

戴克癲膠囊 250 毫克 / 戴克癲口服懸液粉劑 250 毫克
(Diacomit Hard Capsules 250mg / Diacomit 250mg
powder for oral suspension in sachet)

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	Diacomit Hard Capsules 250mg / Diacomit 250mg powder for oral suspension in sachet	成分	stiripentol
建議者	科懋生物科技股份有限公司		
藥品許可證持有商	科懋生物科技股份有限公司		
含量規格劑型	250 毫克膠囊，250 毫克口服懸液粉劑		
主管機關許可適應症	用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇(SMEI, Dravet's syndrome)病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)。		
建議健保給付之適應症內容	用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇(SMEI, Dravet's syndrome)病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	Stiripentol 劑量以每公斤體重用量(mg/kg)計算，每日總劑量應分成 2 或 3 次服用。一開始 stiripentol 併用 clobazam 與 valproate 的輔助療法應逐步增加劑量至建議劑量 50 mg/kg/ day。從 20 mg/kg/day 開始一個星期，接著 30 mg/kg/day 一個星期，之後的劑量調升應依據年齡：低於 6 歲兒童應在第三週增加 20 mg/kg/day，三週便達到建議劑量 50 mg/kg/day；介於 6 歲至 12 歲兒童應每週增加 10 mg/kg/day，四週達到建議劑量 50 mg/kg/day；12 歲（含）以上應每週增加 5 mg/kg/day，直到臨床判斷至最佳劑量。依體重和病情調整劑量，持續治療。		
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：在綜合考量 ATC 分類碼、臨床指引建議、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，本報告認為本案藥品 Diacomit (stiripentol) 現於我國無適當療效參考品^a。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - (一) Stiripentol 用於 Dravet 症候群之主要證據來自於 2 項第三期臨床試驗 STICLO-France 及 STICLO-Italy，兩試驗有相似研究設計，均為隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗納入 3 歲至 18 歲確診為 Dravet 症候群，體重 ≤ 60 kg，接受 clobazam 0.5 mg/kg/day 合併 valproate 30 mg/kg/day 仍每月至少 4 次全身型陣攣性或強直陣攣性癲癇發作之病人，評估輔助性 stiripentol 50 mg/kg/day 相比安慰劑之相對療效與安全性。
 - (二) 兩項試驗分別納入 42 人(其中 1 人無法評估)與 23 人進行隨機分派至 stiripentol 組與安慰劑組。受試者平均約為 9 歲；性別比例在兩項試驗中皆不均衡。
 - (三) 兩項試驗結果顯示 stiripentol 相較於安慰劑作為輔助治療附加至 clobazam, valproate，有較高比例在雙盲期第二個月之陣攣性或強直陣攣性癲癇發作頻率與基期相比減少 50% 以上（主要療效指標），且 stiripentol 組達治療反應病人顯著多於安慰劑組。在安全性部分，stiripentol 常見不良事件為嗜睡、食慾下降、體重下降、體重增加、及過度興奮/激動，常見嚴重不良事件為癲癇重積狀態、嚴重嗜睡/肌肉張力低下、體重減輕、蕁麻疹、攻擊行為、及腹痛，顯著高於安慰劑組。相對療效及安全性數據摘要如後表。

指標	達治療反應*比例		癲癇發作次數減少至少 50% 比例		至少發生一次嚴重不良事件比例	
	STP	PBO	STP	PBO	STP	PBO
STICLO-France 試驗 (STP 組 21 人; 安慰劑組 20 人)	71%	5%	71%	5%	29%	15%
	差異為 66%, p < 0.00002		p < 0.00002		-	
STICLO-Italy 試	67%	9%	73%	11%	無	無

^a 考量我國臨床治療現況，topiramate、levetiracetam、clonazepam 及 perampanel 為潛在的療效參考品；此外，經認定具有 Dravet 症候群適應症，惟尚未取得藥品許可證，且健保未收載之 cannabidiol，亦為潛在的療效參考品。

驗 (STP 組 12 人; 安慰劑組 11 人)	差異為 58%, p=0.009	未報告	-
*未達反應定義為：在 2 個月雙盲期治療後，全身性陣攣或全身性強直陣攣發作次數與基礎期相比未減少 50% 以上；因癲癇重積狀態退出試驗；在進入雙盲期 20 天內，癲癇發作次數與基礎期相比增加 50% 以上；與基礎期相比癲癇發作次數增加超過 50%，且在雙盲期第一個月內癲癇發作次數未回到基礎期。STP: stiripentol 組縮寫，PBO: 安慰劑組縮寫。			

(四) 在解讀上述結果時需留意兩項試驗納入人數少、且雙盲治療期間僅有 2 個月。

(五) 一項評估抗癲癇藥物治療 Dravet 症候群的比較療效及耐受性的網絡統合分析 (資料檢索至 112 年 1 月)，納入 8 項安慰劑對照隨機試驗共 680 名病人，結果顯示 stiripentol 比 cannabidiol 有較高機率達治療反應 (OR=14.07, 95% CI: 2.57 to 76.87)，不同藥物間在無癲癇發作率無統計上顯著差異。Stiripentol 相較於 cannabidiol 有較高風險發生任何不良事件 (OR=75.72, 95% CI: 3.59 to 1598.58)，stiripentol 比 cannabidiol 有較低機率因任何理由終止試驗 (OR=0.08, 95% CI: 0.01 to 0.61)。然而，此網絡統合分析亦受限於各納入試驗的研究設計及試驗對象有所差異，且對於「驚厥性癲癇發作」的定義不盡相同，以及追蹤時間短等因素，在考量時需加以留意。

四、醫療倫理：目前無系統性收集之相關資訊可供參考；為補充不足之處，本報告摘錄醫療科技評估組織 (加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC) 評估報告的病友意見及臨床醫師觀點供作參考。

(一) 病友意見指出，Dravet 症候群癲癇發作嚴重且難以控制，病人終生都需要被照顧，對病童及其家庭影響巨大，且 Dravet 症候群常伴隨發展遲緩及如自閉症等症狀，造成病童社交、行為及行動能力之問題。

(二) Dravet 症候群對有效藥物的需求尚未被滿足，有許多抗癲癇藥物不適合 Dravet 症候群病人，而為了控制癲癇發作使用多重藥品合併治療，隨著藥品種類與劑量逐漸增加，不良事件也會隨之增加。

五、成本效益：

(一) 加拿大 CADTH 於 103 年 10 月公告，經重新分析後之結果顯示，stiripentol 合併 clobazam, valproate 相較於 clobazam, valproate 之 ICER 值為 104,491 加幣/QALY gained。若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，在廠商的建議價格下 (250mg 規格為加幣 6.37 元)，stiripentol 須降價約 50% 才能符合成本效益。

(二) 澳洲 PBAC 於 109 年 3 月公告，廠商推估 stiripentol 合併 clobazam, valproate 相較於安慰劑合併 clobazam, valproate 之 ICER 值介於 15,000 至 75,000 澳幣/QALY gained 之間，PBAC 認為其成本效益為可接受因此建議給付。

六、財務衝擊：

(一) 建議者預估本品納入給付後會合併現有治療而新增藥費，但合併治療時可減少

clobazam 的使用劑量，故有部分藥費節省的效果。建議者以罕見疾病通報個案數、DS 發生率 (1/30,000)、第一線治療反應不佳比例及二線用藥停藥率等推估目標族群；並設定病人體重 28 公斤、每年增加 2 公斤，以本品平均每人用量約 33 mg/kg/day 推估本品藥費。建議者推估未來五年 (113 至 117 年) 本品使用人數為第一年 17 人至第五年 55 人，本品年度藥費約為第一年 287 萬元至第五年 1,214 萬元，扣除部分可減少的 clobazam 藥費後，藥費財務影響約為第一年 286 萬元至第五年 1,212 萬元。

- (二) 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮為 DS 發生率及二線用藥停藥率，本報告考量 DS 通報個案數之成長趨勢後調整 DS 發生率為 1/20,000，並假設對第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳病人皆會進入下一線治療，據此推估未來五年 (113 至 117 年) 本品使用人數為第一年 23 人至第五年 80 人，本品年度藥費約為第一年 398 萬元至第五年 1,781 萬元，藥費財務第一年 355 萬元至第五年 1,632 萬元。
- (三) 考量本品市佔率有較大之不確定性，在調高本品市佔率之情境下，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 31 人至第五年 80 人，藥費財務第一年 479 萬元至第五年 1,734 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
商品名	Diacomit	無合適參考品
主成分/含量	stiripentol 250 mg	—
劑型/包裝	膠囊劑、口服懸液粉劑	—
WHO/ATC 碼	N03AX17	—
主管機關許可適應症	用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI, Dravet's syndrome) 病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)。	—
健保給付條件	擬訂中	—
健保給付價	擬訂中	—
仿單建議劑量	(1) 每日一般劑量：Stiripentol 劑量以每公斤體重用量 (mg/kg) 計算，每日總劑量應分成 2 或	—

與用法	3 次服用。一開始 stiripentol 併用 clobazam 與 valproate 的輔助療法應逐步增加劑量至建議劑量 50 mg/kg/day。從 20 mg/kg/day 開始一個星期，接著 30 mg/kg/day 一個星期，之後的劑量調升應依據年齡：低於 6 歲兒童應在第三週增加 20 mg/kg/day，三週便達到建議劑量 50 mg/kg/day；介於 6 歲至 12 歲兒童應每週增加 10 mg/kg/day，四週達到建議劑量 50 mg/kg/day；12 歲（含）以上應每週增加 5 mg/kg/day，直到臨床判斷至最佳劑量。 (2) 每日最大劑量：最高建議總劑量為 3000 mg/day。	
療程	依體重和病情調整劑量，持續治療。	—
每療程花費	擬訂中	—
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		—
具間接比較 （indirect comparison）		—
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		—
目前臨床治療指引建議的首選		—
其他考量因素，請說明：		—
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 103 年 10 月 16 日公告，建議給付 stiripentol 與 clobazam 及 valproate 合併使用作為輔助治療，用於先前已使用 clobazam 和 valproate，但難治性全身性強直陣攣性癲癇（refractory generalized tonic-clonic seizure）發作仍未獲適當控制的嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇（severe myoclonic epilepsy in infancy [Dravet syndrome]）病人，惟須符合下列條件：</p> <p>(1)病人須在神經科醫師照護之下接受治療。</p> <p>(2)降低價格以改善成本效果至可接受的程度。</p> <p>【建議理由】：兩項隨機對照試驗結果顯示 stiripentol 可統計上顯著降低 Dravet 症候群病人癲癇發作頻率，但未達到成本效果。</p>
PBAC（澳洲）	<p>於民國 109 年 3 月會議決議，建議給付 stiripentol 用於治療與嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇（SMEL，亦稱為 Dravet syndrome）有關的全身性強直陣攣型（generalised tonic-clonic）與陣攣型（clonic）癲癇發作，且無法由前線治療適當控制疾病的病人。須符合以下條件：</p> <p>(1)病人必須有全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇，且經 benzodiazepine 和 valproate 治療後癲癇仍未獲適當控制。</p> <p>(2)stiripentol 須作為 benzodiazepine 和 valproate 的輔助治療。</p> <p>【建議理由】：此群病人具有未滿足之臨床需求，而 stiripentol 在療效上優於安慰劑，但安全性劣於安慰劑。另一方面，stiripentol 在廠商提出的價格下具有成本效益。</p>
NICE（英國）	至民國 112 年 11 月 28 日止，查無相關報告。

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。

【戴克癲膠囊 250 毫克／戴克癲口服懸液粉劑 250 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 112 年 12 月 05 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

卓飛症候群（Dravet syndrome，簡稱DS）是一種基因變異造成的嚴重癲癇性腦症，又稱為嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇（Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy，簡稱SMEI）^b，主因之一為大腦神經細胞膜鈉離子孔洞（voltage-gated sodium channel, alpha-1 subunit, SCN1A）基因變異，導致負責電子訊息傳遞的鈉離子通道管控失調，造成患童中樞神經系統短路而不正常放電。Dravet症候群的發生率約為1/20,000至1/40,000，在台灣預估約有6百至1千多位病友[2]。Dravet症候群於2018年5月30日經公告為罕見疾病（ICD-10-CM編碼G40.311，2023年1月17日公告編碼修訂為G40.803及G40.804）[3]；根據國民健康署罕見疾病通報個案統計，至2023年9月為止，通報個案數為105人，死亡數為1人[4]。

^b 此症候群於1978年由法國小兒神經科醫師 Charlotte Dravet 首度描述，於1989年列入國際抗癲癇聯盟之癲癇分類中。由於部分病人不會出現肌陣攣抽搐，且臨床病程非侷限於嬰兒，病程可能由嬰幼兒期持續至兒童期甚至終其一生，2001年國際抗癲癇聯盟工作小組正式將嬰兒嚴重肌陣攣癲癇改以發現者姓氏命名，更名為 Dravet（卓飛）症候群[1]。

卓飛症候群隨著年齡增長會發展出現不同癲癇發作型態，合併發展遲緩以及語言障礙[5]。臨床表現可分為三期：第一期（初始未明期）：在1歲前出現熱性及非熱性、局部和全身性強直陣攣性抽搐（generalized tonic-clonic seizure），通常為癲癇重積狀態（status epilepticus，簡稱SE）；第二期（漸進惡化期）：1至4歲時演變為多樣性的抽搐型態，包括肌陣攣性抽搐（很常見）、非典型失神性抽搐（很常見）、複雜型局部性抽搐及經常出現癲癇重積狀態，此時期為頑固性癲癇，對抗癲癇藥物反應差，且精神運動發展（psychomotor development）遲緩現象逐漸明顯；第三期（對停滯期）：4歲以後至成人階段抽搐變得較不頻繁但仍持續，並呈現認知不足[1, 6]。

卓飛症候群病人在癲癇族群中的死亡率偏高，主要原因為非預期性猝死（sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP）及癲癇重積狀態[5]；治療方面主要以減少癲癇發作頻率及預防癲癇重積狀態為目標。由於卓飛症候群的基因變異與鈉離子通道管控失調有關，應避免使用屬於鈉離子通道阻斷劑的抗癲癇藥物。除了症狀治療，需減少癲癇發作的危險因子，包括體溫過高、光刺激或格式化刺激（Pattern stimulation），其他如感冒、輕微上呼吸道感染、疫苗注射、處於熱的環境，氣溫改變、天熱或熱水浴等也可能誘發，避免這些危險因子可減少抽搐的發作，並可減少腦部損傷[1, 5]。

Dravet症候群之國際治療共識或指引建議摘述如後：

（一）國際抗癲癇聯盟（International League Against Epilepsy, ILAE）治療指引（2015、2017年）[7, 8]

ILAE於2015年發表針對嬰兒痙攣（infantile seizure）之處置建議[7]，指出整體而言目前實證指引不足，無高等級證據支持任何特定藥物可用於治療嬰兒痙攣。而針對Dravet症候群之治療藥物建議及建議強度（如表三）；強證據支持stiripentol併用valproate及clobazam為有效治療，弱證據支持topiramate、zonisamide、valproate、bromide或生酮飲食（ketogenic diet）為可能有效治療，而屬於鈉離子通道阻斷劑的lamotrigine、carbamazepine、phenytoin則須避免使用，因其反而會增加癲癇發作頻率。惟此處置建議指引於2015年出版，未包含cannabidiol及fenfluramine等相關治療建議。

表三 ILAE摘要已發表研究針對嬰兒痙攣的抗癲癇藥物(僅摘錄Dravet症候群) [7]

抗癲癇藥物	治療效果	療效強度	AAN建議層級 ^c
-------	------	------	----------------------

^c AAN 為美國神經醫學會（American Academy of Neurology）縮寫；基於文獻回顧的實務建議層級說明如下[7]：

level A	確立(established)為具療效、不具療效、具傷害性，或為有效/預測性(predictive)、無效/無預測性
level B	很可能(probably)為具療效、不具療效、具傷害性，或為有效/預測性、無效/無預測性
level C	可能(possibly)為具療效、不具療效、具傷害性，或為有效/預測性、無效/無預測性

Stiripentol ^d	有效	強	Level A
Topiramate	可能有效	弱	Level C
Zonisamide	可能有效	弱	Level C
Valproate	可能有效	弱	Level C
Bromide	可能有效	弱	Level C
Lamotrigine	加劇惡化	強	Level A
Carbamazepine	加劇惡化	強	Level A
Phenytoin	加劇惡化	強	Level A

(二) Dravet 症候群基金會 (Dravet Syndrome Foundation, DSF) Dravet 症候群診斷與治療全球共識 (2022 年) [9, 10]

由DSF召集工作小組，透過文獻回顧及兩回合Delphi問卷調查（受試者為20位醫師^e及9位照顧者^f）所建立的診斷治療Dravet症候群國際共識，其中針對Dravet症候群癲癇發作的維持療法共識，包括valproate作為第一線治療（強共識），clobazam作為第一或第二線治療（強共識）；其他第一線治療選項尚包括fenfluramine（醫師強共識，照顧者中等共識）或stiripentol（醫師中等共識，照顧者強共識）；醫療級cannabidiol作為第一或二線治療（照顧者強共識；醫師無共識）；topiramate無論作為第一、第二或第三線皆無共識；另不建議lamotrigine用於Dravet症候群兒童（中等共識）。

1. 一般維持療法：

- (1) 在 3-4 種第一線抗癲癇藥物治療失敗後，建議考慮生酮飲食。
- (2) 前線治療包括 valproate、clobazam、stiripentol、生酮飲食、fenfluramine、cannabidiol 及 topiramate 失敗後，應考慮迷走神經刺激。
- (3) 治療癲癇的其他手術選項不建議用於 Dravet 症候群，如胼胝體切開術（corpus callosotomy）及顳葉切除術（temporal lobectomy）。

2. 特定癲癇發作療法

- (1) 局部（focal）或全身性驚厥性（generalized convulsive）癲癇發作，使用 valproate、stiripentol 及 fenfluramine 最有效。
- (2) 失神性（absence）癲癇發作，使用 valproate 及 ethosuximide 最有效。

level U	相關數據不適當或具衝突性，治療、檢驗尚未經驗證
---------	-------------------------

^d Stiripentol 需搭配 valproate 及 clobazam 使用。

^e 為治療 Dravet 症候群專業醫師，包括歐洲/英國 6 位、北美 5 位、中南美 2 位、亞洲 4 位、非洲 1 位、澳洲/紐西蘭 2 位，共 20 位。

^f 由 DSF 透過國際 Dravet 症候群病人倡議團體選出，共 11 位包括歐洲/英國 3 位，北美 3 位，亞洲 2 位，南美、非洲、澳洲/紐西蘭各 1 位。其中 9 位完成問卷調查。

(3) 針對肌陣攣性 (myoclonic) 癲癇發作，使用 valproate 最有效。

(三) 英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 癲癇治療指引 (2022 年) [11]

英國NICE於2022年4月公告之癲癇治療指引(NG217)，針對Dravet症候群相關描述重點摘述如下：

1. 第一線治療

(1) 考慮使用sodium valproate作為第一線治療。使用於育齡婦女及青少年須謹慎[§]，但因Dravet症候群的嚴重性及缺乏其他有效一線治療選擇的證據，仍建議以sodium valproate作為第一線使用。

(2) 若第一線單用sodium valproate效益不佳，考慮三藥併用 (triple therapy) 即加入stiripentol及clobazam，作為第一線輔助 (add-on) 治療，小心增加 (titrate) 輔助藥劑的劑量並常檢視治療效果，包括監測如鎮靜等的副作用。

2. 第二線治療

若三藥併用治療仍無法有效控制，且病人已滿2歲，考慮cannabidiol併用clobazam作為第二線輔助治療。

3. 後線治療選項

(1) 若第一線三藥併用治療無法有效控制小於2歲病人的病況，或第二線治療無法有效控制滿2歲病人的病況，考慮在有生酮飲食 (ketogenic diet) 團隊或專門治療癲癇的神經科醫師監督下，加入以下任一選項作為輔助治療：生酮飲食、levetiracetam、或topiramate。當前述任一項失敗時，考慮更換加入另一項輔助治療。

(2) 若其他治療選項無效，考慮使用potassium bromide。

4. 其他治療考量

須留意下述治療可能會加劇病情惡化：carbamazepine、gabapentin、lacosamide、lamotrigine、oxcarbazepine、phenobarbital、pregabalin、tiagabine、vigabatrin。

(四) 德國專家 Dravet 症候群臨床實務指引 (2022 年) [12]

德國Dravet症候群臨床實務指引提供Dravet症候群初始、升階、其他及避免使用之抗癲癇發作藥物 (anti-seizure medication, ASM) 治療選擇，並表示治療選擇依不同國家的可取得性、病人疾病特徵、醫師偏好等原因而可能有所差異，

[§] 用藥期間須避免懷孕，因 sodium valproate 具有致畸胎或胎兒發育不全的風險。

簡述如下供參考：

1. 初始治療 (initial therapy)：valproate (VPA)、clobazam (CLB，部分地區適用)。
2. 升階治療 (escalation therapy)：通常作為 valproate 或 clobazam 的輔助 (add on) 治療，其中，具證據力較強之隨機對照試驗證據之治療選擇包含併用 stiripentol (STP)、valproate (±clobazam)、純化 cannabidiol (CBD) 及 fenfluramine (FFA)；證據力較弱之替代治療選擇包含 clobazam、topiramate (TPM)、bromide 及生酮飲食。
3. 其他治療選擇：levetiracetam、brivaracetam、zonisamide、ethosuximide、perampanel 及迷走神經刺激。
4. 避免使用之治療選擇：carbamazepine、eslicarbazepine acetate、gabapentin、lacosamide、lamotrigine、oxcarbazepine、phenytoin、pregabalin、tiagabine、vigabatrin。
5. 由於多藥治療 (polypharmacy) 是 Dravet 症候群的治療常態，須調整劑量以降低不良事件的治療組合包括 STP, CLB (嗜睡)、STP, VPA (胃腸道不良事件)、CBD, CLB (嗜睡)、CBD, VPA (肝臟轉氨酶升高)、FFA, STP (FFA 劑量減少)、以及 VPA, TPM (腦病變和/或高氨血症)。

(五) 小結

本報告諮詢我國治療 Dravet 症候群之臨床專家，表示第一線藥品治療通常會先使用 valproate，再使用 clobazam。第二線藥品治療選擇，除加入 clonazepam、topiramate、levetiracetam、stiripentol 之外，生酮飲食目前也可為第二線治療方式。除此之外，還可考慮使用 perampanel、rufinamide。在選擇以上第二線藥品治療卓飛症候群時，會優先選擇 stiripentol 合併 valproate 和 clobazam，或依病人的癲癇發作型態選擇藥品。

前述治療指引於線別建議上略有差異^h。整體來說，「第一線治療選項」為單獨使用 valproate 或 clobazamⁱ，無法有效控制癲癇發作時，則採以多藥方式作為「第一線輔助治療」，包括 valproate±clobazam 併用 stiripentol、cannabidiol 或 fenfluramine，其他替代選項包括 topiramate、生酮飲食、levetiracetam、zonisamide、bromides、clonazepam、ethosuximide (針對失神性癲癇)、brivaracetam、perampanel、以及迷走神經刺激器。另外，各指引皆強調應避免使用可能加劇疾病惡化之抗癲癇藥

^h 由於病人對個別藥品之耐受度及副作用考量有所不同，此外，本中心參考之臨床指引多源自專家共識等臨床經驗，故指引建議之線別或是否單用等面向，可能於各指引間及我國專家建議間存在差異。

ⁱ 可從任一項藥物開始，而先使用的藥物控制欠佳時加上尚未使用的藥物。

物，包含鈉離子通道阻斷劑carbamazepine、eslicarbazepine acetate、lacosamide、lamotrigine、oxcarbazepine、phenytoin，以及影響GABA血中濃度的製劑gabapentin、pregabalin、tiagabine、vigabatrin、phenobarbital等。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

(一) 本案藥品介紹

本案藥品 Diacomit[®]之主成分為 stiripentol。經衛生福利部食品藥物管理署公告為罕見疾病治療藥品[13]，適應症^j[14]為：「用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SEMI, Dravet's syndrome)病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作(generalized tonic-clonic seizure)。」(認定日期^k：108年7月18日衛授食字第1081406808號公告；許可日期：110年5月18日衛部罕藥輸字第000067至000070號)。

依據仿單記載，stiripentol 作用機轉在齶齒動物模式中似乎能增加腦中 gamma-aminobutyric acid (GABA, 哺乳類動物腦中主要的抑制性神經傳導物質) 濃度，可能是透過抑制突觸體 (synaptosome) 接收 GABA，及/或抑制 GABA transaminase。在未成熟大鼠的海馬迴中，stiripentol 可以增強 GABA_A 受體調節之傳導，並增加 GABA_A 受體氯離子通道之平均開放期間 (但不影響開放頻率)，作用機轉與 barbiturate 類似[15]。

本案藥品建議者建議健保給付適應症同主管機關許可適應症，並未另建議健保給付設限條件。

(二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD 分類碼[16]，本案藥品 stiripentol 之 ATC 碼為 N03AX17，屬於抗癲癇製劑 (N03A, antiepileptics) 中的其他抗癲癇製劑 (N03AX, Other antiepileptics)。此一分類層級共有 19 項成分 (2023/1/23 更新)，其中，具我國癲癇相關許可適應症之藥品共 11 項^l，包含 lamotrigine、topiramate、pheneturide、levetiracetam、zonisamide、stiripentol、lacosamide、perampanel、

^j 此處引自仿單內容，於罕藥名單註明之認定適應症為：「Stiripentol 與 clobazam 及 valproate 併用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SEMI, Dravet's syndrome) 患者，輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)，因患者僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作。」

^k 認定日期：公告適用罕見疾病防治及藥物法之日期；許可日期：核發許可證之日期。

^l N03AX 之 19 項成分中，無我國藥品許可證之其他 8 項成分為 sultiame、phenacemide、felbamate、carisbamate、retigabine、cenobamate、fenfluramine 及 ganaxolone。

brivaracetam、cannabidiol 及 beclamide。排除會加劇 Dravet 症候群症狀(lamotrigine、lacosamide) 及已註銷藥品 (pheneturide、beclamide) 後，包含以下 7 項成分：

- Topiramate (健保給付於局部癲癇發作)
- Levetiracetam (健保給付於局部癲癇發作，12 歲以上肌抽躍性癲癇發作)
- Zonisamide (健保給付於局部癲癇發作)
- Stiripentol (本案藥品)
- Perampanel(健保給付於局部癲癇發作，12 歲以上全身性強直陣攣癲癇發作)
- Brivaracetam(健保給付於 4 歲以上局部癲癇發作，16 歲以上癲癇連續發作、癲癇重積狀態)。
- Cannabidiol (健保未給付，根據罕藥名單認定適應症為「適用於年滿二歲之 Dravet 症候群(Dravet syndrome；DS)，或年滿一歲之結節性硬化症(Tuberous Sclerosis Complex；TSC)的病人，作為該二類病人癲癇發作之輔助治療。」)

在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」網頁[14]，以「Dravet」、「卓飛」查詢適應症欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」且許可證種類為「藥品」後，僅查獲本案藥品。

根據健保署公告之藥品給付規定《第 1 節神經系統藥物》1.3.2 抗癲癇劑之分類項下[17]，排除會加劇 Dravet 症候群症狀的藥品後，可用於兒童癲癇之藥品除前述治療選擇之外，尚包含 valproate (健保給付於癲癇連續發作、癲癇重積狀態)。

本報告以「Dravet」、「卓飛」等適應症關鍵字查詢衛生福利部食品藥物管理署公告之罕藥名單，可得到 stiripentol 與 cannabidiol；另以相同關鍵字查詢健保署之罕藥藥品品項表，並未獲得有關治療藥品。

根據臨床治療指引，可用於「Dravet 症候群」之藥品除前述治療選擇及本品之外，尚包含 clobazam、fenfluramine、bromides、clonazepam、ethosuximide。其中，fenfluramine、bromides、ethosuximide 於我國未有癲癇相關許可適應症，而 clobazam、clobazam 健保已收載，未另訂給付規定。

綜上，本報告彙整前述與本案藥品具有相近治療地位，可用於 Dravet 症候群之相關藥品包括 stiripentol (本品)、topiramate、levetiracetam、zonisamide、perampanel、brivaracetam、cannabidiol、valproate、clobazam、fenfluramine、bromides、clonazepam、ethosuximide 等 13 項成分，其 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊彙整於表三。

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
N03AX17 Stiripentol (本案藥品)	用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇(SEMI, Dravet's syndrome)病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure)。	膠囊、口服懸液 粉劑：250、500 mg	健保未收載
N03AX11 Topiramate	<u>膜衣錠、錠劑、膠囊劑</u> ：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。 <u>持續性釋放膠囊</u> ：1.用於成人及六歲以上兒童局部癲癇、併有 Lennox-Gastaut 症候群之癲癇或原發性全身性強直陣攣癲癇的輔助治療 2. 用於成人及六歲以上兒童局部癲癇 (Partial Onset Seizure)之單一藥物治療 3.用於 12 歲以上患者之預防性偏頭痛	膜衣錠，錠劑、膠囊劑：15、25、50、100 mg；持續性釋放膠囊 25、50、100、200 mg	1. <u>一般錠劑膠囊劑</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：(略) 2. <u>緩釋膠囊劑</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治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。
N03AX14 Levetiracetam	<u>膜衣錠、內服液劑、或暫時不宜或無法口服抗癲癇藥物治療之注射劑、注射液劑</u> ：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	膜衣錠：250、500、1000 mg；持續釋放膜衣錠：500、750 mg；內服液劑：100 mg/mL；注射劑：100 mg/mL；注射液劑：5、10、	1. <u>一般錠劑膠囊劑</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>緩釋錠劑膠囊劑</u> ：限使用於十二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)。

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
	直陣攣發作之輔助治療。 <u>持續釋放膜衣錠</u> ：治療十二歲以上病患之局部癲癇發作之輔助治療。	15mg/mL；	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	ZONEGRAN 適用於新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療及成人局部癲癇發作之輔助治療。ZONEGRAN 適用於下列癲癇發作類型：局部發作：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	膜衣錠：100 mg	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)或作為新診斷成人局部癲癇發作之單一藥物治療。
N03AX22 Perampanel	適用於 4 歲以上病人局部癲癇發作併有或未併有續發型全身發作之治療。適用於 7 歲以上病人原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作之輔助治療。	膜衣錠：2、4 mg； 懸液劑：0.5 mg/mL	1. <u>一般錠劑膠囊劑</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)。2. <u>口服液劑</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)。(2)12 歲以上成人及青少年患者原發型全身性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作之輔助治療。
N03AX23 Brivaracetam	<u>膜衣錠</u> ：BRIVIACT 適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人的治療。 <u>注射劑</u> ：BRIVIACT 注射液適用於 16 歲及以上局部癲癇發作病人的治療。(因尚未確立兒童病人使用 BRIVIACT 注射液的安全性)。 <u>口服液劑</u> ：BRIVIACT 適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人的治療。	膜衣錠：50、100 mg；注射劑：10 mg/mL；口服液劑：10 mg/mL	1. <u>一般錠劑膠囊劑</u> ：(1)限用於 4 歲以上經使用其他抗癲癇藥物後仍然無法有效控制之局部癲癇發作病人的單一療法或輔助性治療(addon therapy)。(2)每日限使用 2 粒。 2. <u>注射劑</u> ：限用於 16 歲以上癲癇症病患且符合下列條件之一者使用：(1)對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用且無法口服 bivaracetam 之病患。(2)癲癇連續發作 (Seizure clusters) 之病患。(3)癲癇重積狀態

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
			Status epilepticus) 之病患。
N03AX24 Cannabidiol	我國未有藥品許可證 ^m	口服液：100 mg/mL	健保尚未收載
N03AG01 Valproate	<u>內服液劑、持續性膜衣錠、糖漿劑</u> ：癲癇之大發作、小發作混合血液型及顛葉癲癇。 <u>腸溶錠</u> ：泛發性與局部癲癇症、兒童抽搐或兒童熱性抽搐、行為失常並伴有癲癇症者。 <u>注射劑、凍晶注射劑</u> ：無法以口服途徑控制之癲癇。	內服液劑、持續性膜衣錠、糖漿劑、腸溶錠、注射劑、凍晶注射劑	<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 valproic acid 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。
N05BA09 Clobazam	焦慮狀態、癲癇症之輔助治療。	錠劑：10 mg	健保已收載，未另訂給付規定。
N03AE01 clonazepam	癲癇。	錠劑 0.5、200mg	健保已收載，未另訂給付規定。
N03AX26 Fenfluramine	無癲癇相關許可適應症(許可證種類為原料藥，已註銷)	—	健保未收載
N03AD01 ethosuximide	我國未有藥品許可證。	—	健保尚未收載。
N05CM11 bromides	無癲癇相關許可適應症(許可適應症種類為原料藥)。	—	健保未收載。

^m 查詢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」網頁，僅查獲做為原料藥粉末使用的 cannabidiol；根據罕藥名單（112年10月5日版）[13]，其認定適應症為「適用於年滿二歲之 Dravet 症候群(Dravet syndrome；DS)，或年滿一歲之結節性硬化症(Tuberous Sclerosis Complex；TSC)的病人，作為該二類病人癲癇發作之輔助治療。」

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)	於 2014 年 10 月 16 日公告與本案藥品相關之評估報告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月公告與本案藥品相關之評估報告。
NICE (英國)	截至 2023 年 11 月 28 日，未查獲與本案藥品相關之評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。於 2017 年 9 月 11 日公告與本案相關之評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 10 月 27 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [18]

於 CADTH 之公開網頁鍵入關鍵字 stiripentol，查獲一份於 2014 年 10 月 16 日公告，與本案藥品相關之評估報告[18]。

(1) 委員會建議

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

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

(2) 建議理由

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

(3) 臨床試驗

CDR 的系統性審查包括收錄 Dravet 症候群病人的兩項雙盲安慰劑對照的隨機對照試驗：STICLO-France (N = 42) 以及 STICLO-Italy (N = 23)。兩項試驗設計相似，皆為比較 stiripentol 或安慰劑合併使用 clobazam 和 valproate 的療效與安全性。納入條件為 3 至 18 歲，體重 ≤ 60 kg，診斷為 Dravet 症候群病人，接受 clobazam 0.5 mg/kg/day 合併 valproate 30 mg/kg/day 仍每月至少 4 次全身型陣攣性或強直陣攣性癲癇發作（generalized clonic or tonic-clonic seizures）。

兩項研究皆由一個月基礎期開始，期間內接受穩定劑量的 clobazam（0.5 mg/kg/day, maximum 20 mg/day）以及 valproate（30 mg/kg/day 或以下）；其次為兩個月的雙盲期間（口服投予 stiripentol 50 mg/kg/day 合併使用 clobazam 及 valproate）；最後為一個月開放式作業，給予所有研究參與者 stiripentol（加上 clobazam 及 valproate）治療。主要試驗終點指標為雙盲期結束（第 3 個月）時有反應者比例（未發生無反應標準ⁿ）。其他終點指標包括：1. 雙盲期（第 3 個月期間）與基期相比，陣攣性或強直陣攣性癲癇發作頻率減少 ≥ 50% 的兒童比例；2. 雙盲期（第 2-3 個月）與基期相比，癲癇發作次數的變化；3. 退出試驗的兒童比例；4. 癲癇發作次數與基期（第 1 個月期間）發生相同次數經過的時間；5. 安全性數據。STICLO 法國及義大利試驗基期病人及疾病特性如後表：

	STICLO 法國		STICLO 義大利	
	STP (N=21)	安慰劑 (N=20)	STP (N=12)	安慰劑 (N=11)
年齡 Mean(SD)	9.4 (4.0)	9.29 (4.9)	9.2 (3.6)	8.7 (4.4)
男性 n(%)	6 (28.5)	11 (55.0)	8 (66.7)	5 (45.5)
體重(kg) Mean(SD)	31.8 (12.7)	30.5 (14.4)	31.9 (11.7)	29.2 (9.04)

ⁿ 無反應者（non-responder）定義：與基期相比，雙盲期第 3 個月的陣攣性或強直陣攣性癲癇發作頻率減少低於 50%；因癲癇重積狀態退出試驗；雙盲期 20 天內癲癇發作次數與基期相比增加 50% 以上；與基期相比癲癇發作次數增加超過 50%，且在雙盲期第 1 個月內癲癇發作次數未回到基期。

	STICLO 法國		STICLO 義大利	
	STP (N=21)	安慰劑 (N=20)	STP (N=12)	安慰劑 (N=11)
癲癇類型(基期發作的 病人數)				
強直陣攣性癲癇				
單側	4	1	4	5
雙側	18	19	10	9
非典型失神性癲癇	11	9	3	5
肌陣攣性	10	11	13	11
其他	2	4	1	1
基期強直陣攣性癲癇 發作數 Mean(SD)	17.9 (17.3)	18.5 (17.0)	33.6 (28.2)	27.4 (28.6)

資料來源：加拿大 CADTH 臨床審查報告[19]

(4) 療效

- A. STICLO-France 中有 9 位(45%)、STICLO-Italy 中有 3 位(27%)使用 stiripentol 治療的病人，在雙盲期間的第二個月無癲癇發作，然而在安慰劑組所有病人皆經歷至少一次的陣攣(clonic)或強直陣攣(tonic-clonic)型癲癇(未報告 p 值)。
- B. Stiripentol 組達到治療反應 (responders)^o 的病人百分比在統計上顯著優於安慰劑組：
- STICLO-France：stiripentol 組中有 15 位 (71.4%)，在安慰劑組中有 1 位 (5.0%)；兩組間治療差異為 66.4% (95% CI^p 42.2% to 85.7%)。
 - STICLO-Italy：stiripentol 組中有 8 位(66.7%)，在安慰劑組中有 1 位(9.1%)；兩組間治療差異為 57.6% (未報告 95% CI)。
- C. Stiripentol 組在雙盲期的第二個月時，癲癇發作減少至少 50%的受試者百分比統計上顯著優於安慰劑組：
- STICLO-France：stiripentol 組中有 15 位(71.4%)，安慰劑組中有 1 位(5.0%)； $P < 0.00002$ 。
 - STICLO-Italy：stiripentol 組中有 8 位 (73%)，安慰劑組中有 1 位 (11%)；未報告 P 值。

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

^p Confidence interval, 信賴區間

D. 相較於基礎期，stiripentol 組在雙盲期間第一個月的癲癇發作次數改善優於安慰劑組：

- a. STICLO-France：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 17.9 次減少至 2.7 次，在安慰劑組則是從 18.5 次增加至 23.8 次（兩組間 p 值<0.001）。
- b. STICLO-Italy：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 33.6 次降減少 4.7 次，在安慰劑組則是從 27.4 次增加至 29 次（兩組間 p 值<0.05）。

E. 相較於基礎期，stiripentol 組在雙盲期間第二個月的癲癇發作次數改善亦優於安慰劑組：

- a. STICLO-France：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 17.9 次減少至 5.2 次，在安慰劑組則是從 18.5 次減少至 13.8 次（兩組間 p 值<0.002）。
- b. STICLO-Italy：在 stiripentol 組的癲癇發作次數從 33.6 次減少至 9.8 次，在安慰劑組則是從 27.4 次減少至 16.7 次（兩組間無統計上顯著差異）。

	STICLO 法國		STICLO 義大利	
	STP (N=22)	安慰劑 (N=20)	STP (N=12)	安慰劑 (N=11)
第 3 個月(雙盲期)無癲癇發作率 n/N(%)	9/20 (45)	0/16	3/11 (27)	0/9
有反應者比例 n/N (%)	15/21(71.4)	1/20 (5.0)	8/12(66.7)	1/11 (9.1)
組間差異% (95% CI), P 值	66.4 (42.2 to 85.7) P< 0.00002		57.6 (NR) P=0.009	
第三個月癲癇發作率減少≥50%的兒童百分比 n/N (%), P 值	15/21(71.4)	1/20 (5.0)	8/11 (73)	1/9 (11)
	P< 0.00002		未呈現(NR)	
強直陣攣性癲癇發作次數				
基期(第 1 個月) m (SD)	17.9 (17.3)	18.5(17.0)	33.6(28.2)	27.4(28.6)
雙盲期(第 2 個月) m (SD)	2.7 (4.1) (n = 21)	23.8(36.6) (n = 20)	4.7 (7.3) (n = 12)	29.0(35.6) (n = 11)
第 1 vs 第 2 個月, P 值	< 0.001		< 0.05	
雙盲期(第 3 個月) m (SD)	5.2 (7.7) (n = 20)	13.8 (7.3) (n = 16)	9.8 (10.0) (n = 11)	16.7(11.3) (n = 9)
第 1 vs 第 3 個月, P 值	< 0.002		無統計上顯著(NS)	

資料來源：加拿大 CADTH 臨床審查報告[19]

(5) 危害（安全性及耐受度）

- A. 經歷過至少一次嚴重不良事件 (serious adverse event) 的病人比例：
- STICLO-France：stiripentol 組為 28.6%，在安慰劑組為 15%。
 - STICLO-Italy：無嚴重不良事件報告
- B. 至少有報告一次不良事件的病人數比例：
- STICLO-France：在 stiripentol 組為 100%，在安慰劑組為 45%。
 - STICLO-Italy：在 stiripentol 組為 83%，在安慰劑組為 27%。
- C. 因不良事件而退出試驗：
- STICLO-France：在 stiripentol 組為 4.8%，在安慰劑組為 10%。
 - STICLO-Italy：在 stiripentol 組為 8.3%，在安慰劑組為 0%。
- D. 在 STICLO-France 試驗中，stiripentol 組最常被報告的不良事件包括嗜睡 (drowsiness)、食慾下降 (appetite loss)、及體重降低；在 STICLO-Italy 試驗中，stiripentol 組中病人較常報告的不良事件包括嗜睡 (sleepiness)、行為障礙 (behaviour disorders)、無食慾。

	STICLO 法國		STICLO 義大利	
	STP (N=21)	安慰劑 (N=20)	STP (N=12)	安慰劑 (N=11)
不良事件(AEs)				
發生任一不良事件率 N(%)	21 (100)	9 (45)	10 (83)	3 (27)
常見不良事件 (>10%)				
嗜睡(drowsiness)	15 (71)	2 (10)	NR	NR
嗜睡(sleepiness)	NR	NR	7 (58.3)	1 (9.1)
過度興奮/激動 (hyperexcitability/agitation)	5 (24)	0	2 (16.7)	1 (9.1)
攻擊行為(aggresiveness)	3 (14)	0	2 (16.7)	1 (9.1)
肌肉張力低下(hypotonia)	2 (9.5)	1 (5)	3 (25)	0
共濟失調(ataxia)	3 (14)	1 (5)	1 (8.3)	2 (18.2)
顫抖(tremors)	3 (14)	0	0	1 (9.1)
食慾下降(appetite loss)	7 (33)	1 (5)	6 (50)	1 (9.1)
噁心/嘔吐(nausea/vomiting)	2 (9.5)	1 (5)	3 (25)	0
體重下降(weight loss)	6 (28.5)	0	2 (16.7)	0
體重增重(weight gain)	5 (24)	4 (20)	NR	NR
嗜中性白血球減少症 (neutropenia)	3 (14)	0	NR	NR

	STICLO 法國		STICLO 義大利	
	STP (N=21)	安慰劑 (N=20)	STP (N=12)	安慰劑 (N=11)
嚴重不良事件(SAEs)				
任一嚴重不良事件 N(%)	6 (28.6)	3 (15)	0	0
常見 SAEs	癲癇重積狀態 (SE)、嚴重嗜睡/肌肉張力低下、體重減輕、蕁麻疹、攻擊行為、腹痛	嚴重嗜睡、失神性癲癇重積狀態、反覆癲癇發作	無嚴重不良事件	
退出試驗, N(%)	1(4.8)	2 (10)	1 (8.3)	0
退出試驗原因	SE	同上述 SAEs	嗜睡、平衡的症狀	

資料來源：加拿大 CADTH 臨床審查報告[19]

(6) 其他討論要點

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

(二) PBAC (澳洲) [20]

於 PBAC 之公開網頁鍵入關鍵字 stiripentol，查獲一份於 2020 年 3 月公告，與本案藥品相關之評估報告[20]。

(1) 給付建議

PBAC 建議以簡化式事前審查方式 (the Authority Required (Streamlined) listing) 給付 stiripentol 用於治療與嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI, 亦稱為

Dravet syndrome) 有關的全身性強直陣攣型 (generalised tonic-clonic) 與陣攣型 (clonic) 癲癇發作，且無法由前線治療適當控制疾病的病人。

(2) 臨床給付條件

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

(3) PBAC 討論議題

- A. PBAC 理解到已使用多重抗癲癇藥品 (multiple anti-epileptic drugs, AEDs) 仍持續經歷癲癇的此一少數族群病人，對於額外的治療選項具有臨床需求，並認為 stiripentol 在廠商提出的價格下具有成本效益。PBAC 同意經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, 以下簡稱 ESC) 意見，認為 stiripentol 在療效上優於安慰劑，但安全性劣於安慰劑。
- B. 在 stiripentol 獲得澳洲藥品許可證 (TGA approval) 前，澳洲病人就已透過特別准入機制 (Special Access Scheme) 取得藥品，而費用通常是由公立醫院出資。
- C. 2019 年 9 月 13 日 Stiripentol 於澳洲獲核准適應症為：「作為以下情形之輔助治療：與嚴重嬰兒肌抽躍性癲癇 (Dravet syndrome) 有關之全身性強直陣攣型與陣攣型癲癇，且以 benzodiazepine (通常為 clobazam) 與 valproate 治療仍無法適當控制癲癇。」；澳洲藥品諮議會 (Advisory Committee on Medicine) 指出，此適應症寫法用意是與試驗一致。然而，PBAC 提出一項美國回溯性研究顯示約半數病人接受 stiripentol 治療時並未與 valproate 和 clobazam 合併治療。其他常見合併治療藥品包含 topiramate、levetiracetam、valproate、clobazam (皆個別與 stiripentol 合併治療) [21]。因此，PBAC 認為給付條件應規範 stiripentol 須與 benzodiazepine, valproate 合併使用 (PBS⁹並未給付 clobazam)。
- D. PBAC 滿意 stiripentol 對於某些病人的療效優於現有標準照護 (standard of care)，標準照護包括其他抗癲癇藥物 (AEDs)，以及以 valproate (VAL) 及 benzodiazepine 作為輔助治療的治療方式。另一方面，在 stiripentol 治療失敗後，基於病人臨床異質性，後續可加入之藥品會因病人而有差別；後續最有可能使用之藥品則包含 topiramate、valproate、levetiracetam。
- E. 儘管試驗受試者條件中最高納入年齡為 18 歲，但 PBAC 認為儘管 SMEI 成人族群不多，但臨床上限制僅有 18 歲以下方可使用 stiripentol 並不適合，故最終並未設定年齡限制。
- F. PBAC 認為標準照護有許多的抗癲癇藥物和治療，包括 topiramate 及

⁹ Pharmaceutical Benefits Scheme，澳洲藥品給付計畫

levetiracetam，皆是合適的主要參考品。然而，評估這些治療用於 SMEI 病人的資料有限，而試驗是以安慰劑（合併 valproate 和 clobazam）作為臨床比較和經濟模型的參考品。PBAC 注意到 SEMI 病人具有個體差異且其標準照護是依個別病人調整，因此同意 ESC 的意見，認為 stiripentol 與安慰劑比較之證據，仍能作為顯示 stiripentol 與標準試驗參考品比較具有遞增效益的有效資訊。

- G. ESC 指出，SMEI 病人除了全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇發作外，亦有可能有其他類型的癲癇發作導致影響生活品質；但試驗並未收集此部分資訊。PBAC 注意到此為試驗限制之一。
- H. PBAC 注意到，儘管 STICLO 試驗中安慰組部分病人接受 clobazam 劑量不足（sub-therapeutic，未達最高劑量），且主要療效指標僅包含全身性陣攣型或強直陣攣型癲癇，經校正 clobazam 和其活性代謝物（norclobazam）的血漿中濃度的合併分析結果仍顯示 stiripentol 的效益優於安慰劑。儘管 odds ratio 經校正後自 34.5 [p<0.01] 降至 18.2 [p< 0.01]，PBAC 仍認為 stiripentol 與安慰劑相比在相對療效上具有優越性。
- I. STICLO 試驗結果顯示相較於基期，在第二個月時 stiripentol 組有 72% 至 75% 的病人達到降低 >50% 癲癇發作頻率；PBAC 認為廠商另外呈交之非比較性研究結果顯示 stiripentol（5 項研究，22% 至 80%）與 topiramate（7 項研究，20% 至 78%）、levetiracetam（3 項研究，11% 至 64%）三項成分作為附加治療的非比較性研究結果與此一致。PBAC 認為這些數據可支持給付 stiripentol 的建議。
- J. PBAC 注意到相較於安慰劑（併用 valproate, clobazam）組，stiripentol（併用 valproate, clobazam）組明顯有較多人經歷過不良事件，與 stiripentol 安全性劣於安慰劑的宣稱一致。有鑑於試驗的追蹤期較短，PBAC 同意 ESC 的意見，認為需要更多 stiripentol 與不良事件、抗癲癇藥物的劑量、及潛在危險因子之間關係的證據。
- K. PBAC 接受呈交資料中對於 stiripentol 的預估使用量，並認為 stiripentol 是附加治療而不會被取代，只要病人使用 stiripentol 後可減少任何程度的癲癇發作，在實務上中斷使用的機率可能很低。
- L. Stiripentol 與安慰劑（皆併用 valproate, clobazam）之比較療效與安全性證據摘要如後表：

試驗	STP	PBO	相對風險 RR (95% CI)	事件/100 人*		風險差 RD (95% CI)
				STP	PBO	
療效						
有反應者比例						
STICLO-法	15/22	1/20	13.64 (1.98, 94.09)	68.2	5.0	0.63 (0.42, 0.85)
STICLO-義	8/12	1/11	7.33 (1.08, 49.58)	66.7	9.1	0.58 (0.26, 0.89)
統合分析	23/34	2/31	10.5 (2.7, 40.8)	67.4	6.5	0.61 (0.43, 0.79)

試驗	STP	PBO	相對風險 RR (95% CI)	事件/100 人*		風險差 RD (95% CI)
				STP	PBO	
危害						
任何不良事件						
STICLO-法	21/21	9/20	2.22 (1.37, 3.61)	100	45	0.55 (0.33, 0.77)
STICLO-義	10/12	3/11	3.05 (1.13, 8.29)	83	27	0.56 (0.22, 0.90)
統合分析	31/33	12/31	2.43 (1.55, 3.81)	94	39	0.55 (0.36, 0.74)
嗜睡						
STICLO-法	15/21	2/20	7.14 (1.87, 27.34)	71.4	10	0.61 (0.38, 0.85)
STICLO-義	7/12	1/11	6.42 (0.93, 44.16)	58.3	9.1	0.49 (0.17, 0.82)
統合分析	22/33	3/31	6.89 (2.29, 20.74)	66.7	9.7	0.57 (0.38, 0.76)
食慾下降						
STICLO-法	7/21	1/20	6.67 (0.90, 49.45)	33.3	5	0.28 (0.06, 0.51)
STICLO-義	6/12	1/11	5.50 (0.78, 38.76)	50	9.1	0.41 (0.08, 0.74)
統合分析	13/33	2/31	6.11 (1.50, 24.90)	39.4	6.5	0.33 (0.14, 0.52)
體重下降						
STICLO-法	6/21	0/20	12.41(0.74, 206.86)	28.6	0	0.28 (0.09, 0.48)
STICLO-義	2/12	0/11	4.62 (0.25, 86.72)	16.7	0	0.17 (-0.04, 0.38)
統合分析	8/33	0/31	7.73 (1.01, 58.85)	23.7	0	0.24 (0.10, 0.39)

資料來源：PBAC public summary document-stiripentol[20]。縮寫：STP：stiripentol；PBO：安慰劑；CI：信賴區間 confidence interval；RR：相對危險度 relative risk；RD：風險差 risk difference。嗜睡為 drowsiness 或 sleepiness。*：最長追蹤時間：2 個月，儘管基期有多種癲癇發作類型(如基陣攣性癲癇發作、非典型失神發作、局部癲癇發作)，但 STICLO 試驗的療效結果僅包含全身強直陣攣型癲癇發作。

(三) NICE (英國)

截至 2023 年 11 月 28 日止，在 NICE 之公開網頁鍵入關鍵字 stiripentol，未查獲與本案藥品相關之評估報告[22]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 SMC 之公開網頁鍵入關鍵字 stiripentol，查獲一份於 2017 年 9 月 11 日公告，與本案相關之醫療科技評估報告[23]。

A. 給付建議

SMC 建議給付 stiripentol 使用於 NHS 蘇格蘭，適應症為「與 clobazam 及 valproate 合併使用作為輔助治療，用於先前已使用 clobazam 和 valproate 治療之嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI; Dravet syndrome)，但仍未能適當控制難治性全身性強直陣攣性癲癇的病人」。給付理由為：對於 3 歲以上、已使用 clobazam 及 valproate 治療，但每月至少有 4 次癲癇發作的 SMEI 病童，相較於安慰劑，合併使用 stiripentol 作為 clobazam 及 valproate 之輔助治療，能統計上顯著減少癲癇發作頻率。

B. 討論議題 (臨床效果部分)

- a. Stiripentol 早於 2001 年即獲得 EMA (European Medicine Agency) 核發孤兒藥認證，且為唯一具有 SMEI 適應症的藥品；在 SMC 評估前即已於 NHS Scotland 體系中使用。
- b. SMC 認為 STICLO 系列試驗僅評估全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇發作次數，仍未評估其他指標，亦缺乏長期結果。開放式作業研究 STP-1 與 STILON 分別提供一年與多年治療效果證據，然而，stiripentol 治療對於心理動作 (psychomotor) 與認知功能發展 (cognitive development) 是否有影響仍無資料可供評估。
- c. SMC 指出 sitripentol 的樞紐試驗為 3 至 18 歲兒童，對於成人及 3 歲以下的證據不足，若 3 歲以下臨床證實為 SMEI 病人，須根據個別情形考量潛在效益與風險，並在醫師密切監督下以 stiripentol 進行輔助治療。SMC 建議此部分應依照仿單 (summary of product characteristics) 資訊使用。
- d. SMC 認為 stiripentol 是作為既有標準抗癲癇藥品之附加治療，因此臨床上並無比較品。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	Dravet syndrome
Intervention	Stiripentol
Comparator	無設限

Outcome	無設限
Study design	第三期隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 10 月 27 日止，以“Dravet syndrome”、“stiripentol”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

A.隨機對照試驗

於 PubMed、Embase 分別搜尋到 12 及 37 篇隨機對照試驗，於 Cochrane Library 搜尋到 52 篇試驗，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，排除重複、評論性文章及不符本案目標族群之文獻後，本報告共納入 1 項隨機對照試驗包含 2 篇文章，分別為 STICLO-法國試驗[24]，及 STICLO-法國及義大利試驗合併分析（研討會摘要）[25]。

B.系統性文獻回顧暨統合分析

於 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 分別搜尋到 11 及 42 篇及 3 篇系統性文獻回顧暨統合分析相關文獻，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，排除重複文獻後，查有 4 篇系統性文獻回顧暨間接比較研究，包括探討治療嬰兒期嚴重肌陣攣性癲癇之抗癲癇藥物[26]、抗癲癇藥物輔助治療 Dravet 症候群的短期療效及安全性之間接比較[27]、抗癲癇藥物輔助治療 Dravet 症候群的療效及安全性之網絡統合分析[28]、及 Dravet 症候群藥物治療針對隨機對照試驗的網絡統合分析[29]。

(3) 研究設計與結果摘述

綜合上述搜尋結果，以下摘述 STICLO 試驗，以及 4 篇間接比較研究。

A.STICLO 樞紐試驗 [24, 25]

STICLO 系列試驗為安慰劑對照、雙盲、多中心的第三期隨機對照試驗，於公開資訊僅尋獲 STICLO-France 試驗之完整文獻數據[24]，而前述主要醫療科技評估組織報告章節中已整理 STICLO-France 與 STICLO-Italy 試驗之試驗設計及試驗結果，故此處僅摘錄發表於 2023 年之兩試驗合併分析數據[25]。

療效數據依治療意向分析法 (intent to treat, ITT, 最終分析納入所有受試者)

及符合計畫書分析法 (per protocol, PP, 僅完成療程者納入分析) 呈現癲癇發作頻率和反應者比例 (癲癇發作頻率減少 $\geq 50\%$) 自基期的變化, 亦呈現癲癇發作減少 $\geq 75\%$ 及 100% (即癲癇未發作 seizure-free) 情形。結果呈現如後表, 顯示 stiripentol 治療反應的同質性, 且相較於安慰劑治療組有統計上顯著差異 (須留意此為研討會摘要數據)。

	ITT		PP	
	STP	PBO	STP	PBO
GTCs 發作頻率變化 (相較基期)				
中位數	-84.4%	-5.8%	-87.5%	-6.5%
平均值	-66%	4.3%	-71%	0.2%
P 值	p<0.0001		P<0.0001	
減少所有癲癇類型發作頻率>50%	69.7%	6.5%	74.2%	8%
P 值	p<0.0001		p<0.0001	
減少 GTCs 發作頻率 $\geq 75\%$	54.6%	3.2%	58.1%	4.0%
P 值	p < 0.0001		p < 0.0001	
雙盲期第二個月期間無 GTCs 發作	36.4%	0	38.7%	0
P 值	p = 0.0002		p = 0.0005	

縮寫：GTCs：全身性強直陣攣發作 generalized tonic-clonic seizures；ITT，治療意向分析族群；PP：符合計畫書分析族群；STP：stiripentol；PBO：安慰劑

B. 系統性文獻回顧－Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy (Brigo, 2017) [26]

此篇為 2015 年所發表系統性文獻回顧之更新版本, 目的為比較 stiripentol 與其他抗癲癇藥物 (包括生酮飲食) 對治療 Dravet 症候群的療效及耐受性。檢索時間截至 2016 年 12 月 20 日, 納入隨機對照試驗或類隨機對照、平行試驗, 至少一種抗癲癇藥物之單獨或合併療法, 與附加安慰劑或不附加治療相比。評估結果指標包括癲癇發作減少 50% 以上、無癲癇發作、不良事件、退出試驗比例及生活品質。此研究由 Cochrane 出資。

結果顯示除了 stiripentol 尚無其他藥物有隨機對照試驗。此評估包括兩項 stiripentol 的隨機對照試驗 (共 64 名兒童), 兩項試驗皆存在不明確的誤差風險。統合分析結果顯示與安慰劑組相比, STP 組癲癇發作頻率降低 50% 以上比例顯著較高 (22/33 vs 2/31; RR=10.40, 95% CI 2.64 to 40.87), 無癲癇發作比例顯著較高 (12/33 vs 1/31; RR=7.93, 95% CI 1.52 to 41.21), 退出試驗比例兩組間無顯著差異 (2/33 vs 8/31; RR= 0.24, 95% CI 0.06 to 1.03), 僅一試驗明確報告不良事件, 且 STP 組有不良事件比例高於安慰劑組 (100% vs 25%; RR=3.73, 95% CI 1.81 to 7.67)。根據 GRADE 標準, 療效指標證據品質為中等, 而不良事件為

低。

C. 間接比較—Comparative short-term efficacy and safety of add-on anti-seizure medications in Dravet syndrome: An indirect treatment comparison (Devi, 2021) [27]

此篇為評估 Dravet 症候群使用輔助抗癲癇藥物 (add-on anti-seizure medications) 的相對療效與安全性的網絡統合分析間接比較研究。主要療效指標 (primary efficacy outcome) 為癲癇發作頻率降低 50% 以上、安全性指標為治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs)。以頻率統計法 (frequentist approach) 合併直接與間接證據並呈現網絡圖 (network plot)，藥品依累積排行曲線下面積 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 的 P-score 進行排序。作者宣稱此研究無其他資金來源。

5 項隨機對照試驗共 565 名 Dravet 症候群病人 (年齡介於 2-20 歲) 接受安慰劑或以下任一種藥物 (stiripentol、cannabidiol 及 fenfluramine)。相較於加入安慰劑組，加入這三種藥物與基期相比皆能降低抽搐性發作 (convulsive seizures) 頻率，其中，stiripentol 有較高機率降低抽搐性發作頻率 50% 以上 (stiripentol 與 cannabidiol 的勝算比 OR=20.2; 95% CI: 2.1 to 198.0; stiripentol 與 fenfluramine 的 OR=2.73; 95% CI: 0.25 to 30.21)，以及有較高機率發生任何 TEAEs (stiripentol 與 cannabidiol 的 OR=53.9; 95% CI: 1.4 to 2079.8; stiripentol 與 fenfluramine 的 OR=21.70; 95% CI: 0.48 to 985.70)，其次依序為 fenfluramine，cannabidiol。而發生嚴重 TEAEs 機率依序為 stiripentol，cannabidiol，fenfluramine。由於 stiripentol 試驗之樣本數有限以至於在比較結果的呈現上有較寬的信賴區間。

雖然此間接比較研究發現 fenfluramine 及 stiripentol 有類似療效但 fenfluramine 有較好安全性亦即較少嚴重 TEAE，另一方面，cannabidiol 的療效相對較低，且與發生嚴重 TEAE 有關，但整體而言，各項試驗受試者先前用藥狀態不同、併用之抗癲癇藥品也有所不同。此外，stiripentol 之臨床試驗由於發表年代較舊，有其明顯缺點，如樣本數少、追蹤時間短。因此，仍無法對此三項成分有較明確結論。

D. 系統性文獻回顧暨統合分析—Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis.(Wu, 2022) [28]

此篇為評估 Dravet 症候群使用輔助抗癲癇藥物 (stiripentol、cannabidiol、fenfluramine 及 soticlestat) 相對療效與安全性的間接比較研究，分別以網絡統合分析比較隨機對照試驗，及以隨機效應統合分析 (random-effect meta-analysis) 比較開放式延伸研究 (open-label extension study, OLE)。主要療效指標為癲癇發作

頻率降低 50% 以上，安全性指標為治療期間不良事件（adverse events, AEs）發生率及嚴重不良事件（serious adverse events, SAEs）發生率，並以 SUCRA 機率評估相對排名。

7 項隨機對照試驗共 634 位病人納入分析，SUCRA 結果顯示相較於安慰劑組，全部四項藥品皆統計上顯著降低癲癇發作頻率，soticlestat 有較高機率降低癲癇發作頻率 50% 以上（soticlestat 與安慰劑的風險比值 RR=19.32; 95% CI: 1.20 to 311.40），其次為 stiripentol 和 fenfluramine。Stiripentol 相對於基期的癲癇發作頻率降低 100%（RR: 12.33; 95% CI: 1.71 to 89.17）、任何治療期間不良事件發生率（RR: 3.73; 95% CI: 1.65 to 8.43）及嚴重不良事件發生率（RR: 4.76; 95% CI: 0.61 to 37.28）的排序最高。另一方面，全部 10 項 OLE 研究共 1,121 名病人納入分析，統合分析結果顯示降低癲癇發作率 50% 以上的機率排名依序為 fenfluramine (0.715, 95% CI: 0.621 to 0.808)、stiripentol (0.604, 95% CI: 0.502 to 0.706), cannabidiol (0.448, 95% CI: 0.403 to 0.493)；不良事件率排名依序為 fenfluramine(0.832, 95% CI: 0.795 to 0.869)，cannabidiol (0.825, 95% CI: 0.701 to 0.950)，stiripentol (0.823, 95% CI: 0.707 to 0.938)，soticlestat (0.688, 95% CI: 0.413 to 0.890)。由於 stiripentol 樣本數過小，結果的準確性會受此影響。

整體而言，此間接比較結果顯示 cannabidiol 在療效及安全性稍微劣於其他 3 項抗癲癇藥物，而 soticlestat、fenfluramine 及 stiripentol 在療效上差異不大，但 soticlestat 和 fenfluramine 相對安全，此結果與長期療效及安全性比較結果一致。

E. 系統性文獻回顧暨網絡統合分析—Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Lattanzi, 2023) [29]

此篇透過網絡統合分析（network meta-analysis, NMA）評估抗癲癇藥物（antiseizure medications, ASMs）治療 Dravet 症候群的比較療效及耐受性。研究資金來自 Università Politecnica delle Marche (Marche Polytechnic University, Italy)。此研究資料檢索至 2023 年 1 月，納入任何隨機對照、雙盲或單盲、平行試驗研究比較使用至少一項抗顛顯藥物治療與安慰劑、或其他 ASM、或相同 ASM 不同劑量治療 Dravet 症候群的研究，療效指標為維持期內與基期相比癲癇發作反應率減少 50%（癲癇反應）以上及 100%（無癲癇發作），耐受性指標包括退出試驗比例及發生任何不良事件比例，效應值（effect size）以機率論的網絡統合分析估計。

8 項安慰劑對照試驗共納入 680 名病人，試驗之實驗組輔助治療藥品（active add-on treatment）及接受該藥治療人數分別為 stiripentol（2 試驗 33 人）、醫藥級 cannabidiol（3 試驗 228 人）、fenfluramine hydrochloride（2 試驗 122 人）及 soticlestat

(1 試驗 26 人)，使用安慰劑共 271 人。結果顯示 cannabidiol 比 fenfluramine 有較低癲癇反應 (勝算比 OR=0.20, 95% CI: 0.07 to 0.54)，stiripentol 比 cannabidiol 有較高癲癇反應 (OR=14.07, 95% CI: 2.57 to 76.87)，不同 ASM 間在無癲癇發作率無顯著差異。Stiripentol 比 cannabidiol 有較低機率因任何理由終止試驗 (drug discontinuation) (OR=0.08, 95% CI: 0.01 to 0.61)，cannabidiol 比 fenfluramine 有較低機率發生任何不良事件 (OR=0.22, 95% CI: 0.06 to 0.78)。stiripentol 相較於 cannabidiol 有較高風險發生任何 AE (OR= 75.72, 95% CI: 3.59 to 1598.58)。網絡統合分析抗癲癇藥物治療 Dravet 症候群之相對療效及耐受性數據摘要如後表：

	stiripentol	cannabidiol	fenfluramine	soticlestat
癲癇發作率降低≥ 50%				
stiripentol	—	—	—	—
cannabidiol	14.1 (2.6, 76.9)	—	—	10.4 (0.5, 199.6)
fenfluramine	2.8 (0.5, 17.8)	0.2 (0.1, 0.5)	—	2.1 (0.1, 43.5)
soticlestat	1.4 (0.1, 38.1)	—	—	—
安慰劑	31.8 (6.3, 161.2)	2.3 (1.4, 3.7)	11.2 (4.8, 26.5)	23.4 (1.3, 432.0)
無癲癇發作 (seizure freedom)				
stiripentol	—	—	—	—
cannabidiol	6.4 (0.4, 100.7)	—	—	1.0 (0.0, 39.0)
fenfluramine	4.0 (0.2, 82.2)	0.6 (0.0, 164.5)	—	0.6 (0.1, 29.9)
soticlestat	6.6 (0.1, 318.9)	—	—	—
安慰劑	19.9 (2.4, 164.5)	3.1 (0.5, 18.5)	5.0 (0.6, 42.9)	3.0 (0.1, 77.2)
終止試驗率 (discontinuation for any reason)				
stiripentol	—	—	—	—
cannabidiol	0.1 (0.0, 0.6)	—	—	0.2 (0.0, 1.6)
fenfluramine	0.2 (0.0, 1.2)	2.1 (0.5, 9.7)	—	0.4 (0.0, 3.1)
soticlestat	0.5 (0.0, 5.7)	—	—	—
安慰劑	0.3 (0.1, 1.5)	3.5 (1.1, 11.0)	1.7 (0.6, 4.6)	0.6 (0.1, 4.0)
不良事件發生率				
stiripentol	—	—	—	—
cannabidiol	75.7 (3.6, 1598.6)	—	—	—
fenfluramine	16.4 (0.7, 386.1)	0.2 (0.1, 0.8)	—	—
soticlestat	—	—	—	—
安慰劑	121.2 (6.2, 2356.9)	1.6 (0.8, 3.2)	7.4 (2.5, 21.6)	—
嚴重不良事件發生率				
stiripentol	—	—	—	—
cannabidiol	0.3 (0.1, 2.2)	—	—	—
fenfluramine	0.7 (0.1, 4.5)	1.9 (0.7, 5.6)	—	—
soticlestat	—	—	—	—
安慰劑	0.7 (0.1, 3.6)	1.9 (1.0, 3.6)	1.0 (0.4, 2.3)	—

資料來源：Lattanzi(2023)[29]。表格內數值為欄比列的勝算比(OR)及 95%信賴區間

此系統性文獻回顧綜合分析目前現有抗癲癇藥品治療 Dravet 症候群驚厥性癲癇發作的隨機對照試驗 (RCT) 證據，在結果解釋上須留意以下限制，包括 soticlestat 僅納入一項 RCT 造成較寬的信賴區間，且 soticlestat 的不良事件數據包含 Dravet 症候群及 Lennox-Gastaut 症候群病人因此未納入 NMA 比較。整體而言，所有試驗無癲癇發作的低比率可能造成試驗間介入效果的檢定力不足，並因不精確及不確定性導致極端結果。雖然所有納入的試驗未被評為具高偏差風險，但這些試驗皆由製藥公司贊助執行。此外，各試驗的研究設計及試驗對象有所差異，且對於「驚厥性癲癇發作」的定義不盡相同。另外，試驗共同的限制如追蹤時間短、限制了研究結果的外推性，且這些研究僅在兒童中進行，不包括 Dravet 症候群成人病人。

(五) 建議者提供之資料

建議者在送審資料中說明透過 PubMed 電子資料庫，於 2021 年 12 月 8 日，以「Dravet syndrome」與「stiripentol」作為關鍵字進行搜尋，納入 16 篇與本案藥品療效或安全性之相關研究文獻[21, 24, 30-43]，另外提供一筆於義大利進行之 STICLO 試驗 (STICLO-Italy) 研討會摘要[44]，共計 17 筆文獻。其中，共有 11 篇文獻為回溯性觀察性研究或世代橫斷性研究[21, 30, 31, 33, 34, 36-38, 40-42]與 1 項我國探討 Dravet 症候群之回溯性研究[35]，由於前述文獻之研究目的非比較 stiripentol 與其他治療或安慰劑之效益或安全性，故本報告不另摘錄結果；2 篇文獻為本案藥品樞紐試驗 STICLO 研究相關文獻[24, 44]，其結果已於前述主要醫療科技評估報告摘要內容中陳述，故於此不再贅述。另有 2 篇文獻為收錄日本族群的多中心、開放式作業試驗 (STP-1) 與其延伸研究[32, 39]，與 1 篇報告於法國所進行 2 項試驗 (STEV) 之文獻[43]；前者簡述如下，後者因其納入受試者為「癲癇症候群」，包含局部與全身性癲癇，因此不在此摘錄相關結果。

STP-1 試驗為在日本進行之第三期多中心 (11 家)、非隨機對照、開放式作業之單組試驗[32, 39]，將本案藥品與 clobazam 和 valproate 合併使用於 Dravet 症候群病人 (共招募 27 名受試者其中 24 名完成試驗，SCN1A 突變狀態並非試驗納入標準，其中 8 名 SCN1A 突變情形未知或無突變) 至少 16 週 (4 週基礎期、4 週 STP 劑量調整期、12 週 STP 劑量固定期，其中 14 人加入 bromide，STP 最終劑量 50mg/kg/day)，接續治療至多 40 週的延伸追蹤長期研究。此試驗結果顯示受試者相較於基礎期，在治療 12 至 16 週時整體反應率為 66.7% (16/24)。在延伸追蹤研究中，有 3 名原受試者因效果不佳而未進入延伸追蹤，故僅有 21 名受試者進入延伸追蹤期；其中又有 2 名受試者未完成整個追蹤，故最終完成追蹤受試者為 19 名。在 40 週時，仍有反應之比例為 54% (13/24)，2 人達 seizure-free，多數病人有智力遲緩的現象。常見不良反應為：嗜睡、食慾下降等 (調整三藥劑量可改善)，無新增之嚴重不良事件。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議健保給付本案藥品 Diacomit[®] (主成分 stiripentol) 之適應症與主管機關許可適應症相同，為「用於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇(SEMI, Dravet's syndrome)病人，僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，併用 Diacomit 作為輔助治療難治的全身性強直陣攣性發作(generalized tonic-clonic seizure)。」

綜合考量 ATC 分類碼、臨床指引建議、專家意見、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，在台灣，Dravet 症候群第一線治療以單用或併用 valproate, clobazam 為主，而第二線及其後線輔助治療選擇則包含 clonazepam、topiramate、levetiracetam、perampanel、zonisamide、及 brivaracetam；惟前述治療選擇之許可適應症皆未涵蓋 Dravet 症候群，因此，本報告認為目前尚無合適之療效參考品。然而，考量我國臨床現況，topiramate、levetiracetam、clonazepam 及 perampanel 可為潛在的療效參考品；另外，經認定為罕藥，可用於治療 Dravet 症候群，惟尚未取得藥證且健保未收載之 cannabidiol 亦可為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 11 月 28 日，於英國 NICE 網站查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考，於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 則分別尋獲 1 份與本案相關之評估資料。

加拿大 CADTH 於 2014 年 10 月 16 日公告**建議給付** stiripentol 與 clobazam 及 valproate 合併使用作為輔助治療，用於先前已使用 clobazam 和 valproate，但難治性全身性強直陣攣性癲癇 (refractory generalized tonic-clonic seizure) 發作仍未獲適當控制的嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy [Dravet syndrome]) 病人，惟須符合下列條件：(1)病人須在神經科醫師照護之下接受治療；以及(2)降低價格以改善成本效果至可接受的程度。建議理由為兩項隨機對照試驗結果顯示可顯著降低 Dravet 症候群病人癲癇發作頻率，然而未達到成本效果。

澳洲 PBAC 於 2020 年 3 月會議決議**建議給付** stiripentol 用於治療與嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI, 亦稱為 Dravet syndrome) 有關的全身性強直陣攣型 (generalised tonic-clonic) 與陣攣型 (clonic) 癲癇發作，且無法由前線治療適當

控制疾病的病人。須符合以下條件：(1)病人必須有全身性強直陣攣型或全身性陣攣型癲癇，且經 benzodiazepine 和 valproate 治療後癲癇仍未獲適當控制；以及 (2)stiripentol 須作為 benzodiazepine 和 valproate 的輔助治療。建議理由為此群病人具有未滿足臨床需求，而 stiripentol 在療效上優於安慰劑，但安全性劣於安慰劑。此外，stiripentol 在廠商提出的價格下具有成本效益。

蘇格蘭 SMC 於 2017 年 9 月 11 日公告建議給付 stiripentol 「與 clobazam 及 valproate 合併使用作為輔助治療，用於先前已使用 clobazam 和 valproate 治療之嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (SMEI; Dravet syndrome)，但仍未能適當控制難治性全身性強直陣攣性癲癇的病人」。給付理由為對於 3 歲以上、已使用 clobazam 及 valproate 治療，但每月至少有 4 次癲癇發作的 SMEI 病童，相較於安慰劑，合併使用 stiripentol 作為 clobazam 及 valproate 之輔助治療，能顯著減少癲癇發作頻率。

(三) 相對療效及安全性

Stiripentol 作為輔助治療用於 Dravet 症候群的主要證據來自 STICLO-France 及 STICLO-Italy 兩項試驗，兩試驗皆為多中心、安慰劑對照、雙盲的第三期隨機對照試驗，有相似的研究設計，納入條件為 3 至 18 歲，體重 \leq 60 kg，在接受 clobazam 0.5 mg/kg/day 合併 valproate 30 mg/kg/day 仍每月至少 4 次全身型陣攣性或強直陣攣性癲癇發作 (generalized clonic or tonic-clonic seizures) 之 Dravet 症候群病人。評估輔助性 stiripentol (50 mg/kg/day，併用 clobazam, valproate) 或安慰劑 (併用 clobazam, valproate) 之相對療效及安全性。兩項試驗結果顯示癲癇發作次數減少 50% 以上比例在 STICLO-France 試驗 stiripentol 組顯著高於安慰劑組 (71.4% vs 5.0%, $p < 0.00002$)，在 STICLO-Italy 試驗未報告顯著性 (73% vs 11%)。兩試驗治療組無癲癇發作率為 45% 及 27%，安慰劑組無受試者達到此目標。

耐受性數據顯示兩試驗 stiripentol 組發生任何不良事件比例高於安慰劑組 (94% vs 39%，風險差 RD 0.55, 95% CI 0.36 to 0.74)，stiripentol 組常見不良事件為癲癇重積狀態 (SE)、嚴重嗜睡/肌肉張力低下、體重減輕、蕁麻疹、攻擊行為及腹痛。在 STICLO-France 試驗中，發生任一嚴重不良事件發生人數高於安慰劑組 (6 人 vs. 3 人)。

考量上述試驗證據時，需留意兩項試驗雙盲期間僅有 2 個月，治療時間極為有限，未能提供長期療效結果。

	達治療反應*比例		癲癇發作次數減少至少 50%比例		至少發生一次嚴重不良事件比例	
	STP	PBO	STP	PBO	STP	PBO

STICLO-	71%	5%	71%	5%	29%	15%
France 試驗	差異為 66%, P<0.00002		p < 0.00002		-	
STICLO-	67%	9%	73%	11%	無	無
Italy 試驗	差異為 58%, P=0.009		未報告		-	
*未達反應定義為：在 2 個月雙盲期治療後，全身性陣攣或全身性強直陣攣發作次數與基礎期相比未減少 50%以上；因癲癇重積狀態退出試驗；在進入雙盲期 20 天內，癲癇發作次數與基礎期相比增加 50%以上；與基礎期相比癲癇發作次數增加超過 50%，且在雙盲期第一個月內癲癇發作次數未回到基礎期。STP: stiripentol 組縮寫，PBO: 安慰劑組縮寫。						

一項評估抗癲癇藥物治療 Dravet 症候群的比較療效及耐受性的網絡統合分析 (Lattanzi, 2023；資料檢索至 2023 年 1 月)，納入 8 項安慰劑對照隨機試驗共 680 名病人，結果顯示 stiripentol 比 cannabidiol 有較高機率達治療反應 (OR=14.07, 95% CI: 2.57 to 76.87)，不同藥物間在無癲癇發作率無統計上顯著差異。stiripentol 相較於 cannabidiol 有較高風險發生任何不良事件 (OR= 75.72, 95% CI: 3.59 to 1598.58)，stiripentol 比 cannabidiol 有較低機率因任何理由終止試驗 (OR=0.08, 95% CI: 0.01 to 0.61)。考量此網絡統合分析結果時，需留意雖然所有納入的試驗未被評為具高偏差風險，但這些試驗皆由製藥公司贊助執行；各試驗的研究設計及試驗對象亦有所差異，且對於「驚厥性癲癇發作」的定義不盡相同。另外，試驗共同的限制如追蹤時間短、限制了研究結果的外推性。

(四) 醫學倫理

目前無系統性收集之相關資訊。參考加拿大 CADTH 與蘇格蘭 SMC 與本品相關評估報告中病友團體意見彙整如後。

1. Dravet 症候群是一種非常罕見的嚴重兒童癲癇類型，與 SCN1A 基因 (絕大多數病人) 的基因突變有關。癲癇發作嚴重 (包括出現長時間癲癇發作 (發作時間超過 30 分鐘的癲癇重積狀態) 和連續癲癇發作) 且難以控制，病人的各個層面都會被影響，包括就學、獨立自主、社交活動、人際及家庭關係、活動能力、安全及情緒等，病人行走也會受到影響出現共濟失調 (ataxia)。
2. Dravet 症候群通常伴隨發展遲緩及病況，包括自閉症類群障礙 (autism spectrum disorders)，導致病人產生社交和行為問題，以及活動困難。
3. Dravet 症候群是一種難治性癲癇，對有效藥物的需求尚未被滿足。由於許多抗癲癇藥物不適合 Dravet 症候群病人，其他治療選擇很有限。為了控制癲癇發作使用多重藥品合併治療，隨著藥品種類與劑量逐漸增加，不良事件也會隨之增加。
4. Dravet 症候群對病童家庭有巨大影響，因為病人終生都需要被照顧。病童的手足會常擔憂 (fear) 病童，如目睹癲癇發作的心理困擾 (psychological

distress)，有時會感到被忽視；家長常經歷婚姻關係緊張或婚姻破裂，以及經濟困難和持續的壓力。

六、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)	至 2014 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2023 年 11 月 10 日止，查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織於 2017 年 9 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供經濟評估文獻。

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) [18]

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

廠商提交一份 stiripentol 合併 clobazam, valproate 與 clobazam, valproate 相比的成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)，目標族群為僅服用 clobazam 及 valproate 合併治療無法充分控制癲癇發作的 DS 病人，模型採用四個階段的馬可夫轉移模型，包含沒有充分控制期 (not adequately controlled, NAC)^r、發作期 (not seizure-free, NSF)^s、不發作期 (seizure-free, SF)^t 及死亡，模型評估期間為 5 年、循環週期為 1 年。轉移機率來自 STICLO-France、STICLO-Italy 臨床試驗及 DIAVEY 研究，效用值取自一篇關於雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome) 的研究^u 並假設其效用值與 DS 相似。廠商的分析結果顯示與 clobazam, valproate 相比，stiripentol 合併 clobazam, valproate 可增加每人每年 0.69 個經生活品質校正生命年 (Quality adjusted life years, QALYs) 及加幣 34,787 元的成本，遞增成本效用比值 (Incremental cost-utility ratio, ICUR) 為加幣 50,122 元/QALY gained。

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

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

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

2. PBAC (澳洲) [20]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,

^r NAC 定義為與基礎值相較，發作頻率降低 <50%。

^s NSF 定義為與基礎值相較，發作頻率降低 50% 至 <100%。

^t SF 定義為與基礎值相較，發作頻率降低 100%。

^u Lennox-Gastaut syndrome 屬於一種癲癇腦病變 (epileptic encephalopathy)。

PBAC) 於 2020 年 3 月公告相關評估報告，建議收載 stiripentol (Diacomit[®]，以下簡稱 STP) 併用 benzodiazepine 類藥品及 valproate，治療嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱 Dravet syndrome, DS) 的病人，當病人曾使用前線藥物治療無法充分控制發作時，作為全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure) 或陣攣性發作 (clonic seizure) 的輔助治療。PBAC 考量該群難治性病人的高度臨床需求，認為 STP 的成本效益結果可以接受，並規定需由專科醫師提供相關照護。

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

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

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

- (1) 安慰劑合併 valproate, clobazam 無法反應標準治療。
- (2) 未校正臨床試驗的結果，可能潛在有利於 STP 合併 valproate, clobazam 組。

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

綜上，PBAC 認為廠商經濟評估的關鍵因子及影響結果參見後表。

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

3. NICE (英國) [22]

至 2023 年 11 月 10 日止，並未於 NICE 網頁查詢到相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [23]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2017 年 9 月公告相關評估報告，基於等同孤兒藥過程 (orphan equivalent process) 的考量，建議蘇格蘭 NHS (NHS Scotland) 收載 stiripentol (Diacomit[®]) 併用 clobazam, valproate 於嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱

Dravet syndrome, DS) 的病人，當病人僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制癲癇發作時，作為全身性強直陣攣性發作 (generalized tonic-clonic seizure) 的輔助治療。

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

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

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

SMC 認為廠商經濟模型有以下幾點限制：

- (1) 如果病人對於治療有反應，stiripentol 可以在 18 歲以下使用並持續至成人，然而 15 年的評估時間只有預測少部分病人會持續治療 (4%)，因此經濟模型可能無法充分反應 stiripentol 的成本及療效。為處理相關的不確定性，廠商提供敏感度分析假設有 10% 或 30% 的病人在 18 歲時仍使用 stiripentol 治療 (結果如上表)。
- (2) 用於評估健康狀態效用值的資料有其限制，如採用英國雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome) 成人的健康狀態偏好，而不是直接測量 DS 兒的生活品質資料，SMC 臨床專家認為兩疾病特性所導致的生活品質可能相近，但成人與兒童間是否可相互推論未知。廠商根據其他文獻提供效用值敏感度分析 (結果如上表)，SMC 認為雖然較基礎值設定更缺乏表面效度，但

也提供了不確定參數的額外證據來源。

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

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：Dravet syndrome 排除條件：未設限
Intervention	Stiripentol
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 11 月 15 日止，以“Stiripentol”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

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

- Economic Evaluation of Stiripentol for Dravet Syndrome: A Cost-Utility Analysis[45]

該篇研究以加拿大健康付費者 (public healthcare payer) 觀點，採用成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA) 評估 stiripentol 合併 clobazam, valproate 用於 Dravet 症候群的治療 (Dravet syndrome, DS)，比較策略為 clobazam, valproate。模型採用四個階段的馬可夫轉移模型，包含不發作期 (SF，發作頻率相較基礎

值降低100%)、發作期(NSF,發作頻率降低50%至99%)、沒有充分控制期(NAC,發作頻率降低0%至49%)及死亡;評估期間為10年、循環週期為1個月。

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

- Economic Evaluation of Cannabinoid Oil for Dravet Syndrome: A Cost-Utility Analysis[46]

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

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

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

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇經濟研究及一篇研討會摘要, 經濟評估內容同上述本報告之電子資料庫文獻搜尋結果中 Elliott 等人於 2018 年的研究[45], 研討會摘要部分

同 CADTH 評估報告中之廠商送審資料，於此不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

Dravet 症候群 (Dravet syndrome, DS) 屬於一種罕見疾病，又稱為嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)；DS 病人通常在 1 歲時就已發病，容易受外界刺激導致癲癇發作，並隨著年紀增加而活動能力下降，也造成照護者或家人日常生活的負擔。根據衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）的台灣罕見疾病通報個案統計顯示（截至 2023 年月份），國內目前 DS 通報個案數為 105 人，死亡人數 1 人[47]。

DS 主要病因為基因突變而導致的嚴重癲癇性腦病，國外 DS 研究顯示 75% 與 SCN1A 基因突變有關；另外，國內 38 位 DS 病人橫斷性研究顯示，DS 個案常用的藥品包括 clobazam (68%)、valproic acid (66%)、levetiracetam (55%)、topiramate (29%)、stiripentol (26%) 及 clonazepam (18%) [48]；上述藥品除 stiripentol 為自費外，其餘皆有健保給付用於治療癲癇。

國內於 2019 年將 stiripentol (Diacomit[®]) 納入「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，根據衛生福利部食品藥物管理署的適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報（以下簡稱罕病藥物年報）顯示，2021 年因 DS 接受 stiripentol 治療的人數為 21 人、總使用量為 12,327 顆膠囊 (250 mg/膠囊)，平均每人每年約使用 587 顆膠囊[49]。

(二) 核價參考品之建議

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

經查 stiripentol (以下簡稱本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 N03AX17，屬「N03A：ANTIPILEPTICS」的「N03AX：Other antiepileptics」類。同屬此分類的藥品成分共有 19 項，並未尋獲於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分。本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「Dravet's syndrome」、「severe myoclonic epilepsy in infancy」等適應症關鍵字進行查詢，並未尋獲其他相關藥品。

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

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者提供本品納入健保給付後之財務影響推估，建議者推估本品納入給付後未來五年（2024 年至 2028 年）本品合併 clobazam, valproate 治療（以下簡稱本品合併治療）的使用人數約為第一年 17 人至第五年 55 人，本品年度藥費約第一年 287 萬元至第五年 1,214 萬元，對健保藥費財務影響約第一年 286 萬元至第五年 1,212 萬元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

(1) 臨床使用地位

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

(2) 目標族群推估

建議者以國健署罕見疾病通報個案數作為推估基礎，並參考罕病通報定義 [50]、罕病基金會宣傳單張 [51]、國發會出生人數 [52]、臨床醫師意見及文獻資料 [53, 54] 等，進行「當年度新生兒所帶來之病人數」和「前一年度通報病人數」的估算，最後推估未來五年符合本品治療的目標族群約第一年 55 人至第五年 64 人。建議者推估流程及參數設定說明如下：

- I. 根據國健署基於罕報通報審查基準^v下，2018 年底至 2022 年罕見疾病通報個案數統計資料之 DS 通報存活個案數為 52 人至 97 人。
- II. 參考罕病基金會宣傳單張設定 DS 發生率約 1/30,000、SCN1A 基因變異比例約 85%，及國發會每年出生人口之中推估；另外，考量國健署的通報審查基準包括一歲前或一歲後（含）之必要臨床表徵，假設每年新生兒病人數在 2 歲時才會反應到新病人數（如 2017 年所推估之新病人數，反應在 2019 年），

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

預估未來五年新病人數每年約 4 人。

- III. 基於 DS 於 2016 年 8 月才納入罕病名單，建議者推論所有既有病人在 2020 年以前均已完成通報程序，並假設 2021 年後年度病人數主要來自「當年度新生兒所帶來之病人數」及「前一年度通報病人數」，預估未來五年 DS 人數約第一年 105 人至第五年 122 人。
- IV. 根據臨床醫師意見設定對第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳比例約 70%，及參考日本研究中缺乏療效或耐受度不良之停藥比例[53]，假設每年不再接受第二線治療比例約 25%，預估未來五年目標族群約第一年 55 人至第五年 64 人。

(3) 原情境年度藥費

建議者參考 Zonegran 和 Fycompa 醫療科技評估報告[55, 56]假設原情境及新情境之抗癲癇藥物服藥遵醫囑率皆為 85%，並根據國內研究[57]之病人特性（年齡及性別），參考兒童生長曲線後設定病人平均體重約 28 公斤，考量既有病人的體重成長及新發病人體重，假設整體族群每年體重增加 2 公斤。

針對現有治療 clobazam, valproate 的平均劑量，建議者參考文獻[54]設定 clobazam 劑量為 20 mg/day、valproate 為 45 mg/kg/day，並根據 clobazam 10 mg 及 valproate 500 mg 之健保支付價，預估 clobazam, valproate 的每人年度藥費約 6,300 元至 7,600 元；最後，根據上述目標人數推估未來五年原情境年度藥費約第一年 35 萬元至第五年 49 萬元。

(4) 新情境年度藥費

I. 本品年度藥費推估

建議者認為本品合併治療已納入國際指引，可成為國內二線治療的首選，但基於各醫院等級的進藥規則與採購流程，設定未來五年市占率為第一年 30%至第五年 85%，推估未來五年本品使用人數約第一年 17 人至第五年 55 人。建議者參考日本研究[53]設定本品平均每人用量約 33 mg/kg/day，並依據建議健保支付價推估未來五年本品年度藥費約第一年 287 萬元至第五年 1,214 萬元。

建議者認為本品與 clobazam 有交互作用，因此根據臨床醫師意見設定本品合併使用下 clobazam 劑量降至 15 mg/day，約減少 25%；接續，依據上述 clobazam 及 valproate 藥費推估邏輯，預估本品合併使用下之 clobazam, valproate 的每人年度藥費約 5,900 元至 7,200 元。最終推估未來五年本品合併 clobazam, valproate 之年度藥費約第一年 297 萬元至第五年 1,253 萬元。

II. 現有治療年度藥費推估

建議者設定新情境下未使用本品進行治療者，將維持接受 clobazam, valproate 治療，使用人數約為第一年 39 人至第五年 10 人，估計未來五年現有治療年度藥費約為第一年 24 萬元至第五年 7 萬元。

合計本品治療組合及現有治療組合，建議者推估未來五年新情境年度藥費約為第一年 321 萬元至第五年 1,260 萬元。

(5) 財務影響

建議者認為本品若納入健保給付，並不會影響其他醫療費用部分，根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年 286 萬元至第五年 1,212 萬元。

(6) 敏感度分析

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

項目	市占率	本品使用人數	財務影響
高推估	40%至 90%	22 人至 58 人	382 萬至 1,283 萬
中推估(基礎值)	30%至 85%	17 人至 55 人	286 萬至 1,212 萬
低推估	20%至 73%	11 人至 47 人	191 萬至 1,041 萬

2. 查驗中心推估

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

(1) 臨床使用地位

根據建議者申請之健保給付適應症內容，本品需與已給付之抗癲癇藥品 clobazam, valproate 合併使用 (add-on)，本報告認為本品臨床地位為合併關係；基於臨床指引及臨床專家意見，現階段有其他第二線的癲癇藥品治療組合，因此

本品於健保藥費部分為取代第二線癲癇治療組合的關係。

(2) 目標族群推估

本報告認為建議者採用國健署罕見疾病通報個案數及 DS 每年發生人數作為推估基礎應屬合理，惟根據專家意見，對於第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳病人，基本上皆會進入下一線治療，因此對於建議者假設每年不再接受第二線治療約 25% 比例有所疑慮。另外，考量目前 DS 病人於罕見疾病通報個案數之成長趨勢，本報告調整以罕見基金會發生率高推估結果約 1/20,000 計算每年發生人數，接續結合建議者設定「前一年度通報病人數」及「第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳比例」，並假設第一線 clobazam, valproate 治療反應不佳病人皆會進入下一線治療，最終推估未來五年（2024 年至 2028 年）目標族群人數約第一年 77 人至第五年 94 人。

(3) 原情境年度藥費

經檢視建議者提供之研究及資料，本報告認為建議者對於服藥遵醫囑率及病人平均體重之假設應屬合理，惟參考臨床專家意見，目前臨床上第二線治療組合主要以 clobazam, valproate, topiramate 及 clobazam, valproate, levetiracetam 為主，其他另包括 clobazam, valproate, clonazepam、clobazam, valproate, perampanel、clobazam, valproate, rufinamide 等；其中，考量 clobazam, valproate, topiramate 治療組合約占 60% 至 70%，且根據仿單用法用量與藥費，topiramate 與 levetiracetam 的年度藥費相近，因此本報告設定以取代 clobazam, valproate, topiramate 為主。

本報告參考各藥品仿單之用法用量，並調整建議者 valproate 之平均劑量為 30 mg/kg/day 後，預估 clobazam, valproate, topiramate 的每人年度藥費約 22,900 元至 23,800 元；最後，根據上述目標人數推估原情境年度藥費約第一年 177 萬元至第五年 224 萬元。

(4) 新情境年度藥費

I. 本品年度藥費推估

本報告認為目前抗癲癇藥品中皆沒有 DS 之核准適應症，若本品納入給付，本品合併治療應會成為 DS 病人治療的優先選擇，因此建議者假設逐年增高之市占率應屬合理，然根據臨床專家意見可能會轉換人數會更高，在此暫依據建議者之市占率設定，後續再進行敏感度分析。根據建議者之市佔率設定，本報告推估未來五年本品使用人數約為第一年 23 人至第五年 80 人。

療程劑量部分，本報告參考臨床專家意見認為目前本品為自費狀態，臨床平

均用量約 10 mg/kg/day 至 20mg/kg/day，考量未來若納入健保無經濟壓力下，建議者設定平均用量約 33 mg/kg/day 應屬合理。本報告依建議者提出的建議支付價推估未來五年本品年度藥費約第一年 398 萬元至第五年 1,781 萬元。

另，建議者認為本品合併治療時可以減少 clobazam 的劑量部分，本報告參考臨床專家意見表示，相關劑量會依照病人是否出現嗜睡、步態不穩等不良反應決定是否減量，由於相關參數因個案而異，也考量仿單中建議調整劑量的說明，因此暫依建議者之減量設定推估；最終，推估未來五年本品合併 clobazam, valproate 之年度藥費約第一年 408 萬元至第五年 1,823 萬元。

II. 現有治療年度藥費推估

建議者設定新情境下未使用本品治療者，將維持接受 clobazam, valproate 合併治療，本報告將現有治療調整為 clobazam, valproate, topiramate 後，估計未來五年現有治療年度藥費約為第一年 124 萬元至第五年 33 萬元。

合計本品治療組合及現有治療組合，推估未來五年新情境年度藥費約為第一年 532 萬元至第五年 1,856 萬元。

(5) 財務影響

本報告認為建議者設定其他醫療費用並無差異而不予估算為合理，根據上述新情境年度藥費扣除原情境年度藥費後，預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年 355 萬元至第五年 1,632 萬元。

(6) 敏感度分析

本報告考量本品市占率具有較大的不確定性，因此參考建議者之假設針對市占率進行敏感度分析，分析結果如後。

項目	市占率	本品使用人數	財務影響
高推估	40%至 90%	31 人至 85 人	479 萬至 1,734 萬
中推估 (基礎值)	30%至 85%	23 人至 80 人	355 萬至 1,632 萬
低推估	20%至 73%	15 人至 69 人	232 萬至 1,408 萬

七、經濟評估結論

(一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估組織及蘇格蘭 SMC 評估報告綜整如後：

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 皆公告相關評估報告，建議收載 stiripentol 用於治療嬰兒期嚴重肌痙攣性癲癇 (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI、又稱 Dravet syndrome, DS) 的病人，當病人僅服用 clobazam 及 valproate 無法充分控制發作時，併用 stiripentol 作為全身性強直陣攣性發作的輔助治療。CADTH 給付條件包括病人須在神經科醫師的照護下，及降低價格使成本效益達可接受的程度；PBAC 考量該群難治性病人的高度臨床需求，認為 stiripentol 的成本效益結果可以接受；SMC 則基於等同孤兒藥的考量。於英國 NICE，查無與本次申請健保給付適應症相關之評估報告。

(三) 財務影響推估

1. 建議者認為本品納入給付後的臨床地位為新增關係，推估 2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 17 人至第五年 55 人，本品年度藥費約為第一年 287 萬元至第五年 1,214 萬元，對健保藥費財務影響約為第一年 286 萬元至第五年 1,212 萬元。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合理，惟根據臨床指引及臨床專家意見，現階段 DS 病人若以 clobazam, valproate 治療無法控制時，會再加上其他癲癇藥品，因此本報告認為本品臨床地位可能會取代其他合併治療的癲癇藥品；另外，根據臨床專家意見及國內文獻，本報告認為建議者設定不接受第二線治療的比例可能會低估目標人數。本報告估計本品給付後，未來五年本品使用人數為第一年 23 人至 80 人，本品年度藥費約為第一年 398 萬元至 1,781 萬元，對健保藥費財務第一年 355 萬元至第五年 1,632 萬元。

參考資料

1. 卓飛症候群 (Dravet 症候群). 社團法人台灣卓飛協會. <https://dravetsyndrome.tw/dravetintro/>. Accessed Nov 1, 2023.
2. 不定時的未爆彈 隨時可能引爆 Dravet 家庭危機!! 財團法人罕見疾病基金會. https://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_e/content/id/154. Accessed Nov 1, 2023.
3. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表(2023 年 10 月 25 日更新). 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Accessed Nov 1, 2023.
4. 2023 年 9 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4714&pid=17557>. Accessed Nov 10, 2023.
5. 認識罕見遺傳疾病系列—Dravet 症候群. 衛生福利部國民健康署, 財團法人罕見疾病基金會. <https://health99.hpa.gov.tw/storage/pdf/materials/12370.pdf>. Accessed Nov 1, 2023.
6. Dravet 症候群. 臺大醫院兒童醫院癲癇整合照護團隊. <http://www.ntuchneurology.com.tw/ContentAspx/Browser00.aspx?isClass=22a05&setTable=2&type=2>. Accessed Nov 1, 2023.
7. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015; 56(8): 1185-1197.
8. EPILEPSY 2017 From Bench to Bedside: A Practical Guide to Epilepsy Lecture Notes. International League Against Epilepsy. <https://ilaebritish.org.uk/content/uploads/2017/10/Epilepsy-Notes-PDF-Book-2017-Proof-5.compressed.pdf>. Published 2017. Accessed Nov 1, 2023.
9. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63(7): 1761-1777.
10. The Diagnosis and Treatment of Dravet Syndrome. Dravet Syndrome Foundation. <https://dravetfoundation.org/hcp-resources/diagnosis-and-treatment/>. Accessed Nov 1, 2023.
11. Epilepsies in children, young people and adults [NG217]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>. Published 2022. Accessed Oct 27, 2023.
12. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS drugs* 2022; 36(3): 217-237.

13. 罕病相關公告-罕藥名單(112 年 10 月 5 日更新). 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/siteListContent.aspx?sid=10757&id=45502>. Accessed Nov 1, 2023.
14. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Nov 1, 2023.
15. 仿單-戴克癲膠囊 250 毫克. 衛生福利部食品藥物管理署藥品仿單查詢平台. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=70000067>. Accessed Nov 1, 2023.
16. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX&showdescription=no. Accessed Nov 1, 2023.
17. 藥品給付規定第一節 神經系統藥物(112.10.24 更新). 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Nov 7, 2023.
18. CADTH Reimbursement Reviews-Stiripentol. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/stiripentol>. Published 2014. Accessed Oct 30, 2023.
19. Common Drug Review -Clinical Review Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0360_diacomit_cl_report.pdf. Published 2015. Accessed Oct 30, 2023.
20. Public Summary Document - Stiripentol: Capsule 250 mg, Capsule 500mg, Powder for oral suspension 250 mg, Powder for oral suspension 500 mg; Diacomit®-March 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/stiripentol-capsule-250-mg-capsule-500mg-powder-for-oral>. Published 2020. Accessed Oct 30, 2023.
21. Wirrell EC, Laux L, Franz DN, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54(9): 1595-1604.
22. Guidance. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=stiripentol>. Accessed Nov 20, 2023.
23. Medicines advice -stiripentol (Diacomit®) [SMC ID: 524/08]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/stiripentol-diacomit-resubmission-52408/>. Published 2017. Accessed Oct 30, 2023.
24. Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy

- in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet (London, England)* 2000; 356(9242): 1638-1642.
25. Cross JH, Chiron C, Guerrini R, Koga M. $\geq 75\%$ Seizure Reduction with Stiripentol: data from the Pivotal Trials. *Developmental medicine and child neurology* 2023; 65: 32-33.
 26. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; (5).
 27. Devi N, Madaan P, Asrar MM, Sahu JK, Bansal D. Comparative short-term efficacy and safety of add-on anti-seizure medications in Dravet syndrome: An indirect treatment comparison. *Seizure* 2021; 91: 316-324.
 28. Wu J, Zhang L, Zhou X, et al. Efficacy and safety of adjunctive antiseizure medications for dravet syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in pharmacology* 2022; 13: 980937.
 29. Lattanzi S, Trinkka E, Russo E, et al. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Drugs* 2023; 83(15): 1409-1424.
 30. Balestrini S, Sisodiya SM. Audit of use of stiripentol in adults with Dravet syndrome. *Acta neurologica Scandinavica* 2017; 135(1): 73-79.
 31. Chiron C, Helias M, Kaminska A, et al. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia* 2018; 59(9): 1705-1717.
 32. Inoue Y, Ohtsuka Y. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy research* 2014; 108(4): 725-731.
 33. Yıldız EP, Ozkan MU, Uzunhan TA, et al. Efficacy of Stiripentol and the Clinical Outcome in Dravet Syndrome. *Journal of child neurology* 2019; 34(1): 33-37.
 34. Cho MJ, Kwon SS, Ko A, et al. Efficacy of Stiripentol in Dravet Syndrome with or without SCN1A Mutations. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 2018; 14(1): 22-28.
 35. Liu YH, Cheng YT, Tsai MH, et al. Genetics and clinical correlation of Dravet syndrome and its mimics - experience of a tertiary center in Taiwan. *Pediatrics and neonatology* 2021; 62(5): 550-558.
 36. Thanh TN, Chiron C, Dellatolas G, et al. [Long-term efficacy and tolerance of stiripentaol in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet's syndrome)]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2002; 9(11): 1120-1127.

37. Rosati A, Boncristiano A, Doccini V, et al. Long-term efficacy of add-on stiripentol treatment in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsies: A single center prospective observational study. *Epilepsia* 2019; 60(11): 2255-2262.
38. Yamada M, Suzuki K, Matsui D, Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Epilepsy research* 2021; 170: 106535.
39. Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy research* 2015; 113: 90-97.
40. De Liso P, Chemaly N, Laschet J, et al. Patients with dravet syndrome in the era of stiripentol: A French cohort cross-sectional study. *Epilepsy research* 2016; 125: 42-46.
41. Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross JH, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Developmental medicine and child neurology* 2018; 60(6): 574-578.
42. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2362-2368.
43. Perez J, Chiron C, Musial C, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40(11): 1618-1626.
44. Guerrini R, Tonnelier S, d'Athis P, Rey E, Vincent J, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 8): 155.
45. Elliott J, McCoy B, Clifford T, Wells GA, Coyle D. Economic Evaluation of Stiripentol for Dravet Syndrome: A Cost-Utility Analysis. *Pharmacoeconomics* 2018; 36(10): 1253-1261.
46. Elliott J, McCoy B, Clifford T, Potter BK, Wells GA, Coyle D. Economic Evaluation of Cannabinoid Oil for Dravet Syndrome: A Cost-Utility Analysis. *Pharmacoeconomics* 2020; 38(9): 971-980.
47. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病通報個案統計表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4714&pid=17557>. Published 2023. Accessed November 13, 2023.
48. Huang CH, Hung PL, Fan PC, et al. Clinical spectrum and the comorbidities of Dravet syndrome in Taiwan and the possible molecular mechanisms. *Scientific reports* 2021; 11(1): 20242.
49. 衛生福利部食品藥物管理署. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報. https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx. Published 2023. Accessed

November 13, 2023.

50. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病個案快速審查條件之「審查基準表」及「送審資料表」. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=17311>. Published 2021. Accessed November 13, 2023.
51. 衛生福利部國民健康署. Dravet 症候群. <https://health99.hpa.gov.tw/storage/pdf/materials/12370.pdf>. Published 2019. Accessed November 13, 2023.
52. 國家發展委員會. 人口推估查詢系統. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/index.aspx>. Published 2023. Accessed November 13, 2023.
53. Yamada M, Suzuki K, Matsui D, Inoue Y, Ohtsuka Y. Long-term safety and effectiveness of stiripentol in patients with Dravet syndrome: Interim report of a post-marketing surveillance study in Japan. *Epilepsy research* 2021; 170: 106535.
54. Samanta D. Changing Landscape of Dravet Syndrome Management: An Overview. *Neuropediatrics* 2020; 51(2): 135-145.
55. 財團法人醫藥品查驗中心. 醫療科技評估報告-佐能安 (Zonegran). https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=94E3E8C5BA49BE8D&topn=23C660CAACAA159D. Published 2012. Accessed November 14, 2023.
56. 財團法人醫藥品查驗中心. 醫療科技評估報告-癲控達 (Fycompa). https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2015%E5%B9%B4/31_28179_1_103CDR08022_Fycompa%20Film-coated%20Tablets%E8%A9%95%E4%BC%B0%E5%A0%B1%E5%91%8A.pdf. Published 2015. Accessed November 14, 2023.
57. Liu YH, Cheng YT, Tsai MH, et al. Genetics and clinical correlation of Dravet syndrome and its mimics - experience of a tertiary center in Taiwan. *Pediatrics and neonatology* 2021; 62(5): 550-558.

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 10 月 27 日止)		
#1	stiripentol	370
#2	'dravet syndrome' or 'Severe Myoclonic Epilepsy in infancy'	6838
#3	#1 AND #2	172
#4	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis OR systematic review	11
#5	#1 AND #2 Filters: randomized controlled trial	12
#6	#4 selected	2
#7	#5 selected	1
EMBASE (搜尋日期：2023 年 10 月 27 日止)		
#1	stiripentol	1288
#2	'dravet syndrome' or 'Severe Myoclonic Epilepsy in infancy'	3511
#3	#1 AND #2	547
#4	#1 AND #2 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	42
#5	#1 AND #2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	37
#6	#4 selected	1
#7	#5 selected	2
Cochrane Library (搜尋日期：2023 年 10 月 27 日止)		
#1	stiripentol	93
#2	'dravet syndrome' or 'Severe Myoclonic Epilepsy in infancy'	176
#3	#1 AND #2	55
#4	#1 AND #2: Cochrane reviews	3
#5	#1 AND #2: trials	52
#6	#4 selected	1
#7	#5 selected	2

附錄二、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2023.11.15	#1 dravet syndrome #2 stiripentol #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2 AND #3	6	2
EMBASE	2023.11.15	#1 dravet syndrome #2 stiripentol #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2 AND #3	25	0
Cochrane Library	2023.11.15	#1 dravet syndrome #2 stiripentol #3 (Cost-consequence analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost) #1 AND #2 AND #3	0	0