

愛可穩錠 50 毫克 (Equfina Tablets 50 mg)

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	Equfina Tablets 50 mg	成分	Safinamide
建議者	衛采製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	衛采製藥股份有限公司		
含量規格劑型	50 mg/膜衣錠		
主管機關許可適應症	用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象(wearing-off phenomenon)。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	與含有 levodopa 製劑併用。成人通常每日口服一次 50 mg 的 safinamide。根據病人的情況可每日口服一次 100 mg。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：在綜合考量臨床指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類、相對療效實證資料後，本報告認為與本案藥品具相近治療地位之藥品包括 MAO-B 抑制劑、多巴胺促進劑與 COMT 抑制劑，其中 ATC 分類前五碼相同且同為 MAO-B 抑制劑的 rasagiline 與 selegiline 可為優先考量，藥品比較資料詳如表一。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。
- 三、相對療效與安全性(人體健康)：
 - (一) 直接比較

由 Giossi R 等人在 2021 年發表於 *Clinical drug investigation* 的系統性文獻回顧，

針對 3 篇研究族群為使用 levodopa 治療且有藥效波動的帕金森氏症病人之隨機對照試驗^a，統合分析結果顯示與安慰劑相比，safinamide 50 mg 或 100 mg 皆顯著增加沒有煩人異動症的 ON-time、減少 OFF-time 與改善 ON 期間的 UPDRS-III，研究結果詳如內文表六及表七。

比較組合 指標	Safinamide 100 mg + levodopa vs. 安慰劑+ levodopa	Safinamide 50 mg + levodopa vs.安慰劑+ levodopa
無煩人異動症的 ON-time (小時/天)	平均差異 0.95 [95%信賴區間 0.41, 1.49]	平均差異 0.90 [95%信賴區間 0.04, 1.76]
OFF-time (小時/天)	平均差異-1.06 [95%信賴區間-1.60, -0.51]	平均差異-0.86 [95%信賴區間-1.49, -0.24]
ON 期間的 UPDRS-III (動作功能)	平均差異-2.77 [95%信賴區間-4.27, -1.28]	平均差異-2.93 [95%信賴區間-5.16, -0.71]

(二)間接比較

加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 皆指出 safinamide 與其他附加治療的間接比較分析存在研究限制^b，其評估結論摘述如後。

1. 加拿大 CADTH 無法就 safinamide 與其他附加治療的相對療效及安全性做出結論，特別是在缺乏與其他 MAO-B 抑制劑比較資料的情況下，使得 safinamide 可逆性抑制劑的機轉對於病人在臨床方面的影響(如改善耐受性、減少異動症等)具不確定性。
2. 澳洲 PBAC 接受廠商宣稱 safinamide 100 mg/day 的相對療效及安全性不劣於 rasagiline 1 mg/day，但認為無充分數據支持 safinamide 50 mg/day 的相對療效不劣於 rasagiline 1 mg/day，而廠商宣稱 safinamide 50 mg/day 的相對安全性不劣於 rasagiline 1 mg/day 似乎是合理的。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，本報告於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友意見供作參考；加拿大 CADTH 接獲病友團體提供意見，病人表示他們需要能夠治癒、阻止疾病進展並能有效控制症狀的藥品，同時也表達希望治療藥品的作用時間(onset)更快速、服藥負擔(pill burden)更低、藥效持續時間更長、OFF 期間縮短或消失、副作用更少。

五、成本效益

(一)加拿大 CADTH 於民國 109 年 3 月公告的報告不建議給付 safinamide 與含有 levodopa 製劑併用於處於 OFF 期間的帕金森氏症病人。廠商提出的建議價格為 safinamide 50 mg 以及 safinamide 100 mg 皆為加幣 6.9 元/錠，但 CADTH 評估認

^a 包括 Study 016、SETTLE 及 ME2125-3 試驗，試驗資訊詳如表四。

^b 諸如各試驗在試驗期間長度、介入藥品劑量、基期特徵及指標測量方法的差異等。

為不論 safinamide 每日使用 50 mg 或 100 mg，成本效益皆不如其他 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑及多巴胺促進劑。

- (二) 澳洲 PBAC 於民國 107 年 11 月公告的報告建議給付 safinamide 用於帕金森氏症的附加(add-on)治療，其在經濟評估部分是採用 safinamide 100 mg/day 不劣於 rasagiline 1 mg/day 的等效劑量進行最低成本分析。

六、財務衝擊

- (一) 建議者認為本案藥品納入給付後，將取代 selegiline、rasagiline、pramipexole、ropinirole 以及 entacapone 等成分藥品，並參考人口推估資料、相關盛行率研究及自行預估之市占率等，推估未來五年本案藥品使用人數為第一年約 800 人至第五年約 6,200 人，並以每人每日 50 mg 用量推估未來五年年度藥費為第一年約 1,480 萬元至第五年 1.13 億元，扣除取代藥費後之財務影響為第一年節省約 150 萬元至第五年節省約 1,100 萬元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮在於比較品的設定，因建議者認為取代藥品包含 MAO-B 抑制劑、COMT 抑制劑及多巴胺促進劑，但本報告考量藥品機轉及使用方法後，認為本案藥品應主要會取代同為 MAO-B 抑制劑的 selegiline 與 rasagiline。
- (三) 本報告重新以健保資料庫分析可能的目標族群人數，並參照建議者設定的市占率推估未來五年本案藥品使用人數為第一年約 360 人至第五年約 2,550 人；本報告另考量本案藥品每日用量的不確定性，因此進行不同劑量的財務影響試算，預估當每人每日平均劑量為 75 mg 時，財務影響為第一年約 620 萬元至約 4,470 萬元。

Safinamide 每日平均劑量	年度藥費 (第一年至第五年)	財務影響 (第一年至第五年)
50 mg (低推估)	650 萬元至 4,650 萬元	300 萬元至 2,150 萬元
75 mg (基礎方案)	970 萬元至 6,970 萬元	620 萬元至 4,470 萬元
100 mg (高推估)	1,300 萬元至 9,290 萬元	950 萬元至 6,790 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據民國 110 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議初核價格更新財務影響推估，預估未來五年本品年度藥費為第一年約 1,260 萬元至第五年約 6,780 萬元，扣除取代藥費後之財務影響為第一年約 240 萬元至第五年約 710 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	Equfina	以 Azilect 為例	以 Seginine 為例
主成分/含量	Safinamide/50 mg	Rasagiline/1 mg	Selegiline/5 mg
劑型/包裝	膜衣錠/鋁箔盒裝	錠劑/鋁箔盒裝	錠劑/盒裝、罐裝
WHO/ATC 碼	N04BD03	N04BD02	N04BD01
主管機關許可適應症	用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象 (wearing-off phenomenon)。	原發性巴金森氏症 (Parkinson's disease, PD)。	巴金森病症之輔助治療劑。
健保給付條件	擬訂中	1. 可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg。 2. 與 levodopa 或是其他抗帕金森藥物併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。	健保已收載，未訂定給付規定
健保給付價	擬訂中	每錠 76.00 元	每錠 2.68 元
仿單建議劑量與用法	與含有 levodopa 之製劑併用，成人通常每日口服一次 50 mg 的 safinamide，根據病人的情況可每日口服一次 100 mg。	1. 做為單一治療藥劑或做為輔助治療藥劑（非合併使用 levodopa），起始劑量為每日 1 mg。 2. 與 Levodopa 合併使用時，不論是否合併其他巴金森氏症治療藥物（如：dopamine agonist, amantadine, anticholinergics），建議的起始劑量為每日 0.5 mg，若病人耐受良好但未達足	通常初劑量為一天一次 5 mg 於早上服用，如有需要，劑量可增加至一天量為 10 mg。

		夠療效，可提高到每日 1 mg。	
療程	每日 50 至 100 mg。	與 levodopa 併用之健保給付劑量為每日 0.5 mg	每日 5 至 10 mg。
每療程 花費	擬訂中	每日 38 元	每日 2.68 元至 5.36 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：		ATC 分類前五碼相同且同為 MAO-B 抑制劑	ATC 分類前五碼相同且同為 MAO-B 抑制劑
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 109 年 3 月公告，不建議給付 safinamide 作為含有 levodopa 療法的附加治療藥品(add-on therapy)，用於治療在 levodopa 穩定劑量之下經歷 OFF 事件的特異性帕金森氏症病人之徵兆與症狀。</p> <p>【理由】</p> <p>1. 於兩項第三期隨機對照試驗(SETTLE 及 Study 016)中，與安慰劑相比，safinamide 沒有臨床上有意義地改善主要療效指標(ON time)，而 safinamide 在 OFF time 的減少程度雖可能對部分病人具有臨床重要性，但委員會無法根據試驗數據確定哪些病人可能有反應，且對照組為安慰劑，而不是其他的 MAO-B 抑制劑或其他現用於治療帕金森氏症的附加藥品。</p>

	<p>2. 因間接比較的研究限制，使得 safinamide 與其他附加治療的相對療效及安全性不明確。</p> <p>3. 沒有證據顯示 safinamide 可以解決(其他已給付藥品無法解決的)未滿足需求，包含較好的 OFF 事件處置、改善生活品質或改善非運動性結果(像是睡眠、疼痛、心情與便秘)。</p>
PBAC (澳洲)	於民國 107 年 11 月公告，基於與 rasagiline 的最小成本分析結果， 建議給付 safinamide 用於帕金森氏症作為 levodopa 的附加治療；等效劑量為 safinamide 100 mg/day 及 rasagiline 1 mg/day。
NICE (英國)	至民國 110 年 7 月 13 日止查無相關評估報告。

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

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

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

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

【愛可穩錠 50 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 110 年 11 月 30 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

(1) 簡介

帕金森氏症（Parkinson disease, PD）是一種漸進性動作疾病，疾病特徵為運動遲緩（bradykinesia）、休息狀態顫抖（resting tremor）、肌肉僵硬與喪失姿勢反射，非運動症狀包含疼痛、疲憊、嗅覺減退與便秘，帕金森氏症還與認知併發症相關，包含癡呆（dementia）、睡眠障礙與思覺失調[1]。

帕金森氏症的病理機轉是由於中腦黑質（substantia nigra）的多巴胺神經元退化，導致紋狀體中的多巴胺耗盡與典型運動症狀。危險因子包含家族病史與年齡，80 歲以上的成年人有最高的盛行率（3%）[1]。

帕金森氏症的病情進展階段區分，以「侯葉式分級」(Hoehn and Yahr (HY) staging scale) 最為常見，最初的 HY 量表將 PD 進展的典型模式分為 5 個階段：第 1 期（症狀僅發生在單側）、第 2 期（症狀發生在兩側）、第 3 期（症狀發生在兩側，且影響到行走平衡，常常容易跌倒）、第 4 期（日常生活需人照顧，獨立行走有困難）、第 5 期（幾乎全日須仰賴輪椅，或終日臥床無

法起身)。然而，HY 量表較著重於姿勢不穩定性，沒有完全評估其他運動障礙，也沒有提供非運動症狀的資訊[2]。

(2) 治療

目前臨床上沒有有效防止帕金森氏症惡化的方法，早期的症狀性治療包含 levodopa、多巴胺促進劑與單胺氧化酶 B (monoamine oxidase type B, MAO-B) 抑制劑，需與病人共同考量效益與風險，選擇最適當的治療策略，例如使用 levodopa 可能使更多的功能改善，但會增加異動症 (dyskinesia) 與藥效波動 (motor fluctuations)^a 的風險，MAO-B 抑制劑與多巴胺促進劑雖然症狀緩解效果較差，但異動症風險較低[3]。

隨著疾病進展，病人喪失對多巴胺藥品的長期反應，需要更頻繁與劑量更高的 levodopa，藥品短期反應也隨著大腦失去儲存額外多巴胺的能力而降低，此時可以加上其他藥品與 levodopa 合併使用當作輔助治療 (adjunctive therapy)，包含多巴胺促進劑、MAO-B 抑制劑與 COMT (catechol-O-methyl transferase) 抑制劑[3]，表三摘述 2017 年英國 NICE 發表的治療指引[4]。

表三、2017 年英國 NICE 帕金森氏症治療指引

第一線治療藥品			
	Levodopa	多巴胺促進劑	MAO-B 抑制劑
運動症狀	改善較多	改善較少	改善較少
日常活動	改善較多	改善較少	改善較少
運動併發症	較多	較少	較少
特定不良反應	較少	較多 (嗜睡、幻覺、衝動 控制障礙)	較少
運動症狀的輔助治療			
	多巴胺促進劑	MAO-B 抑制劑	COMT 抑制劑
運動症狀	改善	改善	改善
日常活動	改善	改善	改善
Off 時間	降低較多	降低	降低
不良反應	中等	較少	較多
幻覺	風險較高	風險較少	風險較少

^a 當藥效存在時病人的運動正常(On 狀態)，一旦藥效消失，病人就會出現較差的運動狀態(例如：顫抖、僵硬，或是活動緩慢)，多數是隨著服藥時間而可以預測的，但偶爾會突然出現 Off 狀態使身體動彈不得。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Safinamide 經由多巴胺類和非多巴胺類作用機轉發揮作用，是一種高度選擇性和可逆性的 MAO-B (monoamine oxidase B) 抑制劑，可引起紋狀體細胞外多巴胺的增加，safinamide 與電壓閘控型鈉離子通道的狀態依賴性抑制和刺激 glutamate 釋出的調節有關。

目前本品經主管機關核可適應症為「用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象(wearing-off phenomenon)」。本次建議者建議健保給付之適應症與主管機關核可適應症相同。建議療程為與含有 levodopa 製劑併用；成人通常每日口服一次 50 mg 的 safinamide，根據病人的情況可每日口服一次 100 mg。

1. WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 網頁[5]，本案藥品 safinamide 之 ATC 分類碼為「N04BD03」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「N04BD」(monoamine oxidase B inhibitors)之藥品尚有 selegiline 與 rasagiline。

2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於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》網頁[6]，以「帕金森」或「巴金森」作為適應症關鍵字進行搜尋，且藥理分類同為 MAO-B 抑制劑的藥品為 rasagiline 與 selegiline。

3. 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

經查衛生福利部中央健康保險署所公告之藥品給付規定《第一節神經系統藥物》內容[7]，與本案具相似治療地位的藥品給付規定如下：

- (1) 帕金森氏症治療藥品：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)。
- (2) 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
- (3) Rasagiline：可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg。與 levodopa 或是其他抗帕金森藥物併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。
- (4) Selegiline：健保已收載，未訂定藥品給付規定，故給付內容比照其許可適應症 (巴金森病症之輔助治療劑)。

4. 具有相近治療地位之藥品

經查詢治療準則、ATC 分類碼、藥品許可證適應症與藥品給付規定，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品包括多巴胺促進劑、MAO-B 抑制劑與 COMT 抑制劑，其中臚列與本案藥品同屬 MAO-B 抑制劑的 rasagiline 與 selegiline 之藥品資料於表四。

表四、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
N04BD03 Safinamide (本案藥品)	用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象 (wearing-off phenomenon)	膜衣錠	50 mg	建議收載中
N04BD02 Rasagiline	原發性巴金森氏症 (Parkinson's disease, PD)	錠劑	1 mg	1. 可單獨使用，每日最高劑量為 1 mg。 2. 與 levodopa 或是其他抗帕金森藥物併用，rasagiline 每日最高劑量為 0.5 mg。
N04BD01 Selegiline	巴金森病症之輔助治療劑	錠劑	5 mg	健保已收載，未訂定給付規定

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2021 年 7 月 13 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2017 年 6 月公告。

	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者送審資料於 2021 年 6 月 30 日收訖

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大 CADTH 於 2020 年 3 月發佈與本案相關的評估報告[8]。

CADTH 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 不建議給付 safinamide 作為含有 levodopa 療法的附加治療藥品(add-on therapy)，用於治療在 levodopa 穩定劑量之下經歷 OFF 事件的特異性帕金森氏症病人之徵兆與症狀。

1. 建議理由

- (1) 於兩個為期 24 週、多中心、雙盲、安慰劑對照、第三期臨床試驗中，與安慰劑相比，safinamide 沒有臨床上有意義地改善主要療效指標 (ON time)。於 SETTLE 試驗中，與安慰劑相比，safinamide 組別 (使用 50 至 100 mg) 每天的 ON time 多 0.96 小時 ($P < 0.001$)；於 Study 016 試驗中，與安慰劑相比，safinamide 50 mg 組別每天的 ON time 多 0.51 小時，safinamide 100 mg 組別每天的 ON time 多 0.55 小時，CDEC 不認為這些差異有臨床意義 (最小臨床重要差異為 1 至 2 小時)。
- (2) 於 SETTLE 試驗中評估每天 OFF time，與安慰劑相比，safinamide 組別 (使用 50 至 100 mg) 減少 1.03 小時 (95%信賴區間 [-1.40, -0.67])；於 Study 016 評估每天 OFF time，與安慰劑相比，safinamide 50 mg 組別減少 0.6 小時 (95% CI [-0.9, -0.2])，safinamide 100 mg 組別也減少 0.6 小時 (95% CI [-1.0, -0.2])。SETTLE 試驗於 OFF time 有達到最小重要差異 (minimally important difference, MID) (-1 至 -1.3 小時)，然而，95%信賴區間的上限超過 MID 範圍；Study 016 試驗沒有達到 MID，有些病人可能認為這些 OFF time 減少具有臨床重要性，但 CDEC 根據試驗數據無法確定哪些病人可能有反應，且對照組為安慰劑，而不是其他的 MAO-B 抑制劑或其他現用於治療帕金森氏症的附加藥品。
- (3) Safinamide 與其他附加治療 (add-on therapy) 的相對療效不明確，因為廠商提交的間接比較分析與 1 篇已發表的間接比較文獻有很大的限制，兩項研究的主要限制為對試驗與病人特徵的報告不足，廠商提交的文獻另受限於納入研究的臨床異質性以及缺乏比較藥品使用劑量的資訊，這些限制使得 safinamide 與其他治療的相對療效與安全性無法做出結論，特別是在缺乏與其他 MAO-B 抑制劑比較資料的情況下，使得 safinamide 可逆性抑制劑的機

轉對於病人在臨床方面的影響具不確定性。

- (4) 沒有證據顯示 safinamide 可以解決（其他已給付藥品無法解決的）未滿足需求，包含較好的 OFF 事件處置、改善生活品質或改善非運動性結果（像是睡眠、疼痛、心情與便秘）。

2. 討論重點

- (1) 可逆性 MAO-B 抑制劑（safinamide）改善耐受性的效果可能優於不可逆 MAO-B 抑制劑（rasagiline 與 selegiline），但這些好處還需要被證實。
- (2) 與安慰劑相比，safinamide 有較頻繁的異動症（dyskinesia）與噁心之不良反應，雖然 safinamide 的抗麩胺酸（anti-glutamate）效果可能導致較少的異動症（與其他 MAO-B 抑制劑相比），但沒有與其他 MAO-B 抑制劑的比較性試驗去直接評估在異動症的相對效果。
- (3) 提交的成本效益分析報告中，與其他帕金森氏症治療相比，safinamide 50 mg 與 100 mg 皆為較多花費與較少 QALY（quality-adjusted life year）。然而，此分析有一些無法被解決的限制，主要為間接比較的方法限制，使 safinamide 與其他治療的療效與安全性無法做出結論，因此 safinamide 的成本效益具不確定性。
- (4) SETTLE 與 Study 016 的試驗族群皆排除晚期帕金森氏症之病人（只包含 OFF 期間 Hoehn-Yahr 分級 1 至 4 級的病人），只有 14% 病人為第 4 級帕金森氏症且沒有病人為第 5 級，還有一些嚴重症狀病人沒有納入，使得 SETTLE 與 Study 016 的試驗族群外推至加拿大帕金森氏症病人有些限制。

3. 病人意見

2 個病人團體（Parkinson Canada 與 Parkinson Society British Columbia）遞交透過問卷與訪談獲得之病人看法，以下呈現重要的病人意見摘要：

- (1) 病人團體指出進展中的帕金森氏症對日常生活有很大的影響，很多病人的社交與維持人際關係受到負面影響，因為他們必須停止娛樂活動或家庭生活，焦慮、壓力、失去信心與悲傷是此疾病最常見的情緒影響，身體變化包含平衡感受損、肌肉僵硬與運動緩慢。
- (2) 病人接受不同的症狀性治療，包含藥品（如 MAO 抑制劑、levodopa 與 carbidopa）、手術（如腦深層刺激手術）與其他形式的治療（如物理治療、職業治療、言語治療、運動與心理治療），使用藥品常見的副作用包含睡眠障礙、噁心、便秘、異動症、疲勞與幻覺，有一些病人在接受治療時有困難，包含吞嚥以及定時服藥。使用 levodopa 的病人回報有異動症或不自主扭動，而處於晚期帕金森氏病病人經常在 ON 期間這些症狀最為嚴重，但是如果沒有用 levodopa，他們就會變為 OFF 狀態，這是一個更可怕的階段，呼吸與

吞嚥皆處於危險之中。

- (3) 病人需要能夠治癒、阻止疾病進展並有效控制症狀的藥品，同時也表達需要作用時間快(quick onset)、低服藥負擔(pill burden)、持續時間長、限制或消除 OFF 期間與更少副作用的藥品。

(二) PBAC (澳洲)

PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) 於 2018 年 11 月發佈與本案相關的評估報告。PBAC 建議有條件給付 (restricted benefits) safinamide 用於帕金森氏症作為 levodopa 的附加治療 (add-on therapy) [9]。

1. 評估結果

- (1) PBAC 接受 rasagiline 是 safinamide 的合適參考品。PBAC 認為 selegiline 在 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 的給付適應症跟廠商建議 safinamide 收載的部分族群重疊 (晚期帕金森氏症)，且為 rasagiline 最小成本分析的比較品；然而，PBAC 認為 selegiline 不是相關的主要比較品，基於 selegiline 較差的安全性與使用限制，與 rasagiline 相比，PBAC 認為 selegiline 很少使用，因為對於 MAO-B 的選擇性比 MAO-A 低 (尤其高劑量時)，且有潛在的心臟與精神影響。PBAC 認為 selegiline 的代謝物 (amphetamine 與 methamphetamine) 對於患有白天嗜睡的次族群病人將有益處，且認為這可能是 selegiline 在少數病人中繼續使用的原因，selegiline 不太可能被 safinamide 取代。
- (2) 一項間接比較研究包含 2 篇 safinamide 與安慰劑比較的隨機對照試驗與 7 篇 rasagiline 與安慰劑比較的隨機對照試驗，PBAC 認為這項間接比較研究在可傳遞性 (transitivity) 及可應用性 (applicability) 方面有很大的研究限制；前者包括試驗之間在研究執行時間、藥品介入期間、基期 levodopa 及輔助治療藥品、基期疾病特徵及指標測量方法的差異，後者則為 safinamide 建議給付療程與試驗中給藥療程的差異。
- (3) 儘管間接比較存在研究限制，PBAC 認為在療效方面 safinamide 100 mg/day 似乎不劣於 rasagiline 1 mg/day，safinamide 50 mg/day 與 rasagiline 1 mg/day 的療效不劣性則沒有充分的數據支持，但認為對於無法將劑量調升至每天 100 毫克的病人來說，safinamide 50 mg/day 可能為合適的治療選擇；值得注意的是，PBAC 認為因耐受性而需將 safinamide 每日劑量維持在 50 毫克的病人比例將非常低 (10% 或以下)，在 SETTLE 試驗中如果病人可耐受將調整劑量至 100 mg/day，只有 1.8% 的病人維持 50 mg/day。
- (4) 由於 50 mg/day 將主要用於病人開始治療的劑量調整，且在臨床治療上不等於 100 mg/day，50 mg/day 的每毫克價格與 100 mg/day 的每毫克價格相同可

能更合適。

- (5) Safinamide 100 mg/day 與 rasagiline 1 mg/day 在因不良反應而停藥、嚴重不良反應發生或死亡方面沒有統計上顯著差異，PBAC 認為 safinamide 100 mg/day 的安全性不劣於 rasagiline 1 mg/day 是合理的；safinamide 50 mg/day 與 rasagiline 1 mg/day 的間接比較安全性沒有顯著差異(嚴重不良反應除外)，safinamide 50 mg/day 有較佳的嚴重不良反應安全性 (RR=0.36; 95% CI [0.15, 0.87])，然而，PBAC 認為安全性不劣於 rasagiline 1 mg/day 似乎是合理的。

(三) NICE (英國)

2021 年 7 月 13 日於英國 NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 網站查詢 safinamide 相關資料，查詢結果沒有醫療科技評估報告，只有一篇關於 safinamide 於 2017 年 2 月公告的證據報告 (Evidence summary) [10]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

蘇格蘭 SMC (Scottish Medicines Consortium) 於 2017 年 6 月發佈與本案相關資料。由於廠商沒有提交相關資料，無法針對 safinamide 用於中晚期帕金森氏症且有藥效波動 (fluctuating) 病人的附加 (add-on) 治療做出建議[11]。

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	接受含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症
Intervention	safinamide
Comparator	無限定

Outcome	無限定
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 7 月 26 日，以「Parkinson's disease」與「safinamide」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略如附錄一。

(2) 搜尋結果

搜尋結果共納入 4 篇系統性文獻回顧與統合分析[12-15]，由於最新發表系統性文獻回顧的文獻搜尋日期為 2020 年 12 月，故隨機對照試驗的搜尋策略限縮於 2020 與 2021 年份發表的文獻，搜尋結果並無發現額外的隨機對照試驗。

A. 系統性文獻回顧

4 篇系統性文獻回顧與統合分析的發表年份介於 2018 至 2021 年之間，其中 2 篇比較 safinamide 與安慰劑，其中 1 篇為 MAO-B 抑制劑 (selegiline、rasagiline 與 safinamide) 之間互相比較，另外 1 篇比較 MAO-B 抑制劑、多巴胺促進劑與 COMT 抑制劑，兩篇與活性藥品比較的文獻為同一作者，後者為加入更多藥品 (多巴胺促進劑與 COMT 抑制劑) 比較且更新文獻搜尋，以下呈現發表年份最新與文獻涵蓋數量最多的 2 篇文獻。

(a) Overall Efficacy and Safety of Safinamide in Parkinson's Disease: A Systematic Review and a Meta-analysis [14]

此篇系統性文獻回顧與統合分析目的為 safinamide (50 與 100 mg) 用於帕金森氏症 (有無藥效波動) 的療效與安全性。

I. 研究方法

搜尋資料庫為 PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials、Latin American and Caribbean Health Science Information Database 與 clinicaltrials.gov 網站，關鍵字為「Parkinson's disease」，搜尋策略為已發表文獻、發表日期於 2020 年 12 月以前並限為隨機對照試驗，族群為診斷為帕金森氏症 (PD) 病人，介入組為 safinamide 單用或與其他 PD 藥品合併使用，對照組為安慰劑單獨使用或與其他 PD 藥品合併使用。

主要療效指標為每天沒有煩人異動症的 ON-time (daily ON-time

without troublesome dyskinesia)、每天的 OFF-time、ON-time 時巴金森症狀衡量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 第三部分 (section III/動作評估) 的分數^b；次要療效指標為每天有煩人異動症 (任何等級的異動症) 的 ON-time、UPDRS-II (評估日常活動) 與帕金森氏症生活品質問卷 (Parkinson's Disease Questionnaire 39, PDQ-39)。

II. 研究結果

結果共納入 6 篇隨機對照試驗進行分析，發表年份介於 2004 至 2020 之間，共包含 2,729 人，其中有 1,725 人使用 safinamide，safinamide 劑量可分為 50、100、200 mg，其中 3 篇文獻有合併使用 levodopa，詳細試驗特徵如表五。所有納入文獻的偏差風險於隨機分派過程、暴露偏差風險與結果測量皆為低風險，結果遺失資料之偏差風險有 4 篇為有疑慮、1 篇為高風險，選擇性回報結果之偏差風險有 1 篇為高風險，其餘文獻為低風險。

使用 levodopa 治療且有藥效波動的 PD 病人 (PD with motor fluctuations, PDwMF) 的族群中，與安慰劑相比，safinamide 100 mg 顯著增加沒有煩人異動症的 ON-time (平均差異=0.95 小時; 95% CI [0.41, 1.49]; p=0.0006) 與減少 OFF-time (平均差異= -1.06 小時; 95% CI [-1.60, -0.51]; p=0.0001)，safinamide 50 mg 也顯著增加沒有煩人異動症的 ON-time (平均差異=0.90 小時; 95% CI [0.04, 1.76]; p=0.04) 與改善 OFF-time (平均差異= -0.86 小時; 95% CI [-1.49, -0.24]; p=0.007)，而且皆顯著改善 ON-time 時的 UPDRS-III，safinamide 50 與 100 mg 於主要療效指標有相似的結果，但 safinamide 50 mg 的證據性較低，其它結果詳如表六，研究結果證據確定性詳如表七。

(b) Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis [15]

此篇系統性文獻回顧與統合分析目的為比較 MAO-B 抑制劑與多巴胺促進劑用於治療帕金森氏症的療效與安全性。

I. 研究方法

搜尋資料庫為 PubMed、MEDLINE、Cochrane Central Register of Controlled Trials，介入組為多巴胺促進劑 (cabergoline、pramipexole、

^b 世界動作障礙學會 (Movement Disorder Society, MDS) 於 2007 年發佈 UPDRS 評分量表的校定版本，MDS-UPDRS 評量表包含四大部分，第一部份為評估日常生活中與運動功能無關之經驗 (13 題)，第二部份為評估與運動功能相關之日常生活能力 (13 題)，第三部份為動作功能之檢查 (18 題)，第四部份是評估治療之併發症 6 題；每題為 0 至 4 分，各分項分數加總可以得到嚴重度的分數，分數越高表示症狀越嚴重 [16]。

apomorphine, ropinirole 與 rotigotine)、MAO-B 抑制劑 (selegiline、rasagiline 與 safinamide) 與 COMT 抑制劑 (entacapone)，族群為診斷為帕金森氏症 (PD) 病人，文獻限隨機對照試驗，搜尋最後更新為 2019 年 5 月。

由於有些文獻有併用 levodopa 有些則沒有，為了解決不一致性 (inconsistency) 的問題，將統合分析設定為 2 個分開的網絡 (network)，第 1 個網絡為 PD 藥品單獨使用與安慰劑相比，第 2 個網絡為 MAO-B 抑制劑或多巴胺促進劑與 levodopa 合併使用 (與安慰劑合併 levodopa 相比)，選擇的研究結果為 UPDRS 分數與嚴重不良反應。

II. 研究結果

共納入 79 篇文獻 (54 篇多巴胺促進劑相關、25 篇 MAO-B 抑制劑相關)，其中 59 篇文獻用於第 2 個網絡，所有納入文獻的偏差風險皆為低或中等，共有 8,381 人使用多巴胺促進劑、3,736 人使用 MAO-B 抑制劑、4,077 人使用安慰劑與 levodopa。

在第 2 個網絡中，所有藥品與安慰劑相比皆有效 (以 UPDRS 分數分析)，其中 selegiline 是最有效的選項，後續為 pramipexole、ropinirole、rotigotine、cabergoline、rasagiline 與 safinamide，其預估的相對療效分別為 2.316、2.091、2.037、1.912、1.664、1.584 與 1.179。

與安慰劑相比，任何藥品皆沒有增加嚴重不良反應的風險，也沒有增加停藥的風險，但 pramipexole、ropinirole 與 rotigotine 有較低的停藥風險。此分析中嚴重不良反應與停藥的事件數很少，而且此分析沒有考慮藥物劑量、患病時間與試驗期間長度，詳細研究結果如表八。

表五、系統性文獻回顧與統合分析(safinamide vs 安慰劑)納入的隨機對照試驗之病人特徵

作者/年份	試驗 ID (期別)	納入族群	試驗 週數	Safinamide 組 (人數)(劑量)	安慰 劑組 (人數)	平均 年齡 (歲)	沒有煩人異 動症的 ON- time (hr/day)	UPDRS- III (平均 值)	Levodopa 劑量 (mg/day) (平均值)
併用 levodopa 治療且有藥效波動的 PD 病人									
Borghain/2013	016 (第三期)	≥3 年 PD、OFF time 時 H&Y I 至 IV、使用 levodopa 經歷過藥效波動	24	224 (100 mg); 223 (50 mg)	222	59.9	9.4	28.10	605
Schapira/2017	SETTLE (第三期)	≥ 3 年 PD、OFF time 時 H&Y I 至 IV、對 levodopa 有反應	24	274 (100 mg)	275	61.9	9.18	22.8	777
Hattori/2020	ME2125- 3 (第二/三期)	日本人、OFF time 時 H&Y II 至 IV、使用 levodopa 經歷過藥效波動	24	128 (100 mg); 131 (50 mg)	136	68.7	9.94	22.03	438
併用多巴胺促進劑且無藥效波動的 PD 病人									
Stocchi/2004	009 (第三期)	<5 年 PD、H&Y I 至 II、穩定使用一種多巴胺促進劑	12	56 (1.0 mg/kg); 56 (0.5 mg/kg)	56	59.6	NA	16.74	NA
Stocchi/2012	015 (第三期)	< 5 年 PD、H&Y I 至 III、穩定使用一種多巴胺促進劑	24	89 (200 mg); 90 (100 mg)	90	57.4	NA	20.67	NA

NCT00605683 (未發表)	MOTION (第三期)	< 3 年 PD、H&Y I 至 III、 穩定使用一種多巴胺促進 劑	24	227 (100 mg); 227 (50 mg)	225	60.7	NA	19.90	NA
----------------------	-----------------	---	----	------------------------------	-----	------	----	-------	----

H&Y, Hoehn and Yahr stage; NA, not applicable; UPDRS, unified Parkinson's disease rating scale

表六、系統性文獻回顧與統合分析(safinamide vs 安慰劑)之主要療效指標結果

試驗	平均差異 (95%信賴區間)	權重
每日沒有煩人異動症的 ON-time (小時)		
● (Safinamide 100 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)		
Study 016	0.55 [0.12, 0.98]	23.3%
SETTLE	0.85 [0.41, 1.29]	22.9%
ME2125-3	1.66 [0.94, 2.38]	15.4%
次總和	0.95 [0.41, 1.49]	61.6%
異質性：Tau ² =0.16; Chi ² =6.72, df=2 (P=0.03); I ² =70% 整體效益：Z=2.70 (P=0.007)		
● (Safinamide 50 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)		
Study 016	0.51 [0.07, 0.95]	23%
ME2125-3	1.39 [0.67, 2.11]	15.4%
次總和	0.90 [0.04, 1.76]	38.4%
異質性：Tau ² =0.29; Chi ² =4.17, df=1 (P=0.04); I ² =76% 整體效益：Z=2.06(P=0.04)		
總和	0.91 [0.52, 1.30]	100%
異質性：Tau ² =0.12; Chi ² =11.05, df=4 (P=0.03); I ² =64% 整體效益：Z=4.57(P<0.00001) 次族群差異測試：Chi ² =0.01, df=1 (P=0.93), I ² =0%		
OFF-time (小時)		
● (Safinamide 100 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)		
Study 016	-0.60 [-1.00, -0.20]	22.5%
SETTLE	-1.02 [-1.40, -0.64]	23.1%
ME2125-3	-1.72 [-2.39, -1.05]	15.1%
次總和	1.06 [-1.60, -0.51]	60.8%
異質性：Tau ² =0.17; Chi ² =8.22, df=2 (P=0.02); I ² =76% 整體效益：Z=3.81 (P=0.0001)		
● (Safinamide 50 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)		
Study 016	-0.60 [-0.95, -0.25]	24.1%
ME2125-3	-1.25 [-1.92, -0.58]	15.1%
次總和	-0.86 [-1.49, -0.24]	39.2%
異質性：Tau ² =0.14; Chi ² =2.87, df=1 (P=0.09); I ² =65% 整體效益：Z=2.70 (P=0.007)		
總和	-0.97 [-1.33, -0.60]	100%
異質性：Tau ² =0.11; Chi ² =12.15, df=4 (P=0.02); I ² =67% 整體效益：Z=5.24 (P<0.00001) 次族群差異測試：Chi ² =0.21, df=1 (P=0.64), I ² =0%		
UPDRS-III*		
● (Safinamide 100 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)		

Study 016	-2.60 [-4.10, -1.10]	10.0%
SETTLE	-1.60 [-2.93, -0.27]	10.7%
ME2125-3	-4.18 [-5.65, -2.71]	10.1%
次總和	-2.77 [-4.27, -1.28]	30.8%
異質性：Tau ² =1.21; Chi ² =6.54, df=2 (P=0.04); I ² =69% 整體效益：Z=3.63 (P=0.0003)		
● (Safinamide 50 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)		
Study 016	-1.80 [-3.25, -0.35]	10.2%
ME2125-3	-4.07 [-5.16, -0.71]	10.1%
次總和	-2.93 [-5.16, -0.71]	20.3%
異質性：Tau ² =2.02; Chi ² =4.64df=1 (P=0.03); I ² =78% 整體效益：Z=2.58 (P=0.010)		

*UPDRS-III 的統合分析包含 PDwMF(與 levodopa 合併使用)與 PDwoMF(與多巴胺促進劑合併使用)族群，此表格只呈現 PDwMF 族群。

UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale section III; PDwMF, Parkinson's disease with motor fluctuations; PDwoMF, Parkinson's disease without motor fluctuations;

表七、系統性文獻回顧與統合分析(safinamide vs 安慰劑)之研究結果證據確定性

研究結果	人數 (文獻數)	平均差異或勝算比 (95% 信賴區間)	證據確定性 (GRADE)
(Safinamide 100 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)			
每天沒有煩人異動症的 ON-time (小時)	1259 (3)	MD 0.95 (0.41, 1.49)	中
OFF-time (小時)	1259 (3)	MD -1.06 (-1.6, -0.51)	中
ON-time 的 UPDRS-III	1259 (3)	MD -2.77 (-4.27, -1.28)	中
每天有煩人異動症的 ON-time (小時)	710 (2)	MD 0.14 (-0.03, 0.3)	高
異動症評估表	995 (2)	SMD 0.42 (-4.34, 5.04)	低
ON-time 的 UPDRS-II	1259 (3)	MD -0.65 (-1.03, -0.27)	高
PDQ-39	813 (2)	MD -2.32 (-3.74, -0.89)	低
嚴重不良反應	1268 (3)	OR 1.02 (0.59, 1.77)	中
因不良反應而停藥	1268 (2)	OR 1.02 (0.61, 1.69)	中
異動症 (不良反應)	1268 (2)	OR 2.50(1.32, 4.72)	中
(Safinamide 50 mg + levodopa) vs (安慰劑+ levodopa)			
每天沒有煩人異動症的 ON-time (小時)	712 (2)	MD 0.90 (0.04, 1.76)	中
OFF-time (小時)	712 (2)	MD -0.86 (-1.49, -0.24)	低
ON-time 的 UPDRS-III	712 (2)	MD -2.93 (-5.16, -0.71)	低

每天有煩人異動症的 ON-time (小時)	712 (2)	MD 0.00 (-0.17, 0.18)	高
異動症評估表	445 (1)	SMD -1.4 (-7.56, 4.76)	低
ON-time 的 UPDRS-II	712 (2)	MD -0.59 (-1.09, -0.09)	中
PDQ-39	267 (1)	MD -0.33 (-2.69, 2.03)	低
嚴重不良反應	719 (2)	OR 0.77 (0.35, 1.69)	中
因不良反應而停藥	719 (2)	OR 0.78 (0.41, 1.50)	中
異動症 (不良反應)	723 (2)	OR 2.20 (1.15, 4.23)	中

UPDRS-III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale section III; PDQ-39, Parkinson's Disease Questionnaire 39; MD, mean difference, OR, odds ratio; SMD standardized mean difference

表八、系統性文獻回顧與統合分析(MAO-B 抑制劑、多巴胺促進劑、COMT 抑制劑 vs. 安慰劑)之研究結果(effect ratio)

試驗終點	MAO-B 抑制劑			多巴胺促進劑				COMT 抑制劑
	RA+LD	SA+LD	SE+LD	CAB+LD	PRA+LD	ROP+LD	ROT+LD	EN+LD
UPDRS*	1.584 (1.379, 1.82)	1.179 (1.031, 1.352)	2.316 (1.819, 2.951)	1.664 (1.113, 2.418)	2.091 (1.889, 2.317)	2.037 (1.804, 2.294)	1.912 (1.716, 2.129)	1.429 (1.16, 1.74)
UPDRS**	1.544 (1.349, 1.762)	1.217 (1.066, 1.392)	2.503 (1.946, 3.222)	1.455 (1.006, 2.068)	2.093 (1.891, 2.316)	2.095 (1.861, 2.356)	1.933 (1.737, 2.149)	1.312 (1.098, 1.570)
不良反應	1.052 (0.812, 1.405)	1.043 (0.837, 1.343)	1.045 (0.818, 1.394)	0.969 (0.652, 1.281)	1.034 (0.806, 1.337)	1.012 (0.799, 1.278)	1.030 (0.791, 1.352)	1.006 (0.755, 1.323)
停藥	0.903 (0.690, 1.201)	1.113 (0.782, 1.571)	0.955 (0.774, 1.159)	0.854 (0.522, 1.334)	0.616 (0.524, 0.72)	0.615 (0.526, 0.713)	0.809 (0.690, 0.945)	0.957 (0.654, 1.34)

*模型中沒有考慮劑量、患病長度或試驗期間長度

**模型中有考慮試驗期間長度

RA, rasagiline; SA, safinamide; SE, selegiline; CAB, cabergoline; PRA, pramipexole; ROP, ropinirole; ROT, rotigotine; LD, levodopa; EN, entacapone; COMT, catechol-O-methyltransferase

(五) 建議者提供之資料

建議者提供之相對療效資料為 5 篇臨床試驗[17-21]，其中 4 篇隨機對照試驗 (Study 016、Study 018、SETTLE 試驗、ME2125-3 試驗)已納入前述的系統性文獻回顧中。

另外 1 篇文獻為開放式、單臂的臨床試驗[21]，納入條件為 30 歲以上的日本人、併用 levodopa 且有藥效減退 (wearing-off) 現象、OFF 狀態時的侯葉分級為 II-VI，初始使用劑量為 safinamide 每日 50 mg，第 4 週可以將劑量調整至每日 100 mg。研究結果共有 203 人接受治療，其中有 70%完成 52 週的治療，併用其他 PD 藥物的比例為 92.8%，以多巴胺促進劑最為常見，平均患病時間為 9.78 年，ON 狀態的 UPDRS-III 平均分數為 21.27。研究結果顯示於 52 週的每日沒有煩人異動症的 ON-time (與基礎值相比) 增加 1.42 小時，每日 OFF-time 平均減少 1.40 小時，ON 狀態的 UPDRS-III 平均分數減少 6.2，共有 107 人增加劑量至 100 mg。

四、療效評估結論

本品經主管機關核可適應症為「用於改善以含有 levodopa 製劑治療的帕金森氏症之藥效漸退現象(wearing-off phenomenon)」。本次建議者建議健保給付之適應症與主管機關核可適應症相同。經查詢治療準則、ATC 分類碼、藥品許可適應症與藥品給付規定，本報告認為與本案藥品具相近治療地位之藥品包括 MAO-B 抑制劑、多巴胺促進劑與 COMT 抑制劑，其中 ATC 分類碼前五碼相同且同為 MAO-B 抑制劑的 rasagiline 與 selegiline 可為優先考量。

主要醫療科技評估組織之給付建議部分，加拿大 CADTH 不建議給付 safinamide 作為含有 levodopa 療法的附加治療藥品(add-on therapy)，用於治療在 levodopa 穩定劑量之下經歷 OFF 事件的特異性帕金森氏症病人之徵兆與症狀，主要因為 safinamide 與其他 PD 附加治療的相對效益具有不確定性，且沒有證據顯示 safinamide 可以解決(其他已給付藥品無法解決的)未滿足需求；澳洲 PBAC 基於與 rasagiline 的最小成本分析(cost-minimisation analysis)結果，建議給付 safinamide 用於帕金森氏症作為 levodopa 的附加治療；蘇格蘭 SMC 則因廠商沒有提交相關資料，無法針對 safinamide 用於中晚期帕金森氏症且有藥效波動病人的附加治療做出建議。

相對療效證據以 2 篇系統性文獻回顧呈現，第 1 篇系統性文獻回顧顯示，使用 levodopa 治療且有出現藥效波動的 PD 病人的族群中，與安慰劑相比，safinamide 50 與 100 mg 皆顯著增加沒有煩人異動症的 ON-time、減少 OFF-time

與改善 ON-time 時的 UPDRS-III。雖然 safinamide 50 與 100 mg 於主要療效指標有相似的結果，但 safinamide 50 mg 組別的證據性較低；第 2 篇系統性文獻回顧為 MAO-B 抑制劑、多巴胺促進劑或 COMT 抑制劑與 levodopa 合併使用（共 8 種藥品）的間接比較統合分析，結果顯示所有藥品與安慰劑相比皆有效（以 UPDRS 分數分析），其中 selegiline 是最有效的選項，後續為 pramipexole、ropinirole、rotigotine、cabergoline、rasagiline 與 safinamide，任何藥品皆沒有增加嚴重不良反應的風險，也沒有增加停藥的風險。

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/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 1 月公告。
NICE (英國)	至 2021 年 7 月 14 日止，查無經濟評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2017 年 5 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供經濟評估文獻

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [8]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)於 2020 年 3 月公告的評估結果，CADTH 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 不建議 safinamide^a給付於帕金森氏症病人已經接受有 levodopa 製劑而疾病狀態處於 OFF 狀態的附加 (add-on) 治療。

有關成本效益，CADTH 委員會認為廠商提供的成本效益研究具不確定性，

^a Safinamide 於加拿大販售的商品名為 Onstryv®

本報告彙整 CADTH 委員會有關 safinamide 費用與給付成本效益的評估內容，如後：

廠商建議給付 safinamide 的不同規格藥品相同價格，safinamide 50 mg 以及 safinamide 100 mg 的價格皆為加幣 6.9 元/錠；safinamide 建議起始用量為每日 50 mg，使用後視病人疾病需求以及耐受性可提高每日用量至 100 mg，年度藥費約為加幣 2,520 元。

廠商提交的成本效益研究，旨在比較每日 safinamide 100 mg 或其他的 MAO-B 抑制劑 (如: rasagiline 以及 selegiline)、COMT 抑制劑(如: entacapone)、多巴胺促效劑(如: bromocriptine、pramipexole、ropinirole 以及 rotigotine)，用於治療帕金森氏症、作為 levodopa 輔助治療的成效。此研究採用加拿大公費觀點(Canadian publicly funded)；基礎分析結果顯示，病人每日使用 safinamide 100 mg 的成本效益並不如 bromocriptine，意即病人使用 safinamide 100 mg 相關醫療費用支出較多、獲得生活品質校正人年較少，造成使用 safinamide 100 mg 的病人族群費用較高的原因，包括 safinamide 價格較高以及病人使用 safinamide 的時間較長，因為經濟評估模型根據間接比較所推估的 OFF 時間較短。

CADTH 評估報告指出廠商的經濟研究有以下限制，包括：模型評估 OFF 時間的方式並不合適、未將病人因療效不足而停用藥物納入評估、模型引用的效用值與副作用參數具不確定性，另外，CADTH 認為採用間接比較的數據限制導致 safinamide 的成本效益具不確定性。

沿用廠商提交的基礎分析架構，CADTH 校正後重新分析發現病人使用每日 safinamide 50 mg 或每日 safinamide 100 mg 的成本效益皆不如其他比較品，並且廠商的評估模型仍存有的研究限制，例如並未將療效不足而停用藥物的情境納入評估考量，臨床審查(Clinical Review)指出主要的研究限制來自模型間接比較數據，無法確認 safinamide 的相對療效與安全性，以致 safinamide 的成本效益不明。

2. PBAC (澳洲) [9]

澳洲 PBAC 於 2018 年 11 月公告評估結果，基於最小成本分析結果，建議給付 safinamide 用於帕金森氏症的附加 (add-on) 治療。

經濟評估部分是採用 safinamide 100 mg/day 不劣於 rasagiline 1 mg/day 的等效劑量進行最低成本的比較，經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)認為 rasagiline 是合適的對照品，並注意到 rasagiline 的適應症範圍較 safinamide 寬廣，因為 rasagiline 可以單獨使用治療帕金森氏症病人，而 safinamide 則不能單獨使用。同時 PBAC 注意到先前同意給付 rasagiline 所參考最小成本分析比較，主要比較品為 selegiline，次要比較品為 entacapone，目前 selegiline 的給付價格

比 rasagiline 便宜許多。

3. NICE (英國)

至 2021 年 7 月 14 日止，查無 Safinamide 相關成本效益研究。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [11]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2017 年 5 月公告不給付 safinamide^b於罹患帕金森氏症的病人，主要原因為廠商並未提出給付申請，故不予以給付。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	帕金森氏症
Intervention	Safinamide
Comparator	未設限
Outcome	ICER
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 7 月 15 日、2021 年 8 月 1 日，以 (safinamide) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

^b Safinamide 於蘇格蘭販售的商品名為 Xadago[®]

(2) 搜尋結果

未查獲本案相關的成本效益相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供經濟評估文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據 Liu 等人分析健保資料庫之結果顯示，2004 年的年齡標準化盛行率約為十萬分之 84.8 人，2011 年為每十萬分之 147.7 人[22]。根據全民健康保險醫療統計年報，2015 年因帕金森疾病就診的病人數共 115,000 人，當年度總醫療花費約 12.6 億點[23]。

(二) 核價參考品之建議

本報告按全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範^c，建議核價參考品的選擇範圍如下說明：

經查，safinamide 在 WHO ATC/DDD Index 2021 編碼為 N04BD03，屬「N04B：Dopaminergic Agents」的「N04BD：Monoamine oxidase B inhibitors」類，另有 2 項(selegiline 以及 rasagiline)同屬此分類，此兩項藥品取得上市許可並已納入健保給付。

此外，未查獲 safinamide 與活性對照品進行直接比較之臨床試驗，因此，本報告建議以同作用機轉藥品 selegiline 以及 rasagiline 可作為主要的核價參考品，惟 rasagiline 給付規定單獨使用的每日最高劑量為 1 mg，與 levodopa 或是其他抗帕金森氏症藥品併用的每日最高劑量限制為 0.5 mg，同時須考慮到 safinamide 仿單限制 safinamide 需要與 levodopa 藥品併用，整體而言，rasagiline 的給付範

^c 核價參考品選取原則：

(一) 依 ATC 分類為篩選基礎。

(二) 原則上以同藥理作用或同治療類別之藥品為選取對象。

(三) 若有執行臨床對照試驗(head-to-head comparison)之藥品，列為重要參考。

(四) 新藥經醫、藥專家審議認定有臨床價值者，依選取參考品之同成分規格之原開發廠藥品為核算基準。

圍較寬，且有使用劑量限制，因此若選擇 rasagiline 作為核價參考品，建議將給付限制與仿單建議用法納入評估考量。

(三) 財務影響

建議者預估在 Equfina® (以下簡稱本品)納入健保給付後，未來五年(2022年至2026年)本品使用人數約為第一年800人至第五年6,200人，本品年度藥費為第一年約1,480萬元至第五年1.13億元間，扣除取代現有治療藥品後，對健保的財務衝擊第一年節省約150萬元至第五年約節省1,100萬元，以下摘述建議者的推算過程：

1. 臨床地位

建議者預期本品將取代以給付藥品包括 selegiline、rasagiline、pramipexole、ropinirole 以及 entacapone，整體而言，健保新增給付本品之臨床地位屬取代關係。

2. 目標族群推估

建議者依據國家發展委員會「中華民國人口推估(2020年至2070年)」以及相關研究[22]，考慮過往的病人數成長率，推估未來五年(2022年至2026年)罹患帕金森疾病^d的盛行率為每十萬人245人至246人，病人數約50,500人至57,600人；接著，建議者參考國外研究顯示的 wearing off 比例約53%[24]，評估未來五年因藥效漸減現象須加上輔助治療藥物之病人數約27,000人至31,000人。

3. 本品使用人數

建議者依據自評未來五年的市占率3%至20%，推估本品未來五年使用人數於第一年約800人至第五年約6,200人。

4. 本品年度藥費

依本案申請健保藥價，並且假設病人使用量為每日1顆50mg、每年使用天數356天，據此，建議者推估本品年度藥費為第一年約1,480萬元至第五年1.13

^d 劉等人定義帕金森氏症病人的條件包括：病人曾診斷為帕金森氏症(ICD-9-CM: 332.0)、至少一次住院診斷為帕金森氏症或一次門診由神經科診斷為帕金森氏症、使用帕金森氏症藥品，包括 levodopa、carbidopa、bromocriptine mesylate、pergolide mesylate、amantadine、anticholinergics、selegiline、cabergoline、ropinirole 或 pramipexole; Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, N04；並且為了確認排除次發性帕金森氏症病人，須排除在診斷時、或前一年曾診斷為失智、腦血管疾病、頭部外傷或是精神病的病人。

億元。

5. 取代藥品費用

建議者依健保署公告的藥品使用量分析篩選出本品可能的取代藥品，分別為 entacapone、selegiline、rasagiline、pramipexole 及 ropinirole 等成分藥品；接著，參考藥品每日定義劑量(Defined Daily Dose, DDD)換算取代藥品的使用人年數，並推估個別藥品的使用比例；最後，換算取代藥品的加權平均藥費；綜上，建議者評估本品納入給付前五年取代藥品年度藥費為第一年約 1,630 萬元至第五年 1.24 億元。

6. 財務影響

建議者以本品年度藥費扣除取代藥品費用後，本案整體財務影響為第一年約節省約 150 萬元至第五年節省約 1,100 萬元。

7. 敏感度分析

- (1) 市佔率：建議者評估本品市佔率減少 1%，本案整體財務影響為第一年約節省約 97 萬元至第五年節省約 1,050 萬元；若本品市佔率增加 1%，本案整體財務影響為第一年約節省約 195 萬元至第五年節省約 1,165 萬元。
- (2) 本品每日用量：建議者注意到部分病人需要調高本品每日用量 100 mg，對此，建議者考量同機轉的取代藥品 selegiline，仿單建議的每日使用 5 mg 或每日 10 mg，而健保使用量分析呈現 selegiline 5 mg 占比約 81%、10 mg 占比約 19%，建議者假設本品每日使用 50 mg 或 100 mg 和 selegiline 高低規格量具相同比例，因而加權推估本品每日使用 1.19 錠(每錠 50 mg)，預估未來五年本品年度藥費為第 1 年 1,760 萬元至第五年 1.34 億元，此情境的財務影響為第一年增加 135 萬元至第五年增加 1,030 萬元。

對於建議者之財務影響推估，本報告認為建議者參考文獻所分析的資料較為久遠，且假設本品可能取代其他作用機轉藥品，以致相關分析具不確定性，因此，本報告分析健保資料重新進行財務影響評估，詳如後述：

1. 臨床使用地位

針對建議者認為本品將取代目前已給付藥品 selegiline、rasagiline、pramipexole、ropinirole 以及 entacapone，臨床地位為取代關係。本報告注意到作用機轉的不同，本品與 selegiline、rasagiline 屬於相同作用機轉的 MAO 抑制劑，entacapone 為 COMT 抑制劑，pramipexole 以及 ropinirole 為多巴胺促效劑；因此，本報告評估本品取代同為 MAO 抑制劑的 selegiline 與 rasagiline 機會較高；並且

考量到 COMT 抑制劑 entacapone 臨床上有機會與 MAO 抑制劑併用治療帕金森氏症人，因此，本報告評估本品取代 entacapone 的機會較低；另外，考慮到病人可以單獨使用 pramipexole 以及 ropinirole，因此本報告評估本品臨床上取代 pramipexole 以及 ropinirole 的機率更低。

2. 目標族群

建議者依據國發會中華民國人口推估計與國內研究[22]，評估未來五年帕金森疾病用藥治療病人數於第一年約 50,500 人至第五年約 57,500 人，而本報告考量建議者所引用文獻[22]的資料只有分析到 2011 年，建議者雖有依據成長率推估未來五年的發生率，然而，本報告認為該研究[22]分析年代久遠以致相關估算仍具不確定性，因此，本報告以近期健保資料庫分析結果進行校正，預估未來五年診斷為帕金森氏症的病人數於第一年約 14 萬 8 千人至第五年約 15 萬 9 千人，其中帕金森氏症用藥治療病人數為第一年約 11 萬人至第五年 12 萬人。

此外，對於建議者預估本品可取代 Entacapone、Selegiline、Rasagiline、Pramipexole 及 Ropinirole 五種藥品，本報告考量本品納入健保給付後，臨床使用地位主要為取代同為 MAO 抑制劑的 selegiline 以及 rasagiline，故本報告假設目前使用 selegiline 以及 rasagiline 的病人即本案的目標族群；因 selegiline 以及 rasagiline 可單獨使用或合併其他帕金森藥品治療，而仿單建議本品須併用其他帕金森藥品，因此，本報告認為本品取代 selegiline 以及 rasagiline 合併使用其他帕金森藥品的病人族群；藉由分析健保資料庫，發現 selegiline 以及 rasagiline 合併使用其他帕金森藥品的處方比例約占整體帕金森藥物處方的 10%；因此，本報告評估未來五年目標族群 selegiline 以及 rasagiline 合併使用其他藥品的病人數為第一年約 1 萬 2 千人至第五年約 1 萬 3 千人。

3. 本品使用人數

沿用建議者所預估的市佔率，本報告預估未來五年本品使用人數於第一年約 360 人至第五年約 2,550 人。

4. 本品年度藥費

建議者依本案申請健保藥價、假設本品每日用量 50 mg、每年使用 356 天，然而，本報告注意到仿單建議本品每日可口服 50 mg 或每日 100 mg，另經查 WHO ATC/DDD Index 2021 網站本品的每日定義劑量(Defined Daily Dose, DDD)為 75 mg，故本報告認為建議者可能低估本品每日用量，依據每日定義劑量(DDD)調整本品每日用量為 75 mg 後，本報告評估本品年度藥費為第一年 970 萬元至第五年 6,970 萬元。

5. 取代藥品費用

本報告假設本品給付後可取代 selegiline 以及 rasagiline；對於 selegiline 每日用量，經查 WHO ATC/DDD Index 2021 網站，selegiline 每日定義劑量 (DDD) 為 5 mg，故本報告假設取代藥品 selegiline 的使用量為每日 5 mg；對於 rasagiline 每日用量，考量本品仿單限制本品需要與 levodopa 藥品併用，因此本報告評估本品將取代 rasagiline 與 levodopa 合併治療處方型態，而健保規定用於併用其他藥品時，rasagiline 的每日用量為 0.5 mg。參考取代品健保支付價，本報告估算取代藥品 Selegiline 5 mg 之每日藥費為 2.68 元、取代藥品 Rasagiline 0.5 mg 每日藥費 38 元；最終，本報告評估取代藥品未來五年的年度藥費於第一年約 350 萬元至第五年約 2,500 萬元。

6. 財務影響

本品藥費扣除被取代藥品藥費後，本報告評估本品納入健保給付後，未來五年的財務影響為第一年 620 萬元至第五年 4,470 萬元。

7. 敏感度分析

本報告係依據每日定義劑量(DDD)假設本品每日用量為 75 mg，然，仿單建議本品每日用量為 50 mg 或是 100 mg，相關假設仍具不確定性，因此本報告進行敏感度分析用以了解可能造成的財務影響，預計低推估每日用量 50 mg 的財務影響為第一年 300 萬元至第五年 2,150 萬元，高推估每日用量 100 mg 的財務影響為第一年 950 萬元至第五年 6,790 萬元。

Safinamide 每日劑量	年度藥費 (第一年至第五年)	財務影響 (第一年至第五年)
50 mg (低推估)	650 萬元至 4,650 萬元	300 萬元至 2,150 萬元
75 mg (基礎方案)	970 萬元至 6,970 萬元	620 萬元至 4,470 萬元
100 mg (高推估)	1,300 萬元至 9,290 萬元	950 萬元至 6,790 萬元

七、經濟評估結論

1. 其他國家的科技評估報告，查獲澳洲 PBAC 於 2013 年 11 月公告評估結果，主要是基於本品與 rasagiline 比較的最小成本分析結果，建議收載本品治療帕金森氏症病人的輔助治療；以及加拿大 CADTH 於 2020 年 3 月公告的評估結果，不建議給付 safinamide 用於治療帕金森氏症病人的輔助治療，因 CADTH 委員會認為廠商提供的成本效益研究具不確定性；至 2021 年 7 月 14 日止，查無英國 NICE 或蘇格蘭 SMC 的成本效益研究。

2. 建議者估計本品年度藥費為第一年約 1,480 萬元至第五年 1.13 億元，扣除被取代 entacapone、selegiline、rasagiline、pramipexole 及 ropinirole 藥品年度藥費為第一年約 1,630 萬元至第五年 1.24 億元；本案整體財務影響為第一年約節省約 150 萬元至第五年節省約 1,100 萬元。敏感度分析，建議者調高本品每日用量使用 1.19 錠，此情境的財務影響為第一年增加 135 萬元至第五年增加 1,030 萬元。
3. 本報告重新分析健保資料庫、調整取代藥品為 selegiline 以及 rasagiline 並且調高本品每日用量參數，最終預估未來五年本品年度藥費於第一年約 970 萬元至第五年約 6,970 萬元，扣除被取代的藥品藥費為第一年約 350 萬元至第五年約 2,500 萬元，最終評估本案生效對健保整體財務影響為第一年約 620 萬元至第五年約 4,470 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

依據 2021 年 10 月健保署藥品專家諮詢會議決議之本品初核價格，因本品每日藥費略低於已給付藥品 rasagiline 每日藥費，因此本報告將本品市占率予以調高，並依據健保資料庫分析過去 selegiline 利用情形，降低 selegiline 市占率預估值，以此更新之財務影響分析結果為未來五年本品年度藥費於第一年約 1,260 萬元至第五年約 6,780 萬元，扣除取代藥費為第一年約 1,020 萬元至第五年約 6,070 萬元，預估對健保整體財務影響為第一年約 240 萬元至第五年約 710 萬元。

參考資料

1. Parkinson Disease. DynaMed.
<https://www.dynamed.com/condition/parkinson-disease>. Accessed July 26, 2021.
2. David Oliver, Simone Veronese. Palliative approach to Parkinson disease and parkinsonian disorders. UpToDate.
https://www.uptodate.com/contents/palliative-approach-to-parkinson-disease-and-parkinsonian-disorders?search=Hoehn&source=search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=default&display_rank=1. Published 2021. Accessed July 28, 2021.
3. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama* 2020; 323(6): 548-560.
4. Parkinson's disease in adults. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/parkinsons-disease>. Published 2017. Accessed July 26, 2021.
5. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed November 9, 2020.
6. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed November 9, 2020.
7. 藥品給付規定：第 1 節 神經系統藥物. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed July 6, 2021.
8. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Safinamide). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<https://www.cadth.ca/safinamide>. Published 2020. Accessed July 26, 2021.
9. Safinamide: Tablet 50 mg, Tablet 100 mg; Xadago®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/Safinamide-psd-november-2018>. Published 2018. Accessed July 26, 2021.
10. Parkinson's disease with motor fluctuations: safinamide. The National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/advice/es6/chapter/Key-points>. Published 2017. Accessed July 26, 2021.
11. safinamide (Xadago®) 50mg / 100mg film-coated tablets. Scottish Medicines Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/safinamide-xadago-nosubmission-125917/>. Published 2017. Accessed July 26, 2021.

12. Abdelalem Aziz Ahmed M. A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy of safinamide for motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *F1000Research* 2019; 8: 2078.
13. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr J, Natvig B, Klemp M. A multiple treatment comparison meta-analysis of monoamine oxidase type B inhibitors for Parkinson's disease. *British journal of clinical pharmacology* 2018; 84(9): 1917-1927.
14. Giossi R, Carrara F, Mazzari M, et al. Overall Efficacy and Safety of Safinamide in Parkinson's Disease: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Clinical drug investigation* 2021; 41(4): 321-339.
15. Binde CD, Tvette IF, Gåsemyr JI, Natvig B, Klemp M. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2020; 76(12): 1731-1743.
16. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23(15): 2129-2170.
17. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014; 29(2): 229-237.
18. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014; 29(10): 1273-1280.
19. Hattori N, Tsuboi Y, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. *Parkinsonism & related disorders* 2020; 75: 17-23.
20. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology* 2017; 74(2): 216-224.
21. Tsuboi Y, Hattori N, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M. Long-term safety and efficacy of safinamide as add-on therapy in levodopa-treated Japanese patients with Parkinson's disease with wearing-off: Results of an open-label

- study. *Journal of the neurological sciences* 2020; 416: 117012.
22. Liu WM, Wu RM, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Lin CH. Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide, population-based study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2016; 115(7): 531-538.
 23. 104 年度全民健康保險醫療統計年報 衛生福利部統計處
<https://dep.mohw.gov.tw/dos/lp-1922-113.html>. Accessed Dec 24th 2020.
 24. Mizuno Y. Treatment of Parkinson's Disease after the Wearing Off Sets in. *Journal of Neurology & Neuromedicine* 2019; 4(1): 30-34.

附錄

附錄一、療效文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
PubMed	2021/7/26	#1	safinamide	207
		#2	("Parkinson's disease") OR Parkinsonism OR ("Parkinson Disease")	146,323
		#3	#1 & #2	152
		#4	#3 & (random OR randomized)	33
		#5	#3 & (Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review)	4
		#6	#4 & (Filters: from 2020-2021)	8
		#7	#5 selected	3
		#8	#6 selected	0
Embase	2021/7/26	#1	safinamide	622
		#2	'parkinsons disease' OR parkinsonism OR 'parkinson disease'	198,921
		#3	#1 & #2	471
		#4	#3 & (random OR randomized)	102
		#5	#4 & (2020:py OR 2021:py)	13
		#6	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'systematic review'/de)	36
		#7	#5 selected	0
		#8	#6 selected	3
Cochrane Library	2021/7/26	#1	safinamide	81
		#2	("Parkinson's disease") OR Parkinsonism OR ("Parkinson Disease")	11,866
		#3	#1 & #2	72
		#4	#3 & (random OR randomized)	40
		#5	#3 & (Meta-Analysis OR Systematic Review)	1
		#6	#4 selected & (Date: the last 2 year)	0
		#7	#5 selected	0

附錄二、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2021/07/15	1. (((("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields]) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[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] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields])) OR ("cost-benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost-benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields]))	280,125
		2. ("Safinamide"[Supplementary Concept] OR "Safinamide"[All Fields])	204
		1 and 2	1
Embase	2021/08/01	1.Safinamide	623
		2.'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost utility analysis' OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'	326,219

		1 and 2	3
Cochrane Library	2021/07/15	Safinamide	81
CRD	2021/07/15	Safinamide	4