

全民健康保險藥事小組會議參考資料

佐能安膜衣錠 100 毫克 (Zonegran Film-coated Tablets 100 mg)

醫療科技評估報告

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	Zonegran Film-coated Tablets 100 mg	成分	Zonisamide 100mg
廠商名稱	衛采製藥股份有限公司		
	此廠商是否還有其他同成分健保給付藥品？ <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		
含量規格劑型	100mg/tablet		
衛生署許可適應症	成人局部癲癇發作之輔助治療。適用於下列癲癇發作類型:1.單純性局部癲癇發作[focal seizure(包括傑克森氏癲癇)、自主神經性發作、精神運動性發作]2.複雜性局部癲癇發作[精神運動性發作、focal seizure]3.局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作[強直-陣攣性發作(大發作)]		
廠商申請健保給付之適應症內容	成人局部癲癇發作之輔助治療。適用於下列癲癇發作類型:1.單純性局部癲癇發作 2.複雜性局部癲癇發作 3.局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作		
廠商提出給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
廠商建議療程	起始劑量為每日 100mg。之後以一到二週為間隔逐漸提高劑量至每日 200mg 至 400mg，分 1 至 3 次服用。每日最高劑量為 500mg。		
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		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：



- 一、 參考品：建議以 lamotrigine 作為本品之參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：請見表二。
- 三、 相對療效：
- 有一於台灣進行之多中心、開放標籤、隨機分派、平行組別之臨床試驗，比較本品與 lamotrigine 之療效。但本研究結果並未公開發表，且廠商認為涉及商業機密要求不得公開，因而本報告不予說明其結果。
 - PBAC 在 2007 年的評估報告中提及，廠商送審的資料提供了一份 zonisamide (meta-analysis of four trials) 及 lamotrigine (meta-analysis of nine trials) 在癲癇病人相關之臨床試驗的間接比較。對此資料，PBAC 認為 zonisamide 與 lamotrigine 相比，zonisamide 不劣於 lamotrigine，在副作用部份 zonisamide 也並無較差。但間接比較結果中，相對風險 (relative risk) 之信賴區間大，RR 1.05 (0.62 to 1.76)，顯示仍具某種程度的不確定性。
 - 另查詢到 Marson 等人及 Mayo Clinic 團隊的文獻回顧及統合分析研究結果發現，針對新一代抗癲癇藥品用於輔助性治療的相對臨床療效，目前沒有足夠證據指出哪一個藥品是治療的首選。關於臨床療效、安全性和耐受性的數據，目前無法呈現一致及有統計上差異的結果。
- 四、 成本效益：無本土成本效益資料以供參考。
- 五、 健保財務衝擊：廠商預估本品納入健保後將取代部份其他現有的抗癲癇輔助治療藥品，推估第一年至第五年本品新增藥費約為 400 萬元至 3,800 萬元；又本品之每日藥費低於其他被取代藥品之藥費，因此預估本品納入健保後將帶來約 30 萬元至 240 萬元的健保藥費支出節省。查驗中心認為廠商對使用本品的病人數及本品新增藥費應為低估，然而，查驗中心認為本品之每日藥費較其他可能被取代的藥品藥費相接近，未來納入健保給付後應不致帶來健保預算衝擊，且可能額外帶來部份健保藥費支出的節省。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案申請藥品	參考品 1
商品名	Zonegran	Lamictal
主成分/含量	Zonisamide 100mg	Lamotrigine 50mg, 100mg
劑型/包裝	100mg/tablet	50mg, 100mg/tablet
ATC 碼	N03AX15	N03AX09

衛生署許可適應症	成人局部癲癇發作之輔助治療。適用於下列癲癇發作類型:1.單純性局部癲癇發作[focal seizure(包括傑克森氏癲癇)、自主神經性發作、精神運動性發作]2.複雜性局部癲癇發作[精神運動性發作、focal seizure]3.局部癲癇發作續發型之全身性強直-陣攣性發作[強直-陣攣性發作(大發作)]	癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與 12 歲以上兒童之單獨用藥治療；成人與 2 歲以上兒童之輔助性治療；LENNOX-GASTAUT SYNDROME 徵候群之治療。處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱，躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預防。
使用族群	同適應症	同適應症
健保給付條件	略	1.3.2.5. lamotrigine (如 Lamictal) (97/10/1) 限下列病人使用： 1. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療(add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。 2. 限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾病人，並依下列原則使用： (1)急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。 (2)雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或無法耐受其副作用者，單純用於躁症預防者不得使用。 (3)日劑量超過 200mg 時，需於病歷記載理由。
健保給付價	略	5 mg: 10.2 元； 50 mg: 17.7 元； 100 mg: 28.3 元
仿單建議劑量與用法	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 500 mg。	在合併其他抗癲癇藥品時，起始劑量及維持劑量隨其他抗癲癇藥品種類改變。維持劑量可能為每日 100-200 mg (每日一次或分二次服用)，或每日 200-400 mg (分二次

		服用)。
療程	長期服用	長期服用
每療程 花費	略	28.3-56.6 元/ 56.6-113.2 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：		

註：若經全民健康保險藥事小組委員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；若委員認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品將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 (加拿大)	到 2012 年 09 月 20 日止尚未查到報告
PBAC (澳洲)	建議針對無法以其他抗癲癇藥品達成滿意控制效果的局部癲癇發作的病人，可將 zonisamide 收載作為輔助性治療的選項之一。
NICE (英國)	到 2012 年 09 月 20 日止尚未查到報告

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 的縮寫；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Clinical Excellence 的縮寫。

【佐能安膜衣錠 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 101 年 10 月 3 日

前言：

近年來世界各國紛紛積極推動醫療科技評估制度，做為新藥給付決策參考，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（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（以下簡稱健保局）所提出之新醫療科技給付申請案件，自收到健保局來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險藥事小組審議藥品給付時之參考，並於健保局網站公開。唯報告結論並不代表主管機關對本申請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申請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可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本申請案論述，讀者不宜自行做為醫療決策之依據，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

癲癇症 (epilepsy) 是一種慢性的神經性疾病 [1]，目前全球約有五千萬人罹患此疾病[2]。在臺灣，癲癇症的盛行率 (prevalence) 為千分之 7~8 [3]。在醫學上癲癇之分類常用有兩種，一種為疾病之分類，一種為症狀之分類。前者係在 1987 年，癲癇專家依臨床發病原因、腦波系列演變、臨床症狀及過程、預後、藥物治療等，將癲癇以疾病之型態予以分類；而後者是於 1981 年將早期之分類重新以病人臨床症狀、腦波變化及致病變機轉等現象予以精簡分類。癲癇性發作型態依 1981 年之症狀分類如下 (表二) [3]：

表二、癲癇的分類[3]：

癲癇分類	百分比 (%)
泛發性發作 (Generalized seizures)	
失張力性發作 (Tonic-clonic; grand mal)	35
失神性發作/小發作 (Absence/petit mal)	1

肌抽躍性發作 (Myoclonic)	<1
其它	2-3
局部性發作 (partial seizures)	
單純型局部性發作 (Simple partial)	3
複雜型局部性發作 (Complex partial)	11
局部性發作演變成的次發性大發作 (Secondarily generalized)	27
部分混合型發作 (Mixed partial)	12
未分類	9

治療的選擇[2]：

2012年公布之英國國家臨床卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 的癲癇診斷與治療指引 (CG 137, 2012)，建議癲癇治療策略應該依據發作類型、症狀、共病情況 (co-morbidity)、其它治療使用中藥品 (co-medication)、病人生活型態、和病人及照護者偏好等因素選擇適當藥品 [4]。對大多數的病人而言，第一線藥品治療可以在發作控制與副作用間取得平衡點。當第一線治療發生嚴重副作用，或是發作控制不佳，則考慮換上另一藥品或加上第二線藥品，亦即輔助性治療 (add-on therapy 或 adjunctive therapy) [5, 6]。最佳治療是指以最少抗癲癇藥品及最小劑量，在最少副作用下控制癲癇 [5]。初診斷的抗癲癇藥品，通常是先使用一種抗癲癇藥品作單藥治療 (monotherapy)，若不能控制發作發生，則考慮更換抗癲癇藥品，或合併其他(一種或多種)抗癲癇藥品治療 (polytherapy)。在劑量調整上，通常是先採取低劑量治療，再逐漸調高劑量，直到找到最佳治療劑量為止 [3]。

藥品的選擇最好依據癲癇發作的型式來治療 [2]。約 60 至 70% 的病人使用一種抗癲癇藥品就可完全控制，但仍有 30% 的病人需兩種以上藥品才得以控制癲癇發作頻率 [2]。治療局部性癲癇發作的藥品有 [2]：phenytoin、carbamazepine、valproic acid、phenobarbital、primidone、felbamate、gabapentin、lamotrigine、levetiracetam、oxcarbazepine、tiagabine、topiramate、pregabalin 及 zonisamide 等 [2]。其中，在 1990 年後上市之新一代抗癲癇藥品 (new antiepileptic drugs, new AEDs) 包括：felbamate、gabapentin、lamotrigine、levetiracetam、oxcarbazepine、tiagabine、topiramate、vigabatrin、pregabalin 及 zonisamide [6,7]。

本次提案藥品主成份 zonisamide 為新一代抗癲癇藥品 [8]，為 sulphonamide 類，其藥理作用主要為阻斷鈉離子與鈣離子通道的進行，zonisamide 的半衰期長約 63 小時 [8]。Zonisamide 於 1989 年在日本上市，2000 年於美國取得藥品許可證，2005 年於歐洲上市 [8,9]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 依 WHO ATC code 查詢[10]，zonisamide 之 ATC code 為 N03AX15，其他同為 ATC code N03AX (other antiepileptics) 分類之藥品有 sultiame (N03AX03)、phenacemide (N03AX07)、lamotrigine (N03AX09)、felbamate (N03AX10)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、pheneturide (N03AX13)、levetiracetam (N03AX14)、pregabalin (N03AX16)、stiripentol (N03AX17)、lacosamide (N03AX18)、carisbamate (N03AX19)、retigabine (N03AX21)、perampanel (N03AX22)及 beclamide (N03AX30)[10]。
2. 由行政院衛生署食品藥物管理局「藥物許可證查詢作業」[11]，於適應症(藥品)欄中輸入關鍵字「癲癇」，共有 181 張相關適應症許可證；14 個主要藥品成分全民健康保險給付已給付，整理如表三 [11-13]。

表三、健保給付抗癲癇藥品整理 [11-13]

抗癲癇藥品	ATC code	衛生署許可適應症
Predominant sodium channel blockade		大發作及局部發作型癲癇，預防及治療神經外科手術所引起之癲癇發作
1. Phenytoin	N03AB02	癲癇的痙攣發作、自律神經發作、運動神經發作
2. Carbamazepine	N03AF01	癲癇症、三叉神經痛、腎原性尿崩症及雙疾性疾患
3. Oxcarbazepine	N03AF02	成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於三歲孩童癲癇局部發作之輔助治療。 成人局部癲癇發作之單一或輔助治療，大於一個月孩童癲癇局部發作之輔助治療
4. Lamotrigine	N03AX09	癲癇(泛發性強直陣攣性發作及簡單性或複雜性局部發作)成人與12歲以上兒童之單獨用藥治療；成人與2歲以上兒童之輔助性治療； LENNOX-GASTAUT SYNDROME 徵候群之治療。處於明顯鬱期之雙極性疾患情感症狀之治療，有明顯鬱期或鬱，躁期循環之雙極性疾患之情感症狀之預

		防。
GABA system mediated agents		
5. Phenobarbital	N03AA02	癲癇。
6. Vigabatrin	N03AG04	抗癲癇之輔助療法。
7. Tiagabine	N03AG06	局部癲癇的輔助治療。
Mix, with calcium channel blockade		
8. Valproate	-	癲癇之大發作、小發作、混合性及顳葉癲癇、躁病。
9. Topiramate	N03AX11	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。
10. Gabapentin	N03AX12	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。
其他		
11. Levetiracetam	N03AX14	十六歲以上病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)之單獨治療。四歲以上孩童或成人病患之局部癲癇發作(併有或不併有次發性全身發作)，十二歲以上青少年與成人病患之肌抽躍性癲癇發作，以及十六歲以上青少年與成人患有體質性泛發性癲癇的原發性泛發性強直陣攣發作之輔助治療。
12. Clobazam	N05BA09	焦慮狀態、癲癇症之輔助治療。
13. Acetazolamide	S01EC01	青光眼及下列疾患之輔助治療：水腫、癲癇。
14. Pregabalin	N03AX16	帶狀泡疹後神經痛。成人局部癲癇的輔助治療。纖維肌痛 (fibromyalgia)。糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛。

3. 在廠商之送審資料中，有一 zonisamide 與 lamotrigine 於台灣進行一多中心、開放標籤 (open-label)、隨機分派、平行組別 (parallel-group) 之直接療效比較 (head to head) 研究。但因此研究結果尚未公開發表，且廠商表明此份文件涉及商業機密。因此，本報告不在此說明該研究之結果。
4. 全民健康保險針對抗癲癇劑之相關給付規定：1.3.2. 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs (如附件)，其中 1.3.2.5. lamotrigine (如 Lamictal) (97/10/1)[14]
限下列病人使用：
- 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。
 - 限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾病人，並依下列原則使用：
 - (1) 急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。
 - (2) 雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或無法耐受其副作用者，單純用於躁症預防者不得使用。
 - (3) 日劑量超過 200mg 時，需於病歷記載理由。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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 (加拿大)	到 2012 年 09 月 07 日止尚未查到報告
PBAC (澳洲)	2007 年 11 月
NICE (英國)	到 2012 年 09 月 07 日止尚未查到報告
其他	SMC (Scottish Medicines Consortium, 蘇格蘭) 2005 年 11 月 4 日
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。

(一) CADTH (加拿大)

至 2012 年 09 月 07 日止，查無 zonisamide 相關臨床療效評估報告。

(二) PBAC (澳洲) [15]

審核日期：2007 年11月

藥品劑型：Zonisamide, capsule, 25, 50 and 100 mg, Zonegran®

Registration Status [15]

Zonisamide之適應症為可用於針對罹患局部癲癇發作（無論是否有次發性全身發作）的成年病人作為輔助療法使用（adjunctive therapy）。

Clinical Place for the Proposed Therapy

Zonisamide可以提供在給予治療癲癇藥品如 lamotrigine (in partial seizures), gabapentin, vigabatrin, topiramate 及levetiracetam之外的另一個選擇。

比較藥品

PBAC認為以lamotrigine為主要比較品是適當的。

臨床試驗

在廠商送審PBAC的資料中，提供zonisamide (meta-analysis of four trials) 及 lamotrigine (meta-analysis of nine trials) 在癲癇病人相關之臨床試驗的間接比較（如附件表一及表二）。

結果

PBAC討論後最後做出的建議[15]：

Listing Requested：事先取得授權（authority required）

1. 基於與lamotrigine相較具有較低的費用支出，PBAC建議針對無法以其他抗癲癇藥品達成滿意控制效果的局部癲癇發作的病人，可將 zonisamide列為一項輔助性治療的選項。
2. PBAC同意lamotrigine是一項合適的比較藥品，並已注意到：
針對zonisamide與lamotrigine試驗進行間接比較的數項統合分析顯示 zonisamide 400 mg與lamotrigine 300 mg具有同等療效 (equi-effective) (表四)[15]。
3. PBAC認為zonisamide與lamotrigine相比，zonisamide不劣於lamotrigine，在副作用部份，zonisamide也並無較差。然而，針對zonisamide與 lamotrigine試驗所進行的間接比較中，相對風險 (relative risk) 之信賴區間大，RR 1.05 (0.62 to 1.76)，顯示廠商所陳送文件對於zonisamide不劣於lamotrigine之宣稱仍具某種程度的不確定性 (表四) [15]。
4. PBAC建議應採行20天的「safety net」原則^a (20 day safety net rule

^a 當病人或家庭需要用到比較多的PBS補助時，為保護他們不會因大筆的自付額所拖累，而訂出相關的安全網上限(safety net threshold)。病人或家庭可申請一張卡片(safety net

[15]。

表四、Zonisamide 與 lamotrigine 試驗所進行的間接比較結果 (≥50% reduction in seizure frequency)[15]

Trials (pooled)	Risk difference (95%CI)	Zonisamide 組 § n/N (%)	安慰劑 組 n/N (%)	Lamotrigine 組 n/N (%)	Risk difference (95%CI)
Zonisamide pooled	0.20 (0.14 to 0.26)	156/407 (38)	56/328 (17)		
Chi-square heterogeneity	P=0.57				
I ² statistic	0%				
Lamotrigine pooled			23/256 (9)	67/319 (21)	0.10 (0.04 to 0.15)
Chi-square heterogeneity					P=0.42
I ² statistic					0.7%
Zonisamide 與 lamotrigine 之間接比較結果 (random effects)					
Risk difference	0.10 (0.02, 0.18)				
Risk ratio	1.05 (0.62, 1.76)				
§ Outcome was available for the ITT population for study 302, and for modified ITT populations for the other three studies.					

(三)NICE (英國)

至 2012 年 09 月 07 日止，查無 zonisamide 相關臨床療效評估報告。

(四)其他醫療科技評估組織

entitlement/concession card)，以減免藥品的自付金額。有些藥品被訂出 Safety Net 20 Day rule，表示病人在前次領取處方的 20 天之內再次領取藥品，將不能享有安全網的相關減免。

1. SMC (蘇格蘭) [16]

SMC於2005年11月4日公布了本品(Zonisamide hard capsules 25 mg, 50 mg, 100 mg (Zonegran®))的評估報告(No. 216/05)。在此報告中SMC建議Zonisamide (Zonegran)可於NHS Scotland體系內使用；用於罹患局部癲癇發作(無論是否有次發性全身發作)的成年病人作為輔助療法(adjunctive therapy) [16]。使用時應注意：

- i. 開立zonisamide者應限定為對癲癇症治療具有充分相關經驗的醫師，
- ii. 主要使用的病人應限定為：先前使用較舊型抗癲癇藥品(如carbamazepine或sodium valproate)但因禁忌症、藥品交互作用或耐受性不佳而不適合使用舊型抗癲癇藥品的病人。

相對療效之實證整理 (Summary of evidence on comparative efficacy) [16]

局部癲癇症(partial epilepsy)係起源於腦內局部區域，但亦可伴隨較為全身性的癲癇發作。單純型局部(simple partial, SP)癲癇發作不會伴隨意識障礙，而複雜型局部(complex partial, CP)癲癇發作會伴隨此等障礙，且通常失能狀況較為嚴重。Zonisamide在抑制局部癲癇發作方面，其機制目前尚未完全釐清，但已知其可降低癲癇放電現象的擴散作用，並干擾隨之產生的癲癇活動 [16]。

SMC認為僅有一項試驗經歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)認定具有充足的試驗時間、足以評估zonisamide在此適應症上的療效 [16]。該試驗的研究對象為：罹患局部癲癇發作(無論是否有次發性全身發作)，且已使用過1至3種抗癲癇藥品組成的穩定療法後仍未達成令人滿意之控制效果的12歲以上病人。病人於試驗期間(包括為期12週的基期期間)持續填寫癲癇發作日誌(patients maintained seizure diaries throughout the study)。於基線期間發生 ≥ 12 次局部癲癇發作、且「無癲癇發作期」未超過3週(3-week seizure-free period)的病人，以隨機分派方式到安慰劑或zonisamide 100 mg、300 mg或500 mg每日一次的輔助療法(比例分別為2:1:1:2)。

接受隨機分派後，病人進入為期6週的劑量調整期，之後則是為期18週的固定劑量評估期(fixed dose assessment period)。意圖治療(intent-to-treat, ITT)族群乃由下列受試者組成：所有接受隨機分派、至少曾使用一劑試驗藥品，且具有局部癲癇發作頻率之基期後數據的受試者(n=347)。不過，主要療效指標分析(primary efficacy analysis)所納入的病人則為：意圖治療(ITT)族群中、於19至36週固定劑量評估期內(fixed-dose assessment period)亦曾記錄局部癲癇發作頻率數據(partial seizure frequency data)的病人(n=312)。

該試驗之評估指標及病人基線資訊如下：

- (i) 有兩項主要評估指標 (two primary end-points)，第一項為與基期比較之「發生複雜型局部癲癇發作但無次發性全身發作之頻率 (the frequency of CP seizures without secondary generalization)」的變化量百分比中位數 (28天的標準化時間)。試驗中採用降階流程 (step-down procedure)，自 zonisamide 每日 500 mg 的劑量開始調降，藉此比較各種不同 zonisamide 劑量與安慰劑治療的效果比較。
- (ii) 第二項主要評估指標為 Zonisamide 每日 500 mg 與安慰劑療法在反應者比例上 (「對藥品治療有反應」定義為複雜型局部癲癇發作頻率自基期下降幅度 $\geq 50\%$) 的比較，係採用 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定，並以治療中心作為分層變項 (stratification variable)。
- (iii) 在基期時，過去參與試驗病人的平均癲癇發作頻率 (經標準化為 28 天的時期) 在複雜型局部癲癇發作中為 9.6 至 13 次，而在單純型局部癲癇發作中為 9.2 至 12 次。但是，病人的癲癇發作頻率之中位數較平均癲癇發作頻率低，例如在複雜型局部癲癇發作為 2.9 至 6.3 次。
- (iv) 針對主要療效族群 (primary efficacy population)，在複雜型局部癲癇發生頻率自基期的百分比變化量中位數，以及反應者百分比方面 zonisamide 500 mg 均顯著優於安慰劑。針對前項預後指標，兩治療的差異為 31% (95% 信賴區間為 16% 至 45%， $p < 0.0001$)，而針對反應者百分比指標，兩治療勝算比 (odds ratio) 為 4.1 (1.9 to 8.6， $p < 0.001$)。
- (v) 在複雜型局部 (complex partial, CP) 癲癇發作頻率的降低部分，每日 300 mg zonisamide 組與安慰劑組之間的差異未達顯著，但此研究並未分析每日 100 mg 組與安慰劑組之間的差異。針對這些組別在反應率上的差異，並未進行統計檢定。

療效結果

1. 針對所有的局部癲癇發作頻率及反應率部份，zonisamide 每日 500 mg 顯著優於安慰劑組。
2. 在所有的局部癲癇發作及所有的癲癇發作案例中，每日 300 mg 組在癲癇發作頻率的下降方面顯著具有優勢，但每日 100 mg 組無顯著差異。
3. 每日使用 300 mg 和 500 mg 的 zonisamide 劑量時，病人每 28 天的「無癲癇發作天數」(seizure-free days per 28 days) 有改善的現象 (中位數約增加 3.0 天)，而每日給予 100 mg 組的增加天數與安慰劑組相近 (每 28 天的「無癲癇發作天數」分別增加為 1.3 及 1.2 天)。

相對安全性之實證整理部分

1. 在因治療而引起之不良事件部份，兩組之比例分別為 Zonisamide

61%，及安慰劑組49%。

2. 因不良事件的發生而中斷治療的比例，兩組之比例分別為Zonisamide 19%，及安慰劑組8.6%。

臨床效果之整理 (Summary of clinical effectiveness issues)[16]

1. 整體而言，SMC認為在主要試驗中各組的匹配狀況良好，但zonisamide每日300 mg組的病人比其他組更為年輕，且相較於其他組別，自診斷癲癇症以來所經時間之中位數較短、過往的複雜型局部癲癇發生頻率較低甚多，而單純型局部癲癇發生頻率則較高[16]。
2. Zonisamide之使用的適應症為「局部癲癇發作（無論有無伴隨全身性發作）」，但主要試驗的主要評估指標為「無全身性發作的複雜型局部癲癇」。次要療效評估指標包含了「針對所有局部癲癇發作（無全身性發作）以及不分類型之所有癲癇發作（包括非局部癲癇發作）所進行的頻率及反應率分析」。上述評估指標均未完全對應到zonisamide所獲核准之適應症[16]。

(五)其他

本報告用於搜尋Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

搜尋條件

以下列PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次申請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：局部癲癇發作之病人需使用抗癲癇藥品作為輔助治療者
Intervention	口服使用zonisamide作為輔助治療（add-on treatment）
Comparator	安慰劑或其他抗癲癇藥品
Outcome	與基期相比，癲癇發作頻率下降幅度 \geq 50%
Study design	隨機分派研究、雙盲試驗

搜尋策略

依照上述之PICOS，透過Cochrane/PubMed等文獻資料庫，於民國101年09月07日，經以 (zonisamide and partial epilepsy and randomized controlled trials^b 或

^b ("zonisamide"[Supplementary Concept] OR "zonisamide"[All Fields]) AND ("seizures"[MeSH Terms] OR "seizures"[All Fields] OR ("partial"[All Fields] AND "seizures"[All Fields]) OR "partial

zonisamide and partial epilepsy and randomized controlled trials^c) 做為關鍵字進行搜尋。查無 zonisamid 針對抗局部癲癇發作 (無論是否有次發性全身發作) 的成年病人作為輔助療法使用時, 與其他癲癇藥品之已發表之直接比較研究。

I. 以 zonisamide 作為輔助治療於藥品抗藥性之局部癲癇病人療效與耐受性整理

Cochrane 研究團隊以系統性文獻回顧的方式, 於 2005 年發表有關於藥品抗藥性之局部癲癇病人 (drug-resistant partial epilepsy), 評估以 zonisamide 作為輔助治療其療效與耐受性, 並於 2008 年 2 月更新資料內容[17]。【蒐詢資料庫 Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register (July 2007), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library Issue 3, 2007), and MEDLINE (1950 to July 2007)】。選擇條件: 隨機分派及雙盲試驗。結果指標: (a) 癲癇頻率降低至少 50% 以上; (b) 因任何理由而中斷治療; (c) 副作用。

結果[17]

納入研究之描述

共納入四項研究 (850 受試者), 為期 12 或 24 週的平行對照研究 (parallel group studies); 兩項研究[18,19] 容許因抽痙反應和藥品之耐受性而進行劑量調整; 另外兩項研究在研究完成時給予病人的每日劑量中位數 (median daily dose) 為 400 mg; 第三項研究[20]則是調整至 400 mg/天, 但研究開始前五星期受試者以不同的調整比例 (rates of titration) 隨機使用 zonisamide, 該研究在研究期間允許 100 mg/天和 200 mg/天的安慰劑對照; 第四項研究[21]的受試者隨機分配以 2:1:1:2 使用安慰劑和 100 mg、300 mg 或 500 mg 的 zonisamide, 進行進一步的劑量反應關係研究。

Effects of Interventions

降低 50% 或更高的癲癇發作頻率

seizures"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields])

^c ("zonisamide"[Supplementary Concept] OR "zonisamide"[All Fields]) AND ("epilepsies, partial"[MeSH Terms] OR ("epilepsies"[All Fields] AND "partial"[All Fields]) OR "partial epilepsies"[All Fields] OR ("partial"[All Fields] AND "epilepsy"[All Fields]) OR "partial epilepsy"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields])

Faught 2001 的研究[20]將病人分配至安慰劑組和一或兩組 zonisamide 組，兩個群組的劑量調整至每天 400 mg，但調整是根據兩種不同的調整法^d。

Schmidt 1993[18]和 Wilder 1986[19]的研究中，分配至 zonisamide 病人的劑量一至四週調整至劑量每天 400 mg，五至 12 週進入穩定劑量期，與 Brodie 等人之研究 [21]類似，前六週調整劑量，後 18 週則為穩定劑量。

因此，分別由「僅使用穩定劑量期數據的後劑量調整分析 (post titration analysis)」或「整體治療期間分析(whole treatment period analysis)」(包含了劑量調整和穩定劑量期的數據) 來計算「對於治療藥品有反應部分」之療效指標。

除了 Schmidt 1993[18]和 Wilder 1986[19] 的劑量 400 mg (median dose) 以及 Faught 2001 的目標劑量 400 mg (target dose)，該分析也包含了 Brodie 2005[21]中所有群組的數據 (100 mg、300 mg、500 mg)，而排除 100 mg 的群組。

(1) Post titration analysis (劑量調整分析)

所有使用 zonisamide 劑量的分析皆沒有試驗間統計上的異質性($I^2 = 0\%$)，overall RR 為 1.98 (95% CI 1.51 至 2.59)，顯示 zonisamide 與安慰劑相比，在降低 50% 或更高的癲癇發作頻率有顯著的影響，此結果類似 Brodie 等人的研究結果 overall RR 為 2.04 (95% CI 1.55 至 2.67) [21]，但須排除 Brodie 等人的研究的 100mg 組[17]。

(2) 整體治療期間分析 (Whole treatment period analysis)

所有使用 zonisamide 劑量的分析皆沒有試驗間統計上的異質性($I^2 = 0\%$)，overall RR 為 2.35 (95% CI 1.74 至 3.17) [21]，顯示 zonisamide 與安慰劑相比，在降低 50% 或更高的癲癇發作頻率有顯著的影響，此結果排除 Brodie 等人的研究 100 mg 組也有類似的結果，overall RR 為 2.44 (95% CI 1.81 至 3.30)。

兩項分析一致說明 zonisamide 與安慰劑相比，在降低 50% 或更高的癲癇發作頻率有顯著的治療效果 (treatment effect)[17]。

(3) Dose response regression

Brodie 2005[21]和 Faught 2001[20]的研究提供了不同 zonisamide 劑量的數據，由於數據出於不同的試驗設計，在統合分析 (meta-analysis) 中結合這些數據並不適當[17]。

Brodie 2005[21]研究中之總 RR 為：100 mg 1.70 (95% CI 0.98 至 2.97)、300 mg 1.94 (95% CI 1.14 至 3.31)、500 mg 2.66 (95% CI 1.73 至 4.11)，此數據顯示增加劑量便能增加治療效果[17]。

Faught 2001[20]的研究中並沒有劑量和反應間明顯的關係：100 mg 1.93

^d一個群組至第五週使用 100 mg，第六週使用 200 mg，第七週使用 300 mg，第八週至第 12 週使用 400 mg；第二群組第一週使用 100 mg，第二至六週使用 200 mg，第七週使用 300 mg，第八週至第 12 週使用 400 mg。第二週至第五週的數據為 zonisamide 100 mg 和 200 mg 反應率，第八週至第 12 週的數據則為 zonisamide 400 mg 反應率。

(95% CI 0.96 至 3.91)、200 mg 2.26 (95% CI 1.15 至 4.48)、400 mg 1.74 (95% CI 1.11 至 2.75) [17]。

因各種原因而停止治療 (Treatment withdrawal for any reason) [17]

以上分析包含與排除了 Brodie 2005 [21] 研究中的 100 mg 之群組，兩項分析皆沒有統計上的異質性 ($I^2 = 0\%$)，各 zonisamide 劑量的總 RR 為 1.47 (95% CI 1.07 至 2.01)，排除之 100 mg 總 RR 為 1.64 (95% CI 1.24 至 1.94)。

相較於安慰劑組，病人更可能停止 zonisamide 的治療[17]。

討論

1. Cochrane 研究團隊認為所納入之研究在隨機分派及雙盲部分都是適當的 [17]；
2. 在意圖治療分析族群 (ITT) 結果顯示，zonisamide 降低了抗藥性之局部癲癇 (partial epilepsy) 病人的發作頻率 [17]。
3. 另外，雖然最小有效和最大耐受之藥品劑量尚未確定，但 Brodie 2005 [21] 的數據提供了劑量反應關係 (dose response relationship) (表五)。隨機分派試驗治療時間為 12 至 24 週，因此，無法總結長期效果的結論。
4. 嗜睡 (somnolence)、興奮 (agitation) 和 厭食症 (anorexia) 是使用 zonisamide 藥品最為常見的不良事件。

結論

在短期治療期間 (12-14 weeks)，zonisamide 在治療具藥物抗藥性之局部癲癇病人之輔助療法確有其療效，但目前並無法證實 zonisamide 具有長期治療效果或和其他抗癲癇藥物之比較差異。

表五、Responder rates for zonisamide (≥ 300 mg/day) from four placebo-controlled trials (intent-to-treat [ITT] population)[22]

研究	Zonisamid dose (mg/day)	Responder rates per seizure type (%)		
		All seizures	All partial seizures	Complex partial
Brodie et al. (2005) ^a	300	34.5	34.6	30.3
	500	46.6 ^{**}	44.3 ^{**}	45.1 ^{**}
	安慰劑組	17.6	20.2	22.3
Sackellares et	≥ 400	28.2	26.9	30.8

al. (2004) ^a	安慰劑組	16.2	16.2	13.9
Faught et al. (2001) ^a	400	43.0*	-	-
	安慰劑組	22.2	-	-
Schmidt et al. (1993) ^b	7.0 mg/(kg day)	29.9*	30.3*	30.3*
	安慰劑組	9.4	10.9	12.7
<p>a. All patients who received at least one dose of study drug or placebo</p> <p>b. All patients who received at least 7 days of treatment</p> <p>* P<0.05 vs. placebo</p> <p>** P<0.001 vs. placebo</p>				

II. Zonisamide 針對華人族群之相關臨床研究

而 Lu 等人於 2011 年發表一 zonisamide 用於反覆性之局部發作之癲癇華人成年病人 (adult Chinese patients) 之隨機分派、雙盲、安慰劑對照研究，以下摘要重點[9]。

此研究共收納 104 位病人 (refractory partial-onset epilepsy)，病人被隨機分派至接受 zonisamide 輔助治療或安慰劑。Zonisamide 使用劑量為每日 300 或 400mg [9]。

納入病人之條件為局部發作之癲癇病人 (18至70歲) 包括：

1. 單純性局部癲癇發作、複雜性局部癲癇發作或次發性之全身發作癲癇病人 (secondary generalized seizure)
2. 在基期期間 (12週)，病人至少每四周發作一次
3. 至少接受過1至2種抗癲癇藥品，且在過去3個月內未變更
4. 由CT及MRI的結果確定無腦瘤或其他進展中的神經部分之疾患 (no progressive neurological disease)

試驗設計

在研究期間，病人正在接受的其他抗癲癇藥品之劑量維持不變，病人被隨機分派接受 zonisamide (由每日給予100mg，在四週內調升至最高300至400mg) 或安慰劑作為輔助治療。

療效評估

「對藥品治療有反應」 (responder rate) 定義為癲癇發作頻率自基期下降幅度 \geq

50%。

療效評估分級

1. Seizure freedom: remission of seizure for the entire study period, including the titration stages;
2. Marked improvement: $\geq 75\%$ decrease in seizures
3. Improvement: $\geq 50\%$ decrease in seizures
4. No change: $<50\%$ decrease in seizures

結果

共有102位病人完成此試驗 (Zonisamide組: 52位; 安慰劑組: 50位)。

療效 (efficacy): 反應率 (responder rate)

1. Zonisamide (55.8%, 29/52 patients) 顯著優於安慰劑組 (36.0%, 18/50 patients), $p < 0.05$ 。
2. Zonisamide 300 mg/day (55.2%, 16/29 patients) 與 zonisamide 400 mg/day 組 (56.5%, 13/23 patients), 兩組在反應率上並無統計上顯著之差異 ($p > 0.05$)。

不良事件的發生率

Zonisamide (78.9%, 41/52 patients) 與安慰劑組 (78.0%, 39/50 patients), 在整體的不良事件發生率部分, 兩組並無統計上顯著差異。但在消化系統部分 (digestive system adverse effects) 之不良事件發生率部份, 使用 zonisamide (32.5%) 顯著高於安慰劑組 (30.2%), $p < 0.05$ 。

結論

針對反覆性之局部發作癲癇華人成年病人 (refractory partial-onset epilepsy adult Chinese patients), 每日使用 zonisamide 300至400 mg 作為抗癲癇之輔助治療是有療效及耐受性良好的。

III. 新一代的抗癲癇藥品間的比較

在資料庫 PubMed 與 EMBASE 以關鍵字搜尋 “zonisamide” and “comparison” and “clinical efficacy” and “partial seizure” 或 “zonisamide” and “head to head” 或 “zonisamide” and “partial seizure” and “review”, 並無搜尋到本次提案藥品和其他新一代的抗癲癇藥品之直接療效比較 (head to head) 的相關文章。但有 Marson A.G. 等研究者以間接性的比較方法及統合分析方法評估新一代抗癲癇藥物 (gabapentin, lamotrigine, tiagabine, topiramate, vigabatrin, zonisamide) 於輔助性治療 (add on therapy) 的效果[23]。

在 Marson A.G. 等研究者利用統合分析法評估新一代抗癲癇藥品 (gabapentin, lamotrigine, tiagabine, topiramate, vigabatrin, zonisamide) 於輔助性治療的效果。在此分析中，共收納 29 個臨床研究，4,091 位病人。這些新一代抗癲癇藥品皆能使 20 至 40% 病人其癲癇發作頻率減少 50% 以上，其效果較對照組好。而這些藥品間的效果及副作用的比較並無達到統計上的顯著差異[23,24]。

IV. 新一代的抗癲癇藥品安全性

Mayo Clinic 研究團隊 Sirven JJ 等人於 2007 年[25]，以統合分析的方式，比較新一代的抗癲癇藥品 (gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, or zonisamide) 對病人平衡感 (balance) 所造成的影響。共收錄 16 個研究，4279 位病人被隨機分配至新一代的抗癲癇藥品；1830 位病人為比較組。結果指出，除了 gabapentin 及 levetiracetam 在任何使用劑量下，不會增加病人「不平衡」的危險性外，其他抗癲癇藥品則顯示有劑量相關的造成增加病人「不平衡」的危險性。

四、療效評估結論

1. 在主要醫藥科技評估組織之給付建議部分，PBAC 建議針對無法以其他抗癲癇藥品達成滿意控制效果的局部癲癇發作的病人，可將 zonisamide 列為一項輔助性治療的選項 (事先取得授權 (authority required))。PBAC 同意 lamotrigine 是一項合適的比較藥品。
2. 蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 建議 zonisamide (Zonegran) 僅可用於罹患局部癲癇發作 (無論是否有次發性全身發作) 的成年病人作為輔助療法使用 (adjunctive therapy)。
 - i. 開立 zonisamide 者應限定為對癲癇症治療具有充分相關經驗的醫師，
 - ii. 主要使用的病人應限定為：先前使用較舊型抗癲癇藥品 (如 carbamazepine 或 sodium valproate) 但因禁忌症、藥品交互作用或耐受性不佳而不適合使用舊型抗癲癇藥品的病人。
3. 依 WHO ATC code 查詢，zonisamide 之 ATC code 為 N03AX15，其他同為 ATC code N03AX (other antiepileptics) 分類之藥品有 sultiame (N03AX03)、phenacemide (N03AX07)、lamotrigine (N03AX09)、felbamate (N03AX10)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、pheneturide (N03AX13)、levetiracetam (N03AX14)、pregabalin (N03AX16)、stiripentol (N03AX17)、lacosamide (N03AX18)、carisbamate (N03AX19)、retigabine (N03AX21)、perampanel (N03AX22) 及 beclamide (N03AX30)。
4. 在廠商之送審資料中，有一 zonisamide 與 lamotrigine 於台灣進行一多中心、開放標籤 (open-label)、隨機分派、平行組別 (parallel-group) 之直接療效比較

(head to head) 研究，但因此研究結果尚未公開發表，且廠商表明此份文件涉及商業機密。因此，本報告不在此說明該研究之結果。

5. Cochrane研究團隊以系統性文獻回顧的方式，發表有關於藥品抗藥性之局部癲癇病人 (drug-resistant partial epilepsy)，評估以zonisamide作為輔助治療其療效與耐受性，其結論為在短期治療期間 (12-14 weeks)，zonisamide在治療具藥物抗藥性之局部癲癇病人之輔助療法確有其療效，但目前並無法證實zonisamide具有長期治療效果或和其他抗癲癇藥物之比較差異。
6. Lu等人於2011年發表一zonisamide用於反覆性之局部發作之癲癇華人成年病人 (adult Chinese patients) 之隨機分派、雙盲、安慰劑對照研究，此研究共收納104位病人 (refractory partial-onset epilepsy)，病人被隨機分派至接受zonisamide輔助治療或安慰劑。Zonisamide使用劑量為每日300或400mg，在結果部分：共有102位病人完成此試驗 (Zonisamide組: 52位; 安慰劑組: 50位)。其療效以反應率 (responder rate)來看：
 - 6.1 Zonisamide (55.8%, 29/52 patients) 顯著優於安慰劑組 (36.0%, 18/50 patients)， $p < 0.05$ 。
 - 6.2 Zonisamide 300 mg/day (55.2%, 16/29patients) 與zonisamide 400 mg/day組 (56.5%, 13/23 patients)，兩組在反應率上並無統計上顯著之差異 ($p > 0.05$)。
7. 針對新一代抗癲癇藥品用於輔助性治療的相對臨床療效，目前沒有足夠證據指出哪一個藥品是治療的首選。關於臨床療效、安全性和耐受性的數據，目前無法呈現一致及有統計上差異的結果。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及廠商提供資料；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成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH（加拿大）	到 2012 年 09 月 20 日止尚未查到報告
PBAC（澳洲）	2007 年 11 月
NICE（英國）	到 2012 年 09 月 20 日止尚未查到報告
其他	SMC（Scottish Medicines Consortium，蘇格蘭）2005 年 11 月 4 日
	Cochrane/PubMed 的搜尋結果。
	到 2012 年 09 月 20 日止尚未查到報告

（一） CADTH（加拿大）

至民國 101 年 9 月 20 日止，於 CADTH 查無 zonisamide 相關經濟評估報告。

（二） PBAC（澳洲）[15]

至民國 101 年 9 月 20 日止，於澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 網站查獲一篇公布於 2007 年 11 月的科技評估報告，內容針對 zonisamide 用於治療無法以其他抗癲癇藥品達成令人滿意的控制效果的癲癇病人進行評估。PBAC 最後建議將 zonisamide 收載於 Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) 中，作為無法以其他抗癲癇藥品達成滿意控制效果的局部癲癇發作病人之治療選擇。

廠商針對 zonisamide 所提出的臨床治療地位為提供治療癲癇藥品如 lamotrigine（局部癲癇）、gabapentin、vigabatrin、topiramate、及 levetiracetam 之外的另一個選擇，廠商並以 lamotrigine 作為主要的比較藥品，並遞交一份以安慰劑作橋樑的間接比較分析，及一份以 lamotrigine 300 mg 作為 zonisamide 400 mg 的等效劑量之最低成本分析，等效劑量係依據間接比較中所收納的臨床試驗研究而訂定。PBAC 認為以 lamotrigine 作為主要比較品是適當的，且雖存在有不確定性，但 PBAC 大致同意 zonisamide 在療效及安全性上均不劣於 lamotrigine，因此在與 lamotrigine 相較符合最低成本的基礎下，PBAC 作出將 zonisamide 收載於 PBS 的決議。

(三) NICE (英國)

至民國 101 年 9 月 20 日止，查無 zonisamide 用於治療癲癇的相關經濟評估報告。

(四) 其他醫療科技評估組織

1. SMC (蘇格蘭) [16]

至民國 101 年 9 月 20 日止，於蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 公開網站查獲一篇發布於 2005 年 11 月 4 日針對 zonisamide 用於治療局部癲癇的輔助治療之醫療科技評估報告。SMC 同意將 zonisamide 收載作為罹患局部癲癇發作 (無論是否有次發性全身發作) 的成年病人之輔助療法，且原則上應限制於先前使用較舊型抗癲癇藥品 (如 carbamazepine 或 sodium valproate) 但因禁忌症、藥品交互作用或耐受性不佳而不適合使用舊型抗癲癇藥品的病人。

廠商於申請文件中遞交一份比較 zonisamide 300 mg 與 levetiracetam 2,000 mg 作為第一線輔助治療的成本效用分析模式，在二個治療策略中皆以 lamotrigine 300 mg 作為治療失敗後的第二線的輔助治療。該模式的參數來源主要為臨床試驗資料，效用參數則參考當時剛發佈的 NICE 科技評估報告。經過 15 年的追蹤後，二個治療策略之成本及生活品質調整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 幾乎相同。敏感度分析則顯示即使改變這二種治療藥品的藥費成本及臨床療效，對最終的成本效用結果並沒有太大的影響。SMC 認為該分析最主要的問題為包括選擇 levetiracetam 作為對照藥品、以 300 mg 作為 zonisamide 的每日劑量、藥品治療順序及引發換藥的原因等，可能無法反映臨床現況。然而，縱使有前述疑慮，SMC 仍認為此分析顯示 zonisamide 每日 300 mg 應可被視為與 levetiracetam 2,000 mg 具有相同的成本效用。

(五) 其他

1. Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果

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

Population	納入條件：epilepsy 排除條件：--
Intervention	zonisamide
Comparator	--
Outcome	--
Study design	costs and cost analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於民國 101 年 9 月 20 日進行搜尋，搜尋結果並經摘要閱讀後共尋獲一篇針對本品作為局部癲癇的輔助治療之成本效益分析研究，內容摘錄如下。

該篇為由 Eisai Ltd 所贊助的蘇格蘭研究，研究者針對二種新一代的抗癲癇藥品，包括當時甫進入蘇格蘭市場的 zonisamide 及當時最常見的抗癲癇輔助藥品 levetiracetam，用於無法以其他抗癲癇藥品達成令人滿意的控制效果的局部癲癇病人之成本效用分析[28]。該研究為一追蹤 15 年的馬可夫決策模型，根據歐洲及美國市場的銷售資料，該模型以 zonisamide 300 mg 作為假設每日劑量，與 levetiracetam 2,000 mg 相比較。Lamotrigine 雖然是蘇格蘭最常見的新一代抗癲癇藥品，但在蘇格蘭 lamotrigine 主要用於非局部癲癇類型病人的單獨治療，因此在該研究模型中，lamotrigine (300 mg) 被視為 zonisamide 及 levetiracetam 無效後的治療選擇。分析結果顯示經過 15 年的追蹤後，zonisamide 相較於 levetiracetam 每增加一個生活品質調整生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 需增加 761 英鎊的支出 (增加 20 英鎊的總成本，並增加 0.026 個 QALY)。

2. 廠商資料

本案廠商並未提供相關成本效益分析文獻。

六、我國之適用性

(一) 參考藥品選擇之建議依據

本品在 WHO ATC/DDD Index 2010 編碼為 N03AX15，屬「N03A：Antiepileptics」的「N03AX: other antiepileptics」類，同屬於此類的藥品中已有五種已收載於健保給付，且給付條件與本品此次申請的適應症接近，包括 lamotrigine (N03AX09)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、

levetiracetam (N03AX14)、pregabalin (N03AX16)，其中除了 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及第二線之單一藥物治療。本品與這些藥品間唯獨與 lamotrigine 有直接比較 (head-to-head comparison) 之隨機臨床試驗，因此查驗中心建議以 lamotrigine 作為本品之參考品。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

查無我國本土相關成本效益分析研究。

(三) 疾病負擔

根據全民健康保險醫療統計年報，因缺少針對局部癲癇之資料，僅就年報中所有因癲癇就診之數據作報告。民國 88 年至 99 年之癲癇就診率逐年升高自每十萬人 403 至每十萬人 464 人，而男性就診率高於女性。在所衍生的醫療費用，則自民國 94 年自 1.2 億元至民國 98 年時則上升至 1.3 億元。在平均就醫次數方面亦有逐年增加的趨勢，在民國 88 年為 6.9 次，99 年則為 8.4 次，性別上並無差異。

謝等人分析 2004 年之健保資料庫[29]，並定義符合以下二者之一者為接受癲癇治療的病患，包括 (1) 使用抗癲癇藥物 (定義:ATC 碼為 N03A 及 N05BA09) 至少一次，且就醫之 ICD-9-CM 為癲癇者；(2) 使用抗癲癇藥物，達 90 天以上，即使就醫之 ICD-9-CM 非為癲癇者，但 clonazepam 除外，因該藥品主要用來治療睡眠障礙或不自主運動。另外再排除其他因為某些精神疾病及神經疼痛等而就診的病人。根據此定義，25 歲以上族群抗癲癇藥物使用的盛行率約為 0.42%，且隨年齡增加而升高，在 35-54 歲之間男性的盛行率較高，但 55 歲之後女性的盛行率有後來居上的情形。作者認為性別的差異可能是因為男性有較高的頭部外傷機會，尤其是年輕男性，而頭部外傷即是台灣癲癇的第一大原因。作者並以此結果與其他國家之報告作比較，台灣因癲癇而就診的比例較其他歐美國家來得低，如荷蘭、英國、丹麥等，作者認為此差距可能代表治療差距 (treatment gap)。若與台灣另外二個以族群為基礎的社區調查研究相比，本研究的盛行率較高，作者認為可能是社區調查時，癲癇病人較易隱瞞病情，而產生低估的情形。

謝等人在另一篇文獻中進一步對前述這群接受治療的癲癇病人進行抗癲癇藥品使用情形的分析，結果發現有 71% 的病人接受單獨治療，其餘 29% 接受合併治療[30]。在單獨治療中，最常見的為 carbamazepine (41.9%)，其次為 phenytoin (29.3%) 及 valproic acid (11.8%)，其餘藥品包括 gabapentin、phenobarbital、clonazepam、lamotrigine 等皆在 5% 以下。而在合併治療中，最常見的為

carbamazepine 與其他藥品的組合，包括 valproic acid(18.4%)、phenytoin(12.7%)、topiramate (12.7%) 及 lamotrigine (4.2%) ，其次為 valproic acid 與其他藥品的組合，包括 topiramate (10.8%) 、phenytoin (9.4%) 、lamotrigine (8.0%) 。

局部癲癇

查驗中心共搜尋到 4 篇有關台灣本土局部癲癇比例的相關文獻，其中三篇研究以所有癲癇病人為納入條件，結果發現其中局部性發作癲癇病人的比例約佔所有病人的 78.4%~ 82.5% [31-33]，另一篇研究則以正在接受抗癲癇藥物治療的癲癇病人作為納入條件，結果只有 28.4%的癲癇病人為局部性發作癲癇[34]。不同研究的結果的不一致性可能與分類及病人族群的選擇不同有關，癲癇的類型與癲癇發作的頻率皆與病人接受治療的情況有關，並非所有癲癇的病人皆會長期接受抗癲癇藥物治療。

以下簡述各研究之結果：

在台大醫院的一個前瞻性研究中的局部癲癇比例為 79.5% (n=263，納入條件為研究期間第一次在台大醫院就診的癲癇病人) [31]；在台灣某個 levetiracetam 療效與安全性的多中心的研究中局部癲癇比例為 82.5% (n=114) [32]；在基隆進行的社區研究中則為 78.4% (n=89) [33]；在台北榮總的研究中，僅有 28.4% (n=729，納入條件為接受抗癲癇藥物治療的病人) 的癲癇病人為局部性發作 [34]。

(四)預算衝擊部份

廠商預估本品納入健保後將取代部份其他現有的抗癲癇輔助治療藥品，推估第一年至第五年因成人局部癲癇發作而接受本品的輔助治療之病人數將由約 177 人增加至 1,530 人，本品新增藥費約為 400 萬元至 3,800 萬元，然而廠商認為本品之每日藥費低於其他被取代藥品之藥費，因此預估本品納入健保後將帶來約 30 萬元至 240 萬元的健保藥費支出節省。

廠商估算預算衝擊的方法如下：

1. 依據健保資料庫分析所求得之台灣癲癇盛行率 (0.44%) 推估一般族群中約有 10 萬人罹患癲癇並接受治療。
2. 考量診斷率 (70%)、治療率 (88%) 及成人癲癇比例 (71%) 後，約有 4 萬人為接受治療的成人癲癇患者。
3. 考量局部癲癇比例 (65%) 及頑固型 (refractory) 比例 (28%) 後，約有 8,000

人為符合本品適應症的病人群。

4. 依據第一年至第五年之市佔率(第五年為 19%)進行推估,約有 177 人至 1,530 人使用本品。
5. 假設本品之每日治療劑量為 300 mg,接受本品治療的病人服藥順從率為 85%,據此推估本品之藥費。
6. 依據頑固型部分發作癲癇藥品市場市值及年複合成長率推估未來各年度之市場總金額,再依據 IMS 市場調查結果預估本品未來市佔率將自 3%成長至 19%,據此推估被取代藥費。

查驗中心對廠商預算衝擊分析所作的評論：

查驗中心認為廠商所作之預算衝擊分析在接受治療的癲癇病人數估計方面有重複考量診斷率及治療率的情形,而對可能被取代的藥品種類則未清楚說明,以下對其可能影響進行討論：

1. 接受治療的癲癇病人數

廠商在利用健保資料庫分析所得之資料求得台灣癲癇盛行率後,又再考量診斷率、治療率及成人癲癇比例,然而前述癲癇盛行率分析中的病人定義即包含在醫院就診並接受抗癲癇藥品治療者,因此已同時將診斷率及治療率皆納入考量,因此廠商推估的癲癇病人數應為低估。再者,查驗中心查詢文獻中的成人癲癇比例應約為 80%,廠商以 71%來估算成人病人數可能會再低估。若將重複考慮的診斷率及治療率,與略低估的成人病人比例等參數進行校正,則病人數可能會較原來廠商估計的人數增加 129%。

2. 可能被取代的藥品

廠商之預算衝擊分析中未說明可能取代之抗癲癇藥品包括哪些,僅以頑固型部份發作癲癇市場稱之,亦未說明被取代藥品的每日藥費為何,造成評估其分析合理性的困難。查驗中心依據廠商提供之相關資訊回推,分析中所使用被取代藥品的平均每日藥費約在 83.5-85.5 元之間。查驗中心諮詢臨床醫師後認為,本品屬較新的抗癲癇藥品,未來納入健保後亦較可能會取代其他如 lamotrigine (N03AX09)、topiramate (N03AX11)、gabapentin (N03AX12)、levetiracetam (N03AX14)、pregabalin (N03AX16)、及 oxcarbazepine (N03AF02) 等較新的抗癲癇藥品。查驗中心針對前述幾項藥品進行健保資料庫分析,依據使用量加權後,平均每日藥費約在本品每日 200 mg 及 300 mg 之申請價格之間,考量我國臨床使用抗癲癇藥品之劑量多較建議劑量為低,未來本品實際使用的平均每日劑量應亦在 200 mg 及 300 mg 之間,因此,查驗中心認為本品納入健保給付後應不致帶來健保預算衝擊,且可能額外帶來部份健保藥費支出的節省。

綜合而言，查驗中心認為廠商對使用本品的病人數及本品新增藥費應為低估，然而，查驗中心認為本品之每日藥費較其他可能被取代的藥品藥費相接近，未來納入健保給付後應不致帶來健保預算衝擊，且可能額外帶來部份健保藥費支出的節省。

七、經濟評估結論

1. 至 2012 年 9 月 20 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 中，目前僅澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 已完成對 zonisamide 的評估，二者並皆建議將其收載。
2. 在澳洲，PBAC 認為以 lamotrigine 作為主要比較品是適當的，且雖存在有不確定性，但 PBAC 大致同意 zonisamide 在療效及安全性上均不劣於 lamotrigine，因此在與 lamotrigine 相較符合最低成本的基礎下，PBAC 作出將 zonisamide 收載於 PBS 的決議。
3. 在蘇格蘭，廠商遞交一份比較 zonisamide 300 mg 與 levetiracetam 2,000 mg 作為第一線輔助治療的成本效用分析，雖然 SMC 認為廠商的分析模型可能不完全反映臨床實務，但仍認為此分析顯示 zonisamide 每日 300 mg 應可被視為與 levetiracetam 2,000 mg 具有相同的成本效用。
4. 廠商預估本品納入健保後將取代部份其他現有的抗癲癇輔助治療藥品，推估第一年至第五年因成人局部癲癇發作而接受本品的輔助治療之病人數將由約 177 人增加至 1,530 人，本品新增藥費約為 400 萬元至 3,800 萬元，然而廠商認為本品之每日藥費低於其他被取代藥品之藥費，因此預估本品納入健保後將帶來約 30 萬元至 240 萬元的健保藥費支出節省。查驗中心認為廠商對使用本品的病人數及本品新增藥費應為低估，然而，查驗中心認為本品之每日藥費較其他可能被取代的藥品藥費相接近，未來納入健保給付後應不致帶來健保預算衝擊，且可能額外帶來部份健保藥費支出的節省。

參考資料

1. Liou Horng-Huei, Chen Rong-Chi, Chen Chih-Chuan. Health related quality of life in adult patients with epilepsy compared with a general reference population in taiwan. *Epilepsy Res* 2005; 64: 151-159.
2. Martin JB, Jacqueline AF. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356: 323-329.
3. MD Consult. Epilepsy. (accessed on 200120907)
http://www.Mdconsult.Com/das/book/body/119858761-3/0/1365/46.Html#4-u1.0-b0-323-02845-4..50021-4_465
4. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. National institute for health and clinical excellence, 2012. (accessed on 200120907)
<http://www.Nice.Org.Uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.Pdf>.
5. About epilepsy. United Kingdom National Society for epilepsy. (accessed on 200120907) <http://www.Epilepsysociety.Org.Uk/aboutepilepsy>
6. Cockerell OC, Hart YM., Shorvon SD, et al. Remission of epilepsy: Results from the national general practice study of epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-144.
7. Pellock JM. Felbamate in epilepsy therapy: evaluating the risks. *Drug Saf* 1999; 21: 225-239.
8. Baulac M. Introduction to zonisamide. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl 2) : S3-9.
9. Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, Chen Y, Wang X. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2011; 31(4): 221-229.
10. WHO 藥品 ATC code 查詢. (accessed on 200120907)
<http://www.Whocc.No/atcddd/>.
11. 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. (accessed on 200120907) <http://www.Fda.Gov.Tw/licnquery/do8180.Asp>
12. 健保用藥品項查詢網頁. (accessed on 200120907)
http://www.Nhi.Gov.Tw/inquire/query1_list.Asp.
13. 哈鐵木爾, 曹汶龍, 辛裕隆. 癲癇治療的 21 世紀新觀念. *慈濟醫學* 2006; 18 (Suppl 5): 57-62.
14. 全民健康保險藥品給付規定. (accessed on 200120907)
http://www.Nhi.Gov.Tw/webdata/attachfiles/attach_10556_2_w0960000439-%e9%99%84%e4%bb%b6.Pdf.

15. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public summary document product: Zonisamide, capsule, 25, 50 and 100 mg. (accessed on 200120907)
[http://www.Health.Gov.Au/internet/main/publishing.Nsf/content/4958157b71f16276ca2573f5007fabf0/\\$file/zonisamide%20zonergran%20eisai%20psd%205.9%20nov%2007%20final.Pdf](http://www.Health.Gov.Au/internet/main/publishing.Nsf/content/4958157b71f16276ca2573f5007fabf0/$file/zonisamide%20zonergran%20eisai%20psd%205.9%20nov%2007%20final.Pdf).
16. Scottish Medicines Consortium (SMC). Zonisamide hard capsules 25 mg, 50 mg, 100 mg (zonegran®) (accessed on 200120907)
http://www.Scottishmedicines.Org.Uk/smc_advice/advice/216_05_zonisamide_hard_capsules_25mg_50mg_100mg__zonegran/zonisamide_hard_capsules_25_mg_50_mg_100_mg_zonegran.
17. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19(4): CD001416.
18. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, Egli M, Bauer G, Stenzel E, Blankenhorn V. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: A European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15(1): 67-73.
19. Wilder BJ, Ramsay RE, Guterman A. A double blind multicenter placebo controlled study of the efficacy of zonisamide in the treatment of complex partial seizures in medically refractory patients. Internal report of the dai nippon pharmaceutical company 1986. (unpublished data only).
20. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE; Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57(10): 1774-1779.
21. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46(1): 31-41.
22. Baulac M, Leppik IE. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Research* 2007; 75(2): 75-83.
23. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: A systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38(8): 859-880.
24. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: A systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313 (7066): 1169-1174.
25. Sirven JI, Fife TD, Wingerchuk DM, Drazkowski JF. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007;

- 82(1): 40-47.
26. Brodie, Martin J. Zonisamide clinical trials: European experience. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2004; 13: S66-S70.
 27. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, Shellenberger MK: Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(6): 610-617.
 28. Spackman DE, Yeates A, Rentz AM, Hutton J. The cost effectiveness of zonisamide as adjunctive therapy in adult partial seizure epilepsy. *J Med Economics* 2007;10:455-73.
 29. Hsieh L, Huang C. Prevalence of treated epilepsy in western medicine among the adult population in Taiwan: a study conducted using antiepileptic drug prescription data. *Epilepsy Res* 2008;80:114-8.
 30. Hsieh L, Huang C. Antiepileptic drug utilization in Taiwan: analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy Res* 2009;84:21-7.
 31. Chen R, Chang Y, Chen T, Wu H, Liou H. Mortality in adult patients with epilepsy in Taiwan. *Epileptic Disord* 2005;7:213-9.
 32. Tsai J, Yen D, Hsieh M, 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;47:72-81.
 33. Chen C, Chen T, Hwang Y, et al. Population-based survey on prevalence of adult patients with epilepsy in Taiwan (Keelung community-based integrated screening no. 12). *Epilepsy Res* 2006;72:67-74.
 34. Chen L, Chen Y, Yang L, Chou M, Lin M. Drug utilization pattern of antiepileptic drugs and traditional Chinese medicines in a general hospital in Taiwan - a pharmaco-epidemiologic study. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:125-9.

附件

表一、Zonisamide 及 lamotrigine (meta-analysis of nine trials) 在癲癇病人相關之臨床試驗 [15]

Trial ID/第一作者	相關臨床研究文章標題	Publication citation
Zonisamide		
302 Brodie MJ et al [21]	Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures.	Epilepsia. 2005; 46(1):31-41.
922 Faught E et al [20]	Zonisamide 922 Trial Group. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures.	Neurology. 2001; 57(10):1774-9.
Brodie MJ 912-EUR [26]	Zonisamide clinical trials: European experience.	Seizure. 13 Suppl 1:S66-70 discussion S71-2, 2004 Dec.
Schmidt D [18]	Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial.	Epilepsy Research. 1993;15(1):67-73.
Sackellares JC et al (912-US) [27]	Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures.	Epilepsia. 2004 Jun;45(6):610-7
Lamotrigine		
Binnie 1989	Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as	Epilepsy Research 1989 4:222-9.

	add-on therapy in intractable epilepsy.	
Boas 1996	Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment - resistant partial seizures.	Acta Neurologica Scandinavica 1996 94:247-52.
Jawad 1989	Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures.	Epilepsia 1989 30(3):356-63.
Loiseau 1990	A randomised double-blind placebo -controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment resistant partial seizures.	Epilepsy Research 1990 7:136-45.
Matsuo 1993	Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures.	Journal of Neurology 1993 43:2284-91
Messenheimer 1994	A multicenter, placebo-controlled, double-blind, crossover trial.	Epilepsia 1994 35(1):113-21.
Schachter 1995	A six-month, placebo-controlled, safety and tolerance study.	Journal of Epilepsy 1995 8:201-9.
Schapel 1993	Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures.	Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry 1993 56:448-53.
Smith 1993	Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy.	Epilepsia 1993 34(2):312-22.

表二、Zonisamide 及 lamotrigine (meta-analysis of nine trials) 在癲癇病人相關之主要臨床試驗結果 (≥50% reduction in seizure frequency)[15]

Trial ID	Risk difference (95%CI)	Zonis[§] n/N (%)	Pbo n/N (%)	Lamot n/N (%)	Risk difference (95%CI)
Zonisamide trials					
(302) 100mg	0.25 (0.15, 0.35) b	17/55 (30.9)	21/119 (17.6)		
300mg		19/55 (34.5)			
500mg		55/118 (46.6)			
922	0.21 (0.07 to 0.34)	42/98 (42.9)	16/72 (22.2)		
912US	0.13 (0.00 to 0.27)	20/69 (29.0)	11/71 (15.5)		
912EUR	0.18 (0.04 to 0.31)	20/67 (29.9)	8/66 (12.1)		
Lamotrigine trials					
Trial ID	Risk difference (95%CI)	Zonis[§] n/N (%)	Pbo n/N (%)	Lamot n/N (%)	Risk difference (95%CI)
Binnie 1989			1/18 (5.5)	1/16 (6.3)	0.01 (-0.15 to 0.17)
Boas 1996			4/26 (15.4)	6/30 (20)	0.05 (-0.15 to 0.25)
Jawad 1989			1/12 (8.3)	6/12 (50)	0.42 (0.09 to 0.74)
Loiseau 1990			1/14 (7.1)	2/11 (18.2)	0.11 (-0.15 to 0.38)
Matsuo 1993			10/73 (13.7)	33/143 (23.1)	0.09 (-0.01 to 0.20)
Mess' mer 94			4/52 (7.7)	10/46 (21.7)	0.14 (0.00 to 0.28)
Schachter 95			NA	NA	NA

Schapel 1993			1/21 (4.8)	5/20 (25)	0.20 (-0.01 to 0.41)
Smith 1993			1/40 (2.5)	4/41 (9.8)	0.07 (-0.03 to 0.18)
Zonisamide pooled	0.20 (0.14 to 0.26)	156/407 (38)	56/328(17)		
Chi-square heterogeneity	P=0.57				
<i>I</i> ² statistic	0%				
Lamotrigine pooled			23/256 (9)	67/319 (21)	0.10 (0.04 to 0.15)
Chi-square heterogeneity					P=0.42
<i>I</i> ² statistic					0.7%
Indirect comparison of zonisamide and lamotrigine (random effects)					
Risk difference	0.10 (0.02 to 0.18)				
Risk ratio	1.05 (0.62 to 1.76)				
^b only 300mg and 500mg zonisamide combined [§] outcome was available for the ITT population for study 302, and for modified ITT populations for the other three studies.					

全民健康保險針對抗癲癇劑之相關給付規定 [14]

1.3.2. 抗癲癇劑 Antiepileptic drugs [14]

1.3.2.1. Sodium valproate 注射劑 (如 Depakine Lyophilized Injection)(89/7/1、93/2/1、93/6/1)

限對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用，且無法口服 valproic acid 之病人使用或癲癇連續發作 (Seizure clusters) 或癲癇重積狀態(Status epilepticus)之病人使用。

1.3.2.2. Gabapentin (如 Neurontin)、vigabatrin (如 Sabril)、tiagabine (如 Gabitril)、pregabalin(如 Lyrica)：(89/9/1、89/2/1、93/6/1、96/3/1、97/1/1、97/10/1、101/2/1)

限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療(add on therapy)。

1.3.2.3. Topiramate (如 Topamax)(90/9/1、92/11/1、93/6/1、94/3/1、94/9/1、95/1/1、99/5/1、99/10/1)限下列病人使用：

1. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助治療 (add on therapy)或作為第二線之單一藥物治療。
2. 用於預防偏頭痛之治療 (94/3/1、94/9/1、95/1/1、99/5/1、99/10/1)
 - (1)限符合國際頭痛協會偏頭痛診斷標準並有以下任一狀況之偏頭痛病人，且對現有預防藥物療效不佳或無法忍受副作用或有使用禁忌者使用。
 - I.即使使用急性藥物，反覆發作偏頭痛已嚴重影響到病人的日常生活。
 - II.特殊病例，如偏癱性偏頭痛、基底性偏頭痛、偏頭痛之前預兆時間過長或是偏頭痛梗塞等。
 - III.偏頭痛發作頻繁，每星期2次(含)以上。
 - (2)Topiramate 每日治療劑量超過 100mg 時，需於病歷詳細記載使用理由。

1.3.2.4. Levetiracetam (101/6/1)

1. 一般錠劑膠囊劑(如 Keppra Film-Coated Tablets):(97/1/1、101/6/1)
 - (1) 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療 (add on therapy) 或作為第二線之單一藥物治療。
 - (2) 十二歲以上青少年與成人病人之肌抽躍性癲癇發作之輔助治療。

2. 緩釋錠劑膠囊劑（如 UFree ER、Nobelin XR）：（101/6/1）

限使用於十六歲以上病人之局部癲癇發作之輔助治療。

3. 口服液劑（如 Keppra Oral Solution）：（97/4/1）

限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療（add on therapy）。

4. 注射劑（如 Keppra 濃縮輸注液）：（101/3/1）

限對 phenytoin 注射劑無效或無法忍受 phenytoin 副作用，且無法口服 levetiracetam 之病人使用或癲癇連續發作（Seizure clusters）或癲癇重積狀態（Status epilepticus）之病人使用。

1.3.2.5. lamotrigine（如 Lamictal）（97/10/1）

限下列病人使用：

1. 限用於其他抗癲癇藥物無法有效控制之局部癲癇發作之輔助性治療（add on therapy）或作為第二線之單一藥物治療。
2. 限使用於 18 歲以上成人且為雙極性疾病人，並依下列原則使用：
 - (1) 急性鬱期：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或治療後由鬱症轉為躁症之個案。
 - (2) 雙極性疾患之鬱症預防：限使用於鋰鹽、carbamazepine、valproate 藥品治療療效不佳或無法耐受其副作用者，單純用於躁症預防者不得使用。
 - (3) 日劑量超過 200mg 時，需於病歷記載理由。

1.3.2.6 Carbamazepine（100/8/1）

1. 使用於新病人：

- (1) 處方使用 carbamazepine 成分藥品之前，應先檢查病人 IC 健保卡是否已註記曾檢測帶有 HLA-B 1502 基因，檢測結果為陽性者，不得開立 carbamazepine 成分藥品之處方。
- (2) 醫師欲為病人處方 carbamazepine 成分藥品前，應先詢問病人是否對該藥品有過敏病史，若為不確認者或未檢測者，宜先行作 HLA-B 1502 基因檢測。

2. 使用於舊病人：

若病人已服用 4 個月以上，且確認未曾出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀（如分散的斑點或斑丘疹症狀）等類似 Steven-Johnson 症候群或其他不良反應時，可依病情繼續處方治療，但仍需提醒病人注意上述症狀之發生。

3. 醫師為病人處方使用 carbamazepine 成分藥品，以日劑藥費申報

者，應依規定詳實申報處方明細。