



全民健康保險藥事小組會議參考資料

易助力錠 1 毫克(Azilect 1mg Tablets)

醫藥科技評估報告

廠商申請資料摘要

全民健保藥價基準新藥收載及核價申請(A1)			
藥品名稱	Azilect 1mg Tablets	成分	Rasagiline
廠商名稱	海喬國際股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 無同成份（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品，從民國 年 月 日起開始給付。		
含量規格劑型	1 mg/tab		
廠商申請適應症	治療原發性巴金森氏症(PD)病患的單一治療藥劑(不合併使用 levodopa)，或做為輔助治療藥劑與 levodopa 同時投予。若屬合併治療，可由每日 0.5 毫克作為治療劑量。.		
衛生署許可適應症	同上。		
廠商建議療程	每日一次，每次 1mg		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商送審需求與主張			
廠商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		

醫藥科技評估報告摘要

摘要說明：

- 核價參考品：同為 MAO-B 的 selegiline、許可適應症類似之 pramipexole 及 ropinirole、或有直接比較試驗的 entacapone。
- 三國醫藥科技評估之給付建議：加拿大與澳洲建議不納入給付；英國 NICE 未查詢到 HTA 評估報告。
- 比較療效：



本品僅與 entacapone 有直接比較試驗研究。

- 與 selegiline 比較：加拿大 CADTH、與澳洲 PBAC 認為本品合適的比較品為 selegiline，但是缺乏直接比較研究資料，無法確定其臨床地位之優劣程度。英國 National Collaborating Center for Chronic Conditions 出版之指引也將本品與 selegiline 同列於 MAO-B 類藥品。
 - 與 pramipexole 及 ropinirole 比較：缺乏比較研究，因此療效安全性之比較不確定性均高。
 - 與 entacapone 比較：
 - 有一項 LARGO 研究，將 rasagiline 定位為輔助治療與 L-dopa 合併使用於治療巴金森氏症，此研究為隨機分派，雙盲，double-dummy study，期間為 18 週，共收納 687 位受試者，受試者被隨機分派至三組，分別為「Rasagiline 1 mg/day + levodopa (n=222)」，「Entacapone 200 mg+ levodopa (n=218)」，及安慰劑對照組 (n=218)。
 - 主要療效指標 (primary outcome) 為每日 “off” time 與基礎值比較，結果顯示，相較於安慰劑對照組，rasagiline 組及 entacapone 組，皆顯著降低 “off” time—rasagiline 組減少 1.18 hours、entacapone 組減少 1.2 hours，兩者均有統計顯著意義。
 - 在降低 levodopa 的劑量部分，接受 rasagiline 組或 entacapone 組皆可以顯著減少 levodopa 的劑量—rasagiline 組減少約 24 mg(per day)、entacapone 組每日減少約 19 mg，而安慰劑對照組平均增加 5mg。
 - 接受 rasagiline 及 entacapone 組，在 CGI-score，UPDRS-motor score (“on” state)，及 UPDRS-ADL (“off” state) 皆有顯著改善。
4. 比較安全性：在主要的三個樞紐臨床試驗中 (TEMPO, PRESTO, 及 LARGO study)，接受 rasagiline 組與安慰劑對照組或 entacapone 組相似。
5. 成本效益：無本土之成本效益研究可供參考。
6. 財務衝擊：由於本品可選擇的比較品種類較多，各藥品治療劑量的範圍也較廣，因此本品若納入給付將如何取代已給付藥品的不確定性很高。對健保財務所造成的負擔將會受到本品實際取代藥品類別、各類被取代藥品原本使用方法的不同而有差異。所可能增加的幅度也受到最後核價、處方取代人數以及未來巴金森氏病人數增加速度的影響。

表一 本次提案藥品與目前健保有給付之核價參考品之比較資料 [1-4]

	本案申請藥品	核價參考品 1	核價參考品 2	核價參考品 3
商品名	Azilect	-	COMT 抑制劑等 ¹	Dopamine receptor agonists, 如 Pramipexole 等 (請參見附錄二)
主成份/含量	Rasagiline 1mg/tab	Selegiline (5mg, 10mg)/tab	Entacapone ²	Pramipexole (0.125mg, 0.25mg, 0.75mg, 1.0mg, 1.5mg, 3.0 mg) /tab, 共 6 品項
劑型/包裝	Tablet	Tablet	Tablet	Tablet
ATC 碼	N04BD02	N04BD01	N04BX02	N04BC05
衛生署許可適應症	治療 (PD) 病患的單一治療藥劑 (不合併使用 levodopa), 或做為輔助治療藥劑與 levodopa 同時投予。若屬合併治療, 可由每日 0.5mg 作為治療劑量。	巴金森病症之輔助治療劑。	Entacapone: 併用 Levodopa/benserazide 或者 Levodopa/Carbidopa 兩類藥品治療巴金森氏症病人。 Stalevo: 表現藥效終期運動功能波動現象, 以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人。	治療自發性巴金森氏症的徵候及症狀、治療原發性腿部躁動症 (PRIMARY RESTLESS LEGS SYNDROME) 的症狀。
健保給付條件	同許可適應症	1.3.4. 巴金森氏症治療藥品	1.3.4. 巴金森氏症治療藥品	1.3.4. 巴金森氏症治療藥品

¹ Catechol-O-Methyltransferase Inhibitor² 或 Entacapon 之三合一製劑, 如: Stalevo (合併 levodopa+ carbidopa+ entacapone)

健保給付價	廠商申請價：略	5 mg: 4.88-6.1 元/tab; 10mg: 7.2 元/tab	18.8 元-32.8 元/tab	0.125mg: 8.1 元/tab; 0.25mg: 14.8 元/tab; 0.75mg: 39.6 元/tab; 1.0mg: 55 元/tab; 1.5mg: 71 元/tab; 3.0 mg: 142 元/tab
仿單建議劑量與用法* ³	每日一次，每次 1mg	每日兩次，每次 5mg	200 mg/day, 最大劑量：每日 1600mg	immediate-release: 初始劑量：每日三次，每次 0.125mg; 維持劑量：每日三次，每次 0.5-1.5 mg extended-release: 初始劑量： 每日三次，每次 0.5-1.5 mg, 最大劑量：每日 4.5mg

表二 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	2007 年 03 月 28 日評估結果為不建議收載
澳洲 PBAC	2011 年 07 月 11 日評估結果為不建議收載
英國 NICE	至 100 年 8 月 23 日止，查無相關評估報告

³ MICROMEDEX 2.0

http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/B C7B54/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/313AE7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Pramipexole

【易助力錠 1 毫克】醫藥科技評估報告

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 100 年 8 月 31 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫藥科技評估制度，作為新藥給付的決策參考，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。醫藥科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫藥科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫藥科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（醫藥科技評估組）受行政院衛生署委託，對於廠商向中央健康保險局所提出之新醫藥科技給付申請案件，進行療效與經濟評估（包括臨床相對療效、成本效益與預算衝擊等）科學實證證據的蒐集、與我國適用性的分析報告（以下稱本報告），以作為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考。本報告內容並公開於中央健保局之網站，供各界閱覽，唯報告結論並不代表主管機關藥品給付與核價之政策決定。

本報告內容中並彙整了國外主要醫藥科技評估組織對本件申請案之藥品所作之評估結果與給付建議，讀者閱讀時應瞭解各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值均可能與我國不同。另本報告中所涉及之臨床療效的分析等，亦僅針對本件申請案加以論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，仍應與您的臨床醫師討論適合您的治療方案。

一、疾病治療現況

「巴金森氏症」(Parkinson disease) 為僅次於阿茲海默症的第二常見神經退化疾病 [5]，好發於六十歲以上的長者，盛行率約為0.3%，男性比女性多；少數在四十歲前發病，稱作早發性巴金森氏症，可能和遺傳基因異常有關係 [6]。自1997年alpha-synuclein (PARK1) 被第一個發現為造成巴金森氏症的相關基因之後 [7]，陸續又有新的致病基因被發現 [8-10]。

臨床症狀與分類

「巴金森氏症候群」主要分為四大類：

1. 原發性的「巴金森氏症」
2. 次發性的巴金森氏症候群
3. 巴金森附加症候群 (非典型巴金森氏症候群)
4. 遺傳性的退化疾病

其中，原發性的「巴金森氏症」就是典型的巴金森氏症，可能是自發性的或是有家族病史的。臨床上診斷的必要條件就是動作遲緩，其他特徵包括肢體由單側先發生的休息時顫抖 (resting tremor)，再逐漸進展成雙側，還有肌肉僵硬 (muscle rigidity)，姿態不穩，面無表情，聲音語調平淡且小聲，寫字愈寫愈小，站立時會往前傾，走路呈現小碎步無法邁開步伐 (slowed movement)，動作遲緩 (bradykinesia)，起步與轉彎困難，常常愈走愈快就往前衝因而摔倒 [11]。巴金森氏症的臨床分期是由美國兩位學者Hoehn和Yahr於1967年所提出，依症狀的嚴重程度分為第一至第五期 [12]。到了疾病的中晚期，常常需要坐輪椅甚至臥床。巴金森氏症臨床病程進展的速度之個別差異也不小，這可能和體質、基因、環境、以及是否配合治療、或診斷是否正確等有關係 [5]。而臨床上常使用HoehnYahr分類來描述巴金森氏症的病程及巴金森症狀衡量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 來評估病情的改善。

治療

在藥品治療部分，主要可分為六大類：

1. 左多巴 (levodopa (L-dopa))
2. 多巴胺促效劑 (dopamine receptor agonists)
3. MAO-B 抑制劑 (selective monoamine oxidase [MAO] type B [MAO-B] inhibitors)
4. COMT抑制劑 (catechol-O-methyltransferase [COMT] inhibitors)
5. 抗副交感神經劑 (anticholinergic drugs)
6. 金剛胺amantadine (PK-Merz)

在英國NICE 指引中 [13]，建議可第一線使用於早期的巴金森氏症治療藥品包括：左多巴、多巴胺促效劑及MAO-B抑制劑等，茲彙整如下頁表2 [13]。

表2、早期的巴金森氏症治療藥品 (Options for initial pharmacotherapy in early PD)
[13]

	第一線治療藥品	症狀控制 (SYMPTOM CONTROL)	可能發生的不良反應 (POSSIBLE RISK OF SIDE EFFECTS)	
			Motor complications	其他不良事件 (other adverse events)
Levodopa	√	+++	增加*	增加*
Dopamine agonists	√	++	減少**	增加*
MAOB inhibitors	√	+	減少**	增加*
Anticholinergics	×	缺乏實證 (Lack of evidence)	缺乏實證	缺乏實證
Beta-blockers	×	缺乏實證	缺乏實證	缺乏實證
Amantadine	×	缺乏實證	缺乏實證	缺乏實證

+++ : Good degree of symptom control

++ : Moderate degree of symptom control.

+ : Limited degree of symptom control.

* : Evidence of increased motor complications/other adverse events

** : Evidence of reduced motor complications/other adverse events

Levodopa為多巴胺的前趨物，可通過腦血屏障進入腦部，經脫羧反應 (decarboxylation) 變成多巴胺而產生作用；Levodopa通常對動作遲緩的效果最好，其次為僵硬，對於顫抖的效果則較差。Levodopa使用一段時間後，藥效維持時間會逐漸變短，開始時只在藥效快消失前出現運動困難之症狀 (wearing-off phenomenon)，過一段時間後則可能不定時出現症狀，此現象稱為運動功能波動 (motor fluctuation)。而若藥物能有效控制症狀的期間稱通電期 (on-time)，藥物未能產生效果 (患者無法活動) 的時間稱為斷電期 (off-time)。到了疾病的中後期，病人常因長期服藥出現運動併發症；主要原因是多巴胺對於腦部的搏動性刺激下，引起紋狀體神經元生理上的改變。藥物血中濃度最低的值若愈低，則愈容易引起這種運動併發症，這對生活品質有很大的影響。在這個階段，在藥品治療部分常常採取以「連續的多巴胺刺激」CDS (continuous dopaminergic stimulation) 的觀念來調藥 [14]，儘量維持血中穩定的多巴胺濃度，避免過低的血中最低值。

Rasagiline mesylate 為新的選擇性的MAO-B inhibitor，分別於2005年及2006年於歐洲及美國核准上市 [15]，於美國FDA之核准適應症為「治療原發性的「巴金森氏症」 (idiopathic Parkinson's disease) 病患的單一治療藥劑 (不合併使用

levodopa)，或做為輔助治療藥劑與levodopa同時投予」 [16]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. Rasagiline mesylate 為新的選擇性的 MAO-B inhibitor (N04BD)，其 ATC code 為 N04BD02 [3]，而與本申請藥品 ATC code 前五碼相同且健保已給付之藥品為「selegiline 5mg，10mg」（ATC code: N04BD01），現行健保支付價為（4.88 至 6.1 元）/5mg/1 tab [1]。
2. Rasagiline 於國內之適應症可單獨使用或合併（合併使用 levodopa）使用於治療早期或晚期之巴金森氏症病人，與 selegiline 於國內之適應症為「巴金森病症之輔助治療劑」不同 [1]。
3. Rasagiline 與同為 MAO-B inhibitor，selegiline，或其他可用於治療巴金森氏症藥品，如：dopamine agonist（ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride 及 rotigotine 並無直接比較的臨床研究，而當 rasagiline 其定位為輔助治療部分，與 entacapone 有直接比較的臨床研究 [17]。。
4. Entacapone 之 ATC code 為 N04BX02 (N04BX Other dopaminergic agents) [3]，核准之適應症為「併用 levodopa/benserazide 或者 levodopa/carbidopa 兩類藥品治療帕金森氏症病人」，現行健保支付價為（18.8 至 26.9 元）/200 mg/tab [1, 2]，或 entacapone 三合一製劑，如：Stalevo (levodopa+carbidopa+entacapone)，核准之適應症為「表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人」，現行健保支付價為（28.7 至 32.8 元）/tab [1, 2]。
5. 現行健保相關藥品給付規定請參照附錄一（1.3.4.帕金森氏症治療藥品） [4]。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	2007 年 3 月 28 日
澳洲 PBAC	2011 年 7 月 11 日
英國 NICE	到 2011 年 8 月 23 日止尚未查到 rasagiline 相關評估報告
英國 SMC	2006 年 2 月初次評估及 11 月再次評估

其他

Cochrane/PubMed/Embase/CEPS

(一) 加拿大[18]

1. 評估日期: 2007 年 03 月 28 日
2. Rasagiline 於加拿大之核可適應症為「治療原發性的巴金森氏症 (idiopathic Parkinson's disease) 病患的初始單一治療藥劑 (不合併使用 levodopa), 或做為輔助治療藥劑與 levodopa 同時投予」。
3. Rasagiline 劑型: 0.5 及 1.0 mg/tab, 建議劑量為每日 1.0 mg。
4. 決議: 不建議收載
5. 理由 (Reasons for the Recommendation):
 - I. Rasagiline 與同為 MAO-B 抑制劑的 selegiline 並無隨機分派之臨床試驗 (randomized controlled trials) 證據, 因此, 無法確定 rasagiline 在臨床地位上優於 selegiline。
 - II. 以一般使用劑量 (usual doses) 相比, rasagiline 每日花費為 7 美金 (每日 1.0 mg), 較 selegiline 貴 (selegiline 10mg/day, 每日花費 2.78 美金)。

(二) 澳洲 [19]

1. 審核日期: 2011 年 7 月
2. 藥品劑型: rasagiline, tablet, 1 mg (as mesylate), Azilect[®]
3. 廠商提出之收載條件 (Listing requested by sponsor):

建議已經使用 levodopa-decarboxylase inhibitor 的巴金森氏症病人因 end-of-dose effect 而產生運動功能波動 (fluctuations in motor function), rasagiline 可作為巴金森氏症之輔助治療 (adjunctive therapy)。

4. PBAC 建議:

PBAC 建議不收載本品 (The PBAC rejected the submission)。PBAC 認為廠商申請所提的比較品不夠適當, 因為比較品當中沒有包含藥理作用類似 (pharmacological analogue) 的 selegiline。申請文件中的臨床資料也不足以充分支持所宣稱本品成本較低的立場 (cost-minimisation), 因此無法評斷使用本品的成本效果 (cost effectiveness)。

(三) 英國

1. 查無rasagiline相關公開之評估報告。
2. 英國NICE 委託The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 於2006年發表一份帕金森氏疾病治療指引 (Parkinson's disease, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, CG35) [13]，該指引中將本申請藥品rasagiline與比較品selegiline同列於monoamine oxidase type B inhibitors類藥品(MAO-B)，建議MAO-B inhibitors類藥品可做為早期與晚期帕金森疾病症狀治療的選項，但不建議用於作為神經保護。

SMC (Scottish Medicines Consortium) [20]

英國 SMC 分別於 2006 年 2 月 10 日及 11 月 10 日再次評估，其評估結果為不建議收載 rasagiline (Azilect) 單獨使用 (monotherapy) 或作為輔助治療 (與 levodopa 合併使用) 於原發性的「巴金森氏症」(idiopathic Parkinson's disease)。相關評估報告摘要如下：

單獨治療 (No. 243/06) [20]

- 初次申請日期: 2006 年 2 月 10 日
- 再次申請日期: 2006 年 11 月 10 日
- 決議: 不收載

不建議收載 rasagiline (Azilect) 於 NHS Scotland 內，用於單獨使用 (monotherapy) 於原發性的「巴金森氏症」(idiopathic Parkinson's disease) (without levodopa)。

- 理由:

Rasagiline 對於早期之 Parkinson's 疾病 (early Parkinson's disease) 可緩解症狀，但與同類價格較便宜的 monoamine-oxidase-B inhibitor 藥品，缺乏相對比較之數據 (no comparative data)。

- 比較品 (comparator medications) (如表 3) [20]

包括同為MAO-B inhibitor之selegiline；本申請藥品與selegiline在英國，均可單獨使用於治療Parkinson's disease (PD)。其他藥品包括：levodopa合併a dopa decarboxylase inhibitor (co-beneldopa and cocareldopa) 及the dopamine receptor agonists (bromocriptine，pergolide，pramipexole和ropinirole)。

表 3. 在單獨治療部分，比較藥品之整理比較 [20]

分類	藥品	每日劑量	每年花費(英鎊)
MAO-B inhibitor	Rasagiline	1mg daily	922
	Selegiline	10mg daily	104
Levodopa plus dopa decarboxylase inhibitor	Co-beneldopa SR	400-800mg daily	233-466
	Co-careldopa	400-800mg daily	163-232
	Co-careldopa SR	400-800mg daily	147-294
	Co-beneldopa	400-800mg daily	126-215
Dopamine agonist	Ropinirole	3-9mg daily	616-1848
	Pergolide	2-2.5mg daily	575-806
	Pramipexole	0.264-2.64mg daily	338-2825
	Bromocriptine	10-40mg daily	272-1088

相對療效比較摘要 (Summary of evidence on comparative efficacy) [20]

在相對療效比較部分，主要有二個隨機分派、雙盲、安慰劑對照之臨床研究 (TEMPO study [21]及 Extension of TEMPO study [22]) 和一個觀察6.5年之開放標籤延伸性研究 (open-label extension)，詳細報告整理於後。

Summary of evidence on comparative safety [20]

在相關之雙盲，安慰劑對照之臨床研究中[21, 22]，每日接受 1mg rasagiline，並無特別的不良事件發生。

Summary of clinical effectiveness issues [20]

在藥品相對療效比較部分，對於早期巴金森氏症之治療，並無 rasagiline 與同為

MAO-B inhibitor 之 selegiline 直接比較之研究或 rasagiline 與 dopamine agonists 直接比較之研究；因此，在療效 (efficacy) 及安全性部分，rasagiline 與這些藥品的比較並不確定 [20]。

輔助治療 (No. 255/06) [20]

- 初次申請日期: 2006 年 2 月 10 日
- 再次申請日期: 2006 年 11 月 10 日
- 決議: 不收載

不建議收載 rasagiline (Azilect)，用於治療原發性的「巴金森氏症」疾病之輔助治療 (與 levodopa 合併使用) [20]。

- **比較品 (Comparator medications)** (如表 4) [20]

包括同為 MAO-B inhibitor 之 selegiline；本申請藥品與 selegiline 在英國，均可單獨使用於治療 Parkinson's disease (PD)。其他藥品包括: dopamine receptor agonists (bromocriptine, cabergoline pergolide, pramipexole 和 ropinirole) 及 catechol-O-methyl transferase (COMT) inhibitors (entacapone and tolcapone)。(CDE/HTA 註: 此部分的比較藥品與前段作為「單獨治療」略有差異—增加了 cabergoline及COMT inhibitors (entacapone及tolcapone))。

表 4. 在輔助治療部分，比較藥品之整理比較 [20]

分類	藥品	每日劑量	每年花費(英鎊)
MAO-B inhibitor	Rasagiline	1mg daily	919
	Selegiline	10mg daily	92
Dopamine agonist	Cabergoline	2-6mg daily	1511-3235
	Ropinirole	9-16mg daily	1843-2327
	Pergolide	3.0 mg daily	750
	Pramipexole	1.5-4.5 mg daily	1348-3215
	Bromocriptine	10-40mg daily	280-1122
COMT inhibitor	Entacapone	600-800mg daily	655-874
	Tolcapone	300mg daily	1039

相對療效比較摘要 (Summary of evidence on comparative efficacy) [20]

在相對療效比較部分，主要有二個隨機分派、雙盲、臨床研究(LARGO study [17] 及 PRESTO study [23])，詳細報告整理於後。

Summary of evidence on comparative safety [20]

1. 在隨機分派、雙盲、安慰劑對照之臨床研究，接受每日 rasagiline 1mg 組的病人，並無特殊之不良事件發生。而對於接受高於 rasagiline 1mg 劑量的病人或合併使用 levodopa 治療，常見的不良事件為 dopaminergic adverse effects。而對於接受 rasagiline 合併 levodopa 組的病人，相較於安慰劑合併 levodopa，較常發生姿勢性低血壓 (postural hypotension) (4.7% vs 1.3%)。
2. 在隨機分派、雙盲及活性藥品對照之一項研究 (LARGO study) [17]，接受 rasagiline 或 entacapone 組的病人，發生 dopaminergic adverse effects 的頻率相似。

Summary of clinical effectiveness issues [20]

對於 rasagiline 以輔助治療的定位合併 levodopa 治療後期巴金森氏症病人 (late PD)，rasagiline 與其他臨床地位相似的藥品並無直接比較的臨床研究，因此，在療效 (efficacy) 及安全性部分，rasagiline 與這些藥品的比較並不確定 [20]。

(四) 其他

經以 ("double-blind method"[MeSH Terms] OR ("double-blind"[All Fields] AND "method"[All Fields]) OR "double-blind method"[All Fields] OR ("double"[All Fields] AND "blind"[All Fields]) OR "double blind"[All Fields]) AND ("rasagiline"[Supplementary Concept] OR "rasagiline"[All Fields]) AND ("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields] OR ("parkinson's"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson's disease"[All Fields]) 為搜尋策略，於 2011 年 8 月 22 日止搜尋 Cochrane/PubMed/Embase/CEPS 等資料庫，針對 rasagiline 治療定位為「治療巴金森氏症病人的單一治療藥劑（不合併使用 levodopa），或做為輔助治療藥劑與 levodopa 同時投予」，其中，

1. 有四篇主要的臨床研究（包括：TEMPO study [21]、Extension of TEMPO study [22]、LARGO study [17] 及 PRESTO study [23]），TEMPO study [21] 及 TEMPO was initial half of this study [22] 為針對 rasagiline 單獨使

用於治療巴金森氏症之安全性與療效研究；LARGO study [17] 及 PRESTO study [23] 為針對 rasagiline 與 L-dopa 合併使用於治療巴金森氏症之安全性與療效研究（詳見表 5.1、表 5.2、表 6.1、表 6.2）。

2. 查無 rasagiline 與相同 ATC code 前五碼之 MAO-B inhibitor (N04BD) selegiline 之直接比較研究。
3. 查無 rasagiline 與 dopamine agonist (N04BC05) (ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride 或 rotigotine) 之直接比較研究。

(一) 單獨使用於治療早期巴金森氏症 (Rasagiline as monotherapy in early PD) (如表 5.1, 表 6.1)

1. 樞紐試驗 (pivotal TEMPO trial) [21]

- 1.1 此研究為隨機分派，雙盲，安慰劑對照試驗，病人為未接受藥品治療之早期巴金森氏症病人 (treatment-naive patients) (年齡大於 35 歲, at least 2 cardinal signs of PD and disease severity of Hoehn and Yahr score of III or less.)

1.2 病人排除條件

Subjects were excluded if they had atypical or secondary parkinsonism, a Mini-Mental Status Exam score of 23 or less, clinically significant depression or unstable medical problems.

1.3 主要療效指標 (primary outcome)

Change in the total United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) score.

1.4 次要療效指標(secondary outcome)

Change in the UPDRS motor subscore, activities of daily living (ADL) subscore, and the Beck Depression Inventory score.

1.5 結果:

- 1.5.1 在治療26週後，接受rasagiline 1 mg及2 mg的病人，在動作 (motor) 改善及 UPDRS scores改善部分皆顯著優於安慰劑組 ($P \leq 0.00001$).

2. Extension of TEMPO study [22]

延續TEMPO study的研究，病人在完成26週的研究後，有380位病人持續繼續觀察或在第26周後需要額外的dopaminergic therapy，因此，在此進入active-controlled phase，在此第二階段的研究期間，原本使用安慰劑組的病人被分配至使用rasagiline 2 mg/day (n=130)，而原本使用rasagiline組的病人則繼續使用原來的藥品。因此，共分為三組，分別為rasagiline 1mg QD (n=122)、rasagiline 2mg QD (n=119) 及原本使用安慰劑組的病人被分配至使用rasagiline 2 mg/day (n=130) (表3.1)。

2.1 主要療效指標 (primary outcome)

在研究進行第52週後，病人total UPDRS與基礎期比較的改變量。

2.2 結果: (如表4.1)

三組之UPDRS分數，與基礎值相較的改變量，分別為3.01 (rasagiline 1 mg/day)、1.97 (rasagiline 2 mg/day)、及4.17 (delayed rasagiline 2 mg/day)。因此，在此延伸試驗發現，原本已經使用rasagiline 2.0 mg 的病人，在UPDRS分數之改變量比delayed rasagiline組還要少。

(二)Rasagiline在臨床定位為「輔助治療」用於advanced PD patients with motor fluctuations, 有兩個大型，安慰劑對照研究，分別為LARGO and PRESTO study [23] (表5.2及表6.2)。

1. PRESTO study [23]

此為一隨機分派，雙盲，安慰劑對照試驗，受試者為advanced PD with motor fluctuations，共收納472位巴金森氏症病人，

1.1 納入的資格:

- i. Hoehn and Yahr score of less than 5 in the “off” state,
- ii. experience at least 2.5 hours in the “off” state daily,
- iii. 在納入研究之前，已接受至少2周之穩定劑量之levodopa治療.

1.2 病人被隨機分派至:

- i. Rasagiline 0.5 mg/day (n=142);
- ii. Rasagiline 1.0 mg/day (n=132) 或
- iii. 安慰劑對照組 (n=140)

1.3 主要療效指標 (primary outcome)

- i. Total daily “off” time
- ii. CGIC (clinical global impression) scores
- iii. UPDRS subscale scores (ADL “off” time, motor performance “on” time)
- iv. PDQUALIF scores

1.4 次要療效指標(Secondary outcome)

Total daily “on” time without dyskinesias, total daily “on” time with dyskinesias.

3.5 結果

接受 rasagiline 治療組的病人在“off” time 的改善部分顯著優於安慰劑對照組。

Rasagiline 1 mg/day 組: 0.94 hour less “off” time than placebo and

- i.
- ii. Rasagiline 0.5 mg/day組: 0.49 hour less “off” time.

2. LARGO study [17]

此試驗為隨機分派，雙盲，double-dummy study，期間為18週，共收納687位受試者，受試者被隨機分派至三組，分別為：

- i. Rasagiline 1 mg/day + levodopa (n=222)
- ii. Entacapone 200 mg+ levodopa (n=218)
- iii. 安慰劑對照組 (n=218)

2.1 主要療效指標 (primary outcome)

每日 “off ” time 與基礎值比較 (change in daily “off ” time from baseline).

2.2 結果:

2.2.1 相較於安慰劑對照組，rasagiline組及entacapone組，皆顯著降低“off” time.

i. rasagiline組: (-1.18 hours); $P = 0.0001$;

ii. entacapone組: (-1.2 hours); $P < 0.0001$.

2.2.2 另外，在降低levodopa的劑量部分，接受rasagiline組或entacapone組皆可以顯著減少levodopa的劑量

i. rasagiline (~24 mg/day)或

ii. entacapone (~19 mg/day),

iii. 相較於安慰劑對照組為增加levodopa的劑量5 mg/day
($P = 0.0003$. and $P = 0.0024$ vs placebo, respectively).

2.2.3 次要療效指標(secondary outcomes)

接受rasagiline及entacapone組，在CGI-score，UPDRS-motor score (“on” state)，及 UPDRS-ADL (“off” state) 皆有顯著改善。

表 5.1 Rasagiline 之臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者 年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數		Outcome Parameters
		收納病人 總數	試驗組治療	
			對照組治療	
Rasagiline 單獨使用於治療巴金森氏症				
Stern et al [24]	多中心,隨機分派, 安慰劑對照, 10 週	56	Rasa ¹ 1 mg QD (n=15)	<ul style="list-style-type: none">● Total UPDRS scores● CGIC scores● H-Y stages● S+EADL scale scores● BDI scores
			Rasa 2 mg QD (n=14)	
			Rasa 4 mg QD (n=14)	
			安慰劑 (n=13)	
Parkinson Study Group (TEMPO study) [21]	隨機分派, 安慰劑對照, 26 週 (6-month study)	404	Rasa 1 mg QD (n=111)	<ul style="list-style-type: none">● Change in total UPDRS scores (主要療效指標)● UPDRS subscale scores● H-Y stages● S+EADL scale scores● BDI scores● Time motor tests● Responses rates*● Percentages requiring initiation of L-dopa therapy● PDQUALIF scale scores
			Rasa 2 mg QD (n=105)	
			安慰劑 (n=112)	
Parkinson Study Group (Extension of TEMPO study) [22]	隨機分派, delayed start clinical trial (12-month)	380	Rasa 1 mg QD *1 year (n=122)	<ul style="list-style-type: none">● Change in total UPDRS scores (主要療效指標)● UPDRS subscale scores● Responses rates*
			Rasa 2 mg QD*1 year (n=119)	

¹ Rasa: Rasagiline

	study)		安慰劑* 6 month and changed to Rasa 2 mg QD* 6 months (n=130)	<ul style="list-style-type: none"> ● H-Y stages ● S+EADL scale scores
--	--------	--	--	---

表 5.2 Rasagiline 之臨床試驗之設計與病人資訊比較

作者 年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數		Outcome Parameters
		收納病人 總數	試驗組治療	
			對照組治療	
Rasagiline 作為輔助治療與 L-dopa 合併使用於治療巴金森氏症				
Rabey et al. [25]	多中心,隨機分派, 安慰劑對照, 18 週 (12 wk double-blind study and 6 wk follow up)	70	Rasa 0.5 mg QD (n=21)	<ul style="list-style-type: none">● Total UPDRS scores● H-Y stages ²● CGIC scores● S+E ADL scale scores● Change in L-dopa dose
			Rasa 1 mg QD (n=18)	
			Rasa 2 mg QD (n=18)	
			安慰劑 QD (n=13)	
Rascol et al [17] (LARGO)	多中心,隨機分派, 18 週	687	Rasa 1 mg QD (n=222)	<ul style="list-style-type: none">● Change in total daily “off” time (主要療效指標)● CGIC (“on” time)● UPDRS subscores (ADL “off” time, motor performance “on” time)● Exploratory: responder rates, change in “on” time, UPDRS subscores● Total UPDRS score
			Entacapone 200 mg with each L-dopa dose (n=218)	
			安慰劑 QD (n=218)	
Parkinson study Group	多中心,隨機分派,	472	Rasa 0.5 mg QD (n=142)	<ul style="list-style-type: none">● Change in total daily “off” time (主要療

² H-Y stages: Hoehn and Yahr stage

(PRESTO) [23]	安慰劑對照, 18 週		Rasa1 mg QD (n=132)	效指標) ● CGIC scores ● UPDRS subscale scores ● PDQUALIF scores ● Secondary: total daily “on” time without daily dyskinesias, total daily “on” time with dyskinesias ● S+E ADL scale scores ● UPDRS subscale scores
			安慰劑 QD (n=140)	

表 6.1 Rasagiline 研究結果療效之比較資訊

作者 年代	收納病人分組治療與人數		臨床結果	不良事件
	收納病人 總數	試驗組治療		
		對照組治療		
單獨使用 Rasagiline 於治療巴金森氏症				
Stern et al [24]	56	Rasa 1 mg QD (n=15)	<ul style="list-style-type: none">● Mean changes from baseline in mean total UPDRS scores:<ul style="list-style-type: none">■ Rasa 1mg: -1.8 units (9.9% improvement)■ Rasa 2 mg: -3.6 units (17.1% improvement)■ Rasa 4 mg: -3.6 units (17.8% improvement)■ 安慰劑: -0.5 units (2.8% improvement)■ Only the difference between Rasa 2 mg and placebo was significant (p<0.05)	不良事件的比例在四組相似 (P=NS for all comparisons.)
		Rasa 2 mg QD (n=14)		
		Rasa 4 mg QD (n=14)		
		安慰劑 (n=13)		
Parkinson Study Group (TEMPO study) [21]	404	Rasa 1 mg QD (n=111)	<ul style="list-style-type: none">● Compared with baseline: Rasa 1 mg produced a mean 4.20 unit smaller increase in UPDRS total score than did placebo (p<0.001).● Rasa 2 mg produced a mean 3.56 unit smaller increase in UPDRS score than did placebo (P<001).● Response rates were 67%, 66%, and 49% with Rasa 2 mg, Rasa 1mg, and placebo. Respectively (Rasa 2mg vs placebo, p=0.001; Rasa 1 mg vs placebo, p=0.004).	Percentage with premature study withdrawal due to AEs were NS between groups.
		Rasa 2 mg QD (n=105)		
		安慰劑 (n=112)		
Parkinson Study Group (Extension of TEMPO study) [22]	404	Rasa 1 mg QD *1 year (n=122)	<ul style="list-style-type: none">● Rasa 2mg QD for 1 year produced a mean 2.29 unit smaller increase in UPDRS total score (ie, less deterioration) vs placebo → Rasa 2 mg (p=0.01). Rasa 1mg QD for 1 year produced a similar effect.● Response rates were 63.8% (Rasa 2mg), 52.5% (Rasa 1 mg), and 52.3% (placebo→Rasa 2mg).● Rasa 2 mg vs placebo→Rasa 2mg; p=0.04	不良事件的比例在各組相似
		Rasa 2 mg QD*1 year (n=119)		

表 6.2 Rasagiline 研究結果療效之比較資訊

作者 年代	收納病人分組治療與人數		臨床結果	不良事件
	收納病人 總數	試驗組治療		
		對照組治療		
Rasagiline 與 L-dopa 合併使用於治療巴金森氏症				
Rabey et al. [25]	70	Rasa 0.5 mg QD (n=21)	Change from baseline to end of therapy (wk12): NS for total UPDRS scores, H-Y stages, CGIC scores, S+E ADL scale scores, and change in L-dopa dose. Similar results were found for “all patients” and “patients with motor fluctuations”.	AEs were similar across the groups in frequency and severity.
		Rasa1 mg QD (n=18)		
		Rasa 2 mg QD (n=18)		
		安慰劑 QD (n=13)		
Rascol et al [17] (LARGO)	687	Rasa1 mg QD (n=222)	13% of patients did not complete the study (35, 23, and 30 for placebo, Rasa, and Enta, respectively), mainly because of withdrawal of consent (n=24) and AEs (n=34). Compared with baseline: Rasa and Enta significantly decreased mean “off” time (Rasa -1.18 h, Enta -1.2 h vs placebo -0.4 h; Rasa p<001; Enta P < 0.001)	-
		Entacapone 200 mg with each L-dopa dose (n=218)		
		安慰劑 QD (n=218)		
Parkinson study Group (PRESTO) [23]	472	Rasa 0.5 mg QD (n=142)	Compared with baseline: “off” time decreased by means of 1.85 (29%), 1.41 (235), and 0.91 h (15%) with Rasa 1 mg and 0.5 mg and placebo, respectively (Rasa 1 mg vs placebo, p<0.001; Rasa 0.5 mg vs placebo, p=0.02).	Percentages with early withdrawal because of AEs were NS between groups. Frequencies of serious AEs and orthostatic hypotension were NS between groups, as were systolic and diastolic BP readings.
		Rasa1 mg QD (n=132)		
		安慰劑 QD (n=140)		

3. 安全性及耐受性部分 (Safety and tolerability)

在主要的三個樞紐臨床研究中 (TEMPO[21, 22]，PRESTO[23]，及 LARGO[17])，關於藥品安全性及耐受性部分，接受rasagiline組與安慰劑對照組或entacapone組相似 (如表6.1及表6.2及表7)。

表7、Rasagiline單獨使用或輔助治療巴金森氏症之不良事件整理 [17, 21, 23]

研究	Rasagiline 0.5mg/day	Rasagiline 1.0mg/day	安慰劑組
Rasagiline單獨使用於治療巴金森氏症			
TEMPO study [21]	-	n=134	n=138
感染	-	14.9%	15.9%
頭痛	-	14.2%	10.1%
意外傷害 (accidental injury)	-	7.5%	10.1%
Rasagiline作為輔助治療與L-dopa合併使用於治療巴金森氏症			
LARGO study [17]		n=231	n=229
嘔心	-	3%	4%
睡眠障礙	-	3%	2%
Dizziness		3%	2%
PRESTO [23]	n=164	n=149	n=159
運動障礙 (dyskinesia)	18%*	18%*	10%
體重減輕	2.4%	9.4%	2.5%

* 合併rasagiline 0.5mg及1 mg組

四、療效評估結論

1. 加拿大及澳洲PBAC皆不建議收載，在英國NICE查無rasagiline相關公開之評估報告。
2. 英國SMC分別於2006年2月10日及11月10日再次評估，其評估結果為不建議收載rasagiline (Azilect) 單獨使用 (monotherapy) 或作為輔助治療 (與

- levodopa合併使用) 於原發性的「巴金森氏症」(idiopathic Parkinson's)。
3. 英國NICE 委託The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 於2006年所發表的帕金森氏疾病治療指引 (Parkinson's disease, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, CG35)，報告中將本申請藥品rasagiline與比較品selegiline同列於monoamine oxidase type B inhibitors類藥品(MAO-B)，建議MAO-B inhibitors類藥品可做為早期與晚期帕金森氏疾病症狀治療的選擇之一。
 4. Rasagiline與同為MAO-B inhibitor之selegiline，或其他可用於治療巴金森氏症藥品，如：dopamine agonist (ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride及rotigotine) 並無直接比較的臨床研究。而當rasagiline其定位為輔助治療部分，與entacapone有直接比較的臨床研究。
 5. Rasagiline有四篇主要的臨床試驗，包括：TEMPO study、Extension of TEMPO study、LARGO study及PRESTO study，其中，除了LARGO study外，其他三個研究皆為與安慰劑對照研究。
 6. 在LARGO study，rasagiline定位為輔助治療與L-dopa合併使用於治療巴金森氏症，此研究為隨機分派，雙盲，double-dummy study，期間為18週，共收納687位受試者，受試者被隨機分派至三組，分別為：

- Rasagiline 1 mg/day + levodopa (n=222)
- Entacapone 200 mg+ levodopa (n=218)
- 安慰劑對照組 (n=218)

6.1 主要療效指標 (primary outcome)

每日“off” time 與基礎值比較 (change in daily “off” time from baseline).

6.2 結果:

6.2.1 相較於安慰劑對照組，rasagiline組及entacapone組，皆顯著降低“off” time.

- rasagiline組: (-1.18 hours); P = 0.0001;
- entacapone組: (-1.2 hours); P< 0.0001.

6.2.2 另外，在降低levodopa的劑量部分，接受rasagiline組或entacapone組皆可以顯著減少levodopa的劑量

- rasagiline (~24 mg/day) 或
- entacapone (~19 mg/day),
- 安慰劑對照組為增加levodopa的劑量5 mg/day

(P = 0.0003 and P = 0.0024 vs placebo, respectively).

6.2.3 次要療效指標(secondary outcome)

接受 rasagiline 及 entacapone 組，在 CGI-score，UPDRS-motor score (“on” state)，及 UPDRS-ADL (“off” state) 皆有顯著改善。

7. 安全性及耐受性部分 (safety and tolerability)，在主要的三個樞紐臨床試驗中 (TEMPO，PRESTO，及 LARGO study)，接受 rasagiline 組與安慰劑對照組或 entacapone 組相似。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	2007 年 3 月 28 日建議不收載
澳洲 PBAC	2011 年 7 月 11 日建議不收載
英國 NICE	2006 年 <i>Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care.</i> (2011 年 8 月更新資料)
英國 SMC	2006 年 11 月再次申請評估結果建議不收載

（一）加拿大[18]

加拿大 CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) 2007 年 3 月會議建議不收載本品。理由是本品跟比較參考品 selegiline 沒有隨機分派臨床試驗，因此不知道本品是否提供比 selegiline 更好的臨床治療效果。本品常規治療每日費用為加拿大幣 7 元 (每日 1mg)，高於 selegiline 每日加拿大幣 2.78 元 (每日 10mg)。

（二）澳洲[19]

澳洲 PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 2011 年 7 月會議建議不收載本品。PBAC 認為廠商申請所提的比較品不夠適當，因為比較品當中沒有包含藥理作用類似的 selegiline。申請文件中的臨床資料也不足以充分支持所宣稱本品成本較低的立場(cost-minimisation)，因此無法評斷使用本品的成本效果。

（三）英國

NICE 委託 The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 於 2006 年所發表的帕金森氏疾病治療指引 (*Parkinson's disease, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, CG35*)[13]，本報告不

同於 NICE 的科技評估報告。報告中本品與比較品 selegiline 同列於 monoamine oxidase type B inhibitors 類藥品(MAO-B)，建議本類藥品可做為早期與晚期帕金森疾病症狀治療的選項，但不建議用於作為神經保護。此臨床指引針對治療臨床效果提出建議，並未進行經濟評估。NICE 於 2011 年 8 月對本報告提出常規更新，當中評估了各項治療新的臨床療效證據，並包含了一項 MAO-B 類治療藥品的健康經濟分析，是 Alan Haycox 等學者 2009 年發表於 Drug Aging 的研究報告 (CDE 註：該項經濟分析報告也是本次廠商申請所提關於經濟評估的主要研究資料)。該研究由英國健康服務的角度比較本品與 pramipexole，治療早期帕金森病人，於 5 年期間的治療成本與效果。採用馬可夫模型，分析結果認為接受本品治療，每位病人平均可減少 18% 的費用，並延緩 10% 病人運動困難(dyskinesia) 症狀發生，以及 25% 開始使用 levodopa 治療的時間，整體治療增加 5% 的 QALY。NICE 評讀本報告的意見認為：這個研究所用的治療效果比較是基於兩個藥品個別的臨床試驗，缺乏充分的實證研究以及正式的統合分析與統計檢定以比較兩個藥品治療效果之間的差異。研究僅使用兩個獨立的臨床試驗，沒有經過系統性回顧，在研究資料的選擇上有可能發生選樣偏差。分析中選用的結果沒有完整包含臨床重要的結果，例如沒有考慮到非運動方面症狀(non-motor symptoms)，如憂鬱症狀治療效果的差異。由於有這些研究設計上的考量，因此 NICE 認為僅依照這個分析不足以做為臨床上醫師選擇處方的依據，這個分析所呈現本品治療在成本效果上的好處，不一定能在臨床執行上實現。

在蘇格蘭，廠商於 2006 年向 SMC 提出兩次申請，但是都沒有被建議接受 [20]。在 2006 年 11 月的第二次申請中，廠商所提的經濟評估以不適合接受 selegiline 治療的病人群為主要治療對象，分別提出本品單獨治療以及本品與 levodopa 合併使用的申請。在單獨使用的申請中，經濟評估的主要比較品為 ropinirole。與 levodopa 合併的申請中，經濟評估的主要比較品為 entacapone。而 SMC 認為本品治療的成本效果未能充分呈現，因此不建議納入給付。

六、我國之適用性

(一)核價參考藥品選擇之建議依據

建議同為 MAO-B 的 selegiline (ATC 碼 N04BD01，需合併 levodopa 使用)；或者治療適應症類似（可單獨也可合併 levodopa 使用）的 dopamine agonists，例如 pramipexole (ATC 碼 N04BC05)，ropinirole (ATC 碼 N04BC04)；或是有直接比較臨床試驗的 entacapone (ATC 碼 N04BX02，需合併 levodopa 使用)。目前國內已經納入健保給付各成份品項數及給付價範圍摘要整理如下表：

成分	ATC 碼	給付品項數	DDD	每 DDD 給付價
selegiline	N04BD01	12	5 mg	3.6~6.1 元
pramipexole	N04BC05	6	2.5mg	118~162 元
ropinirole	N04BC04	7	6mg	71~180 元
entacapone	N04BX02	2	1000mg	94~135 元

(二)用在哪些病人群較符合成本效益

沒有查到經濟評估探討使用在那些病人群較符合成本效益。

(三)疾病負擔

根據衛生署民國 98 年醫療統計年報，全民健保 98 年帕金森病 Parkinson's disease (ICD9 分類碼 332) 門診住院人數共 88,778 人 (男 44,632、女 44,146)，門診 84,238 人 (男 42,116、女 42,122)、住院 16,557 (男 9,113 女 7,444) [26]。比起 96 年門診住院就醫人數 82,068 人 (男 41,485、女 40,583)，兩年來增加了 8.2% [27]。

陳榮基教授對台灣宜蘭地區中成年人神經學疾患逐戶篩檢社區流行病學調

查[28]，結果顯示：年紀四十歲以上，帕金森症的盛行率為每十萬人口 357.9 人，發生率為每十萬人口 28.7 人。追蹤 7 年後帕金森症患者的死亡率高達 40%，為非帕金森症患者之 3.4 倍。賈力耕醫師 1992 年發表 215 位原發性的帕金森病人調查研究結果[29]，男女比例為 2.4 比 1，平均發病年齡 56.8 歲，發病期 8.6 歲，家族病例佔有 2.8%，單側發病佔有 70%，有顫抖症狀佔有 76%，平均死亡年齡 68 歲。

根據健保局統計，pramipexole 成分藥品，98 年申報金額約為 1.4 億元，比 97 年約增加 26%。popinirole 成分藥品，98 年申報金額約為 8 千萬元，比 97 年約增加 5%。廠商申請資料表示 selegiline 成分藥品 98 年銷售金額約 9 百萬元，比前一年減少約 35%。

(四)預算衝擊部份

廠商估算本品若納入給付，估計第一年約有 420 名到第五年約 700 名病患使用本品。新增治療及已有治療病人的藥費由第一年約為 1700 萬元增加到第五年約 7400 萬元。其分析認為，該產品使用可以節省原本使用 pramipexole 的藥費，因而逐年節省健保支出 35 萬元至 155 萬元。

對以上估算 CDE 評估如下：廠商的計算條件是與機轉不同但臨床治療適應症相似的藥品 pramipexole 做比較，並以 pramipexole 治療每日平均劑量 4.1mg 進行計算，則本品申請藥價之每日治療費用將比 pramipexole 藥品每日治療費用低。若以相互取代且不合併使用的臨床處方立場，則本品納入給付將不會對健保財務造成太大的影響，並可能對健保申報產生一些節省。但是若依照每 DDD 進行每日所需費用來比較，本品 DDD 為 1mg，pramipexole DDD 為 2.5mg，則本品申請價格之每日藥費將比 pramipexole 高約 40%。另外，若與同為 MAO-B 已納入給付之藥品 (selegiline) 比較，則本品每日治療費用將高出比較品每日最高費用（每日最高 10mg，每日 11.4 元）高出甚多。若依照 DDD 換算已給付藥品每

日藥費(以目前給付品項換算每 DDD 價格最高者做參考)，相較於其他比較品，如 selegiline (5mg，每日 6.1 元)、ropinirole (6mg，每日 180 元)、或 entacapone (1000mg，每日 135 元)，本品每日費用將比以上各藥品高 36 倍 (增加 3600%)、增加 26%、或增加 68%。因此若取代的是費用較低的已給付藥品，則本品納入給付將會增加健保的支出。由於本品與以上各項藥品現行臨床使用狀況均有重疊，在沒有額外使用規定的情況下，本品與各項藥品都可能出現取代。故對健保財務所造成的負擔將會受到本品實際取代藥品類別、各類被取代藥品原本使用方法的相同而有差異。所可能增加的幅度也受到最後核價、處方取代人數以及未來帕金森氏病人數增加速度的影響。

七、經濟評估結論

1. 加拿大(CEDAC)、澳洲(PBAC)、以及英國蘇格蘭(SMC)的評估結果均不建議收載本品。截至 2011 年 8 月 23 日，還沒有查到英國 NICE 的科技評估報告，僅查到 The National Collaborating Centre for Chronic Conditions 臨床指引 (Parkinson's disease, national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care, CG35)，建議本品可做為帕金森氏病人早期與晚期症狀治療的選項。
2. 由於本品可選擇的比較品種類較多，各藥品治療劑量的範圍也較廣，因此本品若納入給付將如何取代已給付藥品的不確定性很高。若參考 DDD 換算每日藥品費用，依照廠商申請價計算，本品將比大部分比較品的每日費用高，因此增加健保的財務負擔。但是健保財務負擔影響的程度將受到本品臨床使用上所取代藥品種類而有不同，所增加的幅度也受到最後核價、處方取代人數以及未來帕金森氏病人數增加速度的影響。

參考資料

- [1] 健保用藥品項查詢網頁 [cited 2011 August 22]. Available from

http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1_list.asp.

[2] 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁 . [cited 2011 August 22]. Available from <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>. .

[3] WHO 藥品 ATC code 查詢 [cited 2011 August 22]. Available from http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

[4] 健保藥品給付規定 [cited 2011 August 22]. Available from <http://www.nhi.gov.tw/search/search.aspx>.

[5] Wirdefeldt K AH, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26:S1-58. .

[6] Samii A NJ, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363:1783-93.

[7] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* 1997; 276:2045-7.

[8] Valente EM A-SP, Caputo V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004; 304:1158-60.

[9] RL Ns. Put t ing the pa rkin into Parkinson's. *Nature* 1998 392 544-5. .

[10] J. S. Protein kinases linked to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44:575-7. .

[11] Hughes AJ DS, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125:861-70.

[12] Hoehn MM YM. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17 427-42. .

[13] Parkinson's disease: diagnosis and management in primary and secondary care. (CG35 Parkinson's disease: NICE guideline) [cited 2011 August 22]. Available from <http://www.nice.org.uk/guidance/CG35/NICEGuidance/doc>

[14] Olanow CW OJ, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. . *Lancet Neurol* 2006; 5:677-87.

[15] DR. G. Rasagiline (TVP-1012): a new selective monoamine oxidase inhibitor for Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:330-46. .

[16] 美國 FDA 之核准適應症. [cited 2011 August 19]. Available from http://google2.fda.gov/search?q=Rasagiline&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&output=xml_no_dtd&getfields=*&x=11&y=9.

[17] Rascol O BD, Melamed E, et al, for the LARGO Study Group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations

(LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): A randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2005; 365:947-54. .

[18] Canada (CADTH): CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation [cited 2011 August 19]. Available from

<http://www.cadth.ca/en/search?q=rasagiline>.

[19] Australia (PBAC) [cited 2011 August 19]. Available from :

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/PBAC-Meeting-Agenda-july-2011>

[20] SMC (Scottish Medicines Consortium) [cited 2011 August 19]. Available from :

http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=rasagiline&Submit=Search.

[21] Group. PS. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002; 59:1937-43. .

[22] Group. PS. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 2004; 61:561-6.

[23] Group. PS. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: The PRESTO study. Arch Neurol 2005; 62:241-8. .

[24] Stern MB MK, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, Olanow CW. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. Mov Disord 2004; 19:916-23.

[25] Rabey JM SI, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, Inzelberg R, Djaldetti R, Klein C, Berecz G; Rasagiline Study Group. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. Clin Neuropharmacol 2000; 23:324-30.

[26].衛生署統計室，98 年度全民健康保險醫療統計年報，網址
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=11586&class_no=440&level_no=2，查詢日期 2011-0822

[27].衛生署統計室，96 年度全民健康保險醫療統計年報，網址
http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10348&class_no=440&level_no=2，查詢日期 2011-0822

[28].Chen RC, Chang SF, Su CL, Chen THH, Yen MF, Wu HM, Chen ZY and Liou HH. Prevalence, incidence and mortality of PD: a door-to-door survey in Ilan county, Taiwan. Neurology 2001;57:1679-1686.

[29].Chia LG, Liu LH. Parkinson's disease in Taiwan: an analysis of 215 patients. Neuroepidemiology 1992;11:113-120.

附錄一

1.3. 神經藥物 Neurologic drugs [4]

1.3.4. 帕金森氏症治療藥品：(91/11/1、93/2/1、95/9/1、96/9/1、97/7/1、100/6/1)

1. Monoamine oxidase B inhibitors (selegiline) 於帕金森氏症病人出現功能障礙之前即可使用。
2. 如病人開始出現功能障礙，在使用 levodopa 之前或同時，得使用一種 dopamine agonist (ropinirole、pramipexole、pergolide、lisuride 及 rotigotine)，或 amantadine，或是 levodopa 併用 COMT 抑制劑 (entacapone：如 Comtan film-coated tab.)
3. Levodopa+carbidopa+entacapone 三合一製劑 (如 Stalevo Film-Coated Tablets 150/37.5/200mg 等 3 品項)：

限用於表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人。(95/9/1)
4. 若已同時使用上述藥物且達高劑量，仍無法達到滿意的 "on" state，或出現運動併發症 (如異動症或肌強直)，需合併使用多類藥物治療時，應於病歷上詳細記載理由。
5. Pramipexole 及 ropinirole 用於治療原發性腿部躁動症時需先排除腎衰竭、鐵缺乏症及多發性神經病變，且不得與 dopamine agonist 及 levodopa 併用。(96/9/1、97/7/1)
 - (1) pramipexole 每日最大劑量為 0.75mg。(96/9/1)
 - (2) ropinirole 每日最大劑量為 4mg。(97/7/1)
6. Rotigotine 貼片劑 (如 Neupro Patch)，限用於原發性帕金森氏症，每日限用一片，且不得併用其他 dopamine agonist 之口服藥品(100/6/1)

附錄二

健保已給付之 Dopamine receptor agonists [2-4]

藥品成分名	Bromocriptine 2.5 mg/tab	Pergolide (0.05mg 及 0.25mg)/tab	Ropinirole (0.25mg, 1mg, 2mg, 4mg, 5mg 及 8 mg)/tab	Pramipexole (0.125mg, 0.25mg, 0.75mg, 1.0mg, 1.5mg, 3.0 mg) /tab	Apomorphine 10mg/mL, 3mL/pen	Rotigotine (2 mg/patch , 4 mg/patch, 6 mg/patch, 8 mg/patch)
ATC code	N04BC01	N04BC02	N04BC04	N04BC05	N04BC07	N04BC09
衛生署許可適應症	乳漏症：產後 原發性腫瘤藥 物引起催乳素 引起之月經失 調及不孕症、 抑制泌乳、原 發性及腦炎後 的帕金森氏 病、產後乳腺 炎、初期產後 乳房充盈、催 乳素引起之月 經前症狀、催 乳素有關之男	輔助 levodopa / carbidopa 以控 制巴金森氏 症，但限用於其 他非麥角鹼衍 生物多巴胺致 效劑（non-ergot derived dopamine agonist)無效或 無法忍受其副 作用的第二線 治療。	治療自發性帕金森 氏症（IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE)治療原發性 腳部躁動症 PRIMARY RESTLESS LEGS SYNDROME)	治療自發性巴金 森氏症的徵候及 症狀、治療原發性 腿部躁動症 (PRIMARY RESTLESS LEGS SYNDROME)的症 狀。	改善巴金森氏病後期藥效波 動現象，如：LEVODOPA 或 其他 DOPAMINE 作用劑 （BROMOCRIPTINE、 LISURIDE、PERGOLIDE）製劑 無法適當地控制病患之運動 不能、暫時性肌麻痺等症 狀。	原發性帕金森氏症。

	性機能減退、陽萎及精子過少引起之不育症、催乳素分泌腺瘤、肢端肥大症					
健保給付價	(3.48-11.9)元/tab	<ul style="list-style-type: none"> ● 0.05mg: 12.1 元/tab; ● 0.25mg: 20.1-21.4 元/tab 	<ul style="list-style-type: none"> ● 0.25mg/tab: 7.5 元/tab; ● 1mg/tab: 20.4 元/tab; ● 2mg/tab: 27.8-29 元/tab; ● 4mg/tab: 50 元/tab; ● 8mg/tab: 94 元/tab 	<ul style="list-style-type: none"> ● 0.125mg/tab: 8.1 元/tab; ● 0.25mg/tab: 14.8 元/tab; ● 0.75mg/tab: 39.6 元/tab; ● 1.0mg/tab: 55 元/tab; ● 1.5mg/tab: 71 元/tab; ● 3.0 mg/tab: 142 元/tab 	1120 元/pen	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 mg/patch: 72 元/patch; ● 4 mg/patch: 100 元, ● 6 mg/patch: 129 元, ● 8 mg/patch: 144 元/patch
仿單建議劑量與用	初始劑量: 每	初始劑量: 每日	初始劑量: 每日三	immediate-release:	急性使用: 皮下注射: 每次	一般劑量: 2 至 6 mg; 最大

法 ¹	日兩次, 每次 1.25mg, 逐步增加劑量, 維持劑量為: 2.5 至 40mg/day, 可增加至 100mg/day	一次, 每次 0.05mg, 逐步增加劑量, 維持劑量為: 2.0-3.5mg/day, 最大劑量: 5.0mg/day	次, 每次 0.25mg, 逐步增加劑量, 最大劑量: 每日 24mg	初始劑量: 每日三次, 每次 0.125mg; 維持劑量: 每日三次, 每次 0.5-1.5 mg extended-release: 初始劑量: 每日三次, 每次 0.5 至 1.5 mg, 最大劑量: 每日 4.5mg	0.2-0.6 mg (2-6 mg).	劑量: 8 mg。
----------------	---	--	-------------------------------------	---	----------------------	-----------

¹ MICROMEDEX 2.0

http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/D2AE63/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYN/C/D65A28/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DisplayDrugpointDocument?docId=037180&contentSetId=100&title=Apomorphine+Hydrochloride&servicesTitle=Apomorphine+Hydrochloride&topicId=dosingAndIndicationsSection&subtopicId=adultDosingSection