rufinamide、topiramate 及 lamitrogine 的成本效益，與本評估問題較不相符。以下針對文獻回顧以外的 3 篇 rufinamide 相關成本效益研究[6, 20, 22]進行摘要說明。

2 篇英國情境研究皆由廠商贊助，模型架構及參數假設大致與廠商送交其他醫療科技評估組織的成本效益研究相近，成本效用分析[20]結果顯示 rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 的 ICER 值分別為 20,538 英鎊/QALY 及 154,831 英鎊/QALY，其中效用值採用 TTO 效用。成本效果分析共納入了二種效果指標，包括所有癲癇發作及失張性癲癇發作的下降，並定義發作頻率下降達 50% 以下視

為成功治療。成本效果分析結果顯示，rufinamide、topiramate 及 lamitrogine 三組病人達到成功治療失張性癲癇的比例分別為 11.3%、7.2%及 5.2%；rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 而言，每增加 1%的病人達到成功治療失張性癲癇需分別增加 62 英鎊及 2 英鎊的支出。以所有癲癇發作為效果指標，則 rufinamide、topiramate 及 lamitrogine 三組病人達到成功治療所有癲癇發作的比例分別為 7.7%、5.6%及 6.9%；rufinamide 相較於 topiramate 及 lamitrogine 而言，每增加 1%的病人達到成功治療所有癲癇發作需分別增加 128 英鎊及 2,151 英鎊的支出。若英國社會對於每增加 1%的病人達到成功治療失張性癲癇願意多支出 250 英鎊，則 rufinamide 符合成本效益的機會將大於 80%。

Clements 等人所進行的美國情境研究[22]，亦是由廠商贊助進行的研究，該研究探討 clobazam 相較於 rufinamide、topiramate 及 lamitrogine 的成本效益，各藥品間的相對療效參數依據間接比較分析結果，各藥品間並無直接比較之臨床試驗證據。依據間接比較分析結果，clobazam 與 rufinamide 在降低癲癇發作頻率達 50%的比例相近，分別為 48%及 45%，而 topiramate 及 lamitrogine 則略低皆為 37%，而 clobazam 在減少癲癇跌倒(drop-seizure)方面有較佳的療效表現，有 21%的病人未再發生癲癇跌倒事件，rufinamide、topiramate 及 lamitrogine 組病人未再發生癲癇跌倒事件的比例分別為 4%、3%、及 0%。該篇研究結果顯示，clobazam 藥費較 rufinamide 略低，且可節省較多的癲癇跌倒及其衍生成本，有較高之 QALYs (0.129 vs. 0.122)，因此 clobazam 相較於 rufinamide 具有對成本效益的絕對優勢。不過由於該篇研究未提供相對療效參數間接比較分析的詳細方法與結果，對其估計值之信效度無法深入了解。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供三篇 rufinamide 之成本效益研究資料，已包含在查驗中心搜尋到的研究中，故不在此重複說明[6, 20, 21]。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一)疾病負擔

依據台灣數篇探討癲癇流行病學的研究，依健保資料庫分析所得之成人癲癇盛行率約為千分之 4.2-5.85[23, 24]，發生率為每十萬人 97 人[23]，針對 20 歲以下兒童所作的分析顯示盛行率約為千分之 3.3[25]，而另外二個在宜蘭及基隆所進行的以族群為基礎的社區調查研究所得到的癲癇盛行率則為千分之 2.63 至 2.77[26, 27]，但前述研究皆未針對雷葛氏症候群進行探討。

查驗中心搜尋到一篇在台北榮總所進行的雷葛氏症候群研究[28]，共收納 27 名年齡介於 2 歲至 21 歲的難治型癲癇病人，其中有 8 名被診斷為雷葛氏症候群。在這 8 名雷葛氏症候群病人中，有 6 位已接受過胼胝體切開術(anterior callosotomy)，這 8 名病人接受 lamotrigine 治療後，有 2 名因不良事件而終止治療，在繼續接受 lamotrigine 治療的 6 名病人中，癲癇發作頻率下降 50% 以上的比例達 41.7%，且繼續接受 lamotrigine 治療的病人中有 5 名先前已接受過胼胝體切開術，在這 5 名病人中接受 lamotrigine 治療後癲癇發作頻率下降 50% 以上的比例達 50%。

此外，根據全民健康保險醫療統計年報[29]，因缺少針對雷葛氏症候群之資料，僅就年報中所有因癲癇就診之數據作摘錄。2014 年有 11 萬 6 千人因癲癇門診或住院，癲癇就診率逐年升高自 1999 年的每十萬人 403 人逐年增加至 2014 年時的每十萬人 496 人，而男性就診率高於女性。在所衍生的醫療費用，則自 2005 年的 12 億點上升至 2014 年時的則上升至 15 億點，以 2014 年而言，每名癲癇病人衍生的醫療費用平均為 12,915 點。

## (二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 N03AF03[9]，屬抗癲癇藥品類 (N03A, antiepileptics)的氮甲醯胺衍生物類「N03AF, carboxamide derivatives」類，ATC 前五碼相同的藥品共有 4 個成分，除本案申請藥物外，尚有 carbamazepine、oxcarbazepine、及 eslicarbazepine，但除本品外均無治療雷葛氏症候群之適應症。另外於食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」，具有治療雷葛氏症候群適應症的藥品除本品外，尚有 lamotrigine (N03AX09)及 topiramate (N03AX11)二種成份藥品[10]，此二種藥品亦獲健保收載，有關癲癇治療的給付規定為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。此外，另一項藥品 clobazam (N05BA09)雖已獲美國 FDA 核准可用於治療雷葛氏症候群，但 clobazam 在我國僅有治療焦慮狀態和癲癇症之輔助治療之適應症，而未取得雷葛氏症候群之適應症。目前本品在治療雷葛氏症候群上，仍未有其他具直接比較臨床試驗的藥品。綜合上述，基於適應症及給付規定相仿，查驗中心建議可以 lamotrigine 及 topiramate 作為本品之核價參考品選擇，且二者無優先順序之別。

## (三)財務影響

依據廠商執行的財務影響分析，本品未來若納入健保後將取代 topiramate 及 lamotrigine 的部份市場，預估本品納入健保後的第一年至第五年，約有 40 人至

400 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為 300 萬元至 3,400 萬元，考慮取代 topiramate 及 lamotrigine 之藥費後，預估本品每年將增加約 200 萬元至 2,100 萬元之健保藥費支出，若進一步考量因癲癇頻率減少而帶來其他醫療資源耗用的節省，本品每年將增加約 200 萬元至 2,000 萬元的健保整體財務支出。

廠商所使用的主要假設如下：

1. 臨床使用地位：廠商認為本品若納入健保給付後，將取代 topiramate 及 lamotrigine 的部份市場。
2. 可能病人數：廠商採用過去一篇以健保資料庫分析台灣癲癇盛行率的研究數據千分之 5.85，來推估 2017 年至 2021 年的癲癇人數約為 14 萬人，並扣除未滿 4 歲之病人數，再納入每年新發的癲癇可能病人數。廠商另外進行了癲癇臨床專家的意見調查，依據 8 位臨床專家的意見，在所有癲癇病人中，全身性癲癇病人的比例約為 20.7%，其中約 7.7% 為雷葛氏症候群，而其中約達 88% 的雷葛氏症候群病人在接受一種或多種治療(含 topiramate 或 lamotrigine 治療)仍無法良好控制癲癇發件。廠商依此比例推估 2017 年至 2021 年每年約有 2,000 名無法良好控制的雷葛氏症候群病人，為本品的可能病人群。
3. 市佔率：廠商預估本品未來約將取代前述病人群接受 topiramate 及 lamotrigine 治療的 2% 至 20% 之市場，但廠商未說明其依據。
4. 現有藥品藥費：廠商依據 IMS 提供之 Topamax® 及 Lamictal® 的市佔率進行 topiramate 或 lamotrigine 加權平均藥費之計算，並分別以 Topamax® 及 Lamictal® 的健保給付單價(每日)110.1 元及 69.3 元，每人每年服用天數則以 12 個月每月 28 天，共 336 天為計算基礎，計算每人每年使用 topiramate 或 lamotrigine 的平均藥費為 31,304 元。本品藥品費用計算部份，廠商參考 WHO ATC/DDD Index 2016 之 DDD (Defined Daily Dose) 為 1,400 mg，以 3.5 顆 400 mg 的費用計算每日藥費，並同樣以 336 天為年度藥費推算基礎。
5. 其他醫療費用改變：廠商另外納入因癲癇發作頻率減少而節省的醫療費用，成本參數來源係依據 9 位癲癇臨床專家意見，分別取得門診、急診及住院的每次平均單位成本及不同發作頻率下的門診、急診及住院使用次數，而癲癇發作頻率分布參數則來自 rufinamide 與安慰劑的隨機臨床試驗[1]。依據廠商提供的分析結果，接受 rufinamide 治療的病人其他醫療費用平均約為每人每年 55,460 點，接受維持治療的病人則約為 59,700 點，累計第一年至第五年分別可帶來近 20 萬點至近 200 萬點的健保其他醫療資源耗用的節省。

查驗中心對於廠商所進行之分析評論如下：

1. 臨床使用地位：查驗中心經諮詢臨床專家後認為，rufinamide 的使用不一定會取代現有治療，極有可能會以合併治療方式而帶來額外的財務影響。臨床專家表示，由於這群雷葛氏症候群病人的癲癇發作相當難以控制，即使在控

制不甚理想的狀況下，若有新的治療選擇醫師可能會考慮在現有治療組合下再新增 rufinamide 治療，較不會直接取代原有的 topiramate 或 lamotrigine。若真要進行取代換藥，也會是一個緩慢的過程，且需事先與病人家屬溝通。另外查驗中心參考 rufinamide 與安慰劑的隨機臨床試驗[1]，該試驗亦是在現有藥物治療組合(包括 topiramate 或 lamotrigine)之下再增加 rufinamide，因此，查驗中心認為 rufinamide 未來納入健保給付，若無其他特殊限制，可能僅有部份會取代原有治療，其餘則以新增合併治療的方式使用。

2. 可能病人數：查驗中心認為廠商的預估應屬合理，惟推算難治型雷葛氏症候群病人數因缺少本土實證資料，而改以 8 位臨床專家意見，使病人數推估具較高的不確定性。
3. 市佔率：廠商未提供其市佔率假設的依據。查驗中心認為 rufinamide 的市佔率因缺少與現有治療直接比較的相對療效證據，臨床醫師的接受度有較高的不確定性，但若以將病人群限定在接受現有治療仍無法良好控制的病人中，則本品的市佔率可能會較廠商預估的 2% 至 20% 來得高。
4. 現有藥品藥費：查驗中心認為廠商以 Topamax®及 Lamictal®作為 topiramate 及 lamotrigine 平均藥費計算較不適當，應同時納入 topiramate 及 lamotrigine 的其他學名藥品，並依各品項的市佔率進行加權計算平均藥費。且廠商所採用之 Topamax®及 Lamictal®的健保給付單價(每日)110.1 元及 69.3 元，並未說明該數值的每日劑量與單位價格的計算基礎，且似與目前健保給付價格並不相同。而對 rufinamide 的計算是以 3.5 顆 400 mg 來計算每日 1,400 mg 的藥費，但查驗中心認為應以 3 顆 400 mg 及 1 顆 200 mg 的藥費合計來估算每日 1,400 mg 的藥費較為合理。此外，廠商計算年度藥費時均以 12 個月每月 28 天，共 336 天作為計算基礎，查驗中心認為應以全年度 365 天作為計算基礎較為合理。因此，查驗中心認為廠商在 topiramate、lamotrigine 及 rufinamide 的藥費推估有高低估的情形。
5. 其他醫療費用改變：廠商納入癲癇發作頻率減少而節省的醫療費用，但其中有關癲癇發作的醫療資源耗用參數包括門診、急診及住院等的單位成本及就診頻率，皆來自臨床專家意見，查驗中心認為此部份可能具有較高的不確定性。

綜合而言，查驗中心認為廠商所作的分析在臨床地位、市佔率、現有藥品藥費上存有疑義，因而使財務影響結果有高低估的可能，此外在病人數推估及其他醫療費用改變因主要仰賴臨床專家意見，具有較高不確定性。查驗中心嘗試對前述分析進行修訂，若假設未來第一年至第五年本品的市佔率為 10% 至 30%，而其中使用本品的病人僅有 25% 會取代原有的 topiramate 或 lamotrigine 治療，其餘 75% 的病人是以新增合併治療方式使用本品，並校正藥費計算後，查驗中心預估本品納入健保後第一年至第五年約有 200 人至 600 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為 1,900 萬元至 5,700 萬元，考慮取代部份 topiramate 及 lamotrigine 之藥費後，預估本品每年將增加約 1,700 萬元至 5,300 萬元之健保藥

費支出，若進一步考量因癲癇頻率減少而帶來其他醫療資源耗用的節省，本品每年將增加約 1,700 萬元至 5,100 萬元的健保整體財務支出。但此推估具有高度不確定性。

## 七、經濟評估結論

1. 在加拿大 CADTH/pCODR、澳洲 PBAC、及英國 NICE 中，目前僅有加拿大 CADTH 已公布對 rufinamide 的評估結果，由於 rufinamide 的每日藥費顯著高於其他用於此適應症的抗癲癇藥物，如 topiramate 及 lamotrigine，因此 CADTH 建議將其收載作為與雷葛氏症候群相關的癲癇發作之輔助治療，但病人需同時符合以下所有條件：
  - (1) 由曾有治療雷葛氏症候群相關癲癇發作經驗之醫師所照護；
  - (2) 目前接受 2 種或以上的抗癲癇藥品；
  - (3) 對於費用較低的抗癲癇藥品無效或是不適合。
2. 蘇格蘭 SMC 及英國威爾斯 AWMSG 亦曾對本品進行評估，結果顯示在其他傳統抗癲癇藥品無效或無法耐受的雷葛氏症病人中，rufinamide 是具成本效益的治療選擇，因此 SMC 及 AWMSG 均於 2008 年公告建議將 rufinamide 收載作為 4 歲以上雷葛氏症候群相關癲癇發作的輔助治療，且限用於其他傳統抗癲癇藥品無效或無法耐受的雷葛氏症病人。
3. 核價參考品的選擇方面，查驗中心基於適應症及給付規定相仿的因素，建議可以 lamotrigine 及 topiramate 作為本品之核價參考品選擇，且二者無優先順序之別。
4. 依據廠商執行的財務影響分析，本品未來若納入健保後將取代 topiramate 及 lamotrigine 的部份市場，預估本品納入健保後的第一年至第五年，約有 40 人至 400 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為 300 萬元至 3,400 萬元，考慮取代 topiramate 及 lamotrigine 之藥費後，預估本品每年將增加約 200 萬元至 2,100 萬元之健保藥費支出，若進一步考量因癲癇頻率減少而帶來其他醫療資源耗用的節省，本品每年將增加約 200 萬元至 2,000 萬元的健保整體財務支出。
5. 查驗中心認為廠商所作的財務影響分析在臨床地位、市佔率、現有藥品藥費上存有疑義，因而使財務影響結果有高低估的可能，此外在病人數推估及其他醫療費用改變因主要仰賴臨床專家意見，具有較高不確定性。查驗中心嘗試對前述分析進行修訂，若假設未來第一年至第五年本品的市佔率為 10% 至 30%，而其中使用本品的病人僅有 25% 會取代原有的 topiramate 或 lamotrigine 治療，其餘 75% 的病人是以新增合併治療方式使用本品，並校正藥費計算後，查驗中心預估本品納入健保後第一年至第五年約有 200 人至 600 人使用本品，以廠商建議價格計算本品藥費約為 1,900 萬元至 5,700 萬元，考慮取代部份 topiramate 及 lamotrigine 之藥費後，預估本品每年將增加約 1,700 萬元至 5,300 萬元之健保藥費支出，若進一步考量因癲癇頻率減少而帶來其他醫療資源耗用的節省，本品每年將增加約 1,700 萬元至 5,100 萬元的健保整體財務支出。但此推估具有高度不確定性。

## 參考資料

1. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70(21): 1950-1958.
2. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013; (2): Cd003277.
3. Scottish Medicines Consortium (SMC). rufinamide, 100mg, 200mg and 400mg tablets (Inovelon® ).  
[https://www.scottishmedicines.org.uk/files/rufinamide\\_Inovelon\\_Resubmission\\_FINAL\\_October\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/rufinamide_Inovelon_Resubmission_FINAL_October_2008.doc_for_website.pdf). Published 2008. Accessed August 1, 2016.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/epilepsies-diagnosis-and-management-35109515407813>. Published 2012. Accessed August 4, 2016.
5. Kluger G, Bauer B. Role of rufinamide in the management of Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *Neuropsychiatric disease and treatment* 2007; 3(1): 3-11.
6. Benedict A, Verdian L, Maclaine G. The cost effectiveness of rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in the UK. *PharmacoEconomics* 2010; 28(3): 185-199.
7. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Rufinamide (Inovelon® ) for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (LGS)  
file:///C:/Users/fychang747/Downloads/rufinamide(Inovelon)267FAR%20(1).pdf. Published 2008. Accessed August 4, 2016.
8. Alsaad AM, Koren G. Exposure to rufinamide and risks of CNS adverse events in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *British journal of clinical pharmacology* 2014; 78(6): 1264-1271.
9. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.  
[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed August 3, 2016.
10. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢.  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed August 4, 2016.
11. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. Accessed August 4, 2016.
12. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付規定-105 年版.  
[http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/30051\\_2\\_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E8%97%A5%E5%93%81%E7%B5%A6%E4%BB%98%E8%A6%8F%E5%AE%9A-105](http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/30051_2_%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E8%97%A5%E5%93%81%E7%B5%A6%E4%BB%98%E8%A6%8F%E5%AE%9A-105)

- [%E5%B9%B4%E7%89%88\(%E6%95%B4%E4%BB%BD%E5%B8%B6%E8%B5%B0\).pdf](#). Accessed August 4, 2016.
13. Cramer JA, Sapin C, Francois C. Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Acta neurologica Scandinavica* 2013; 128(2): 91-99.
  14. Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH). RUFINAMIDE (Banzel – Eisai Limited) Indication: Lennox-Gastaut Syndrome; Adjunctive Treatment of Seizures [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Banzel\\_March-19-12\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Banzel_March-19-12_e.pdf). Accessed August 1, 2016.
  15. Scottish Medicines Consortium (SMC). rufinamide 100mg, 200mg and 400mg tablets (Inovelon® ). [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/rufinamide100mg\\_200mg\\_and\\_400mg\\_tablets\\_Inovelon\\_FINAL\\_OCTOBER\\_2007\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/rufinamide100mg_200mg_and_400mg_tablets_Inovelon_FINAL_OCTOBER_2007_for_website.pdf). Published 2007. Accessed August 1, 2016.
  16. electronic Medicines Compendium (eMC). Inovelon Tablets and Oral Suspension. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20165>. Published 2013. Accessed August 22, 2016.
  17. Verrotti A, Loiacono G, Ballone E, Mattei PA, Chiarelli F, Curatolo P. Efficacy of rufinamide in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Pediatric neurology* 2011; 44(5): 347-349.
  18. Wheless JW, Conry J, Krauss G, Mann A, LoPresti A, Narurkar M. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *Journal of child neurology* 2009; 24(12): 1520-1525.
  19. Center AWTaT. AWMSG Secretariat Assessment Report (Limited Submission) Advice No. 3312: Rufinamide (Inovelon) 40 mg/ml oral suspension; 2012.
  20. Verdian L, Yi Y. Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. *Seizure* 2010; 19(1): 1-11.
  21. McCormack PL. Rufinamide: a pharmaco-economic profile of its use as adjunctive therapy in Lennox-Gastaut syndrome. *PharmacoEconomics* 2012; 30(3): 247-256.
  22. Clements KM, Skornicki M, O'Sullivan AK. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & behavior : E&B* 2013; 29(1): 184-189.
  23. Chen CC, Chen LS, Yen MF, Chen HH, Liou HH. Geographic variation in the age- and gender-specific prevalence and incidence of epilepsy: analysis of Taiwanese National Health Insurance-based data. *Epilepsia* 2012; 53(2):

- 283-290.
24. Hsieh LP, Huang C. Prevalence of treated epilepsy in western medicine among the adult population in Taiwan: a study conducted using antiepileptic drug prescription data. *Epilepsy Res* 2008; 80(2-3): 114-118.
  25. Chiang KL, Cheng CY. Prevalence and neuro-psychiatric comorbidities of pediatric epilepsy in Taiwan: a national population-based study. *Epilepsy Res* 2014; 108(8): 1451-1460.
  26. Chen RC, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. *Neurology* 2001; 57(9): 1679-1686.
  27. Chen CC, Chen T, Hwang Y, et al. Population-based survey on prevalence of adult patients with epilepsy in Taiwan (Keelung community-based integrated screening no. 12). *Epilepsy Res* 2006; 72(1): 67-74.
  28. Chen SJ, Chang KP, Wong TT, Kwan SY, Hsu ML, Wang CC. Lamotrigine Adjunctive Therapy in Children with Refractory Epilepsy: A Medical Center Study *Acta Paediatrica Taiwanica* 2006; 47(3): 123-126.
  29. 全民健康保險醫療統計年報. 行政院衛生署.  
[http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f\\_list\\_no=312&fod\\_list\\_no=1604](http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604). Published 2016. Accessed 09/15, 2016.

## 附錄

### 附錄一 臨床試驗之設計與病人條件比較 (詳細內容請見試驗全文)

試驗代號	試驗設計/試驗時間	收納總數	試驗組/對照組治療	主要納入/排除條件
Study 022 (pivotal study)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● phase 3 trial</li> <li>● double-blind</li> <li>● randomized</li> <li>● placebo-controlled</li> </ul> / double-blind phase duration: 12 weeks (14-day titration phase plus 70-day maintenance period)	Randomized: n=139 ITT population: n=138	1:1 Rufinamide (n=74) Placebo (n=64)	<p><b>Eligible patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 4 to 30 years of age</li> <li>● a history of multiple seizure types, which had to include atypical absence seizures and drop attacks (i.e., tonic-atonic or astatic seizures)</li> <li>● a minimum of 90 seizures in the month before the 28-day baseline period</li> <li>● an EEG within 6 months of study entry demonstrating a pattern of slow spike-and-wave complexes (&lt;2.5 Hz)</li> <li>● a weight of at least 18 kg</li> <li>● a fixed-dose regimen of one to three concomitant antiepileptic drugs during the baseline period</li> <li>● a CT scan or MRI study confirming the absence of a progressive lesion</li> </ul> <p><b>Ineligible patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● receiving more than three antiepileptic drugs</li> <li>● pregnant or not using adequate contraception</li> <li>● a correctable etiology of their seizures (active infection, neoplasm, metabolic disturbance)</li> <li>● history of generalized tonic-clonic status epilepticus within 30 days before baseline</li> <li>● a history of any clinically significant nonneurologic medical condition</li> </ul>

## 附錄二 研究結果療效比較資訊 (詳細內容請見試驗全文)

試驗代號	病人特性	療效	安全性				
Study 022 (pivotal study)	Patient demographic and baseline characteristics		Summary of percentage change in frequency of seizure types per 28 days relative to baseline				
	Characteristic	Rufinamide (n=74)		Placebo (n=64)			
	Sex, n (%)						
	Male patients	46 (62.2)		40 (62.5)			
	Age, y						
	Median age	13.0 (4.0~35.0)		10.5 (4.0~37.0)			
	≥4 to <12, n(%)	31 (41.9)		33 (51.6)			
	≥12 to <17, n(%)	19 (25.7)		17 (26.6)			
	≥17, n(%)	24 (32.4)		14 (21.9)			
	Concomitant AEDs used by >10% of patients, n (%)						
	Valproate	44 (59.5)		35 (54.7)			
	Lamotrigine	30 (40.5)		19 (29.7)			
	opiramate	20 (27.0)		17 (26.6)			
	Clonazepam	14 (18.9)		7 (10.9)			
	Carbamazepine	12 (16.2)		12 (18.8)			
				Seizure type	Rufinamide n*    Median <sup>+</sup>	Placebo n*    Median <sup>+</sup>	p value
		Total seizures	74	-32.7	64	-11.7	0.0015
		Tonic-atonic seizures	73	-42.5	60	1.4	<0.0001
		absence seizures	66	-50.6	56	-29.8	0.0222
		tonic seizures	52	-27.8	43	1.6	0.0821
		myoclonic seizures	37	-30.4	31	-13.6	0.5711
		tonic-clonic seizures	37	-45.6	27	-18.1	0.3306
		partial-onset seizures	11	-71.9	9	-11.1	/
		*Number of patients who experienced a given type of seizure during the baseline phase.					
		<sup>+</sup> Percent change in frequency					
			Number of patients with the most common adverse events (in ≥10% of patients in either treatment group)				
				Rufinamide, n (%)	Placebo, n (%)		
			Total patients studied	74	64		
			Total patients with an adverse event	60 (81.1)	52 (81.3)		
			Most common adverse events				
			Somnolence	18 (24.3)	8 (12.5)		
			Vomiting	16 (21.6)	4 (6.3)		
			Pyrexia	10 (13.5)	11 (17.2)		
			Diarrhea	4 (5.4)	7 (10.9)		

## 附錄三 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2016.08.05	#1 rufinamide #2 lennox-gastaut syndrome #1 AND #2	91	4
Cochrane	2016.08.05	#1 rufinamide #2 lennox-gastaut syndrome #1 AND #2	1	1
EMBASE	2016.08.05	#1 rufinamide #2 lennox-gastaut syndrome #3 randomized controlled trial OR review #1 AND #2 AND #3	200	0

## 附錄四 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2015.09.05	1	"rufinamide"[Supplementary Concept] OR "rufinamide"[All Fields]	199
		2	cost (Search details: "economics"[Subheading]	684,147
		3	OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]) #1 AND #2	11
Cochrane Library	2015.09.05		Rufinamide (Economic Evaluation only)	2
CRD	2015.09.05		Rufinamide (NHS EED only)	2