



必治癲膜衣錠 50 毫克 / 100 毫克 (Briviact Film-Coated Tablets 50mg / 100mg)

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	Briviact Film-Coated Tablets 50mg / 100mg	成分	brivaracetam															
建議者	台灣優時比貿易有限公司																	
藥品許可證持有商	台灣優時比貿易有限公司																	
含量規格劑型	50 毫克及 100 毫克膜衣錠																	
主管機關許可適應症	適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人的治療																	
建議健保給付之適應症內容	限用於局部癲癇發作之輔助治療 (add on therapy)																	
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____																	
建議療程	<p>◇ 成人病人與 4 歲以上病人的建議劑量如下表。4 歲至未滿 16 歲之兒童病人，只建議口服投與，並依體重投與劑量。</p> <p>◇ 初始治療時不需逐步調高劑量，應根據個別病人的耐受性與臨床反應來調整劑量。</p> <p>◇ 錠劑應搭配流質液體整顆吞服，不應咀嚼或壓碎後服用。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">年齡與體重</th> <th style="width: 50%;">初始劑量</th> <th style="width: 25%;">最低與最高的每日維持劑量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人 (16 歲或以上)</td> <td>每天 2 次、每次 50 mg (每天 100 mg)</td> <td>50 至 200 mg</td> </tr> <tr> <td>體重 50 公斤或以上的兒科病人</td> <td>每天 2 次、每次 25 至 50 mg (每天 50 至 100 mg)</td> <td>50 至 200 mg</td> </tr> <tr> <td>體重 20 公斤到低於 50 公斤的兒科病人</td> <td>每天 2 次、每次 0.5 至 1 mg/kg (每天 1 至 2 mg/kg)</td> <td>1 至 4 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>體重 11 公斤到低於 20 公斤的兒科病人</td> <td>每天 2 次、每次 0.5 至 1.25 mg/kg (每天 1 至 2.5 mg/kg)</td> <td>1 至 5 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table>			年齡與體重	初始劑量	最低與最高的每日維持劑量	成人 (16 歲或以上)	每天 2 次、每次 50 mg (每天 100 mg)	50 至 200 mg	體重 50 公斤或以上的兒科病人	每天 2 次、每次 25 至 50 mg (每天 50 至 100 mg)	50 至 200 mg	體重 20 公斤到低於 50 公斤的兒科病人	每天 2 次、每次 0.5 至 1 mg/kg (每天 1 至 2 mg/kg)	1 至 4 mg/kg	體重 11 公斤到低於 20 公斤的兒科病人	每天 2 次、每次 0.5 至 1.25 mg/kg (每天 1 至 2.5 mg/kg)	1 至 5 mg/kg
年齡與體重	初始劑量	最低與最高的每日維持劑量																
成人 (16 歲或以上)	每天 2 次、每次 50 mg (每天 100 mg)	50 至 200 mg																
體重 50 公斤或以上的兒科病人	每天 2 次、每次 25 至 50 mg (每天 50 至 100 mg)	50 至 200 mg																
體重 20 公斤到低於 50 公斤的兒科病人	每天 2 次、每次 0.5 至 1 mg/kg (每天 1 至 2 mg/kg)	1 至 4 mg/kg																
體重 11 公斤到低於 20 公斤的兒科病人	每天 2 次、每次 0.5 至 1.25 mg/kg (每天 1 至 2.5 mg/kg)	1 至 5 mg/kg																
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：

綜合考量臨床指引建議、ATC 分類、我國核發之藥品許可適應症範圍、健保署給付規定以及療效實證資料，針對本案目標族群「局部癲癇發作病人之輔助治療」，本報告認為本案藥品的參考品可為 pregabalin、lacosamide、zonisamide、perampanel、lamotrigine、gabapentin、topiramate 及 levetiracetam；其中前四項藥品未取得 12 歲以下病人的許可適應症。

考量建議者本次建議納入給付之藥品規格 (50 及 100 mg/tab)、本品服用頻次 (每日兩次) 及投藥說明 (須整顆吞服)，本報告認為適用族群為每日劑量 100 毫克或 200 毫克的病人，對於 50 公斤以下兒科病人的使用較不具劑量選擇彈性，且需考量其是否能夠吞服整顆錠劑；故於表一中，擇取 pregabalin、lacosamide、zonisamide、perampanel 等四項未取得 12 歲以下病人許可適應症的藥品，供作參考。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

(一)直接比較試驗

本報告共納入 3 項第三期雙盲、隨機對照試驗 (N01252、N01253 及 N01538)，皆納入已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能控制良好的 16 至 70 歲 (N01538 試驗至 80 歲) 局部癲癇發作病人 (伴隨或未伴隨次發性全身發作)，隨機分派至接受 brivaracetam 不同每日劑量或安慰劑，劑量等分為每日兩次投予，治療期為 12 週，且不調升劑量。主要結果如下表 (以灰底標示者為主要療效指標)^a。

值得注意的是，N01252 試驗及 N01253 試驗僅限納入 20% 同時使用 levetiracetam 的病人；在同時使用 levetiracetam 的病人中觀察到的治療效果，在數值上低於未曾使用 levetiracetam 及曾使用但已停用 levetiracetam 的病人^b。而 N01358 試驗則排除同時使用 levetiracetam 或試驗首次訪視前 90 天內有使用過 levetiracetam 的病人。

試驗	1252 試驗		1358 試驗		
組別	100 mg/day (100 人)	安慰劑 (100 人)	100 mg/day (252 人)	200 mg/day (249 人)	安慰劑 (259 人)

^a N01252 試驗評估每日使用 20、50、100 毫克，N01253 試驗評估每日使用 5、20、50 毫克，N01358 試驗評估每日使用 100、200 毫克。

基於建議者本次建議納入給付之藥品規格為每錠 50 毫克及每錠 100 毫克，且依仿單內容，本品服用頻次為每日兩次，又須整顆吞服，故本報告在此僅呈現每日 100 毫克及每日 200 毫克組之數據，其他劑量組之研究結果詳見內文摘述。

^b 本品仿單中亦載及將 brivaracetam 加到 levetiracetam 治療，並未產生額外的效益。關於進一步分析結果，詳見本報告電子資料庫相關文獻編號 D 及編號 E 摘述內容。

12 週治療期內每週局部發作頻率，相較於安慰劑減少的百分比 (N01538 試驗為每 28 天)	11.7% (nominal p= 0.037) ^c	--	22.8% (p< 0.001)	23.2% (p< 0.001)	
反應者(≥50%)比率 (OR, 95% CI)	36.0%	20.0%	38.9% (2.39, 1.6 至 3.6)	37.8% (2.19, 1.5 至 3.3)	21.6%
無發作比率 (任何類型的癲癇發作)	4% (4 例)	0% (0 例)	5.2% (13 例)	4.0% (10 例)	0.8% (2 例)
因治療後不良事件退出試驗	5.0%	4.0%	8.3%	6.8%	3.8%

(二)間接比較研究

本報告納入數篇 brivaracetam 與其他抗癲癇藥品作為輔助治療的間接比較研究，結果顯示在反應者(≥50%)比率及無發作比率方面，brivaracetam 與 gabapentin、lacosamide、levetiracetam、lamotrigine、oxcarbazepine、perampanel、pregabalin、topiramate 及 zonisamide 未有顯著差異；而耐受性可能較佳於 oxcarbazepine、lacosamide 及 perampanel。

四、醫療倫理：

目前的癲癇治療藥品並非對所有病人都有效，部分病人未能在治療中獲得良好控制。此些藥品的使用因為不良事件而受到限制，例如：認知行為障礙、疲勞、情緒波動、抑鬱、自殺念頭或疲倦，此可能導致部分病人因而停止用藥。

五、成本效益：

(一) 加拿大 CDEC 於 106 年 1 月的報告建議有條件收載 brivaracetam 做為局部癲癇發作的成人患者之輔助治療，其經濟評估是以最小成本分析進行，且因成本推估存在高度不確定性，故建議收載的條件之一為 brivaracetam 的日藥費不得超過其他輔助治療藥品的日藥費。

(二) 澳洲 PBAC 於 106 年 11 月的報告建議收載本品用於難治性局部癲癇發作患者之輔助治療，其經濟評估是 brivaracetam 相較 lacosamide 的最小成本分析，並指出若廠商提出降價方案及同意風險分攤協議，對澳洲醫療照顧福利計畫預期可節省費用支出及避免藥費支出超出預期範圍之風險。

六、財務衝擊：

(一) 建議者推估本品經健保收載後，未來五年因局部癲癇發作而接受本品作為輔助治療之兒童(50 公斤以上)患者數約 10 人至 60 人，16 歲以上成人患者約 300 人至 2,200 人，本品年度藥費約為 1,550 萬元至 1.1 億元。考慮現有治療被取代所節省之藥費後，預估財務影響約為 500 萬元至 3,400 萬元，若考慮本品在劑量調整階段所節省之非藥品醫療費用，對健保財務影響約為第一年 400 萬至第五年 2,800 萬。

^c 1252 試驗未達預定目標，以每日 50 毫克進行分析的主要療效指標未達到。

(二) 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮如下：

1. 使用人數推估：本品適應症含括之用藥族群為4歲以上病人，但建議者在兒童用藥族群人數推估的部分，只估算12至15歲病童，未將4歲至11歲病童納入。然而，本報告考量建議者本次僅建議納入50mg及100mg兩種規格，因此預期50公斤以下兒童使用本品的比例可能不高。此外，本報告認市占率之影響因數甚多，亦造成用藥人數推估的不確定性。
2. 取代品藥費及其他費用節省之推估：建議者只以維持期劑量計算取代藥品藥費，但部分藥品在劑量調整期之藥費可能較低；此外，建議者認為使用本品可節省劑量調整階段之額外門診支出成本，但其估算之門診費用節省並未將含括其中之藥費扣除，如此可能重複計算節省之藥費。另外，部分取代藥品的健保支付價格已有異動，建議者計算時並未配合調整。

(三) 本報告嘗試校正取代藥費及其他費用之節省，重新預估本案整體財務影響為第一年約580萬元至第五年約4,000萬元。然而，參考加拿大及澳洲之經驗，對於本品的經濟評估均係以最小成本分析進行，因此，本報告認為後續若本品之療程藥費與比較藥品接近，則可降低對健保之財務影響。

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^d

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4
商品名	Briviact	Lyrica	Fycompa	Vimpat	Zonegran
主成分/含量	Brivaracetam 10 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫克、10 毫克/毫升	Pregabalin 75 毫克、150 毫克、300 毫克	Perampanel 2 毫克、4 毫克、8 毫克	Lacosamide 50 毫克、100 毫克、150 毫克、200 毫克、10 毫克/毫升	Zonisamide 100 毫克
劑型/包裝	膜衣錠、注射液、口服溶液	膠囊	膜衣錠	膜衣錠、糖漿、注射液	膜衣錠
WHO/ATC 碼	N03AX23	N03AX16	N03AX22	N03AX18	N03AX15
主管機關許可適應症	適用於四歲以上局部癲癇發作病人的治療	帶狀泡疹後神經痛。成人局部癲癇的輔助治療。纖維肌痛。糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛。脊髓損傷所引起的神經性疼痛。	適用於 12 歲以上成人及青少年患者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 12 歲以上成人及青少年患者原發型全身	1.十六歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作患者的單一藥物治療。2.十六歲以上之(1)複雜性局部癲癇發作與(2)單純或複雜性	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。適用於下列癲癇發作類型：局部發作：1.單純性局部癲

^d 本報告認為本案藥品的參考品可為 pregabalin、lacosamide、zonisamide、perampanel、lamotrigine、gabapentin、topiramate 及 levetiracetam；在此囿於篇幅，擇取前四項未取得 12 歲以下病人許可適應症的藥品，彙整相關資訊以供參考。

			性強直陣攣癲癇發作併有原發性全身發作之輔助治療。	局部發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。	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。
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)。	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)。	膜衣錠: 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)。	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。
健保給付價 (新台幣/元)	擬訂中	膠囊劑 75mg: 19.3 元 150mg: 31.5 元	膜衣錠 2mg: 59 元 4mg: 116 元 8mg: 144 元	注射液 10mg: 116 元 膜衣錠 50mg: 30.9 元 100mg: 56 元 150mg: 88 元 200mg: 107 元	膜衣錠 100mg: 15.6 元
仿單建議劑量與用法	16 歲以上成人初始劑量為每天 2 次，每次 50 毫克，最低與最高的維持劑量為每天 2 次，每次 25-100 毫克。 4 歲至未滿 16 歲之兒童病人需依體重投與劑量。	輔助治療：在 150-600 mg/天的劑量下是成人局部癲癇發作的有效輔助治療。每日總劑量應該分二次至三次給藥。	單一或輔助治療：每日 4 至 12 毫克可以有效治療，起始劑量為每日 2 毫克可根據臨床反應和耐受性每次增加 2 毫克。	輔助治療：建議起始劑量為 50 毫克，一天兩次，一週後提高為 100 毫克初始劑量，一天兩次。 根據反應和耐受性，維持劑量可進一步每週增加 50 毫克，一天兩	輔助治療：起始劑量為每日 100 mg。之後以一到二週為間隔逐漸提高劑量至每日 200 mg 至 400 mg，分 1 至 3 次服用。每日最高劑量為 500mg。

				次，直到建議的每日最高劑量為 400 毫克（200 毫克，一天兩次）	
療程	依仿單建議療程使用	依仿單建議療程使用	依仿單建議療程使用	依仿單建議療程使用	依仿單建議療程使用
每療程 花費 (新台幣/元)	擬訂中	調整期：1,260 元 維持期： 第一年 20,475 元 第二年 22,995 元	調整期：3,760 元 維持期： 第一年 61,100 元 第二年 68,620 元	調整期：4,480 元 維持期： 第一年 36,400 元 第二年 40,880 元	調整期：624 元 維持期： 第一年 10,140 元 第二年 11,388 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）					
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)					
具間接比較 (indirect comparison)					
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品					
目前臨床治療指引建議的首選					
其他考量因素，請說明：臨床地位同局部發作癲癇之輔助治療，且未取得 12 歲以下病人的許可適應症					

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。

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 106 年 1 月公告的評估報告，建議給付 brivaracetam (商品名 Brivlera) 使用於現行治療未能良好控制之局部癲癇發作(partial-onset seizures) 成人病人作為輔助療法。</p> <p>1. 給付的條件：</p> <p>(1) 目前正接受兩種以上抗癲癇藥品治療的病人</p> <p>(2) 目前沒有接受 levetiracetam 治療的病人</p> <p>(3) 臨床上不適合使用成本較低的抗癲癇藥品或使用後無效果的病人</p> <p>2. 給付的情形：</p> <p>(1) 須由有癲癇治療經驗的醫師進行治療</p> <p>(2) 使用 brivaracetam 的每日成本不可超過其他輔助療法。</p>
PBAC (澳洲)	<p>於民國 106 年 11 月公告的評估報告，建議給付 brivaracetam (商品名 Briviact[®]) 使用於 16 歲以上、現行治療未能良好控制之難治局部發作癲癇(intractable partial-onset seizures)的病人[°]；給付為起始治療須符合下列條件：</p> <p>1. 必須合併使用 2 種以上的抗癲癇藥品，其中應包含 1 項第二線的輔助治療藥品。</p> <p>2. 病人未能由其他抗癲癇藥品獲得良好控制，其中藥品須包含至少 1 項第一線及至少 2 項第二線輔助性抗癲癇藥品。</p> <p>3. 不可同時使用 levetiracetam 藥品治療。</p> <p>4. 必須為無法使用固體劑型藥品的病人 (僅適用於 brivaracetam 口服懸液劑型)。</p>
NICE (英國)	至民國 109 年 2 月 15 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。

[°] PBAC 認為 brivaracetam 可能被使用於病程未達治療抗性的局部癲癇病人(less refractory)，存有被用作第二線治療的風險；而在廠商提出降價與加入 lacosamide 及 perampanel 共同的風險分攤方案(risk sharing agreement)後，PBAC 認為此風險可獲減低。

【必治癲膜衣錠 50 毫克 / 100 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 109 年 03 月 04 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

癲癇是孩童時期最常見的神經失調系統疾病，在台灣約有 0.5% 至 1.0% 比例的 16 歲以下孩童受到癲癇的影響，最常見的共病為發展遲緩與學習障礙。於全人口的盛行率將近 1/100，為僅次於中風常見的神經疾病。癲癇的病因，可源自各種影響腦部的疾病，例如出生前後腦部缺氧導致的腦部病變，或因為頭部外傷、腦膜炎、日本腦炎、腦瘤或中風之後引起腦部的病變，都可能引發癲癇的發生，只有很少部份癲癇病人是經由遺傳而來的。但目前仍有約六成左右的癲癇病人是找不到原因的。約有 70% 的癲癇病人能由藥品治療而得到良好控制，其中有 50% 的病人受到藥品不良反應事件的影響，約有 20% 治療效果不好的病人，可以考慮外科手術搭配藥品控制[1-3]。

(一) 流行病學資料 [2, 4]

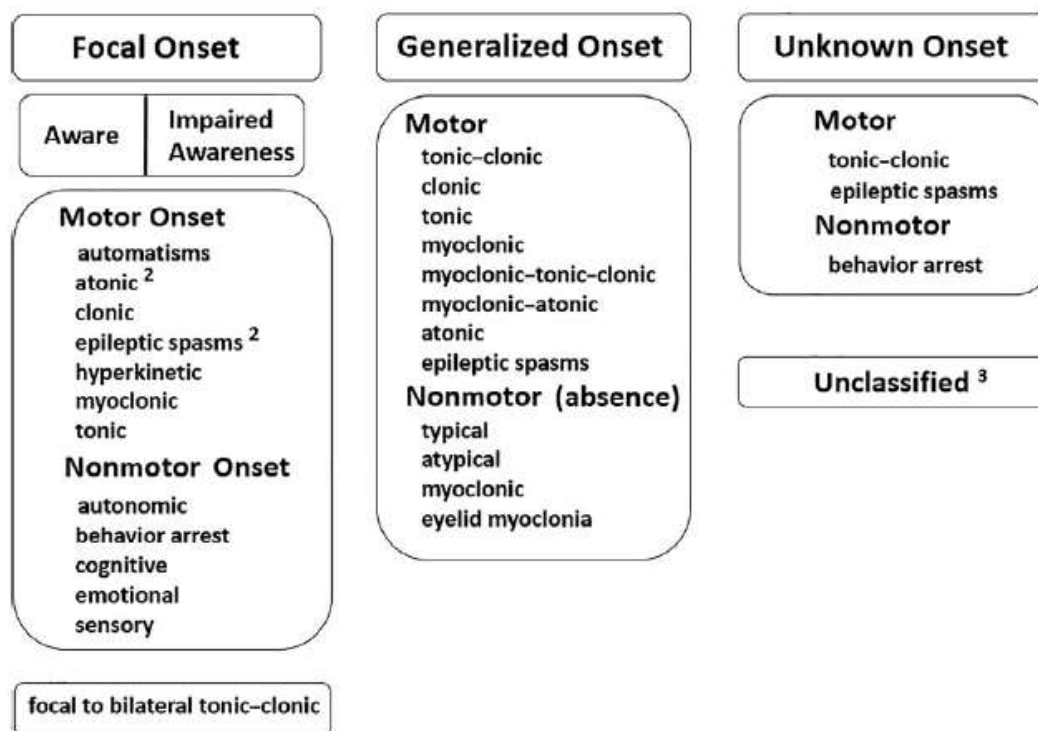
根據台灣癲癇醫學會資料，台灣現有的癲癇人口約在 10 萬至 20 萬人左右，發生率男性高於女性。根據台灣癲癇醫學會與台灣腦中風學會發表之中風後癲癇指引指出：台灣癲癇盛行率隨年齡增加而增加，在 65 歲至 70 歲的男性及女性，癲癇盛行率為每千人大約 7 人及 5 人，在 80 歲以上的癲癇盛行率，男女皆為

每千人 15 人。癲癇病人中，因腦血管疾病而引發癲癇的比例，隨年齡增加而增加，35 歲至 64 歲癲癇病人有 35% 伴隨腦血管疾病，65 歲以上癲癇病人則升高至 67%。中風後癲癇發作之類型，以局部發作的比例最高為 17% 至 66%。

(二) 疾病分類

國際抗癲癇聯盟 (International League Against Epilepsy, ILAE) 於 2017 年更新癲癇的操作型分類為：局部型癲癇發作 (focal onset, 以往稱 partial onset)、廣泛性或全身性癲癇發作 (generalized onset) 及不明種類之癲癇發作 (unknown onset)，再以意識改變與否 (以往無意識改變稱為單純型局部發作，涉及意識改變稱為複雜型局部發作) 以及是否具有不同的運動障礙，分類如下圖所示[5]：

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version ¹



(三) 疾病的診斷與治療

癲癇的診斷需配合包括腦波檢查、大腦結構與功能影像檢查 (包含 MRI、FMRI、SPECT、PET、MEG 及多重影像等)^f、血液生化檢驗培養、免疫抗體檢驗、腦脊髓液穿刺檢查或基因篩檢等等。

國際抗癲癇聯盟 (ILAE) 於 2006 年的治療指引指出：局部發作癲癇的治療目標 (包含成人、孩童與老年人) 為：避免癲癇發作、最少藥物副作用以及維持最佳生活品質。每一位成人、孩童與老年局部發作癲癇病人的首次治療首選藥品，

^f 縮寫說明：磁力共振成像 (magnetic resonance imaging)、功能性磁振造影 (functional MRI)、單光子射出電腦斷層掃描 (single-photon emission computed tomography)、正子斷層攝影 (positron emission tomography)、腦磁圖檢查 (magnetoencephalography)。

需合併考量抗癲癇藥品的療效證據強度、病人本身的狀態、以及其他相關的變數，例如：抗癲癇藥品的安全性、藥理特性、劑型或藥價，不可只考量抗癲癇藥品的療效。新診斷或未接受過治療的局部發作癲癇病人，成人建議使用 carbamazepine (CBZ) 或 phenytoin (PHT) [證據等級 I,II, 建議強度 A][§]，孩童建議使用 oxcarbazepine (OXC) [證據等級 I,II, 建議強度 A]，老年人建議使用 lamotrigine (LTG) 或 gabapentin (GBP)[6]。

(四) 國際治療指引

1. 美國神經醫學學會 (the American Academy of Neurology, AAN) 於 2014 年，對癲癇病人的治療指引中指出：gabapentin, lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine 可作為新發局部癲癇病人的單一治療藥品，2018 年美國神經醫學學會及與美國癲癇病學會 (the American Epilepsy Society, AES) 更新治療指引中提到：許多第二代的抗癲癇藥品對新發的局部癲癇病人有效，lamotrigine [建議強度 B], levetiracetam 及 zonisamide [建議強度 C] 可降低新發局部癲癇成人病人的發作頻率，lamotrigine [建議強度 B] 及 gabapentin [建議強度 C] 可降低 60 歲以上的新發局部癲癇病人的發作頻率。對於難治型 (treatment-resistant) 的局部癲癇病人，具有降低發作頻率療效且建議等級 A 的藥品包含：速效劑型的 pregabalin, perampanel 以及 vigabalin (非第一線)。建議等級 B 的藥品包含 lacosamide, eslicarbazepine 以及緩釋劑型的 topiramate。對於難治型 (treatment-resistant) 局部癲癇病人的輔助治療，levetiracetam 可用於 1 個月以上至 16 歲病人 [7, 8]。美國食品藥物管理局基於療效評估結果可外推的理由，已核准 eslicarbazepine 及 lacosamide (限小兒口服劑型) 可作為 4 歲以上局部癲癇病人的單一藥物治療或輔助治療藥品及核准 perampanel 可作為單一治療藥品[9]
2. 蘇格蘭學術指引網 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 建議可依適應症許可使用具有局部癲癇發作之輔助療法之新型抗癲癇藥品 carbamazepine、gabapentin、lacosamide、lamotrigine、levetiracetam, oxcarbazepine、perampanel、pregabalin、topiramate、sodium valproate 及 zonisamide [建議強度 A][10]。

[§] Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading Systema)

Levels of evidence

- I: Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of wellconducted randomised trials without heterogeneity
- II: Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III: Prospective cohort studies
- IV: Retrospective cohort studies or case-control studies
- V: Studies without control group, case reports, experts' opinions

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品為必治癲膜衣錠 50 毫克及 100 毫克膜衣錠 (Briviact Film-Coated Tablets 50mg, 100mg)，其藥品有效成分為 brivaracetam，是一種新型抗癲癇藥品，其產生抗痙攣活性的確切機制目前不明。Brivaracetam 表現出對腦中突觸囊泡蛋白 2A (synaptic vesicle protein 2A, SV2A) 高度且具選擇性的親合性，可能因此產生抗痙攣效果[11, 12]。本品於 2019 年 8 月 23 日取得我國核准適應症為「適用於 4 歲以上局部發作的癲癇患者治療」。本案申請健保給付於「局部癲癇發作之輔助性治療。」

Brivaracetam 的 ATC 分類碼ⁱ為 N03AX23，屬 nervous system/ antiepileptics/ antiepileptics/ other antiepileptics 類別，ATC 分類同屬 N03AX 除本品外尚有 17 種成分[13]，其中具有我國許可證且未註銷的藥品成分為 lamotrigine、topiramate、gabapentin、levetiracetam、zonisamide、pregabalin、lacosamide 及 perampanel 之八種成分[12]。

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁下，以「局部癲癇」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，除本案藥品 brivaracetam 外，尚有 lamotrigine、topiramate、gabapentin、levetiracetam、zonisamide、pregabalin、lacosamide、perampanel、oxcarbazepine、valproate 以及 tiagabine 之 11 種成分，已獲得我國的上市許可用於：局部癲癇發作病人之輔助治療，前八種成分之 ATC 分類與本品前五碼相同[12]。

在中央健康保險署網頁，查詢藥品給付規定及健保用藥品項平台[14, 15]，與本品具有相近適應症範圍且獲健保收載用於「局部癲癇發作病人之輔助治療」的成分，除本案藥品 brivaracetam 外，尚有 lamotrigine (用於 2 歲以上兒童及成人)、topiramate (用於 2 歲以上兒童及成人)、gabapentin (用於 3 歲以上兒童及成人)、levetiracetam (用於 4 歲以上病人)、zonisamide (用於成人)、pregabalin (用於成人)、lacosamide (用於 16 歲以上病人)、perampanel (用於 12 歲以上病人)、oxcarbazepine (用於 1 個月以上兒童及成人)、tiagabine (未限給付年齡) 以及 vigabatrin (許可適應症為：抗癲癇之輔助療法。未限給付年齡) 之 11 種成分。

綜合上述，考量臨床指引建議、ATC 編碼分類、我國核發之藥品許可適應症範圍以及健保署給付規定，針對本案目標族群「四歲以上局部癲癇發作病人之輔助治療」。與本案藥品具有相近治療地位之藥品詳如表三所示。

ⁱ 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)

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	健保給付 年齡範圍
N03AX23 brivaracetam (本案藥品)	適用於四歲以上局部癲癇發作病人的治療。	膜衣錠、注射液、口服溶液	10 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫克	擬訂中	
N03AX12 gabapentin	治療成人及三歲以上兒童局部癲癇發作之輔助療法。帶狀疱疹後神經痛。	膠囊、膜衣錠、內服液劑	50 毫克、100 毫克、300 毫克、400 毫克、600 毫克、800 毫克	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)。	4 歲以上
N03AG06 tiagabine	局部癲癇的輔助治療。	膜衣錠	5 毫克、10 毫克		4 歲以上
N03AG04 vigabatrin	抗癲癇之輔助療法。	膜衣錠	500 毫克		6 歲以上
N03AX16 pregabalin	帶狀泡疹後神經痛。成人局部癲癇的輔助治療。纖維肌痛。糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛。脊髓損傷所引起的神經性疼痛。	膠囊	75 毫克、150 毫克、300 毫克		成人
N03AX22 perampanel	適用於 12 歲以上成人及青少年患者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 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。	膜衣錠	2 毫克、4 毫克、8 毫克		12 歲以上

N03AX18 lacosamide	1.十六歲以上有或無次發性全身發作的局部癲癇發作患者的單一藥物治療。2.十六歲以上之(1)複雜性局部癲癇發作與(2)單純或複雜性局部發作之合併有次發性全身發作癲癇患者之輔助治療。	糖漿、輸液溶液、膜衣錠	50 毫克、100 毫克、150 毫克、200 毫克、10 毫克/毫升		16 歲以上
N03AX15 zonisamide	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。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 毫克	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。	成人
N03AX09 lamotrigine	成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。	咀嚼錠、持續釋放膜衣錠、錠劑	2 毫克、5 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫克	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。	4 歲以上
N03AX11 topiramate	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、錠劑、膠囊劑、持續性釋放膠囊	15 毫克、25 毫克、50 毫克、100 毫克、200 毫克	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 歲以上
N03AX14 levetiracetam	十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。四歲	膜衣錠、持續性釋放膜衣	100 毫克、250 毫克、500 毫克、750 毫克、		一般錠劑 膠囊 4 歲

	以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。	錠、內服液劑、預混合注射液	1000 毫克、1500 毫克		以上，緩釋錠劑膠囊劑 12 歲以上
N03AF02 oxcarbazepine	成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療。	懸液劑、膜衣錠	60 毫克、150 毫克、300 毫克	適應症含局部癲癇發作之輔助治療，健保給付規定未說明。	4 歲以上

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)	加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2017 年 1 月公告評估報告：建議有條件給付 brivaracetam (商品名 Brivlera) 使用於在現行治療下未能良好控制之局部發作癲癇成人病人作為輔助療法。
PBAC (澳洲)	澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 11 月公告評估報告：建議給付 brivaracetam (商品名 Briviact [®]) 使用於 16 歲以上、現行治療未能良好控制之難治局部發作癲癇的病人。
NICE (英國)	至 2020 年 2 月 15 日止查無資料。
其他實證資料	蘇格蘭藥物委員會先後於 2016 年 7 月及 2018 年 11 月公告評估報告：建議有條件給付 brivaracetam (商品名 Briviact [®]) 使用於 16 歲以上 [1160/16] 及 4 歲至 15 歲 [SMC2113] 有/無繼發性全身發作之局部發作癲癇病人作為輔助治療。
建議者提供之資料	

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [16]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2017 年 1 月公告之最終評估報告 (計畫編號 SR0484-000)：建議有條件給付 brivaracetam (商品名 Brivlera) 使用於在現行治療下未能良好控制之局部癲癇發作 (partial-onset seizures, POS) 成人病人作為輔助療法 [16]。

1. 給付的條件：

- (1) 目前正接受兩種以上抗癲癇藥品治療的病人
- (2) 目前沒有接受 levetiracetam 治療的病人
- (3) 臨床上不適合使用成本較低的抗癲癇藥品或使用後無效果的病人

2. 給付的情形：

- (1) 須由有癲癇治療經驗的醫師進行治療
- (2) 使用 brivaracetam 的每日成本不可超過其他輔助療法。

3. 委員會建議給付的主要理由為：

- (1) 由四項隨機分派對照試驗 [1252 試驗 (n= 399)、1253 試驗 (n= 400)、1254 試驗 (n= 480)與 1358 試驗 (n= 768)] 的結果得知：對於 16 歲以上且已同時使用 1 至 3 種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人，相較於安慰劑，接受 brivaracetam 每日 50 至 200 毫克治療 12 週至 16 週（僅 1254 試驗）大致上可顯著降低局部癲癇發作頻率。此外，使用 brivaracetam 的病人達到發作頻率降低 50% 以上的比例，高於使用安慰劑的病人。^k
- (2) 依據 1252 試驗、1253 試驗及 1254 試驗的分析結果顯示：在進入試驗時有同時使用 levetiracetam 的病人中，本品相較於安慰劑的每週發作頻率未有統計顯著差異。在進入試驗時沒有同時使用 levetiracetam 的病人中，本品與安慰劑的比較則有統計顯著差異。
- (3) Brivaracetam 所有規格量 (10mg、25mg、50mg、75mg 與 100mg) 之藥價均為每錠加幣 4.32 元。委員會預估平均年度費用 brivaracetam 為每人加幣 3,154 元，少於 lacosamide 的每人加幣 3,408 元、perampanel 的每人加幣 3,449 元以及 eslicarbazepine 的每人加幣 3,489 元，但超過其他抗癲癇輔助治療藥品的年度藥費。

4. 委員會建議之備註意見：

- (1) 委員會瞭解廠商提供的網絡統合分析資料中顯示：brivaracetam 與 lacosamide、perampanel 以及 eslicarbazepine 相比，在療效、嚴重不良事件、所有因素導致的中斷用藥、不良事件導致的中斷用藥、頭暈、疲倦及嗜睡方面，皆不具有統計顯著差異；然而，幾項分析限制侷限了此結論的強度^{l, m}。

^k 委員會認為目前實證的關鍵限制在於：目前取得的 4 項臨床試驗皆為 brivaracetam 與安慰劑對照的試驗結果，尚缺少與現行臨床使用之抗癲癇輔助治療藥品（例如：lacosamide、perampanel、eslicarbazepine 及其他上市較久的藥品）的活性藥品比較試驗、測量的指標缺乏確效及最小重要臨床差異值 (minimal clinically important differences)、在固定劑量試驗中缺乏調升劑量的評估、僅有短期治療的數據。

^l 分析限制包括缺乏針對 18 歲以上族群的次族群分析，以及比較品的選擇缺乏了其他在臨床實務中被用於頑固性病人作為輔助治療的藥品。

^m 委員會指出另有一篇間接比較的文獻顯示：本品與 levetiracetam 的療效未有顯著差異，兩者不良事件的發生比例相近，除了在高劑量下，levetiracetam 相較於 brivaracetam 可能較少有頭暈報告。然而，文獻中兩種藥品的使用劑量，有部分在加拿大並未核准，此外，納入分析的試驗在基值時曾使用過的抗癲癇藥品數量不同，且部分 brivaracetam 試驗納入有併用 levetiracetam

- (2) 委員會根據系統性文獻回顧，了解到除了 lacosamide、perampanel 及 eslicarbazepine 之外，許多上市已久且成本較低的抗癲癇藥品包含（但不限於）levetiracetam、lamotrigine、gabapentin 與 clobazam 等，亦為 brivaracetam 用於未能良好控制的局部發作癲癇病人作為輔助治療的合適比較品。
- (3) 委員會認為關於 brivaracetam 同時併用 eslicarbazepine、perampanel 或 lacosamide 目前未有研究，而若 brivaracetam 併用上述任何一項抗癲癇藥品，費用將會高於使用其他局部發作癲癇之輔助治療藥品。

5. 病人意見

- (1) 局部發作癲癇可能影響病人的日常生活，包括發育遲緩、共病、喪失獨立性、尋求或維持工作的能力以及安全駕駛的能力。癲癇發作不受控制的病人，通常處於危險情況下，例如：乘坐公共汽車、購物或過馬路時癲癇發作。不知何時發生癲癇發作，會導致持續的焦慮或其他情緒障礙。病人經常面臨污名化、歧視與孤立。
- (2) 現有的抗癲癇藥品因為不良事件而受到限制，例如：認知行為障礙、疲勞、情緒波動、抑鬱、自殺念頭或疲倦。
- (3) 目前的癲癇治療藥品並非對所有病人都有效，部分病人未能在治療中獲得良好控制。

6. 療效評估意見(僅評估上市許可劑量每日 50 至 200 毫克之資料)

- (1) 在治療期間完全無發作 (seizure-free) 的評估指標方面，僅 1358 試驗結果顯示：brivaracetam 較安慰劑有顯著的改善。每日使用 brivaracetam 100 毫克時，達標的病人比例為 5.2% ($p=0.003$)；每日使用 brivaracetam 200 毫克時，比例為 4.0% ($p=0.019$)。
- (2) 在治療期間每週發作頻率(1358 試驗為每 28 天) 與基期相比減少的百分比評估指標方面，除了 1252 試驗使用本品每日 50 毫克組及 1254 試驗各劑量組合併分析的結果之外，本品皆較安慰劑可顯著減少發作頻率。
 - A. 1252 試驗結果顯示：每日使用本品 100 毫克與安慰劑的差值為 19.35% ($p=0.004$)。
 - B. 1253 試驗結果顯示：每日使用本品 50 毫克與安慰劑的差值為 15.69% ($p=0.003$)。
 - C. 1358 試驗結果顯示：每日使用本品 100 毫克及 200 毫克與安慰劑的差值分別為 15.8% ($p<0.001$) 以及 18.1% ($p<0.001$)。
 - D. 最小重要臨床差異值被報告為與安慰劑相差 20%，故本品相較於安慰劑，並未達到重要的臨床差異。
- (3) 在治療期間減少 50%發作頻率的評估指標方面，僅有 1252 試驗使用本品劑量 50 毫克的結果與安慰劑相比不具顯著差異；勝算比如下：

的病人。

- A. 1252 試驗結果顯示：每日使用本品 100 毫克相較於安慰劑之勝算比為 2.13 (95% CI：1.11 至 4.10，p= 0.023)。
- B. 1253 試驗結果顯示：每日使用本品 50 毫克相較於安慰劑之勝算比為 2.51 (95% CI：1.27 至 4.96，p= 0.008)。
- C. 1254 試驗結果顯示：每日使用不同本品劑量合併分析相較於安慰劑之勝算比為 2.81 (95% CI：1.24 至 3.81，p= 0.006)。
- D. 1358 試驗結果顯示：每日使用本品 100 毫克及 200 毫克相較於安慰劑之勝算比分別為 2.39 (95% CI:1.6 至 3.6，p< 0.001) 以及 2.19 (95% CI：1.5 至 3.3，p< 0.001)。
- E. 最小重要臨床差異值被報告為與安慰劑相差 15%，故本品在有 50% 反應率的病人比例上與安慰劑的差異是具有臨床意義的。

7. 安全性評估意見

- (1) 本品與安慰劑組發生至少一例嚴重不良事件的比例範圍分別為 2.0% 至 5.3% 以及 0% 至 7.4%。最常見的嚴重不良事件在兩組皆為抽搐 (convulsion)，本品與安慰劑組發生的比例範圍分別為 1.0% 至 1.9% 以及 0.8% 至 3.0%。安慰劑組有一例死亡，使用本品病人有四例死亡，其中有一例因腦缺氧致死病例，被認為可能與本品相關。
- (2) 導致退出試驗的不良事件的比例範圍在本品與安慰劑組分別為 5.0% 至 8.3% 以及 2.0% 至 5.0%。最常見導致退出試驗的不良事件在兩組皆為抽搐，本品與安慰劑組發生的比例範圍分別為 0.4% 至 2.0% 以及 0.4% 至 1.0%。
- (3) 本品較安慰劑組發生較多的常見治療後不良事件為嗜睡、頭暈跟疲倦。頭痛也是常見的不良事件，但在本品及安慰劑組的發生比例相似。
- (4) 目前臨床試驗的治療期間為 12 至 16 週，未能充分顯示本品的長期安全性。

(二) PBAC (澳洲) [17]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 11 月公告的評估報告建議：給付本品 brivaracetam (商品名 Briviact[®]，25 毫克錠劑、50 毫克錠劑、75 毫克錠劑、100 毫克錠劑、每毫升 10 毫克的 300 毫升口服懸液劑) 使用於現行治療未能良好控制之難治性局部發作癲癇 (intractable partial-onset seizures) 的 16 歲以上病人。

- 1. 給付為起始治療須符合下列條件：
 - (1) 必須合併使用兩種以上的抗癲癇藥品，其中應包含一項第二線的輔助治療藥品。
 - (2) 病人未能由其他抗癲癇藥品獲得良好控制，其中藥品須包含至少一項第一線及至少兩項第二線輔助性抗癲癇藥品。

- (3) 不可同時使用 levetiracetam 藥品治療。
 (4) 必須為無法使用固體劑型藥品的病人 (僅口服懸液劑型)。

2. 給付為持續治療須符合下列條件：

- (1) 病人必須先前已使用過之健保藥品給付(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 藥品，再同時使用本品。
 (2) 必須合併使用兩種以上的抗癲癇藥品，其中應包含一項第二線的輔助治療藥品。
 (3) 不可同時使用 levetiracetam 藥品治療。
 (4) 必須為無法使用固體劑型藥品的病人 (僅適用於口服懸液劑型)。

3. 治療地位

廠商建議本品治療地位為第三線的輔助治療藥品，使用族群範圍與 lacosamide 及 perampanel 相同為：使用兩種以上抗癲癇藥品 (其中應包含一項第二線輔助治療藥品) 且未能經由三種以上的抗癲癇藥品 (其中須包含至少一項第一線及兩項第二線抗癲癇藥品) 獲得良好控制的病人。

4. 比較品

廠商建議以 lacosamide 為主要的比較品。因考量 lacosamide 的藥價低於 perampanel。

5. 臨床試驗[17, 18]

廠商 2017 年 3 月送審資料提供 3 項本品與安慰劑對照之隨機分派試驗 [1252 試驗 (n= 399)、1253 試驗 (n= 400) 與 1358 試驗 (n= 768)] 以及 3 項 lacosamide 與安慰劑對照之隨機分派控制試驗 [(SP667 (n= 497)、SP754 (n= 489)、SP755 (n= 546)]，提供本品與 lacosamide 的間接比較參考如下表。

本品與 lacosamide 在局部發作癲癇病人的 50% 反應率比較表[18]

	Briviracetam 試驗組 (n/N, %)	安慰劑組 (n/N, %)	Lacosamide 試驗組 (n/N, %)	相對風險 (95% CI)	P 值
Briviracetam 試驗 [†]	117/362 (32.3%)	38/206 (18.4%)	-	1.75 (1.3 至 2.4)	0.00059
Lacosamide 試驗 [‡]	-	55/271 (20.3%)	198/540 (36.7%)	1.80 (1.4 至 2.3)	<0.00001
間接比較 ^{*§}	-	-	-	1.06 (0.79 至 1.43)	-

* 合併分析 1252 試驗、1253 試驗及 1358 試驗結果，但排除 1252, 1253 進入試驗前有使用 levetiracetam 藥品的病人

- † 次族群分析 1252 試驗及 1253 試驗結果 (僅納入每日使用本品 50 至 200 毫克的病人) 以及 1358 試驗結果 (僅納入每日使用本品 100 毫克至 200 毫克的病人)
- ‡ 次族群分析 SP667 試驗、SP754 試驗、SP755 試驗 (僅納入每日使用 lacosamide 200 毫克至 400 毫克的病人)
- § 納入每日使用 briviracetam 50 毫克至 200 毫克、每日使用 lacosamide 200 毫克至 400 毫克的病人。

6. 委員會的評估結果

- (1) 建議本品使用在難治型的局部發作癲癇病人。本品的成本效益必須與 lacosamide 的最小成本比較後在可接受的範圍。
- (2) 委員會可以接受本品的口服懸液劑比錠劑劑型有較高的給付價格。
- (3) 委員會根據臨床地位的相關支持證據，了解本品與 levetiracetam 的臨床使用族群及試驗族群不同，無法穩健地比較兩者間的療效及安全性；而廠商提出的降價與風險分攤方案，可減少本品被用於病程未達治療抗性的局部癲癇病人(less refractory)之財務風險。
- (4) 委員會了解廠商申請本品的治療地位為第三線的輔助治療藥品，符合使用條件的病人族群與 lacosamide 及 perampanel 相同。同意 lacosamide 為合適的參考品。而對於本品可能被使用於第二線治療的疑慮，在廠商提出降價與加入 lacosamide 及 perampanel 共同的風險分攤方案後，委員會認為可獲減低。
- (5) 廠商提供一項會議摘要發表的多國上市後試驗結果 (Steinhoff 2017)，有 109 位在臨床常規治療時接受本品的輔助治療，6 個月的期中分析結果顯示本品使用在高度復發的癲癇病人具有良好的耐受性。發生用藥後不良事件的比例為 42.2% (46 例/ 109 例)，最常見的不良事件為疲倦 (5.5%) 與癲癇發作 (5.5%)。
- (6) 根據廠商 2017 年 3 月送審的試驗資料中，提供 3 項本品與安慰劑的對照試驗以及 3 項 lacosamide 與安慰劑對照的試驗，顯示兩種藥品臨床試驗中的安慰劑組在 50% 反應率的比例相近 (在本品試驗中為 18.4%，在 lacosamide 試驗中為 20.3%)。委員會瞭解以不同試驗間的可轉換性(transitivity) 有待討論，但整體而言，委員會認為本品的療效與安全性不亞於 lacosamide 應屬合理。2017 年 3 月委員會拒絕本品給付的理由為：缺少本品與 levetiracetam 或其他委員會認為可被本品取代、已獲 PBAC 給付之抗癲癇藥品的比較性試驗。
- (7) 委員會注意本品與 lacosamide 的等效劑量為 117.6 毫克 brivaracetam 相當於 316.2 毫克的 lacosamide。本品各種規格同價的定價結構 (the flat pricing structure) 減少了財務影響的不確定性。委員會認為本品進行某些程度的降價，將可解決最低成本計算時，因每日平均劑量所造成的不確定性。
- (8) 委員會建議本品使用在持續性治療時，可與其他現有已給付的抗癲癇藥品做法相同：由專科護理師開立處方使用。
- (9) 委員會建議 levetiracetam 的給付規定也一致修改為：levetiracetam 不可與本品同時使用，除了在兩藥品相互轉換時的劑量調整期(cross titration)。

- (10) 委員會建議本品在個別病人的使用上，應與 lacosamide 及 perampanel 具有可互換性。

(三) NICE (英國) [19]

截至 2020 年 2 月 15 日止，以關鍵字「brivacetam」查詢英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 網頁，未有本品相關的醫療科技評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)[20]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium) 於 2018 年 12 月公告的更新評估報告 [SMC2113] 建議：給付本品 brivaracetam (商品名 Briviact[®]，25 毫克錠劑、50 毫克錠劑、75 毫克錠劑、100 毫克錠劑、每毫升 10 毫克的口服懸液劑以及每毫升 10 毫克的注射劑或輸注液) 使用於 4 歲至 15 歲有/無繼發性全身發作之局部癲癇發作病人作為輔助治療。給付條件：brivaracetam 須使用在頑固性(refractory)癲癇病人，且須由具有癲癇治療經驗的醫師進行起始治療。

蘇格蘭藥物委員會於 2016 年 7 月公告的評估報告 [SMC ID: 1160/16] 建議給付 brivaracetam 使用於 16 歲以上有/無繼發性全身發作之局部癲癇發作病人作為輔助治療[21]。給付條件：brivaracetam 須使用在頑固性癲癇病人，且須由具有癲癇治療經驗的醫師進行起始治療。

建議給付的主要理由乃考量 3 項固定劑量第三期臨床試驗(N01252、N01253 及 N01358)的合併分析結果，顯示 brivaracetam 相較於安慰劑可統計上顯著降低局部發作頻率。

臨床療效議題摘要

- A. SMC 諮詢的臨床專家說明有許多抗癲癇藥品可作為輔助治療，廠商卻以 lacosamide 作為主要比較品，理由為 lacosamide 的市佔率在僅許可用作輔助治療的抗癲癇藥品中是最高的；然而，此舉是受到質疑的。
- B. 廠商提供 brivaracetam 與 lacosamide 經配對校正的間接比較分析結果 (matching adjusted indirect comparison, MAIC)，兩者在療效與安全性上無顯著差異，主要限制在於只有針對一項參考品 (lacosamide) 進行比較。
- C. 雖然未檢附在送審資料中，廠商另指出有一篇網絡統合分析文獻，比較了

brivaracetam 與 eslicarbazepine、lacosamide、perampanel、retigabine 用於局部發作癲癇作為輔助治療的療效及安全性，結果顯示前述輔助性抗癲癇藥品之間的療效沒有顯著差異；然而，該分析未納入 levetiracetam。

- D. SMC 諮詢的臨床專家認為 brivaracetam 的臨床地位為頑固性癲癇的輔助治療 (add-on treatment)，可作為輔助治療的另一種抗癲癇藥品選擇。

蘇格蘭病人團體參與的意見摘要

- A. 目前可用的抗癲癇藥品可降低大部分病人的發作頻率與嚴重性，但常有令人衰弱的不良事件發生並造成心理影響，此導致部分病人因此停止用藥。
- B. 臨床上有效的新抗癲癇藥品，可提供個別病人更多的機會去良好控制或減少癲癇的發作。意味著可減少病人癲癇發作相關的死亡、受傷、認知障礙以及大腦功能的喪失。也有助於解決癲癇病人關於焦慮、抑鬱、自殺、藥物副作用、無法開車、社會孤立、缺乏自信、用藥引發憤怒情緒以及失業率的問題。

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	納入條件：現有治療控制不佳之難治型局部發作癲癇病人 排除條件：不設限
Intervention	使用 brivaracetam 作為輔助療法
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	(1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗 (3) 臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 1 月 21 日至 2 月 25 日，以 brivaracetam、partial epilepsy、adjunctive therapy

做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane 電子資料庫平台的系統性文獻回顧、統合分析、隨機分派對照試驗之相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文，得到 38 篇相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文，排除觀點性評論、臨床個案討論、第一期或第二期臨床試驗以及年份較舊的系統性文獻回顧。共摘錄 3 篇討論本品作為難治型局部發作癲癇之輔助治療時的療效與安全性的隨機分派、安慰劑對照臨床試驗文獻、3 篇前述 3 項試驗相關的事後分析試驗文獻、5 篇討論本品或新型抗癲癇藥品作為局部癲癇發作病人之輔助療法的系統性文獻回顧及統合分析。文獻摘要內容說明如下：

【隨機對照試驗及事後分析研究】

A. N01252 試驗由 Ryvlin P. 等人於 2014 年發表於 *Epilepsia*，旨在評估 brivaracetam 每日 20、50、100 毫克用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療的療效與安全性/耐受性；試驗摘要資訊如下表[22]。

本試驗結果獲得的重要意義為：使用 brivaracetam 每日 20 至 100 毫克作為用於未控制良好的局部發作癲癇病人作為輔助治療，以每日 50 毫克進行分析的主要療效指標未達到；但使用 brivaracetam 每日 100 毫克與安慰劑相比，可降低經校正基期的每週局部發作頻率達 11.7% (nominal p= 0.037)，次要療效指標分析結果（包括每週局部發作頻率與基期相比的差異、反應者[$\geq 50\%$]比率）亦支持每日 100 毫克的療效。使用 brivaracetam 每日 20 毫克至 100 毫克的耐受性佳。

N01252 試驗特性	
<ul style="list-style-type: none"> 隨機分派、雙盲、安慰劑對照第三期臨床試驗（試驗編號為 NCT00490035）。 由 UCB Pharma. 公司贊助。 	
試驗組	對照組
Brivaracetam 每日 20、50、100 毫克 (n= 99、99、100)	安慰劑 (n= 100)
受試者條件	
<ul style="list-style-type: none"> 16 至 70 歲局部發作癲癇（伴隨或未伴隨次發性全身發作） 在試驗篩選前三個月，每個月有 2 次以上的局部發作，且在 8 週基期內，有 8 次以上的局部發作 試驗前已使用一種或兩種抗癲癇藥品維持在穩定劑量一個月以上（將持續於試驗期間使用）。若每週使一次以上 benzodiazepine，將視為同時使用的抗 	

<p>癲癇藥品。</p> <ul style="list-style-type: none"> 進入隨機分派的病人限制只能有 20% 同時使用 levetiracetamⁿ。
試驗指標
<p><u>主要療效指標</u>^o</p> <ul style="list-style-type: none"> 在 12 週治療期間，每週局部發作頻率減少的百分比（與安慰劑相比）（預定目標為 brivaracetam 每日 50 毫克療效達到優於安慰劑） <p><u>次要療效指標</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 反應者比率（每週局部發作頻率相較於基期減少 $\geq 50\%$ 的病人佔比） 每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數 無發作（包含任何類型的癲癇發作）
試驗方法
<ul style="list-style-type: none"> 病人以 1:1:1:1 比例隨機分派使用 brivaracetam 每日 20、50、100 毫克或安慰劑 (placebo)，劑量等分為每日兩次投予，治療期為 12 週，且不調升劑量。 後續可逐漸調降劑量至停用，或加入長期追蹤試驗 (N01199; NCT00150800 或 N01125; NCT00175916，視所在地點而定)。
試驗結果
<ul style="list-style-type: none"> 有 92.2% (367 位) 病人完成 12 週治療期。 86.7% (345 位) 的病人繼續長期追蹤試驗 (brivaracetam 20、50、100 毫克及安慰劑的比例分別為：87.9%、82.8%、88.0% 及 88.0%)。 在過去五年內，68.1% 病人已歷經至少兩種抗癲癇藥品失敗，基期時多數病人 (78.9%) 同時使用兩種抗癲癇藥品。 <p><u>主要療效指標 (ITT 分析)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 未達預定目標；brivaracetam 20、50、100 毫克於 12 週治療期內每週局部發作頻率，相較於安慰劑分別減少 6.8% (p= 0.239)、6.5% (p= 0.261) 及 11.7% (p= 0.037)。 <p><u>次要療效指標</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brivaracetam 20、50、100 毫克與安慰劑，於 12 週治療期內每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數分別為 30.0%、26.8%、32.5% 及 17.0% (各劑量組與安慰劑相比之 p 值分別為 0.019、0.092、0.004)。 反應者 ($\geq 50\%$) 比率方面，brivaracetam 20、50、100 毫克與安慰劑分別為 27.3%、27.3%、36.0% 及 20.0% (各劑量組與安慰劑相比之 p 值分別為 0.339、0.372、0.023)。 無癲癇發作方面，brivaracetam 20、50、100 毫克與安慰劑分別為 2 例/99 人、

ⁿ 是否同時使用 levetiracetam 為隨機分派的分層因子之一。

^o 為控制多重檢定，依序進行 brivaracetam 不同劑量組與安慰劑的檢定，首先為每日 50 毫克，接續為每日 20 毫克及每日 100 毫克。

0例/99人、4例/100人及0例/100人。

安全性指標

- 治療後不良事件發生率方面，brivaracetam 20、50、100 毫克與安慰劑分別為 56.6% (56/99)、62.6% (62/99)、63.0% (63/100) 及 53.0% (53/100)，多數為輕至中度；brivaracetam最常通報的不良事件為頭痛、嗜睡、頭暈及疲倦。

B. N01253 試驗由 Biton V. 等人於 2014 年發表於 *Epilepsia*，旨在評估 brivaracetam 每日 5、20、50 毫克用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療的療效與安全性/耐受性。試驗摘要資訊如下表[23]。

本試驗結果獲得的重要意義為：使用 brivaracetam 每日 50 毫克病人，每週局部發作頻率相較於安慰劑顯著減少 12.8% ($p=0.025$)、反應者 ($\geq 50\%$) 比率顯著高於安慰劑組 ($p=0.008$)、每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數與安慰劑相比達顯著差異 (30.5% vs 17.8%， $p=0.003$)。使用 brivaracetam 的耐受性良好。

N01253 試驗特性	
<ul style="list-style-type: none"> 隨機分派、雙盲、安慰劑對照第三期臨床試驗 (試驗編號為 NCT00464269)。 由 UCB Pharma.公司贊助。 	
試驗組	對照組
Brivaracetam 每日 50、20、5 毫克 (n= 101、100、97)	安慰劑 (n= 98)
受試者條件	
<ul style="list-style-type: none"> 16 至 70 歲局部發作癲癇 (伴隨或未伴隨次發性全身發作) 在試驗篩選前三個月，每個月有 2 次以上的局部發作，且在 8 週基期內，有 8 次以上的局部發作 試驗前已使用一種或兩種抗癲癇藥品維持在穩定劑量一個月以上 (將持續於試驗期間使用)。若每週使一次以上 benzodiazepine，將視為同時使用的抗癲癇藥品 進入隨機分派的病人限制只能有 20% 同時使用 levetiracetam^P。 	
試驗指標	
主要療效指標 ^Q	
<ul style="list-style-type: none"> 在 12 週治療期間，每週局部發作頻率減少的百分比 (與安慰劑相比) (預定目標為 brivaracetam 每日 50 毫克療效達到優於安慰劑) 	

^P 是否同時使用 levetiracetam 為隨機分派的分層因子之一。

^Q 為控制多重檢定，依序進行 brivaracetam 不同劑量組與安慰劑的檢定，首先為每日 50 毫克，接續為每日 20 毫克及每日 5 毫克。

次要療效指標

- 反應者比率 (每週局部發作頻率相較於基期減少 $\geq 50\%$ 的病人佔比)
- 每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數
- 無發作 (包含任何類型的癲癇發作)

試驗方法

- 病人將被以 1:1:1:1 比例隨機分派使用 brivaracetam 每日 5、20、50 毫克或安慰劑，劑量等分為每日兩次投予，治療期為 12 週，且不調升劑量
- 後續可逐漸調降劑量至停用，或加入開放式作業的長期追蹤試驗 (N01199; NCT00150800)。

試驗結果

- 有 91.2% 比例 (361 位) 的病人完成試驗。
- 在過去五年內，62.6% 病人已歷經至少兩種抗癲癇藥品失敗，基期時多數病人 (78.3%) 同時使用兩種抗癲癇藥品。

主要療效指標 (ITT 分析)

- 使用 brivaracetam 5、20、50 毫克於 12 週治療期內每週局部發作頻率，相較於安慰劑分別減少 0.9% ($p=0.885$)、4.1% ($p=0.492$) 及顯著減少 12.8% ($p=0.025$)。
- 在事後分析中，使用 brivaracetam 50 毫克每 28 天局部發作頻率，相較於安慰劑亦顯著減少 22.0% ($p=0.004$)，其他劑量則未見改善。

次要療效指標

- Brivaracetam 5、20、50 毫克與安慰劑，於 12 週治療期內每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數分別為 20.0%、22.5%、30.5% 及 17.8% (僅 50 毫克與安慰劑相比達統計上顯著差異， p 值為 0.003)。
- 反應者 ($\geq 50\%$) 比率方面，brivaracetam 20、50、100 毫克與安慰劑分別為 21.9%、23.2%、32.7% 及 16.7% (僅 50 毫克與安慰劑相比達統計上顯著差異， p 值為 0.008)。
- 無癲癇發作方面，brivaracetam 5、20、50 毫克與安慰劑分別為 1.1% (1 例)、1.0% (1 例)、4.0% (4 例) 及完全沒有案例
- 事後進行的次族群分析中，每日使用 brivaracetam 20 及 50 毫克的病人，其每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數以及反應者 ($\geq 50\%$) 比率，無論局部癲癇發作亞型，皆較安慰劑改善；其中在伴隨次發性廣泛性癲癇發作病人次族群中的差異最大。

安全性指標

- 使用 brivaracetam 的耐受性良好，多數治療後不良事件為輕至中度；brivaracetam 發生率較高且多於安慰劑之不良事件為嗜睡、頭暈、疲倦、感冒、失眠、鼻咽炎、嘔吐、腹瀉、尿路感染和噁心。

C. N01538 試驗由 Klein P. 等人於 2015 年發表於 *Epilepsia*，旨在評估 brivaracetam 每日使用 100、200 毫克用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療時的療效與安全性/耐受性。基於先前第三期臨床試驗的結果，此項試驗排除正同時使用 levetiracetam 的病人。試驗摘要資訊如下表[24]：

本試驗結果獲得的重要意義為：使用 brivaracetam 每日 100、200 毫克相對於安慰劑，皆可顯著減少 28 天內局部發作的百分比 ($p < 0.001$)，分別為 22.8% (95% CI: 13.3 至 31.2) 及 23.2% (95% CI: 13.8 至 31.6)；反應者($\geq 50\%$)比率分別為 38.9% (勝算比：2.39，95% CI: 1.6 至 3.6)、37.8% (勝算比：2.19，95% CI: 1.5 至 3.3)，皆顯著高於安慰劑 (21.6%)。Brivaracetam 的耐受性良好。

N01538 試驗特性	
<ul style="list-style-type: none"> • 隨機分派、雙盲、安慰劑對照第三期臨床試驗 (試驗編號為 NCT 01261325)。 • 由 UCB Pharma. 公司贊助。 	
試驗組	對照組
Brivaracetam 每日 100、200 毫克 (n= 252、249)	安慰劑 (n= 259)
受試者條件	
<ul style="list-style-type: none"> • 16 至 80 歲局部發作癲癇 • 在試驗篩選前三個月，每個月有 2 次以上的局部發作 (伴隨或未伴隨次發性全身發作)，且在 8 週基期內，有 8 次以上的局部發作 • 試驗前已使用一種或兩種抗癲癇藥品維持在穩定劑量一個月以上 (將持續於試驗期間使用)。若每週使一次以上 benzodiazepine，將視為同時使用的抗癲癇藥品 • 排除同時使用 levetiracetam 或試驗首次訪視前 90 天內有使用過 levetiracetam 藥品的病人 	
試驗指標	
共同主要療效指標	
<ul style="list-style-type: none"> • 在 12 週治療期間，每 28 天局部發作頻率減少的百分比 (與安慰劑相比) • 反應者比率 (每週局部發作頻率相較於基期減少 $\geq 50\%$ 的病人佔比) 	
次要療效指標	
<ul style="list-style-type: none"> • 每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數 • 無發作 (包含任何類型的癲癇發作) 	
試驗方法	
<ul style="list-style-type: none"> • 病人以 1:1:1 比例隨機分派使用 brivaracetam 每日 100、200 毫克或安慰劑，劑量等分為每日兩次投予，治療期為 12 週，且不調升劑量。 • 後續可逐漸調降劑量至停用，或加入長期追蹤試驗(N01379; NCT01339559)。 	

試驗結果

- 有 90.6% 比例 (696位) 的病人完成試驗。
- 試驗中止的比例在使用brivaracetam 100毫克、200毫克及安慰劑組分別為：11.4%、10.4%及6.5%。整體而言，88.0% (676位) 的病人繼續長期追蹤試驗。
- 基期時多數病人 (71.3%) 同時使用兩種抗癲癇藥品。

共同主要療效指標 (ITT 分析)

- 使用 brivaracetam 100、200 毫克相對於安慰劑，皆可顯著減少 28 天內局部發作頻率的百分比 ($p < 0.001$)，分別為 22.8% (95% CI: 13.3 至 31.2) 及 23.2% (95% CI: 13.8 至 31.6)。
- 反應者 ($\geq 50\%$) 比率方面，brivaracetam 100、200 毫克相對於安慰劑皆顯著較高，分別為 38.9% (勝算比：2.39, 95% CI: 1.6 至 3.6)、37.8% (勝算比：2.19, 95% CI: 1.5 至 3.3) 及 21.6%。

次要療效指標

- Brivaracetam 100、200 毫克及安慰劑，於 12 週治療期內每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數分別為 37.2%、35.6% 及 17.6% (兩劑量組與安慰劑相比之 p 值皆 < 0.001)。
- 無癲癇發作方面，使用brivaracetam 100、200 毫克與安慰劑分別為 5.2% (13 例/ 252人)、4.0% (10例/ 249人) 及 0.8% (2例/ 259人)。

安全性指標

- 因治療後不良事件退出試驗的比例，使用 brivaracetam 100 毫克、200 毫克及安慰劑組分別為：8.3%、6.8%及 3.8%。
- 使用 brivaracetam 及安慰劑最常見的治療後不良事件為嗜睡 (18.1% vs. 7.7%)、頭暈 (12.3% vs. 5%) 及疲倦 (9.5% vs. 3.8%)。

D. 由 Ben-Menachem E. 等人於 2016 年發表於 *Neurology*，合併分析 NCT00490035、NCT00464269 以及 NCT01261325 三個試驗結果，評估使用 brivaracetam 每日 50 毫克、100 毫克、200 毫克及安慰劑用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療的療效、安全性與耐受性[25]。

合併分析結果

- (a) 相對療效評估共分析 1,160 位病人 (排除同時使用 levetiracetam 的病人)。使用 brivaracetam 50 毫克、100 毫克及 200 毫克於 12 週治療期內每 28 天局部發作頻率，相較於安慰劑分別顯著減少 19.5% (8.0% 至 29.6%， $p = 0.0015$)、24.4% (16.8% 至 31.2%， $p < 0.00001$)以及 24.0% (15.3% 至 31.8%， $p < 0.00001$)。

- (b) 使用 brivaracetam 50 毫克、100 毫克、200 毫克以及安慰劑，反應者 ($\geq 50\%$) 比率分別為 34.2%、39.5%、37.8% 以及 20.3% (各劑量組與安慰劑相比之 p 值分別為 0.0015、 < 0.00001 、0.00003)。
- (c) 無癲癇發作方面，brivaracetam 50 毫克、100 毫克、200 毫克以及安慰劑分別為 2.5%、5.1%、4.0% 及 0.5%。
- (d) 相對安全性評估共分析 1,262 位病人，有 90.0% 至 93.9% 比例完成試驗。整體而言，brivaracetam 治療後不良事件比例為 68.0% (n= 803)，而安慰劑組為 62.1% (n= 459)。治療後嚴重不良事件比例在 brivaracetam 為 3.0%，而安慰劑組為 2.8%。有 3 例使用 brivaracetam 及 1 例使用安慰劑病人死亡。常見的治療後不良事件 (發生比例大於 5%) 為嗜睡 (brivaracetam 15.2% vs 安慰劑 8.5%)、頭暈 (11.2% vs 7.2%)、頭痛 (9.6% vs 10.2%) 以及疲倦 (8.7% vs 3.7%)。

結論：brivaracetam 用於未控制良好的局部癲癇發作成年病人作為輔助治療，相對於安慰劑具有療效且耐受性良好。

- E. 由 Asadi-Pooya A.A. 等人於 2017 年發表於 *Epilepsy Research*，以事後分析 3 項第三期臨床試驗 (NCT00490035、NCT00464269、NCT01261325) 的方式，探討 brivaracetam 作為局部癲癇發作之輔助治療時，病人曾否使用抗癲癇藥品 (如 levetiracetam [LEV]) 是否會影響 brivaracetam 的療效與耐受性 [26]。

(a) 研究方法

此研究合併分析 3 項第三期臨床試驗 (NCT00490035、NCT00464269、NCT01261325)，針對已使用一種或兩種抗癲癇藥品仍未能控制良好的局部癲癇發作成年病人，以 brivaracetam 每日 50 毫克、100 毫克、200 毫克或安慰劑治療 12 週，且沒有調整劑量的情形下的結果。

進入試驗當時正在使用 LEV 藥品的病人，將不納入分析。

分析的藥品包括 LEV、carbamazepine (CBZ)、topiramate (TPM) 及 lamotrigine (LTG)，探討曾使用不同抗癲癇藥品對 brivaracetam 療效與耐受性的影響，並檢視此影響是否在不同藥理機轉的藥品間有一致的趨勢。

(b) 分析結果：

有 1,160 位病人納入分析，有使用過與從未使用過 LEV 的病人特性相似，但前者有較高比例病人在過去五年內歷經至少 5 種抗癲癇藥品治療失敗 (64.5% vs 12.9%)；有使用過與從未使用過 CBZ、TPM 及 LTG 病人的分析結果亦同。

有使用過 LEV、CBZ、TPM 或 LTG 抗癲癇藥品與從未使用過前述抗癲癇藥品的病人，在試驗完成率（治療期間為 12 週）方面沒有差異（皆高於 84%），顯示：曾使用 LEV、CBZ、TPM 或 LTG 藥品的病人與從未使用過前述抗癲癇藥品病人，對本品的耐受性差異不大。

使用 brivaracetam 作為輔助治療但先前未曾使用 LEV 的病人 (BRV-treated, LEV-naïve)，局部發作頻率較基期下降的比率（與安慰劑相比），高於使用 brivaracetam 作為輔助治療但先前有曾使用 LEV 的病人 (BRV-treated, LEV-exposed)。在 CBZ、TPM 及 LTG 的分析中，也看到類似的模式。

從未使用過 LEV 治療的次族群病人 (629 位)，在使用 brivaracetam 各種劑量時，反應者(≥50%)比率多於曾使用 LEV 的病人 (531 位)。曾使用過 LEV 的病人中，使用 brivaracetam 每日大於 50 毫克劑量時的反應者(≥50%)比率仍多於使用安慰劑的病人，此結果與曾使用 CBZ、TPM 以及 LTG 的結果相近。先前使用抗癲癇藥品治療失敗 (LEV、CBZ、TPM 或 LTG)，無關藥理作用機轉，都可能是病人對 brivaracetam 產生抗性的因素。

(c) 此事後分析顯示：先前使用 LEV 治療失敗，不阻礙局部發作癲癇病人使用 brivaracetam 作為輔助治療。

F. 由 Benbadis S 等人於 2018 年發表於 *Epilepsy & Behavior*，以事後分析的方式，探討 brivaracetam 用於局部癲癇發作病人作為輔助治療時，與 lamotrigine (LTG)或 topiramate (TPM)同時使用的療效與安全性[27]。

(a) 研究方法

此研究合併分析 3 項第三期臨床試驗 (NCT00490035、NCT00464269、NCT01261325)，針對已使用一種或兩種抗癲癇藥品仍未能控制良好的局部發作癲癇成人病人，以 brivaracetam 每日 50 毫克、100 毫克、200 毫克或安慰劑治療 12 週，同時使用 LTG 或 TPM 藥品的結果。

進入試驗當時正在使用 levetiracetam 藥品的病人，將不納入療效分析，但納入安全性分析。

(b) 分析結果：

同時使用 LTG 或 TPM 的病人數分別為 220 人及 122 人，故 brivaracetam 各劑量組的分析人數不多。

在使用 brivaracetam 50、100、200 毫克時，每 28 天局部發作頻率相較於安慰劑，在併用 LTG 藥品的次族群分別為平均減少 8.7%、5.3%、8.9%，

在併用 TPM 藥品的次族群分別為平均減少 8.4%、21.3% 及增加 4.2%。

在使用 brivaracetam 50、100、200 毫克或安慰劑時，反應者(≥50%)比率，在併用 LTG 藥品的次族群分別為 28.1%、36.1%、34.1% 及 29.1%，在併用 TPM 藥品的次族群分別為 14.3%、44.4%、25.0% 及 17.5%。

因治療後不良事件而退出試驗的比例，在 brivaracetam 每日劑量大於 50 毫克的時候，併用 LTG 藥品的次族群與安慰劑組分別為 7.3% 與 6.3%，在併用 TPM 的次族群分別為 8.2% 與 4.7%。

- (c) 此事後分析顯示：使用 brivaracetam 每日 50 至 200 毫克作為局部癲癇發作病人的輔助治療時，併用 LTG 或 TPM 藥品可減少發作頻率並且耐受性良好。

【系統性文獻回顧暨統合分析研究】

- G. 由 Lattanzi S 等人於 2016 年發表於 *Neurology* 文獻，討論**新型抗癲癇藥品 brivaracetam 使用在抗藥型局部癲癇發作成人病人的輔助療法之療效與安全性的系統性文獻回顧及統合分析**[28]。納入 6 項隨機分派、安慰劑控制、單盲或雙盲之輔助治療試驗，共納入 2,399 位病人以意向治療分析，brivaracetam 組共有 1,715 位，安慰劑組共有 684 位。

統合之合併分析結果：

50% 反應率與無發作的風險比值，本品與安慰劑組分別為 1.79 (1.51 to 2.12) 及 4.74 (2.00 to 11.25)。

在有同時使用 levetiracetam 的情形下，本品與安慰劑組 50% 反應率與無發作的風險比值未達統計差異。

在與 brivaracetam 治療相關的藥物不良事件為易怒 [2.99 (1.28 to 6.97)]、疲倦[2.19 (1.44 to 3.33)]、嗜睡 [1.97 (1.45 to 2.68)] 以及頭暈 [1.66 (1.19 to 2.31)]。

在 brivaracetam 組及安慰劑組，因治療相關的不良事件或任何原因退出的整體風險比值分別為 1.58 (1.04 to 2.40) 及 1.27 (0.93 to 1.73)。

結論：使用本品 brivaracetam 在抗藥型局部癲癇發作成人病人作為輔助療法，可減少病人局部發作的頻率，且耐受性良好。未來應進行更多本品使用在曾接受 levetiracetam 治療 (non-LEV-naive) 病人的療效及長期安全性之相關試驗。

- H. 由 Zhu, L. N. 等人於 2017 年發表於 *Seizure* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 [eslicarbazepine (ESL)、lacosamide (LAC)、perampanel (PER)、brivaracetam (BRV)] 與 levetiracetam (LEV) 使用在未控制良好的局部癲癇病人作為輔助治療的間接比較[29]。針對發表於 PubMed、Embase、Cochrane 及 Clinicaltrials.gov 等線上資料庫的隨機分派對照試驗，以間接比較軟體 (indirect treatment comparison, ITC software) 進行分析，納入 24 項包含新型抗癲癇藥品或 levetiracetam 與安慰劑對照的試驗，共分析 8,540 位病人。

間接比較分析結果：

- a. 相較於 LEV，BRV 與、ESL、LAC 藥品以各種規格劑量相比之療效，未有顯著差異。在最高建議劑量之下，PER 藥品的 50% 反應率及無發作率較低。
- b. 在最高建議劑量之下，相較於 LEV，LAC 及 PER 有較高的治療後藥品不良事件以及因不良事件退出試驗比例，ESL 整體不良事件發生率較高於 LEV。

結論：新型抗癲癇藥品 ESL、LAC 及 BRV 的療效不亞於 LEV 藥品。在高劑量時，ESL、LAC 及 PER 的耐受性可能較 LEV 不佳，BRV 的耐受性可能與 LEV 相近。新型抗癲癇藥品在療效與安全性尚並未優於 LEV 藥品。

- I. 由 Brigo F. 等人於 2016 年發表於 *Seizure* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 [brivaracetam (BRV) 50 毫克或 200 毫克、eslicarbazepine (ESL) 200 毫克或 400 毫克、lacosamide (LCM) 800 毫克或 1200 毫克、perampanel (PER) 8 毫克或 12 毫克] 使用在未控制良好的局部癲癇病人作為輔助治療之療效與耐受性的間接比較。針對發表於 PubMed、Embase、Cochrane 及 Clinicaltrials.gov 的隨機分派、新型抗癲癇藥品與安慰劑的對照試驗，以隨機模型 Mantel-Haenszel 統合分析進行分析。共納入 17 項試驗，包含 4,971 位各種年齡的局部癲癇發作的病人，排除評估抗癲癇藥品彈性劑量(flexible dose)的試驗，以有效劑量校正進行間接比較[30]。

間接比較分析結果：

以劑量校正 BRV、ESL、LCM 及 PER 藥品進行間接比較，療效之 50% 反應率、無癲癇發作情形未有顯著差異。使用 BRV 50 毫克治療後不良事件發生率，顯著低於 PER 8 毫克 [勝算比 0.54 (0.33 至 0.90)]。使用高劑量 BRV 200 毫克治療後不良事件發生率，顯著低於使用高劑量的 ESL 1200 毫克 [勝算比 0.63 (0.40 至 0.97)] 及 PER 12 毫克 [勝算比 0.33 (0.20 至 0.56)]。BRV 與其他藥品間接比較的分析結果 [勝算比 (95% CI)] 摘要如下表 (*代表具有顯著差異)：

50% 反應率			
BRV 50 毫克	LCM 200 毫克	ESL 800 毫克	PER 8 毫克
	1.58 (0.92 至 2.70)	1.27 (0.79 至 2.03)	1.11 (0.68 至 1.81)
BRV 200 毫克	LCM 400 毫克	ESL 1200 毫克	PER 12 毫克
	0.97 (0.59 至 1.60)	0.84 (0.52 至 1.36)	1.01 (0.59 至 1.75)
無癲癇發作			
BRV 50 毫克	LCM 200 毫克	ESL 800 毫克	PER 8 毫克
	3.76 (0.49 至 29.01)	2.03 (0.35 至 11.72)	2.14 (0.33 至 13.87)
BRV 200 毫克	LCM 400 毫克	ESL 1200 毫克	PER 12 毫克
	1.71 (0.23 至 12.53)	1.49 (0.25 至 8.88)	1.30 (0.15 至 11.51)
治療後不良事件			
BRV 50 毫克	LCM 200 毫克	ESL 800 毫克	PER 8 毫克
	0.7 (0.33 至 1.48)	0.66 (0.41 至 1.05)	0.54 (0.33 至 0.90)*
BRV 200 毫克	LCM 400 毫克	ESL 1200 毫克	PER 12 毫克
	1.92 (0.93 至 3.96)	0.63 (0.40 至 0.97)*	0.33 (0.20 至 0.56)*
治療後不良事件導致試驗中止			
BRV 50 毫克	LCM 200 毫克	ESL 800 毫克	PER 8 毫克
	0.87 (0.28 至 2.65)	0.69 (0.26 至 1.83)	0.88 (0.31 至 2.47)
BRV 200 毫克	LCM 400 毫克	ESL 1200 毫克	ESL 12 毫克
	0.49 (0.17 至 1.37)	0.49 (0.20 至 1.19)	0.44 (0.16 至 1.22)

結論：此統合分析間接比較新型抗癲癇藥品 BRV (本品)、ESL、LCM 及 PER 藥品用於未控制良好的局部發作癲癇病人作為輔助治療之結果，各種藥品之療效未有顯著差異；在最高劑量下，BRV 的耐受性可能較 ESL 及 PER 為佳，但因治療後不良事件退出試驗的比例無差異。

- J. 由 Zhu, L. N. 等人於 2018 年發表於 *Epilepsy Res.* 文獻，討論使用第三代抗癲癇藥品 [brivaracetam (BRV)、eslicarbazepine (ESL)、lacosamide (LCM)、perampanel (PER)] 在未控制良好的局部癲癇病人作為輔助治療之療效與安全性。針對發表於 PubMed、Embase、Cochrane 及 Clinicaltrials.gov 文獻篩選後，以間接比較軟體進行統合分析，共納入 19 項試驗分析 7245 位病人 [31]。

間接比較之統合分析結果：

- 使用第三代抗癲癇藥品 BRV、ESL、LCM 及 PER 藥品之各種劑量作為復發型局部癲癇病人之輔助治療，在 50% 反應率、無癲癇發作情形並未有顯著差異。
- ESL 及 PER 的治療後不良事件發生率高於 BRV。在最高使用劑量時，

LAC 及 PER 因治療後不良事件退出試驗的比例高於 BRV，在所有劑量合併分析的結果，LAC 及 ESL 因治療後不良事件退出試驗的比例高於 BRV。

結論：此統合分析之間接比較結果顯示：使用第三代抗癲癇藥品 BRV、ESL、LCM 及 PER 藥品在未控制良好的局部癲癇成人病人作為輔助治療，療效並未有顯著差異，BRV 可能具有最佳的耐受性，其他藥品可能在使用高劑量時，耐受性有較高的風險。未來仍需要進行更多試驗來檢驗此間接比較的結果。

- K. 由 Charokopou M. 等人於 2019 年發表於 *Current Medical Research and Opinion* 文獻，討論 brivaracetam (BRV)^r 與其他抗癲癇藥品 [eslicarbazepine (ESL)、gabapentin (GBP)、lacosamide (LCM)、levetiracetam (LEV)、lamotrigine (LTG)、oxcarbazepine (OXC)、perampanel (PER)、pregabalin (PGB)、retigabine/ezogabine (RTG)、topiramate (TPM)、zonisamide (ZNS)] 在局部癲癇病人作為輔助治療之相對療效、相對安全性與耐受性。以系統性文獻回顧的方式納入治療 8 週以上的隨機分派對照試驗，排除單一治療試驗 [32]。

網絡統合分析結果

- 由 82 篇文獻中篩選 65 項試驗納入以 Bayesian 網絡統合分析方法進行分析。試驗病人平均年齡為 33.1 至 38.0 歲，平均癲癇病史 18.7 年至 23.0 年，每 28 天發作頻率中位數為 8.1 次至 11.8 次。
- 所有抗癲癇藥品在 50% 以上的反應率 (勝算比 1.83 至 3.58) 都較安慰劑顯著改善，且有較高趨勢達到無癲癇發作 (勝算比 1.36 至 5.73)；大部分藥品因治療後的不良反應導致退出試驗的比例也高於安慰劑組。
- BRV 的 50% 反應率 [安慰劑之勝算比 0.39 (0.27 至 0.55)] 與無癲癇發作情形 [安慰劑勝算比 0.20 (0.04 至 0.06)] 顯著較安慰劑改善，但與其他藥品未有顯著差異。
- BRV 因藥物治療後不良事件而中止試驗的情形，顯著優於 OXC，但與其他藥品無顯著差異。

結論：抗癲癇藥品 BRV、ESL、GBP、LCM、LEV、LTG、OXC、PER、PGB、RTG、TPM、ZNS 之間的相對療效、安全性及耐受性差異不大。雖然網絡統合分析已然建立在可取得的最佳證據上，然而無法了解更多的病人族群異質性、試驗操作異質性及潛在的重要干擾因子 (unmeasured confounder)，使得網絡統合分析無法成為唯一比較治療的建議依據。

^r 若可能，將排除同時使用 levetiracetam 的病人。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供藥品許可證、藥品中文仿單以及建議收載藥品的相關文獻資料。整體而言，建議者所提供的療效資料充分，惟對於納入之療效實證並未提供文獻的檢索方法及篩選條件，故無法得知這些資料是否足以完整代表目前可獲得的實證資料。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

基於建議者所申請必治癲膜衣錠 50 毫克及 100 毫克膜衣錠 (Briviact Film-Coated Tablets 50mg, 100mg)，其藥品有效成分為 brivaracetam，於我國核准適應症為「適用於 4 歲以上局部發作的癲癇患者治療」。本案申請健保給付於「局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy)」本報告注意到：本品須整顆吞服，不應咀嚼或壓碎後服用。因此體重低於 50 公斤的兒科病人，在使用本次申請之 50 毫克及 100 毫克的規格劑量時，可能受到侷限。

本報告考量臨床指引建議、ATC 分類、我國核發之藥品許可適應症範圍、健保署給付規定以及療效實證資料 (含直接比較試驗及間接比較研究)，針對本案目標族群「局部癲癇發作病人之輔助治療」，本報告認為我國健保已收載藥品中，與本案藥品具有相近治療地位、相同適應症範圍的療效參考品，在 16 歲以上成人部分可為 pregabalin、lacosamide、zonisamide，4 歲至 12 歲以上的部分可為 lamotrigine、topiramate、gabapentin、oxcarbazepine、tiagabine、vigabatrin、perampanel 及 levetiracetam 藥品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大藥物專家委員會於 2017 年 1 月公告之最終評估報告 (計畫編號 SR0484-000)：建議有條件給付 brivaracetam (商品名 Brivlera) 使用於在現行治療下未能良好控制之局部癲癇發作 (partial-onset seizures, POS) 成人病人作為輔助療法。

(1) 給付的條件：

- A. 目前正接受兩種以上抗癲癇藥品治療的病人
- B. 目前沒有接受 levetiracetam 治療的病人
- C. 臨床上不適合使用成本較低的抗癲癇藥品或使用後無效果的病人

- (2) 給付的情形：
- A. 須由有癲癇治療經驗的醫師進行治療
 - B. 使用 brivaracetam 的每日成本不可超過其他輔助療法。
2. 澳洲藥品給付諮詢委員會於 2017 年 11 月公告的評估報告建議：給付本品 brivaracetam (商品名 Briviact®，25 毫克錠劑、50 毫克錠劑、75 毫克錠劑、100 毫克錠劑、每毫升 10 毫克的 300 毫升口服懸液劑) 使用於現行治療未能良好控制之難治性局部發作癲癇 (intractable partial-onset seizures) 的 16 歲以上病人。
- (1) 給付為起始治療須符合下列條件：
- A. 必須合併使用兩種以上的抗癲癇藥品，其中應包含一項第二線的輔助治療藥品。
 - B. 病人未能由其他抗癲癇藥品獲得良好控制，其中藥品須包含至少一項第一線及至少兩項第二線輔助性抗癲癇藥品。
 - C. 不可同時使用 levetiracetam 藥品治療。
 - D. 必須為無法使用固體劑型藥品的病人 (僅適用於口服懸液劑型)。
- (2) 給付為持續治療須符合下列條件：
- A. 病人必須先前已使用過之健保藥品給付 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 藥品，再同時使用本品。
 - B. 必須合併使用兩種以上的抗癲癇藥品，其中應包含一項第二線的輔助治療藥品。
 - C. 不可同時使用 levetiracetam 藥品治療。
 - D. 必須為無法使用固體劑型藥品的病人 (僅適用於口服懸液劑型)。
3. 截至 2020 年 2 月 15 日止，英國國家健康及照護卓越研究院未有本品相關的醫療科技評估報告。
4. 蘇格蘭藥物委員會於 2016 年的評估報告 [SMC ID: 1160/16] 及 2018 年 11 月公告的更新評估報告 [SMC2113] 建議：給付本品 brivaracetam (商品名 Briviact®，25 毫克錠劑、50 毫克錠劑、75 毫克錠劑、100 毫克錠劑、每毫升 10 毫克的口服懸液劑以及每毫升 10 毫克的注射劑或輸注液) 使用於 4 歲以上有/無繼發性全身發作之局部發作癲癇病人的輔助治療。
- (1). 給付條件：
- A. 本品須使用在頑固性(refractory)癲癇病人。
 - B. 本品須由具有治療癲癇經驗的醫師進行起始治療。

(三)相對療效與安全性

本品的相對療效及安全性實證來自三項隨機分派、安慰劑對照之第三期樞紐臨床試驗，以及相關系統性文獻回顧及網絡統合分析結果摘要說明如下：

隨機對照試驗及事後分析研究

1. 由 Ryvlin P. 等人於 2014 年發表於 *Epilepsia*，旨在評估 brivaracetam 每日 20、50、100 毫克用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療的療效與安全性/耐受性。

本試驗結果獲得的重要意義為：使用 brivaracetam 每日 20 至 100 毫克作為用於未控制良好的局部發作癲癇病人作為輔助治療，以每日 50 毫克進行分析的主要療效指標未達到；但使用 brivaracetam 每日 100 毫克與安慰劑相比，可降低經校正基期的每週局部發作頻率達 11.7% (nominal $p=0.037$)，次要療效指標分析結果（包括每週局部發作頻率與基期相比的差異、反應者 $[\geq 50\%]$ 比率）亦支持每日 100 毫克的療效。使用 brivaracetam 每日 20 毫克至 100 毫克的耐受性佳。

2. 由 Biton V. 等人於 2014 年發表於 *Epilepsia*，旨在評估 brivaracetam 每日 5、20、50 毫克用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療的療效與安全性/耐受性。

本試驗結果獲得的重要意義為：使用 brivaracetam 每日 50 毫克病人，每週局部發作頻率相較於安慰劑顯著減少 12.8% ($p=0.025$)、反應者 ($\geq 50\%$) 比率顯著高於安慰劑組 ($p=0.008$)、每週局部發作頻率相較於基期減少的百分比中位數與安慰劑相比達顯著差異 (30.5% vs 17.8%， $p=0.003$)。使用 brivaracetam 的耐受性良好。

3. 由 Klein P. 等人於 2015 年發表於 *Epilepsia*，旨在評估 brivaracetam 每日使用 100、200 毫克用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療時的療效與安全性/耐受性。

本試驗結果獲得的重要意義為：使用 brivaracetam 每日 100、200 毫克相對於安慰劑，皆可顯著減少 28 天內局部發作的百分比 ($p<0.001$)，分別為 22.8% (95% CI: 13.3 至 31.2) 及 23.2% (95% CI: 13.8 至 31.6)；反應者 ($\geq 50\%$) 比率分別為 38.9% (勝算比: 2.39, 95% CI: 1.6 至 3.6)、37.8% (勝算比: 2.19, 95% CI: 1.5 至 3.3)，皆顯著高於安慰劑 (21.6%)。Brivaracetam 的耐受性良好。

4. 由 Ben-Menachem E. 等人於 2016 年發表於 *Neurology*，合併分析 NCT00490035、NCT00464269 以及 NCT01261325 三個試驗結果，評估使用 brivaracetam 每日 50 毫克、100 毫克、200 毫克及安慰劑用於已同時使用一至兩種抗癲癇藥品仍未能良好控制的局部癲癇發作病人作為輔助治療的療效、安全性與耐受性。

合併本品三項樞紐試驗結果顯示：brivaracetam 用於未控制良好的局部癲癇發作成年病人作為輔助治療，相對於安慰劑具有療效且耐受性良好。結果摘要如下：

- a. 相對療效評估共分析 1,160 位病人 (排除同時使用 levetiracetam 的病人)。使用 brivaracetam 50 毫克、100 毫克及 200 毫克於 12 週治療期內每 28 天局部發作頻率，相較於安慰劑分別顯著減少 19.5% (8.0% 至 29.6%， $p=0.0015$)、24.4% (16.8% 至 31.2%， $p=0.00001$) 以及 24.0% (15.3% 至 31.8%， $p=0.00001$)。
 - b. 使用 brivaracetam 50 毫克、100 毫克、200 毫克以及安慰劑，反應者 ($\geq 50\%$) 比率分別為 34.2%、39.5%、37.8% 以及 20.3% (各劑量組與安慰劑相比之 p 值分別為 0.0015、0.00001、0.00003)。
 - c. 無癲癇發作方面，brivaracetam 50 毫克、100 毫克、200 毫克以及安慰劑分別為 2.5%、5.1%、4.0% 及 0.5%。
 - d. 相對安全性評估共分析 1,262 位病人，有 90.0% 至 93.9% 比例完成試驗。整體而言，brivaracetam 治療後不良事件比例為 68.0% ($n=803$)，而安慰劑組為 62.1% ($n=459$)。治療後嚴重不良事件比例在 brivaracetam 為 3.0%，而安慰劑組為 2.8%。有 3 例使用 brivaracetam 及 1 例使用安慰劑病人死亡。常見的治療後不良事件 (發生比例大於 5%) 為嗜睡 (brivaracetam 15.2% vs 安慰劑 8.5%)、頭暈 (11.2% vs 7.2%)、頭痛 (9.6% vs 10.2%) 以及疲倦 (8.7% vs 3.7%)。
5. 由 A.A. Asadi-Pooya 等人於 2017 年發表於 *Epilepsy Research*，以事後分析 3 項第三期臨床試驗 (NCT00490035、NCT00464269、NCT01261325) 的方式，探討 brivaracetam 作為局部癲癇發作之輔助治療時，病人曾否使用抗癲癇藥品 (如 levetiracetam [LEV]) 是否會影響 brivaracetam 的療效與耐受性。

此事後分析顯示：先前使用 LEV 治療失敗，不阻礙局部發作癲癇病人使用本品作為輔助治療。

6. 由 Benbadis S 等人於 2018 年發表於 *Epilepsy & Behavior*，以事後分析的方式，探討 brivaracetam 用於局部癲癇發作病人作為輔助治療時，與 lamotrigine (LTG) 或 topiramate (TPM) 同時使用的療效與安全性。

此事後分析顯示：使用 brivaracetam 每日 50 至 200 毫克作為局部癲癇發作病人的輔助治療時，併用 LTG 或 TPM 藥品可減少發作頻率並且耐受性良好。

系統性文獻回顧暨統合分析研究

1. 由 Lattanzi S 等人於 2016 年發表於 *Neurology* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 brivaracetam 使用在抗藥型局部癲癇發作成人病人的輔助療法之療效與安全性的系統性文獻回顧及統合分析。納入 6 項隨機分派、安慰劑控制、單盲或雙盲之輔助治療試驗，共納入 2,399 位病人以意向治療分析，brivaracetam 組共有 1,715 位，安慰劑組共有 684 位。

意義：使用本品 brivaracetam 在復發型局部癲癇發作成人病人作為輔助療法，可減少病人局部發作的頻率，且耐受性良好。未來應進行更多本品使用在曾接受 levetiracetam 治療 (non-LEV-naive) 病人的療效及長期安全性之相關試驗。

2. 由 Zhu, L. N. 等人於 2017 年發表於 *Seizure* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 [eslicarbazepine (ESL)、lacosamide (LAC)、perampanel (PER)、brivaracetam (BRV)] 與 levetiracetam (LEV) 使用在未控制良好的局部癲癇病人作為輔助治療的間接比較。針對發表於 PubMed、Embase、Cochrane 及 Clinicaltrials.gov 等線上資料庫的隨機分派對照試驗，以間接比較軟體 (indirect treatment comparison, ITC software) 進行分析，納入 24 項包含新型抗癲癇藥品或 levetiracetam 與安慰劑對照的試驗，共分析 8,540 位病人。

意義：新型抗癲癇藥品 ESL、LAC 及 BRV 的療效不亞於 LEV 藥品。在高劑量時，ESL、LAC 及 PER 的耐受性可能較 LEV 不佳，BRV 的耐受性可能與 LEV 相近。新型抗癲癇藥品在療效與安全性尚並未優於 LEV 藥品。

3. 由 Brigo F. 等人於 2016 年發表於 *Seizure* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 [brivaracetam (BRV) 50 毫克或 200 毫克、eslicarbazepine (ESL) 200 毫克或 400 毫克、lacosamide (LCM) 800 毫克或 1200 毫克、perampanel (PER) 8 毫克或 12 毫克] 使用在未控制良好的局部癲癇病人作為輔助治療之療效與耐受性的間接比較。針對發表於 PubMed、Embase、Cochrane 及 Clinicaltrials.gov 的隨機分派、新型抗癲癇藥品與安慰劑的對照試驗，以隨機模型 Mantel-Haenszel 統合分析進行分析。共納入 17 項試驗，包含 4,971 位各種年齡的局部癲癇發作的病人，排除評估抗癲癇藥品彈性劑量 (flexible dose) 的試驗，以有效劑量校正進行間接比較。

此統合分析顯示：以劑量校正 BRV、ESL、LCM 及 PER 藥品進行間接比較，療效之 50% 反應率、無癲癇發作情形未有顯著差異。使用新型抗癲癇藥品 BRV (本品)、ESL、LCM 及 PER 藥品於難治型局部發作癲癇病人之輔助治療結果，各種藥品之療效未有顯著差異；在最高劑量下，BRV 的耐受性可能較 ESL 及 PER 為佳，但因治療後不良事件退出試驗的比例無差異。

4. 由 Zhu, L. N. 等人於 2018 年發表於 *Epilepsy Res.* 文獻，討論使用第三代抗

癲癇藥品 [brivaracetam (BRV)、eslicarbazepine (ESL)、lacosamide (LCM)、perampanel (PER)]在未控制良好的局部癲癇病人作為輔助治療之療效與安全性。針對發表於 PubMed, Embase, Cochrane 及 Clinicaltrials.gov 文獻篩選後，以間接比較軟體進行統合分析，共納入 19 項試驗分析 7245 位病人。

分析結果為：使用第三代抗癲癇藥品 BRV、ESL、LCM 及 PER 藥品之各種劑量作為復發型局部癲癇病人之輔助治療，在 50% 反應率、無癲癇發作情形並未有顯著差異。ESL 及 PER 的治療後不良事件發生率高於 BRV。在最高使用劑量時，LAC 及 PER 因治療後不良事件退出試驗的比例高於 BRV，在所有劑量合併分析的結果，LAC 及 ESL 因治療後不良事件退出試驗的比例高於 BRV。

此統合分析之間接比較結果顯示：使用第三代抗癲癇藥品 BRV、ESL、LCM 及 PER 藥品在未控制良好的局部癲癇成人病人作為輔助治療，療效並未有顯著差異，BRV 可能具有最佳的耐受性，其他藥品可能在使用高劑量時，耐受性有較高的風險。未來仍需要進行更多試驗來檢驗此間接比較的結果。

5. 由 Charokopou M. 等人於 2019 年發表於 *Current Medical Research and Opinion* 文獻，討論 brivaracetam (BRV)^s 與其他抗癲癇藥品 [eslicarbazepine (ESL)、gabapentin (GBP)、lacosamide (LCM)、levetiracetam (LEV)、lamotrigine (LTG)、oxcarbazepine (OXC)、perampanel (PER)、pregabalin (PGB)、retigabine/ezogabine (RTG)、topiramate (TPM)、zonisamide (ZNS)] 在局部癲癇病人作為輔助治療之相對療效、相對安全性與耐受性。以系統性文獻回顧的方式納入治療 8 週以上的隨機分派對照試驗，排除單一治療試驗。

分析結果為：

- a. 所有抗癲癇藥品在 50% 以上的反應率 (勝算比 1.83 至 3.58) 都較安慰劑顯著改善，且有較高趨勢達到無癲癇發作 (勝算比 1.36 至 5.73)；大部分藥品因治療後的不良反應導致退出試驗的比例也高於安慰劑組。
- b. BRV 的 50% 反應率 [安慰劑之勝算比 0.39 (0.27 至 0.55)] 與無癲癇發作情形 [安慰劑勝算比 0.20 (0.04 至 0.06)] 顯著較安慰劑改善，但與其他藥品未有顯著差異。
- c. BRV 因藥物治療後不良事件而中止試驗的情形，顯著優於 OXC，但與其他藥品無顯著差異。

此間接比較結果顯示：抗癲癇藥品 BRV、ESL、GBP、LCM、LEV、LTG、OXC、PER、PGB、RTG、TPM、ZNS 在難治型局部癲癇病人作為輔助治療

^s 若可能，將排除同時使用 levetiracetam 的病人。

之間的相對療效、安全性及耐受性差異不大。

(四) 醫療倫理

目前可用的抗癲癇藥品，可降低大部分病人的癲癇發作頻率與嚴重性，但常見有令人衰弱的不良事件發生並造成心理影響，此導致部分病人因此停止用藥。臨床上有效的新型抗癲癇藥品，將可提供個別病人更多的機會去良好控制或減少癲癇的發作。意味著可減少病人癲癇發作相關的死亡、受傷、認知障礙以及大腦功能的喪失。也有助於解決癲癇病人關於焦慮、抑鬱、自殺、藥物副作用、無法開車、社會孤立、缺乏自信、用藥引發憤怒情緒以及失業率的問題。

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/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)	2017 年 1 月 15 日公告。
PBAC(澳洲)	2017 年 11 月公告。
NICE(英國)	至 2020 年 2 月 15 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC: 2016 年 6 月 10 日公告，2018 年 11 月 9 日建議適應範圍擴大至 4 至 15 歲兒童患者。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

1. CADTH/pCODR(加拿大)

加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)於 2017 年 1 月 18 日的報告[16]建議收載本品做為局部癲癇發作的成人患者之輔助治療。CDEC 對本品之臨床標準、使用者條件、建議者所提交之經濟評估以及其他相關意見評論，擇要摘錄如下：

- 臨床標準：

- ◆ 患者目前正接受 2 種或以上之抗癲癇藥物(AEDs)治療。

- ◆ 患者未同時接受 levetiracetam 治療。
 - ◆ 藥價較低的 AEDs 治療無效或無法耐受之患者。
- 符合條件：
 - ◆ 本品必須是具有癲癇治療經驗的醫師施以治療。
 - ◆ 每日藥費不可高於其它輔助治療 AEDs 之每日藥費。
 - 經濟評估

建議者提出的本品藥價為統一定價(flat pricing)，任何規格量(10mg, 25mg, 50mg, 75mg 與 100mg 錠劑) 皆為 4.32 加幣，且無論任何劑量，每日藥費均為 8.64 加幣。

建議者以最小成本分析(cost-minimization analysis, CMA)進行經濟評估，比較本品與 lacosamide、perampanel 和 eslicarbazepine 用於在常規治療後無效之局部癲癇發作成人患者做為輔助治療之最小成本。建議者就加拿大公辦藥物計畫(public drug plan)的觀點，根據統合分析結果，假設本品與比較品在療效與安全性上均相似，比較品的藥價依據來自安大略藥物福利計畫(ODB)處方價格，另外加上每月 8.83 加幣的藥事服務費，貨幣單位為加幣(C\$)。若模型假設本品與比較品的每日劑量均相同，成本分析結果顯示，加權後本品每人每年藥費為 3,513.32 加幣，較 lacosamide 便宜 274.63 加幣(C\$3,787.95 /人年)，較 perampanel 便宜 319.30 加幣(C\$3,832.62/人年)，較 eslicarbazepine 便宜 362.66 加幣(C\$3,875.98 /人年)；本品的年度平均藥費皆低於其他三個比較品。

- 相關意見

CDEC 委員會認為建議者的分析有以下限制，包括：

- (1) 臨床療效相近的假設：因為在建議者提交的統合分析中，本品在噁心的副作用上與其他比較品是有顯著差異的，並且許多比較的信賴區間跨距都很寬，這將使得分析結果存在不確定性。
- (2) 忽略了可能的比較品：在加拿大用於治療難治型局部癲癇發作的 AEDs 尚有 lamotrigine、topiramate、gabapentin，雖然沒有研究探討它們與本品的臨床療效比較，但這些 AEDs 進入治療市場較早，價格也都比本品便宜，然而建議者卻忽略了這些可能的比較品。值得一提的是，levetiracetam 與本品 ATC 前五碼相同，價格相對便宜，並且有研究發現本品與 levetiracetam 的療效差異不大，但建議者也未將 levetiracetam 納入比較品。
- (3) 劑量一致可能性不高：建議者假設本品與參考品的臨床劑量一致，忽略

了某些較低劑量的比較品，這樣的假設與臨床實務不符，可能高估了本品的藥費節省，導致分析結果有利於單一價格的比較品。

CDEC 摒除了藥事服務費的成本加算，並根據使用量資料(utilization data) 修正劑量分布後重新分析，使用建議者提供的劑量假設，以每錠 4.32 加幣計算，本品平均每人每年藥費為 3,154 加幣，較 2016 年 ODB 處方所訂的 lacosamide (C\$3,449 /人年)與 eslicarbazepine (C\$3,489 /人年)的價格便宜。然而，由於給藥模式(即使用低含量錠劑來達到每日所需劑量，若使用高含量規格則會更有效率)成本高又沒效率，很難透過使用量資料比較不同的比較品，故本品與比較品的實際成本推估存在高度不確定性。

另外，在本品與 levetiracetam 的比較上，文獻[35]顯示兩者在難治型局部癲癇發作的療效上並無顯著差異，但是本品年度藥費比 levetiracetam (C\$397 至 1,098 /人年)昂貴。

2. PBAC(澳洲)

2017 年 11 月澳洲 PBAC 刊登的報告中[17]建議收載本品用於難治性局部癲癇發作患者之輔助治療，建議收載理由為本品在成本最小化情況下與 lacosamide 比較，其成本效果是可接受的；此外，若建議者同意降價，並且加入與 lacosamide、perampanel 相同的風險分攤計畫(risk sharing arrangement)，可更有助於降低澳洲藥品福利計畫(PBS)的藥價負擔。PBAC 對本品之給付規定、建議者所提交之經濟評估以及相關意見評論，陳述如下：

• 給付規定

- A. 適用對象：用於 16 歲以上難治性局部癲癇發作患者。
- B. 臨床條件：

- (1) 必須與兩種以上抗癲癇藥物併用，其中一種須為二線輔助藥物；
- (2) 經其他抗癲癇藥物(包括至少一種一線抗癲癇藥物與至少兩種二線輔助抗癲癇藥)治療失敗；
- (3) 除藥物轉換情況，不得與 levetiracetam 併用。

• 經濟評估

2016 年 7 月建議者提出本品第一次申請，未獲得收載，在 2017 年 3 月再次提出申請，仍未獲建議收載，這是建議者第 3 次為本品提交申請。PBAC 的 HTA 報告認為建議者此次所提交的一份成本最小化分析(CMA)，與前次提交的報告研究方法相同，皆是根據等療效日劑量方式比較本品與 lacosamide 用於難治性局部

癲癇發作患者的治療費用，差別在於此次分析的本品藥價調降 25%，不同規格量價格訂為一致(flat pricing)，以及不得與 levetiracetam 併用。

基於倫理考量，PBAC 的報告迴避了所有本品的藥價資訊，本報告僅能由可獲得資訊進行報導。在等療效日劑量前提下，本品與 lacosamide 的相對劑量(dose relativity)是 2.69 倍(有效日劑量本品為 117.6mg，lacosamide 為 316.2mg)，lacosamide 核准出廠價格(approved ex-manufacturer price, AEMP)是每毫克 0.0261 澳幣(AS)，由於線性定價(linear price)，故不同劑量包裝價格不同。在患者用藥配合度 100%的情況下，以每日 200mg 劑量計算，lacosamide 年度藥費為 2,194.30 澳幣，若每日劑量為 400mg，則為 4,304.39 澳幣。

建議者設定本品收載後市場取代率為第一年 25%，第二、三年各增加 5%，第四、五年各增加 2.5%，對 lacosamide 的取代則根據兩藥的相對劑量(2.69 倍)，以療效劑量比例法計算。本品無須進行劑量調整(titration)，從治療一開始即可達療效劑量，可降低澳洲醫療照顧福利計畫(MBS)的成本支出，在排除同時接受 levetiracetam 治療的患者後，分析結果顯示在本品收載後的前五年，每年可淨節省費用不到 1,000 萬澳幣。

- 相關意見

根據 PBAC 會前會的建議，若建議者願意再降價一定比例，預估本品收載後的前五年，每年可淨節省費用約為 1,000 至 2,000 萬澳幣；此外，建議者若同意接受相同於 lacosamide 及 perampanel 的風險分攤計畫，當藥費支出超出預期範圍，建議者將承擔財務風險，PBAC 認為本品的成本效果是可接受的，故建議收載。

3. NICE(英國)

至 2020 年 2 月 15 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC(蘇格蘭)

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2016 年 6 月 10 日發布第 1160/16 號建議報告[21]，建議 NHS Board 以及 Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) 收載給付本品用於 16 歲以上局部癲癇發作併有或未併有繼發型全身發作患者之輔助治療。嗣後又於 2018 年 11 月 9 日發布第 2113 號更新報告[20]，建議適應範圍擴大至 4 至 15 歲兒童患者。其相關給付規定、建議者所提交之經濟評估以及 SMC 審議之評論，擇要摘述如下：

- 給付規定

- A. 適用對象：16 歲以上局部癲癇發作併有或未併有繼發型全身發作患者之輔助治療。
- B. 臨床條件：須由具備癲癇治療經驗的醫師施予患者治療。

- 經濟評估

建議者提交一份成本最小化分析(CMA)，比較品為 lacosamide，療效與安全性數據來自一項配對調整間接分析(matching adjusted indirect comparison, MAIC)，包括 3 篇與本品和 lacosamide 相關的研究。分析療效結果包括患者局部癲癇發作的降低頻率(%)、50%反應率(50% responder rate)，以及無發作癲癇(seizure free)的患者比例；安全性結果包括由於不良事件導致的停藥率，與嚴重不良事件發生率。模型進行傾向分數配對(propensity score matching)與基線特徵值差異調整，分析時間範圍為兩年，結果發現本品與 lacosamide 在療效和安全性上並無顯著差異。由於 MAIC 證明了兩種治療方式在療效和安全性結果無差異，故建議者認為進行成本最小化分析是合適的。

建議者認為在劑量調整階段(titration) lacosamide 的取得藥費相對較低，屬於監測相關的醫療照顧費用，不應納入治療維持階段的藥費比較，故在成本最小化模型僅針對兩項藥物在治療維持階段藥物購置成本進行分析。兩種藥品之間的不良事件發生率無顯著差異，因此在基本案例分析中不考慮不良事件。成本最小化分析結果顯示，在兩年的時間範圍內，本品藥費成本僅較 lacosamide 便宜 2 英鎊(3,080£ vs. 3,082£)；建議者進行兩項敏感度分析，考慮嚴重的不良事件與不同的折現率，分析結果顯示無論敏感度分析的情境如何改變，皆不影響成本最小化的結果，反而更節省成本。

- 相關意見

SMC 對於建議者將劑量調整階段摒除在成本分析之外，對分析結果存在不確定性，經 SMC 要求後，建議者再提出一份納入劑量調整期間的藥費及醫療費用的分析，證明即使納入藥物劑量調整階段或是其他與劑量調整相關的費用，本品依然較 lacosamide 節省成本。

SMC 專家指出，目前臨床上可做為比較品的抗癲癇藥物很多，而建議者僅與 lacosamide 進行本較分析，在比較品的選擇合適性上具有不確定性。為此，建議者提出一些額外的分析，證明本品與 eslicarbazepine 或 perampanel 相比，仍是具有成本效果的治療選擇。

- 預算影響

SMC 附帶預算影響分析結果，本品收載之後對藥費預算的總影響在第一年至第五年約為 3.5 萬至 71.4 萬英鎊。若考慮被取代藥費，第一年的財務影響為成本中立(cost neutral)，至第五年可節省 500 英鎊。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti Library 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	無設限
Intervention	brivaracetam
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase/Airiti Library 等文獻資料庫，於 2020 年 02 月 14 日，以 brivaracetam、cost 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略於 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 進行搜尋，尋得 12 筆資料，經過標題及摘要閱讀後，共獲得 6 篇與本案相關之經濟評估文獻[36-41]，包括 2 篇芬蘭的成本效用研究[36, 37]、1 篇西班牙成本效用研究 [38]、1 篇西班牙瓦倫西亞自治區預算影響分析[39]，以及 1 篇英國 [41]成本效果分析。重點摘要如後：

Brivaracetam 在芬蘭作為局部癲癇發作患者輔助治療的成本效用分析 [36]

本研究旨在評估 brivaracetam 和 perampanel 做為芬蘭成人和青少年局部癲癇發作患者輔助治療的成本效用分析(CUA)。研究者採用離散事件模擬模型(discrete-event simulation model, DESM)，分析以下情境：(1) brivaracetam 和 perampanel 做為其它 2 種 AEDs 以外的第 3 種輔助治療藥物，並且先使用 brivaracetam 再使用 perampanel；(2) 只使用 brivaracetam 做為輔助治療；(3)

brivaracetam 和 perampanel 做為其它 1 種 AED 以外的第 2 種輔助治療藥物。透過網絡薈萃分析(network meta-analysis, NMA) 評估各種 AEDs 的療效比較(無癲癇狀態、降低發作頻率達 50% 以上) 以及安全性(由於不良事件而停藥)。主要分析結果為直接醫療費用(包括藥費、監測、不良事件管理、開始治療與轉移費用), 以及經健康生活品質校正生命年(QALY), 模型架構為 5 年, 以每年折舊 3% 進行估計。分析結果顯示 brivaracetam 和 perampanel 的 5 年平均藥費成本分別為 25,788 歐元(€)和 25,026 歐元, QALY 分別為 3.662 和 3.605, brivaracetam 比較 perampanel 的 ICER 為 €13,357/QALY, 隨著 perampanel 劑量不同, ICER 介於 €7,925/QALY 至 €29,170/QALY 之間。當只使用 brivaracetam 時, 或僅做為一種 AED 以外的第 2 種輔助治療藥物時, brivaracetam 比 perampanel 更節省成本且更有療效。機率敏感度分析與綜合敏感度分析結果相當穩定, 即使在較低的願付價格下, brivaracetam 仍有較高的成本效果。研究者認為 brivaracetam 除了提供了更具有效的治療選擇外, 在芬蘭醫療環境下屬於物有所值, 而且價格合理。

Brivaracetam 在芬蘭作為局部癲癇發作患者輔助治療之經濟價值 [37]

Väätäinen S 等人建構多階段離散事件模擬模型(DESM), 包括: 開始使用抗癲癇藥物、劑量調整(titration)、反應評估(無癲癇狀態、改善 50% 以上、無反應)、緊急或不良事件(TEAEs)以及死亡等狀態, 進行成本效用分析。反應率與轉移機率參數來自貝氏網絡薈萃分析(bayesian network meta-analysis), 主要分析結果為每年折舊 3% 的遞增成本效果比(ICER), 次要分析結果為經健康生活品質校正生命年(QALY)、2017 年每人每年藥費, 以及淨貨幣效益(NMB)。分析結果發現 brivaracetam 比 perampanel 以及其它 AEDs 更具療效, TEAEs 更少, 兩者的 5 年平均藥費成本分別為 €28,297 與 €27,979, QALY 分別為 3.671 與 3.611; brivaracetam 比較 perampanel 的 ICER 為 €5,345/QALY。假設增加 1 個 QALY 的願付價格分別為 €25,358 與 €38,036, brivaracetam 比 perampanel 的淨貨幣效益(NMB)分別為 €1,190 與 €1,944。機率敏感度分析與綜合敏感度分析結果 NMB 皆為正值, 顯示主要結果是可靠的; 當模型排除從 brivaracetam 轉換為 perampanel 的情況, 或者納入從 perampanel 轉換為 brivaracetam 的情況, 分析結果均顯示 brivaracetam 可以更節省成本並且比 perampanel 更具優勢。

Brivaracetam 在西班牙作為局部癲癇發作患者輔助治療的成本效用分析 [38]

西班牙在 2016 年核准 brivaracetam 做為 16 歲以上局部發作或繼發性全身發作癲癇患者之輔助治療。這項研究旨在從西班牙醫療保健付費者觀點來評估標準抗癲癇藥物(AEDs)加上 brivaracetam 與以第三代抗癲癇藥做為治療標準的成本效果比較。研究者採用馬可夫模型(Markov model) 模擬同一研究世代的 2 年治療途徑, 有關健康狀態機率、癲癇發作頻率、效用值等參數皆來自試驗或文獻; 而健康狀態轉移機率(癲癇發作頻率降低)、不同健康狀態下的經健康生活品質校正生

命年(QALY)等效果測量，則透過研究回顧與真實數據文獻分析獲得，成本參數擷取自 2016 年西班牙的官方資料；研究更一步執行決定性敏感度分析與機率性敏感度分析。分析結果顯示，brivaracetam 較 eslicarbazepine 與 lacosamide 更具優勢，當增加 1 個 QALY 的願付價格分別為 € 20,000 時，brivaracetam 比 zonisamine 更具成本效用，機率性敏感度分析支持了前述分析結果。研究者認為對於難治型癲癇(difficult-to-treat epilepsy)患者，標準 AEDs 療法加上 brivaracetam 是具有成本效用的。

西班牙瓦倫西亞自治區以 brivaracetam 作為局部癲癇發作患者輔助治療的預算影響分析[39]

本研究旨在評估當西班牙批准 brivaracetam 做為治療 16 歲以上局部癲癇發作患者輔助療法，其後 5 年對瓦倫西亞的預算影響(budget impact, BI)；瓦倫西亞是東南部的一個自治區，人口約 500 萬。從西班牙國家醫療體系觀點，估計 brivaracetam 在 5 年內(2016 至 2020 年)的消費量變化，假設引進 brivaracetam 後會導致既有的 AEDs 藥品使用比例降低，對使用和不使用 brivaracetam 的藥費支出進行預算影響比較分析。適用對象族群、藥價、市佔率分布、藥費支出等參數，皆來自真實世界證據(real-world evidence)，使用蒙特卡洛模擬(Monte Carlo simulation)對成本變化進行敏感度分析。分析結果顯示，2016 年至 2020 年符合使用抗癲癇輔助治療的目標族群約為 2,352 人，抗癲癇藥費的年度支出約 € 360 萬，符合使用 brivaracetam 的患者從 42 人增加至 179 人，每年將節省 0.09% 至 0.37%，5 年內省下 € 41,873(佔總支出的 0.23%)；敏感度分析結果，使用 brivaracetam 後達到節省成本的可能性約為 84%。

這篇研究在發表的同期刊物中，登出一則摘要更正[40]，說明在原始文章中，結論的摘要被誤植了，更正後如下：

Brivaracetam 是一種治療替代方案，可節省接受單一治療而控制不佳的癲癇患者之照顧成本。Brivaracetam 無須進行劑量調整(titration)，從治療一開始即可達療效劑量，具有固定且可預測的年度藥費(無關劑量)。

Brivaracetam 與其它 AEDs 輔助治療英國局部癲癇發作患者之離散事件模擬模型成本效果分析 [41]

本研究比較 brivaracetam 與 lacosamide, perampanel, eslicarbazepine 以及 zonisamide 等 AEDs 用於治療英國局部癲癇發作患者之成本效果。採用英國健保機構(NHS)觀點，建構 AEDs 輔助治療五次迭代演算的離散事件模擬模型，以反映事件的依時變化與患者特徵，臨床參數擷取自比較 brivaracetam 與其它 AEDs 的網絡薈萃分析。模型可預測 2 年內疾病進展和癲癇發作、常見的不良事件(如噁心、頭痛、頭暈、嗜睡)、因療效不彰或不良事件而退出治療，以及癲癇特異

性死亡率和總死亡率。NHS 所公布的成本資料與效用權重(utility weight)分別應用於資源使用和事件發生，計算經健康生活品質校正生命年(QALY)以及總成本，並進行單因子敏感度分析與機率性敏感度分析，以驗證分析結果的穩定性。分析結果發現在治療局部癲癇發作上，brivaracetam 較 eslicarbazepine 和 perampanel 更具有成本效果，而且比 lacosamide (£10,147/QALY)與 zonisamide (£5,417/QALY) 更具成本效用。單因子敏感度分析顯示，參數調整後遞增成本效果比值(ICER)，均不會超出英國公認的最高願付價格 (£30,000/QALY)。相較於其他 AEDs，brivaracetam 不管在成本還是健康效益上的差別都很小，所以 ICER 值結果很敏感(即些微改變，數值就大幅變動)，不過具成本效益的機率依舊很高。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

Trinka E 等人[42]利用文獻回顧法研究癲癇對亞洲地區國家的疾病負擔，結果顯示在納入研究的國家中，癲癇盛行率最高為越南(14%)、印度次之(11.9%)，臺灣(5.85%)僅高於香港(3.94%)與南韓(2.28%)。不同於未開發或開發中國家的癲癇盛行率高峰出現在兒童期與成年初期，臺灣癲癇盛行率類似於已開發國家，高峰出現兒童期與老年期[42]。Hsieh 等人[43]分析 2004 年之健保資料庫，以使用抗癲癇藥物處方記錄進行分析，發現台灣癲癇盛行率不分性別皆與年齡成正相關，男女性別在 65 歲以後盛行率達到最高，且 65 歲以上女性盛行率增加速率比男性快；Chang 等人[44]分析健保資料庫進行世代研究，發現癲癇成人患者罹患中風的風險是一般人的 3 倍；Hsu 等人的研究 [45]亦發現各年齡層癲癇患者均容易罹患中風(hazard ratio, HR: 2.24)，尤其是 20-39 群(HR: 4.33)，有癲癇病史且因中風而住院者，容易併發肺炎(odds ratio, OR: 1.08)、泌尿道感染(OR: 1.16)以及更長的住院時間。在年輕族群方面，Chiang 等人[46]分析 2005 年健保資料庫國際疾病分類標準(ICD-9-CM)和處方記錄，發現 20 歲以下族群的癲癇盛行率為 0.33%，男性為 0.36%，女性為 0.29%。男孩比女孩更容易患癲癇，尤其是在嬰兒期、學齡前以及居住在鄉村地區的兒童；罹患癲癇的兒童最常見的神經精神合併症是學習障礙、發育遲緩、腦性麻痺和智力低下，Chou 等人的研究 [47]亦發現 19 歲以下癲癇患者被診斷出注意力不足過動症(ADHA)的風險是一般人的 2.54 倍。

關於我國部分發作型癲癇病患所佔比例，檢視不同研究文獻，結果顯示大致相近，介於 79%到 83% [48, 49]，惟 Chen 等人以社區篩檢資料研究結果顯示國

內部分發作型癲癇病患比例為 28% [50]，可能由於該研究在疾病分類與病人群的選擇上有所不同而造成比例的差異。

Hsieh 等人[43]研究發現 25 歲以上癲癇患者使用抗癲癇藥物(AEDs)盛行率為 0.42% (男性 0.45%、女性 0.40%)；Hsieh 等人 [51]分析 2003 年至 2007 年健保資料庫，研究臺灣抗癲癇藥物使用情況，發現臺灣民眾的抗癲癇藥物使用率逐年增加，從 2003 年的 12.6%增加到 2007 年的 13.8%，且新藥逐漸取代舊藥。Hsieh 等人 [52]另利用健保資料庫 2004 年處方記錄，研究臺灣成人癲癇患者用藥情況，發現 72% 的患者僅使用一種抗癲癇藥物，另外 28% 的患者會合併使用兩種或兩種以上抗癲癇藥物治療，與 Yeh 等人[53]分析 2004 至 2015 年台灣癲癇妊娠登錄系統(TREP)，發現臺灣妊娠女性癲癇患者使用合併藥物治療比例相近(28% vs. 25.7%)。前述研究用藥型態比例雖與 Rochat 等人[54] 使用歐洲資料庫研究丹麥抗癲癇藥物處方樣態研究結果相似，但再比較其它亞洲與澳洲研究結果[55-57]，則相去甚遠，與丹麥比例相近可能是巧合。Egunsola O 等人[58]針對 18 歲以下患者使用抗癲癇藥物進行系統性文獻回顧，發現僅使用一種抗癲癇藥物是最常見的治療策略，而合併使用兩種或兩種以上抗癲癇藥物治療，歐洲國家以德國 42% 最高，挪威 18% 最低，歐洲以外國家以新加坡 33% 最高，古巴 6% 最低，顯示治療策略在各國並不一致。

根據全民健康保險醫療統計年報[59]所有因癲癇(ICD-9-CM code: 345，ICD-10-CM code: G40)就診之數據，每年因癲癇就診率從 1998 年每十萬人 423 人逐年升高至 2018 年每十萬人 521 人，且男性高於女性，每年所需醫療費用，自 1998 年的 7.07 億元(點值)上升至 2018 年的 17.92 億元(點值)。Egunsola O 等人[59]分析臺灣抗癲癇藥物在兒童患者的使用情況，舊一代藥物的處方率自 2003 年至 2007 年逐年降低，但是 phenobarbital 仍佔 24%，其餘 sodium valproate、carbamazepine、phenytoin 均不到 10%，新一代藥物的使用情況，lamotrigine、topiramate、oxcarbazepine 自 2003 年至 2007 年處方率均逐年下降至約 10%，vigabatrin 小幅下降(44%-36%)，而 levetiracetam 則大幅增加(0%-18%)。

綜上所述，臺灣癲癇主要盛行於男性、兒童與老年族群，相關的合併症會增加醫療照顧負擔。癲癇患者需要長期服藥以控制病情，接受治療的過程中，對單藥治療與雞尾酒療法的需求情況各有差異，藥物的使用並非一成不變，舊一代藥物逐漸退場，而新一代藥物的使用需考慮藥價成本。

(二) 核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index2019 編碼[60]為 N03AX23 (brivaracetam)，屬抗癲癇藥劑類(N03A:antiepileptics)的其他抗癲癇藥劑(N03AX:other antiepileptics)

類；若考慮本品之申請適應症，除本案申請藥物外，ATC 前五碼相同的藥品共有 17 個成分，包括：sultiame、phenacemide、lamotrigine、felbamate、topiramate、gabapentin、pheneturide、levetiracetam、zonisamide、pregabalin、stiripentol、lacosamide、carisbamate、retigabine、perampanel、cannabidiol、beclamide。

同屬於此類的藥品中有 8 種成分已在臺灣取得許可證[61]並得到健保收載[62]，包括 lamotrigine (N03AX09)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、levetiracetam (N03AX14)、zonisamide (N03AX15)、pregabalin (N03AX16)、lacosamide (N03AX18)、perampanel (N03AX22)。其中除了 zonisamide、gabapentin 及 pregabalin 僅可作為局部癲癇之輔助治療外，其餘藥品則可同時作為輔助治療或做為第二線之單一藥物治療；除了 zonisamide 與 pregabalin 限使用於成人患者，其它皆適用於青少年病患，且 lamotrigine、topiramate、gabapentin、levetiracetam 亦適用於 4 歲至 16 歲之兒童。根據 2018 年健保署藥品使用量分析[63]，levetiracetam 在 2018 年為上述 8 種適應症接近藥品中市佔率最高的品項。由於 lacosamide、perampanel 是近五年通過健保收載的新型 AEDs，在核價上具參考意義，亦建議有可能之核價參考品。

另外，屬脂肪酸衍生物類(N03AG：fatty acid derivatives) 的 vigabatrin (N03AG04)、tiagabine (N03AG06)，與屬氨甲醯胺衍生物類(N03AF：carboxamide derivatives) 的 oxcarbazepine (N03AF02)等藥物，其適應症亦可作為 4 歲以上兒童癲癇患者之輔助治療。

綜合上述，本報告認為目前健保已收載用於局部癲癇發作輔助治療之藥品可做為核價參考品，包含 lacosamide、perampanel、levetiracetam、lamotrigine、topiramate、gabapentin、vigabatrin、tiagabine 與 oxcarbazepine 等成分藥品。

(三) 財務影響

建議者推估本品經健保收載後五年，因局部癲癇發作而接受本品作為輔助治療之兒童(50 公斤以上)患者數約 10 人至 60 人，16 歲以上成人患者約 300 人至 2,200 人，年度藥費約為 1,550 萬元至 1.1 億元。考慮現有治療被取代所節省之藥費，預估財務影響約為 500 萬元至 3,400 萬元，若考慮本品在劑量調整階段所節省之非藥品醫療費用，對健保財務影響約為第一年 400 萬至第五年 2,800 萬。

建議者估算預算衝擊的方法如下：

1. 臨床使用地位：建議者財務影響模型假設本品納入健保給付後，對新使用合併治療之患者，將取代其可能使用之輔助治療藥品，對已經使用合併治療之患者而言，本品除可能取代既有的輔助治療藥品，也可能成為新增的合併治

療藥品選項，因此對於健保財務而言屬於取代關係與新增關係。

2. 定義目標族群：建議者設定符合下開條件者為接受AEDs治療之癲癇患者：
 - (1) 在不同日期被診斷出一次癲癇(ICD-9-CM code: 345)或兩次非熱性痙攣(non-febrile convulsions；ICD-9-CM code: 780.3或780.39)者。
 - (2) 於癲癇發作4週後曾接受與癲癇或非熱性痙攣有關的額外諮詢者。
 - (3) 於癲癇發作7天後至1年內，曾接受兩次以上抗癲癇藥物治療(ATC：N03A)。
3. 使用AEDs治療人數推估：建議者根據上述條件分析2013至2016年健保資料庫，依年齡定義12歲以上未滿16歲為兒童個案，16歲以上為成人個案，得到歷年新使用AED治療之患者(新個案)，以及已經在使用AED治療之患者(既有個案)人數。參考國家發展委員會「中華民國人口推估」的到歷年總人口數，計算各年使用AED治療盛行率，再以線性迴歸推估未來五年可能使用AED治療的癲癇患者人數。
4. 使用AEDs合併治療人次推估：建議者在根據前述預期可能使用AED治療的癲癇患者人數，根據2013至2016年健保資料庫分析得出使用合併治療比例；另考量每人使用的輔助治療種類不只一種，根據健保資料庫估計成人平均使用1.2種AEDs輔助治療，兒童則平均使用1.3種AEDs輔助治療。並採以下公式計算使用合併治療人次。

*合併治療人次=目標族群(使用AEDs治療人數) * 使用合併治療比例(使用至少一種以上AED的比例) * 平均每患者使用AED的種類數*

5. 使用本品人次推估：建議者分析本品對既有AEDs的市佔率取代，由於lacosamide與perampanel自2015年起被健保收載，建議者假設在本品進入市場的情況下，lacosamide與perampanel市佔率將持續增加，而其他AEDs的市佔比情況在未來5年內保持不變。當本品被收載後，在成人患者部分，會取代lacosamide、levetiracetam、perampanel、zonisamide、topiramate等五種AEDs，尤其是治療地位(ATC前五碼相同)的新藥lacosamide與perampanel，因此在模型中設定本品對此二種AEDs的取代率加權為2；而lacosamide與zonisamide受適應症的年齡限制，本品在兒童患者只取代levetiracetam、perampanel、topiramate。根據神經科專家經驗，醫師較傾向為成年患者開立新的AEDs，也較可能為已經使用AEDs治療的患者(既有個案)增加新的AEDs做為輔助性治療，故模型設定本品在成年患者和既有個案患者中佔有更高的權重。根據健保資料庫研究，發現約有10%的患者會將新AED增加至現有的治療組合中，故模型假設本品收載後，原先使用合併治療的患者中有10%會新增本品至原本治療組合。根據市場推估以及臨床專家意見設定本品市佔率，推估本品納入健保給付後的未來五年內約共有320至2,200人次接受本品治療。
6. 藥費及其他醫療費用：有關使用本品之平均每人每年藥費之計算，建議者依內部資料，假設有90%患者每日兩次口服錠劑50毫克，10%的患者每日兩次口服錠劑100毫克，並以2品項建議價格計算加權年度藥費。而在被取代

藥品之平均每人每年藥費計算部分，建議者的基本模型設定本品在成人患者會取代 lacosamide、levetiracetam、perampanel、zonisamide、topiramate，在兒童患者會取代 levetiracetam、perampanel、topiramate，而這些 AEDs 的藥品價格和醫療服務成本則根據健保署公布之最新藥價，每日標準劑量參照 WHO ATC 每日定義劑量系統(Defined Daily Dose, DDD)以及臺灣食品藥物管理署 (TFDA)核准的仿單規定，此外，由於劑量調整期間的劑量差異大且難以判斷劑量，故以維持期藥費計算每日藥費，而劑量調整階段及其相關費用無法運用健保資料庫加以判斷，因此建議者利用劑量調整期間的額外門診支出來估算劑量調整階段的成本。

7. 財務影響：基礎分析中，本品收載後五年間，預期有 10 至 60 名兒童患者(12 歲以上)以及 300 至 2,100 名成人患者會使用本品做為輔助治療，本品藥品總成本約為第一年 1,550 萬元至第五年 1.1 億元。考慮現有治療被取代所節省之藥費以及本品在劑量調整階段所節省之非藥品醫療費用，對健保財務影響約為第一年 400 萬元至第五年 2,800 萬元。
8. 敏感度分析：考量劑量比例與市場變化之參數不確定性，建議者進行三項敏感度分析：
 - (1) 只使用本品 50 毫克錠劑：當所有患者只使用本品 50 毫克錠劑，年度藥費將下修，藥費財務影響約為第一年 380 萬元至第五年 2,600 萬元，考慮劑量調整階段所節省之非藥品醫療費用，對健保財務影響約為第一年 300 萬元至第五年 2,100 萬元。
 - (2) 本品可取代所有抗癲癇輔助藥物：假設本品在成人患者可取代現有各類抗癲癇輔助藥物，在兒童患者仍受適應症限制，藥費財務影響約為第一年 540 萬元至第五年 3,700 萬元，考慮劑量調整階段所節省之非藥品醫療費用，對健保財務影響約為第一年 460 萬元至第五年 3,200 萬元。
 - (3) 本品只取代 lacosamide 與 perampanel：假設本品在成人患者只取代 levetiracetam 與 perampanel，在兒童患者只取代 perampanel，藥費財務影響第一年約節省 150 萬元至第五年約節省 1,200 萬元，考慮劑量調整階段所節省之非藥品醫療費用，對健保財務影響可節省第一年約 200 萬元至第五年約 1,700 萬元。

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構完整明確，惟在計算藥品使用人數及取代品藥費上有部分疑慮，本報告修正部分參數後進行財務影響分析之評論及校正如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為建議者在基礎分析中，設定本品在成人患者將取代目前現有抗癲癇藥物 Vimpat[®] (lacosamide)、Fycompa[®] (perampanel) tablets、Zonegran[®] (zonisamide)、Topamax[®] (topiramate)、Keppra[®] (Levetiracetam) 市場之臨床地位應屬合理，然而其他現有抗癲癇藥物，如 Neurontin[®] (gabapentin)、Lyrica[®] (pregabalin)、Gabitril[®] (tiagabine)、Lamictal[®] (lamotrigine) 和 Sabril[®]

(vigabatrin)，其藥品市場在本品被收載後，亦會受本品取代影響。此部份之不確定性建議者有進行敏感度分析。

2. 目標族群及使用人數推估：本報分析健保資料庫確認建議者依據 2013 至 2016 年健保資料庫所得之歷年癲癇合併治療病人數，參數合理且符合本品之建議給付之輔助治療範圍。然而，建議者在兒童用藥族群只估算 12 至 15 歲病童，與本品主管機關許可適應症之適用於 4 歲以患者並不一致，因此，本報告認為建議者未將 4 歲至 11 歲族群納入計算所可能對使用人數造成的不確定性。本報告擬計算 4 歲至 11 歲族群的可能使用人數。假設 4 歲至 11 歲族群使用 AEDs 治療盛行率為新個案為 0.1% 至 0.2%，既有個案為 0.02% 至 0.015%，使用國發會歷年人口數推估使用 AEDs 治療人數，復按照建議者所提出之合併治療比例與平均使用 AEDs 數量作為分析參數，推估未來五年內 4 歲至 11 歲族群約有 30 至 210 人次可能接受本品治療。根據衛福部統計之 2017 年度中等以下學校學生平均身高、體重統計，4 歲至 11 歲兒童平均體重女孩為 16.1 至 36.9 公斤，男孩為 16.3 至 35.3 公斤，就本品仿單建議用法用量，11 至未滿 20 公斤兒童患者每天 1 至 2.5 毫克/公斤，20 至未滿 50 公斤兒童患者每天 1 至 2 毫克/公斤，計算 4 至 11 歲兒童患者每次平均用量均未達 30 毫克；然而，建議者本次建議品項之最小成分劑型為 50 毫克，因此，即使健保收載本品，大部分 4 歲至 11 歲患者使用本品做為輔助治療之機率較低。本報告認為本品實際使用人數可能較建議者推估為多，但受限於參數無法明確估算。此外，有關本品市占率推估的部份，本報告認市占率之影響因數甚多，導致使用人數推估具有不確定性。
3. 藥費及其他醫療費用：本報告發現建議者所臚列之 AEDs 的藥品價格與健保署公布之最新藥價略有差異，另行校正分析。本報告認為建議者自開始用藥就以維持期劑量計算比較品藥費，與臨床現況不符，故根據文獻[64]與臨床醫師意見推估取代藥品的起始劑量。此外，建議者在取代藥品藥費計算上，部分藥品並未根據最新之健保支付價格進行調整；另建議者根據健保門住診統計檔計算劑量調整階段之額外門診支出成本係已包含門診藥費，如此會重複計算可能節省之取代藥費，因此本報告改採全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準[65]門診診察費支付點數重新計算。
4. 原情境年度總醫療費用：經上述相關參數之校正後，本報告重新推估本品未進入健保市場前，未來五年藥費約為 3 億元至 4 億元之間。
5. 新情境年度總醫療費用：本報告重新推若本品納入健保給付後，未來五年的本品藥費約為第一年的 1,550 萬元至第五年的 1.1 億元之間，若一併納入其他取代藥品及本品無須劑量調整階段所節省之其他醫療服務費用，則未來五年的年度總醫療費用約為 3 億元至 4.4 億元之間。
6. 財務影響：新情境年度總醫療費用與原情境年度總醫療費用相減，得到未來五年之健保財務影響，第一年約增加 580 萬元至第五年約 4,000 萬元的支出。由於無法明確推估 4 歲至 11 歲兒童患者的使用情形，實際財務影響可能略有

低估。

7. 敏感度分析：建議者認為台灣在 levetiracetam、lacosamide 和 topiramate 的臨床實際日用量與 DDD 並不一致，在藥費計算上另提出專家數據。本報告諮詢臨床醫師後，認為 levetiracetam 的 1,500 毫克 DDD 過低，一般每日用量約在 2,000 毫克至 3,000 毫克，而 lacosamide 和 topiramate 的 300 毫克 DDD 與臨床現況相符，故另根據不同每日用量進行敏感度分析。未來五年之健保財務影響，約增加 360 萬元至 2,500 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供針對我國決策情境之藥物經濟學研究。
2. 加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 皆建議有條件收載本品用於 16 歲以上局部癲癇發作患者輔助治療，蘇格蘭 SMC 建議收載本品用於 4 歲以上局部癲癇發作患者之輔助治療，英國 NICE 則查無相關評估報告。
3. 電子資料庫相關文獻搜尋，查獲與本品相關之文獻資料 6 篇，包括 2 篇芬蘭的成本效用研究、1 篇西班牙成本效用研究、2 篇西班牙瓦倫西亞自治區預算影響研究，以及 1 篇英國成本效果分析，結果均顯示本品是具有成本效果或成本效用的抗癲癇輔助治療藥物。
4. 本品納入健保收載後五年，約有 310 人至 2,200 人(12 歲以上)可能接受本品治療，年度藥費約 1,550 萬元至 1.1 億元，扣除可取代的其他藥品費用及非藥費醫療服務費用，第一年約增加 580 萬元至第五年約 4,000 萬元的支出。調整比較品每日用量敏感度分析，未來五年之健保財務影響，約增加 360 萬元至 2,500 萬元。
5. 本品申請之健保給付適應症為適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人之輔助治療，而其財務影響分析所選擇之比較品並未包括所有同適應症與同適用族群的 AEDs，可能對財務影響估算造成不確定性。
6. 本報告認為建議者提供之財務影響分析合理，惟預算影響未將 4 歲至 11 歲使用本品族群納入分析，對健保財務影響推估具不確定性。本報告估算未來五年 4 歲至 11 歲族群約有 30 至 210 人次可能接受本品治療，然而受限於建議者申請之成分量(50 毫克、100 毫克)，大部分兒童患者無法使用本品，兒童族群因素可能造成本品財務影響推估存在不確定性。
7. 參考加拿大及澳洲對於本品的經濟評估，均最小成本分析進行，因此，本報告認為後續若本案藥品之療程藥費與比較藥品接近，則可降低對健保之財務影響。

參考文獻

1. Wei SH, Lee WT. Comorbidity of childhood epilepsy. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi 2015; 114(11): 1031-1038.
2. 台灣癲癇醫學會 . 關於癲癇 .
<http://www.epilepsy.org.tw/ContentAspx/ViewCotent.aspx?pk=003092200003&isClass=6>. Accessed Feb.18, 2020.
3. 饒敦、張楷杰、周聖哲 . 癲癇正確診斷與治療 .
<https://health.ntuh.gov.tw/health/new/6299.html>. Published 2019. Accessed Feb.15, 2020.
4. 台灣癲癇醫學會及台灣腦中風學會 . 中風後癲癇指引 .
https://www.stroke.org.tw/GoWeb2/include/pdf/05%20guideline_004.pdf.
Published 2015. Accessed Feb.18, 2020.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58(4): 522-530.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47(7): 1094-1120.
7. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2018; 91(2): 82-90.
8. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2018; 91(2): 74-81.
9. U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Published 2020. Accessed Feb.19, 2020.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network S. SIGN 143 • Diagnosis and management of epilepsy in adults.
https://www.sign.ac.uk/assets/sign143_qrg_2018.pdf. Published 2018. Accessed Feb.19, 2020.
11. 台灣優時比貿易有限公司 . 必治癲膜衣錠仿單 .

- <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027716>.
Published 2019. Accessed Feb.05, 2020.
12. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2020. Accessed Feb. 15, 2020.
 13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index (N03AX23 brivaracetam). https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX23. Published 2019. Accessed Feb. 15, 2020.
 14. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. <http://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Published 2020. Accessed Feb.05, 2020.
 15. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定 (第一節神經系統藥物). https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2020. Accessed Feb.21, 2020.
 16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health C. Final Recommendation: Brivaracetam (Brivlera-UCB Canada Inc.) Indication: Partial-Onset Seizures in Patients with Epilepsy. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/sr0484_complete_brivlera_jan-27-17.pdf. Published 2017. Accessed Feb. 15, 2020.
 17. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document- November 2017 PBAC Meeting: Brivacetam Tablets 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg and oral solution 10 mg/mL, Briviact® , UCB Pharma <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/brivaracetam-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed Feb. 15, 2020.
 18. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document- March 2017 PBAC Meeting: Brivacetam Tablets 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg and oral solution 10 mg/mL, Briviact® , UCB Pharma <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/brivaracetam-psd-march-2017.pdf>. Published 2017. Accessed Feb. 15, 2020.
 19. National Institute for Health and Care Excellence N. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/search?q=briviact>. Accessed Feb. 15, 2020.
 20. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Product update [SMC2113] brivaracetam, 10mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg filmcoated tablets; 10mg/mL oral solution; 10mg/mL solution for injection/infusion (Briviact®). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3956/brivaracetam-briviact-abbreviated-final-nov-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed Feb. 15, 2020.

21. The Scottish Medicines Consortium (SMC). Brivaracetam, 10mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg filmcoated tablets; 10mg/mL oral solution; 10mg/mL solution for injection/infusion (Briviact®) [SMC No. (1160/16)]. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1369/brivaracetam_briviact_final_june_2016_for_website.pdf. Published 2016. Accessed Feb. 15, 2020.
22. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55(1): 47-56.
23. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55(1): 57-66.
24. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015; 56(12): 1890-1898.
25. Ben-Menachem E, Mameniskiene R, Quarato PP, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology* 2016; 87(3): 314-323.
26. Asadi-Pooya AA, Sperling MR, Chung S, et al. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in patients with prior antiepileptic drug exposure: A post-hoc study. *Epilepsy research* 2017; 131: 70-75.
27. Benbadis S, Klein P, Schiemann J, Diaz A, Elmoufti S, Whitesides J. Efficacy, safety, and tolerability of brivaracetam with concomitant lamotrigine or concomitant topiramate in pooled Phase III randomized, double-blind trials: A post-hoc analysis. *Epilepsy & behavior : E&B* 2018; 80: 129-134.
28. Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 86(14): 1344-1352.
29. Zhu LN, Chen D, Xu D, Tan G, Wang HJ, Liu L. Newer antiepileptic drugs compared to levetiracetam as adjunctive treatments for uncontrolled focal epilepsy: An indirect comparison. *Seizure* 2017; 51: 121-132.
30. Brigo F, Bragazzi NL, Nardone R, Trinka E. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs. *Seizure* 2016; 42: 29-37.
31. Li-Na Z, Deng C, Hai-Jiao W, Da X, Ge T, Ling L. Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled

- focal epilepsy. *Epilepsy research* 2018; 139: 60-72.
32. Charokopou M, Harvey R, Srivastava K, Brandt C, Borghs S. Relative performance of brivaracetam as adjunctive treatment of focal seizures in adults: a network meta-analysis. *Current medical research and opinion* 2019; 35(8): 1345-1354.
 33. Mohd-Tahir NA, Li SC. Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children. *Epilepsy research* 2018; 139: 113-122.
 34. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52(7): 1280-1291.
 35. Zhang L, Li S, Li H, Zou X. Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison. *Seizure* 2016; 39: 28-33.
 36. Väätäinen S, Soini E, Peltola J, Charokopou M, Taiha M, Kälviäinen R. Cost-effectiveness of brivaracetam as adjunctive therapy for partial-onset epilepsy in the Finnish setting. *Value in Health* 2017; 20(9): A722.
 37. Väätäinen S, Soini E, Peltola J, Charokopou M, Taiha M, Kälviäinen R. Economic Value of Adjunctive Brivaracetam Treatment Strategy for Focal Onset Seizures in Finland. *Advances in Therapy* 2020; 37(1): 477-500.
 38. Ramos M, Vivas-Consuelo D, Barrachina-Martinez I, Rodenas P, Ferro B. PND74-COST UTILITY MODEL OF BRIVARACETAM IN THE ADJUNCTIVE TREATMENT FOR PARTIAL-ONSET EPILEPTIC SEIZURES IN SPAIN. *Value in Health* 2018; 21: S341.
 39. Barrachina-Martínez I, Vivas-Consuelo D, Piera-Balbastre A. Budget impact analysis of brivaracetam adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures in Valencia community, Spain. *Clinical drug investigation* 2018; 38(4): 353-363.
 40. Barrachina-Martínez I, Vivas-Consuelo D, Piera-Balbastre A. Correction to: Budget Impact Analysis of Brivaracetam Adjunctive Therapy for Partial-Onset Epileptic Seizures in Valencia Community, Spain. *Clinical drug investigation* 2018; 38(4): 365-365.
 41. Charokopou M, Sander J, Saha R, et al. Cost-effectiveness of brivaracetam versus other antiepileptic drugs used as adjunctive treatment for focal seizures in the UK: a discrete event simulation model. *Value in Health* 2016; 19(7): A365.
 42. Trinkka E, Kwan P, Lee B, Dash A. Epilepsy in Asia: Disease burden, management barriers, and challenges. *Epilepsia* 2019; 60: 7-21.

43. Hsieh L-P, Huang C-Y. Prevalence of treated epilepsy in western medicine among the adult population in Taiwan: a study conducted using antiepileptic drug prescription data. *Epilepsy research* 2008; 80(2-3): 114-118.
44. Chang C-S, Liao C-H, Lin C-C, Lane H-Y, Sung F-C, Kao C-H. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure* 2014; 23(5): 377-381.
45. Hsu SP, Yeh C-C, Chou Y-C, et al. Stroke risk and outcomes in epilepsy patients: Two retrospective cohort studies based on National Health Insurance in Taiwan. *Atherosclerosis* 2019; 280: 147-154.
46. Chiang K-L, Cheng C-Y. Prevalence and neuro-psychiatric comorbidities of pediatric epilepsy in Taiwan: a national population-based study. *Epilepsy research* 2014; 108(8): 1451-1460.
47. Chou I-C, Chang Y-T, Chin Z-N, et al. Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8(3).
48. Chen R-C, Chang Y-C, Chen TH-H, Wu H-M, Liou H-H. Mortality in adult patients with epilepsy in Taiwan. *Epileptic disorders* 2005; 7(3): 213-219.
49. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47(1): 72-81.
50. Chen C-C, Chen T-F, Hwang Y-C, et al. Population-based survey on prevalence of adult patients with epilepsy in Taiwan (Keelung community-based integrated screening no. 12). *Epilepsy research* 2006; 72(1): 67-74.
51. Hsieh L-P, Huang C-Y. Trends in the use of antiepileptic drugs in Taiwan from 2003 to 2007: a population-based national health insurance study. *Epilepsy research* 2011; 96(1-2): 81-88.
52. Hsieh L-P, Huang C-Y. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy research* 2009; 84(1): 21-27.
53. Yeh CC, Lussier EC, Sun Y-T, Lan T-Y, Yu H-Y, Chang T-Y. Antiepileptic drug use among women from the Taiwanese Registry of Epilepsy and Pregnancy: Obstetric complications and fetal malformation outcomes. *PloS one* 2017; 12(12).
54. RoCHAT P, Hallas J, Gaist D, Friis M. Antiepileptic drug utilization: a Danish prescription database analysis. *Acta neurologica scandinavica* 2001; 104(1): 6-11.
55. Goel D, Mittal M. Mono-therapy versus poly-therapy: Ten years Indian

- experience on various seizure disorders. *World Journal of Neuroscience* 2015; 5(05): 350.
56. L. Piccenna, C. Walker, and C. Peterson, Summary of the Australian Epilepsy Longitudinal Survey-Wave 4, 2017.
 57. J. M. Welton, C. J. Walker, K. Riney, A. Ng, L. Todd, and W. D'Souza, Quality of life and its association with comorbidities and adverse events from antiepileptic medications: Online survey of patients with epilepsy in Australia, *Epilepsy & Behavior*, vol. 104, p. 106856, 2020.
 58. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Anti-epileptic drug utilisation in paediatrics: a systematic review. *BMJ paediatrics open* 2017; 1(1).
 59. 102 年醫療統計年報。 <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1714-113.html> Accessed Feb. 15, 2020.
 60. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Accessed Jan. 25, 2020.
 61. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢。 <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0006.aspx> Accessed Feb. 15, 2020.
 62. 衛生福利部中央健康保險署健保用藥品項查詢。 <http://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx> Accessed Feb. 15, 2020.
 63. 衛生福利部中央健康保險署. 健保藥品使用量分析。 http://data.nhi.gov.tw/Datasets/Download.ashx?rid=A21030000I-E41005-004&l=http://data.nhi.gov.tw/resource/OpenData/REPORT201907_F.ods Accessed Feb. 15, 2020.
 64. Fishman J, Kalilani L, Song Y, Swallow E, Wild I. Antiepileptic Drug Titration and Related Health Care Resource Use and Costs. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2018; 24(9): 929-938.
 65. 全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準部分診療項目修正對照表。 <http://sc-dr.tw/news/106/02/02250104.pdf>. Accessed Feb. 15, 2020.

附錄

附錄一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2020/01/21	1	((add-on) AND antiepileptic drug) AND Practice guideline	15
		2	((seizure) AND focal seizure) AND brivaracetam) AND adjunctive therapy AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	4
		3	((partial onset seizure) AND brivaracetam) AND adjunctive therapy AND Clinical Trial, Phase III[ptyp]	2
		4	((epilepsy) AND adjunctive) AND brivaracetam AND Meta-Analysis[ptyp]	9
Cochrane	2020/02/07	1	Briviact AND seizure in Title Abstract Keyword	3
Embase	2020/02/07	1	('brivaracetam'/exp OR brivaracetam) AND epilepsy:jt AND ([meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	8
	2020/02/25	2	(brivaracetam AND [meta analysis]/lim AND 'focal epilepsy'/dm	22

附錄二 療效評估部分補充資料

目前抗癲癇藥品普遍缺乏相互直接比較的隨機分派對照試驗，以提供難治的局部發作癲癇病人使用的療效及長期安全性實證依據。

- A. 由 Mohd-Tahir NA 等人於 2018 年發表於 *Epilepsy Res.* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 [lamotrigine (LTG), levetiracetam (LEV), topiramate (TPM), vigabatrin (VGB), zonisamide (ZNS), oxcarbazepine (OXC), perampanel (PER), gabapentin (GBP), and stiripentol] 作為局部癲癇發作 18 歲以下孩童之輔助療法的系統性文獻回顧及網絡統合分析。由發表於 PubMed, Embase, Cochrane 的 3358 篇文獻中摘選 12 篇具有反應率、無發作比率、退出試驗及不良事件率的文獻進行分析[33]。

統合分析結果：

各試驗間的異質性在可接受的範圍，整體而言新抗癲癇藥品在難治的局部發作癲癇病人具有較佳的療效。

合併分析新型抗癲癇藥品相對於安慰劑組之整體反應率、無癲癇發作比例及退出試驗比例，分別為：2.15 (95% CI：1.72 至 2.69)、1.99 (95% CI:0.72 至 5.48) 及 0.69 (95% CI:1.13 至 2.39)。

新型抗癲癇藥品之不良事件較安慰劑組高 (OR:1.64, 95% CI:1.13 至 2.39)。

結論：新型抗癲癇藥品作為難治的局部發作癲癇孩童的輔助療法，相較安慰劑有較佳的療效趨勢，反應率大於 50% 的孩童比例顯著較多，耐受性可接受。然而，缺乏抗癲癇藥品相互直接比較的隨機分派控制臨床試驗，以提供難治的局部發作癲癇孩童使用的療效及長期安全性實證依據。

- B. 由 Costa J. 等人於 2011 年發表於 *Epilepsia* 文獻，討論新型抗癲癇藥品 [oxcarbazepine (OXC)、lamotrigine (LTG)、topiramate (TPM)、gabapentin (GBP)、pregabalin (PGB)、levetiracetam (LEV)、tiagabine (TGB)、zonisamide (ZNS)、eslicarbazepine (EBZ) 及 lacosamide (LCS)] 作為復發型局部癲癇發作病人輔助療法，在臨床上的可比較性 (clinical comparability) 之系統性文獻回顧及網絡統合分析。納入 62 項之安慰劑對照控制試驗 (共 12,902 位病人) 以及 8 項直接比較之隨機分派控制試驗 (共 1,370 位病人) [34]。

統合分析結果：

藥品組相對於安慰劑組，合併分析整體反應率及退出試驗的比例分別為 3.00

(95% CI : 2.63 至 3.41) 及 1.48 (1.30 至 1.68)。

以相對療效量測的反應率來進行間接比較的結果：Topiramate 反應率 1.52 (1.06 至 2.20)與其他抗癲癇藥品相比為佳，而 gabapentin 反應率為 0.67 (0.46–0.97) 與 lacosamide 反應率為 0.66 (0.48–0.92) 效果較差，各種藥品間的異質性未有顯著差異。

以絕對估計值 (absolute estimates, NNTs) 來進行間接比較的結果，Topiramate 與 levetiracetam 療效較好，而 gabapentin 與 tiagabine 效果較差。退出試驗比率較高者為 oxcarbazepine (OR 1.60; 1.12–2.29) 與 topiramate (OR 1.68; 1.07–2.63)，較低者為 gabapentin (OR 0.65; 0.42–1.00) 與 levetiracetam (OR 0.62; 0.43–0.89)。

結論：分析結果的相對差異較小，未能得出何種抗癲癇藥品較優於其他藥品。

附錄三、經濟評估文獻搜尋記錄

Cochrane Library			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/01/14	#1	(brivaracetam):ti,ab,kw AND (cost):ti,ab,kw	7
PubMed			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/01/14	#1	(brivaracetam[Supplementary Concept] OR brivaracetam[All Fields]) AND (economics[Subheading] 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])	8
Embase			
查詢日期	編號	關鍵字	篇數
2020/01/14	#1	brivaracetam AND cost	12

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Briviact Film-Coated Tablets 50mg / 100mg

學名：brivaracetam

事由：衛生福利部中央健康保險署於 109 年 6 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對台灣優時比貿易有限公司（以下簡稱建議者）就 Briviact（以下簡稱本品）給付建議案初核結果所提申復意見更新財務影響評估報告，以供後續研議參考。

完成時間：民國 109 年 7 月 10 日

評估結論

1. 建議者依據本次提出之本品建議價格，重新推估本品納入健保給付未來五年本品之使用人數為第一年 323 人至第五年 2,223 人，年度藥費為第一年約 1,090 萬元至第五年約 7,530 萬元，對健保藥費財務影響為第一年約 30 萬元至第五年約 220 萬元，再扣除調劑費用節省後對健保整體財務影響為第一年節省約 50 萬元至第五年節省約 310 萬元
2. 建議者本次財務影響推估之架構及相關參數推估均未改變，僅就本品價格進行調整，而本報告於建議者財務影響推估之主要疑慮在於取代藥費的計算，因建議者未依近期調降後之被取代藥品價格計算藥費，可能高估被取代藥費；另外，建議者所扣除之門診調劑節省費用包含藥費，會重複計算被取代藥費。
3. 本報告重新依本次建議者所提價格更新財務影響推估，並依健保署專家諮詢會議所建議之初核價格進行情境分析，分析結果彙整如後表。

	基礎案例分析	情境分析
本品價格	建議者本次更新之建議價格	藥品專家諮詢會議初核價格
本品年度藥費	第一年 1,100 萬元至第五年 7,620 萬元	第一年 690 萬元至第五年 4,690 萬元
藥費財務影響	第一年 150 萬元至第五年 1,030 萬元	第一年節省 270 萬元至第五年節省 1,900 萬元
整體財務影響	第一年 145 萬元至第五年 970 萬元	第一年節省 280 萬元至第五年節省 1,970 萬元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

有關台灣優時比貿易有限公司（以下簡稱建議者）向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提之將治療局部癲癇發作新藥 Briviact 50mg、100mg tablet（成分為 brivaracetam，以下簡稱本品）納入給付建議案，經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2020 年 3 月提供醫療科技評估報告，以及經 2020 年 4 月健保藥品專家諮詢會議審議，結論為建議納入給付並訂定初核價格。

針對藥品專家諮詢會議對本品之初核結果，建議者於 2020 年 5 月向健保署提出申復，表示不同意初核價格，並重新提出本品建議價格與財務影響更新資料，以及建議本品給付規定加入每日限使用 2 錠之條件。爰此，健保署再次函請查驗中心更新財務影響評估報告，以供後續研議參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

建議者依重新提出之本品建議價格更新財務影響預估資料，推估本品納入健保給付後未來五年之本品使用人數約為第一年 320 人至第五年 2,220 人，年度藥費約為第一年 1,090 萬元至第五年 7,530 萬元，對健保藥費財務影響約為第一年 30 萬元至第五年 220 萬元，若再扣除調劑費用之節省，則對健保整體財務影響約為第一年節省 50 萬元至第五年節省 310 萬元。相較於前次提出之財務影響推估資料，建議者本次僅進行本品價格的調整，於推估架構及相關參數推估上均未改變。建議者主要係參考健保資料庫分析結果、臨床專家意見及市場調查等資料進行財務影響推估，相關推估過程請參考查驗中心於今年 3 月完成之「必治癲膜衣錠」完整醫療科技評估報告[1]。

本報告對於建議者財務影響推估之評論同前次報告所提[1]，主要疑慮在於取代藥費的計算，因部分被取代藥品的健保價格於近兩年已有調降，但建議者仍以先前較高的價計算，可能會高估取代藥費；另外，建議者所計算之門診調劑費用節省並未將含括其中之藥費排除，可能會重複扣除取代藥費。

本報告依據建議者本次所提之建議價格，以前次報告所提校正方式更新財務影響推估，重新預估本品年度藥費約為第一年 1,100 萬元至第五年 7,620 萬元，扣除取代藥費後對健保藥費財務影響約為第一年 150 萬元至第五年 1,030 萬元，若再扣除調劑費用之節省，對健保整體財務影響約為第一年 145 萬元至第五年 970 萬元。

本報告另依 2020 年 4 月健保藥品專家諮詢會議所建議之本品初核價格進行情境分析，預估本品納入給付後之年度藥費約為第一年 690 萬元至第五年 4,690 萬元，後對健保藥費財務影響將下修為第一年節省 270 萬元至第五年節省 1,900 萬元，對健保整體財務影響約為第一年節省 280 萬元至第五年節省 1,970 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 財團法人醫藥品查驗中心. 必治癲膜衣錠 50 毫克 / 100 毫克(Briviact Film-Coated Tablets 50mg/100mg) 醫療科技評估報告.Published March 2020.