

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Tremsolin Tablets 50mg、250mg

學名：Primidone

事由：科進製藥科技股份有限公司建議將治療「癲癇」之新成分新藥 Tremsolin[®]（含 primidone 成分藥品）50 mg 及 250 mg 兩品項納入健保給付，衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 3 月委請財團法人醫藥品查驗中心，就財務影響進行評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 8 月 1 日

評估結論

1. 建議者建議將 Tremsolin[®]（成分為 primidone）（以下簡稱本品）作為頑固型全身性強直陣攣癲癇發作（以下簡稱大發作）的成年病人治療使用。建議者認為在本品納入給付後可能將取代 brivaracetam、lacosamide、zonisamide、perampanel、lamotrigine、levetiracetam、phenobarbital、phenytoin、gabapentin、vigabatrin、tiagabine、pregabalin、topiramate、oxcarbazepine、carbamazepine 或 valproic acid 等 16 種成分的癲癇口服錠或膠囊市場，並估算本品給付後未來五年（自 113 年至 117 年）本品使用人數為第一年 7 人至第五年 71 人；本品年度藥費為第一年 13 萬元至第五年 119 萬元；對健保藥物財務影響為第一年 3 萬元至第五年 33 萬元。
2. 本報告對於建議者針對本品臨床地位與取代藥品之設定、目標族群的估算以及服藥遵醫囑率之參數引用具有疑慮，本報告參考臨床醫師意見以及健保資料庫分析癲癇給付藥品使用現況，校正相關設定與參數後重新進行財務影響估算。本報告推估本品納入健保給付後，未來五年（自 113 年至 117 年）本品使用人數為第一年 7 人至第五年 96 人；本品年度藥費為第一年 8 萬元至第五年 101 萬元；對健保藥物財務影響為第一年 7 萬元至第五年 91 萬元。
3. 本報告針對大發作比例、服藥遵醫囑率進行單因子敏感度分析，並另外針對本品用於癲癇症治療進行情境分析，相關分析結果整理如後。

單因子敏感度分析	
調整因子	藥費財務影響（自 113 年至 117 年）
大發作比例（自 51% 降至 41%）	6 萬元至 73 萬元
服藥遵醫囑率（按建議者 85%）	11 萬元至 144 萬元
情境分析	
設定情境	藥費財務影響（自 113 年至 117 年）
設定本品用於癲癇症治療	83 萬元至 1,036 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本案藥品經 112 年 6 月份藥品專家會議提案討論，結論為建議本品納入健保給付且不另訂給付規定，並核定支付價，本報告爰依核定支付價進行財務影響更新。本報告推估未來五年本品用於頑固型的癲癇大發作的使用人數為第一年 7 人至第五年 96 人；本品年度藥費為第一年 3 萬元至第五年 39 萬元；健保藥費財務影響為第一年 2 萬元至第五年 28 萬元。另因本品未另訂給付規定，故本報告另以本品於我國核准之適應症「癲癇症」為給付範圍進行情境分析，預計本品若納入給付後未來五年本品用於癲癇的使用人數合計為第一年 88 人至第五年 1,103 人；本品年度藥費約為第一年 36 萬元至第五年 449 萬元；對健保藥費財務影響約為第一年 26 萬元至第五年 319 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

科進製藥科技股份有限公司（以下簡稱建議者）藥品 Tremsolin[®] 50 mg 及 250 mg 為膜衣錠劑，主成分為 primidone，其主管機關許可適應症為「癲癇症」，建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議將本品納入給付，建議給付適應症為「癲癇症」。

本品之同成分藥品 Mysoline[®] 250 mg(原廠藥)，於 1995 年起納入健保給付，直至 2003 年原廠阿斯特捷利康決定停產 Mysoline 並於 2005 年推出台灣市場。建議者於 2010 年取得同成分、劑量之藥品許可證，商品名 Tremsolin[®] 250 mg，後續於 2012 取得 Tremsolin[®] 50 mg 藥品許可證，此次因臨床需求重新申請 Tremsolin[®] 納入健保給付。

健保署於 2023 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）進行財務影響評估。爰此，查驗中心以補充報告格式提供財務影響評估意見，俾供健保相關審議會議參考。

二、療效評估

略。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 建議者推估

建議者預估在 Tremsolin[®] (成分為 primidone) (以下簡稱本品) 給付後，將用於頑固型全身性強直陣攣癲癇發作 (以下簡稱大發作) 的成年病人，推估 2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 7 人至第五年 71 人；本品年度藥費為第一年 13 萬元至第五年 119 萬元；對健保藥費的財務影響為第一年 3 萬元至第五年 33 萬元。

1. 臨床地位設定

建議者表示本品對兒童有較高的嗜睡副作用，故排除兒童使用，另綜合考量下列三個因素後，認為本品將用於大發作的成年病人，並取代 brivaracetam、lacosamide、zonisamide、perampanel、lamotrigine、levetiracetam、phenobarbital、phenytoin、gabapentin、vigabatrin、tiagabine、pregabalin、topiramate、oxcarbazepine、carbamazepine、valproic acid 等 16 種成分的癲癇口服錠或膠囊，對健保財務而言屬於取代關係。

- (1) 因素 1：依據與臨床專家的訪談，primidone 目前於臨床上多與其他藥品併用，作為大發作之輔助治療，包括原發型全身性大發作 (generalized tonic-clonic seizures onset, GTCS) 與續發型局部進展成雙側大發作 (focal to secondary tonic-clonic seizures)；
- (2) 因素 2：根據英國 NICE 於 2022 年出版的癲癇臨床指引建議[1]，GTCS 病人若一線用藥治療效果不佳，primidone 為二線藥品選擇之一；
- (3) 因素 3：透過文獻檢索，可以發現 primidone 的在大發作之研究較多¹，且療效相較在於其他癲癇種類更為顯著[2-4]。

2. 目標族群人數推估

建議者根據國家發展委員會公告之 2024 至 2028 年總人口數中推估[5]，再以本土文獻中癲癇盛行率 0.5%[6]，推估未來五年癲癇病人人數約為每年 12 萬人，並根據 2017 至 2021 年衛生福利部全民健康保險醫療統計年報中 20 歲以上病人比例 (85%) [7]、本土文獻中續發型局部進展成全身性發作和全身性發作的比例和 (18.9%+32.4%=51.3%) [8]以及本土文獻中頑固型癲癇的比例 (29%) [9]，推估 2024 年至 2028 年目標族群人數約為每年 1.5 萬人。

¹ primidone 臨床試驗大多在 1950 年代發表

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本品使用人數推估

建議者根據 Fycompa[®]與 Vimpat[®]的共同擬訂會議資料，以 Fycompa[®]與 Vimpat[®]的藥品使用人數回推兩品項市占率[10]，分別為第一年 0.5%至第五年 6.2%以及第一年 0.26%至第五年 9.5%，並表示由於本品為老藥，在納入健保後可能會在醫院進藥環節面臨一些挑戰，認為本品市占率應低於上述兩項近 10 年上市之癲癇新藥，約為上述品項市占率的 1/5 至 1/10，故假設本品第一年市占率為 0.05%。另外，建議者根據 Zonegran[®]、Fycompa[®]與 Briviact[®]的共同擬訂會議資料，以 Zonegran[®]、Fycompa[®]與 Briviact[®]藥品使用人數回推逐年平均市占成長率[10-12]，第二年為 2.7 倍、第三年為 2 倍、第四年為 1.4 倍以及第五年為 1.3 倍，並以上述數據為基礎推估本品未來五年市占率為第一年 0.05%至第五年 0.48%，再結合目標族群人數後，推估 2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 7 人至第五年 71 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者以 phenobarbital 30mg 作為建議支付價的比較基準，以國際藥價比例法計算本品 50 mg 和 250 mg 建議支付價。

建議者表示本品 50 mg 僅在給藥初期調整劑量時使用，使用期間短且用量極少，在癲癇治療上還是以 250 mg 為主。另外，建議者表示本品在臨床上會因病人個體反應差異而有很大之劑量調整範圍，為求計算方便，參考 WHO 定義每日劑量之 1,250 mg 進行推估[13]，假設每人每日會使用 5 顆本品 250 mg，進一步根據 Zonegran[®]與 Fycompa[®]醫療科技評估報告中，設定抗癲癇藥品服藥遵醫囑率為 85%[14, 15]，再結合本品 250 mg 建議支付價、每年用藥天數 365 天以及估計之本品使用人數等參數進行計算後，推估 2024 年至 2028 年本品年度藥費為第一年 13 萬元至第五年 119 萬元。

5. 被取代品藥費

建議者設定新情境本品使用人數於原情境中全數使用現有藥品，參考各成分規格之許可適應症及現行給付條件，挑選目前臨床上會使用在成人全身性大發作之輔助治療的 16 種成分之口服錠和膠囊，並區分為用以治療「局部性癲癇」、「局部性癲癇+全身性癲癇」兩種類別。局部癲癇藥品包含 brivaracetam、lacosamide、zonisamide、perampanel、lamotrigine、levetiracetam、gabapentin、vigabatrin、tiagabine、pregabalin、topiramate、oxcarbazepine；而全身性癲癇藥品包含 phenobarbital、phenytoin、carbamazepine、valproic acid。

根據 2021 年藥品使用量分析取得上述成分藥品的年度使用量[16]，並結合

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Zonegran[®]醫療科技評估報告中局部癲癇的 44% 為局部癲癇大發作 (27%/62%)、與局部性發作演變成大發作和全身性發作屬失張力性發作的比例和 (62%=35%+27%) [14]，推估各藥品可能使用於成人癲癇大發作的使用量，進一步根據各藥品於 WHO 定義每日劑量，推算出各藥品的使用天數，據此估算各藥品的使用占比，最後依各藥品健保支付價進行加權後，推算被取代品每人每日費用為 39.15 元。建議者透過推估之被取代品每人每日藥費、每年用藥天數 365 天、服藥遵醫囑率 (85%)、以及使用人數，推估 2024 年至 2028 年被取代品藥費為第一年 9 萬元至第五年 86 萬元。

6. 財務影響推估

建議者預估在本品給付後，2024 年至 2028 年對健保藥費財務影響為第一年 3 萬元至第五年 33 萬元。

7. 敏感度分析

建議者所提供之模型可分別針對總人口數和市占率進行敏感度分析，在總人口數部分，參考國家發展委員會公告之 2024 至 2028 年總人口數低推估和高推估作為敏感度分析之低推估和高推估設定[5]，分析結果近似於基礎情境；而在市占率部分，則以基礎分析市占率的 0.5 倍和 2 倍作為敏感度分析之低推估和高推估設定，詳細分析結果如後表所示。

情境	項目	2024 至 2028 年分析結果
基礎情境	本品使用人數	第一年 7 人至第五年 71 人
	本品年度藥費	第一年 13 萬元至第五年 119 萬元
	藥費財務影響	第一年 3 萬元至第五年 33 萬元
總人口數低推估	本品使用人數	第一年 7 人至第五年 71 人
	本品年度藥費	第一年 13 萬元至第五年 119 萬元
	藥費財務影響	第一年 3 萬元至第五年 33 萬元
總人口數高推估	本品使用人數	第一年 7 人至第五年 71 人
	本品年度藥費	第一年 13 萬元至第五年 120 萬元
	藥費財務影響	第一年 3 萬元至第五年 33 萬元
市占率低推估	本品使用人數	第一年 4 人至第五年 36 人
	本品年度藥費	第一年 6 萬元至第五年 60 萬元
	藥費財務影響	第一年 2 萬元至第五年 16 萬元
市占率高推估	本品使用人數	第一年 15 人至第五年 144 人
	本品年度藥費	第一年 25 萬元至第五年 41 萬元
	藥費財務影響	第一年 7 萬元至第五年 66 萬元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 查驗中心評估與推論

本報告認為建議者之財務影響分析架構完整且多有提出推估說明，惟在臨床地位設定和目標族群人數規模推估上具有不確定性，以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

1. 臨床地位設定

建議者表示本品對兒童有較高的嗜睡副作用應用於成年病人，本報告經查 NICE 癲癇臨床指引建議[1]，發現本品未有用於兒童之限制，而本品仿單也有本品用於兒童的劑量說明，認為兒童癲癇病人可能會使用本品，經諮詢臨床專家，得知本品於癲癇的使用方式與同為 barbiturate 類藥物的 phenobarbital 相似，並表示這類安眠型癲癇藥品為小孩常用的治療，且 Mysoline[®]（原廠藥）過去亦有用於兒童癲癇的治療。本報告另查台灣兒童伊比力斯協會網頁，顯示 phenobarbital 對於小兒之局部型癲癇有不錯的療效[17]，因此，認為建議者假設本品只會使用於成年病人可能不符合台灣臨床情況，改以所有癲癇病人族群進行推估。

另外，建議者參考專家意見、NICE 癲癇臨床指引建議和國外文獻，認為本品會用於癲癇大發作的病人，然而本品的建議給付範圍為癲癇症，沒有上述的限制，故本報告認為可能會有其他類型的癲癇病人使用本品，經諮詢專家表示，由於本品於癲癇大發作以外的癲癇類型亦有療效，所以即使是其他類型的病人，在使用其他癲癇藥品療效不彰或有副作用後，還是有可能會使用本品，因此，本報告考慮上述情境，於基礎情境暫同建議者假設，將本品用於頑固型的癲癇大發作病人進行分析，並於情境分析假設本品會用於全部癲癇病人。

此外，建議者假設本品會取代 16 種成分的癲癇口服錠或膠囊，本報告經查食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，此 16 種藥品於癲癇的適應症不盡相同，且發現含癲癇適應症還有 clonazepam、rufinamide 和 clobazam 等 3 種成分藥品，經諮詢專家表示，臨床上癲癇的治療選擇，主要是依藥品機轉，故本品較可能取代同在機轉上與 GABA 受體結合的 phenobarbital（barbiturate 類藥物）以及 clonazepam、clobazam 和 lorazepam（benzodiazepines 類藥物），而由於 lorazepam 適應症中未包含癲癇，因此，本報告綜合上述條件認為本品可能的取代品為 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam。

綜上，本報告於基礎分析假設本品將用於「頑固型的癲癇大發作」病人中，取代 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam，並於情境分析假設本品會於「癲癇」病人中取代 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam，對健保財務而言屬於取代關係。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 目標族群人數推估

本報告根據國內文獻對癲癇病人的定義方式[6]，將具有癲癇症診斷碼和至少使用一種癲癇用藥病人視為癲癇病人，透過健保資料庫分析 2018 年至 2022 年每年約 10 萬人左右，再以複合成長率推估未來五年癲癇病人數約為第一年 11 萬人至第五年 12 萬人，相關推估結果與建議者推估人數相差不大，本報告後續改以健保資料庫分析結果進行後續分析。

根據臨床地位設定的說明，本報告認為本品亦會用於兒童病人，故不考慮計算成年病人的比例。而癲癇大發作比例的部分，經驗證建議者引用文獻[8]，其引用比例為續發型局部進展成全身性發作和全身性發作的比例而非大發作相關之比例，本報告認為建議者假設有高估之疑慮，本報告在基礎分析暫以建議者方法推估，並於後續進行敏感度分析。另外，經專家諮詢，癲癇大發作的病人中屬頑固型之比例約為 30%，本報告認為建議者之假設應屬合理，故以建議者假設推估。

綜上，本報告推估 2024 年至 2028 年的目標族群人數為第一年 1.6 萬人至第五年 1.7 萬人。

3. 本品使用人數推估

由於本品 primidone（原廠藥）離開台灣市場將近 20 年，根據專家意見在臨床上幾乎沒有使用，故本報告認為建議者假設本品市占率不高屬合理範圍，並以健保資料庫分析數據和專家意見所推估之市占率與建議者假設進行比較。

首先，根據臨床地位設定的說明，本品可能取代的藥品為 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam，而根據專家意見，其中可能被取代較多的藥品是同為 barbiturate 類藥物的 phenobarbital，但由於 phenobarbital 有針劑和口服兩種劑型，癲癇重積症的病人可以先使用針劑，在症狀穩定後再轉口服藥，而本品沒有針劑，較適用於已經症狀穩定的門診病人，故本品取代 phenobarbital 的比例應不會太高，而 clonazepam 和 clobazam 的取代率則會更低。本報告參考臨床醫師之建議，以 Fycompa[®] 共擬會議資料回推的市占率[15]作為 phenobarbital 的被取代率，第一年 0.5% 至第五年 6.2%；而 clonazepam 和 clobazam 的被取代率則皆為 phenobarbital 的一半，第一年 0.5% 至第五年 3.1%。

接著，本報告依上述的被取代率結合健保資料庫所分析 phenobarbital、clonazepam、clobazam 使用者於整體癲癇病人之占比，推算癲癇大發作病人中，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本品可能取代三種被取代品的合計比例（即本品市占率）²，為第一年 0.05% 至第五年 0.56%，與建議者預估的市占率相近，後續改以本報告推估之本品市占率作為代表，估計 2024 年至 2028 年的本品使用人數為第一年 7 人至第五年 96 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告經查詢 WHO 定義每日劑量[13]，認為建議者假設每日使用 5 顆本品合理，而在藥物服藥遵醫囑率部分，由於建議者參考之評估報告分別於 2011 年和 2014 年進行評估，時間已久，故重新以 2018 年至 2022 年健保資料庫進行分析，結果顯示 phenobarbital 每人每年平均使用約 220 天，而 clonazepam 和 clobazam 每人每年平均使用約 170 天，其藥物服藥遵醫囑率介於 47% 至 60% 之間，本報告參考三個藥品的被取代率占比進行加權後推算藥物服藥遵醫囑率約為 54%，結合本品使用人數、每年用藥天數 365 天和本品建議支付價，推估 2024 年至 2028 年本品年度藥費為第一年 8 萬元至第五年 101 萬元。

5. 被取代品藥費推估

建議者假設本品會取代 16 種成分之口服錠和膠囊，本報告根據食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查詢結果和專家意見，認為本品可能的取代品僅有 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam，並按建議者之設定，假設新情境本品使用者於原情境下皆使用上述三項現有藥品。

本報告根據健保用藥品項網路查詢服務查詢 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam 的單份劑量和最低的健保支付價，結合 WHO 定義每日劑量個別推算三項藥品每人每日所需的數量與藥費，並透過專家意見與健保資料庫分析結果，計算上述品項之加權比例，推估每人每日被取代藥品加權藥費後，結合使用人數、藥物服藥遵醫囑率（54%）以及每年用藥天數 365 天，估計 2024 年至 2028 年被取代品藥費為第一年 1 萬元至第五年 11 萬元。

6. 財務影響推估

本報告預估在本品給付後，2024 年至 2028 年對健保的藥費財務影響為第一年 7 萬元至第五年 91 萬元。

7. 敏感度分析

(1) 減少癲癇大發作比例

² 未有癲癇大發作使用藥品之相關數據，故使用癲癇數據進行估算

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告於此假設大發作比例為原設定的 0.8 倍(即 41%)進行推估,估計 2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 6 人至第五年 77 人,本品年度藥費為第一年 6 萬元至第五年 81 萬元,對健保的藥費財務影響為第一年 6 萬元至第五年 73 萬元。

(2) 參考建議者藥物服藥遵醫囑率設定

本報告於此參考建議者藥物服藥遵醫囑率設定(85%)進行推估,估計 2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 7 人至第五年 96 人,本品年度藥費為第一年 12 萬元至第五年 161 萬元,對健保的藥費財務影響為第一年 11 萬元至第五年 144 萬元。

8. 情境分析

本報告參考專家意見,使用有接受 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam 治療的癲癇病人做為目標族群進行推估,結合基礎分析 phenobarbital、clonazepam 和 clobazam 的被取代率、本品藥費和被取代品藥費推估方法,推估本品使用人數為第一年 88 人至第五年 1,103 人,本品年度藥費為第一年 93 萬元至第五年 1,166 萬元,對健保的藥費財務影響為第一年 83 萬元至第五年 1,036 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案業經 2023 年 6 月藥品專家諮詢會議討論,考量現行健保已收載多項同為治療癲癇症之藥品,而本品在臨床上已屬舊成分藥品,故不須另訂給付規定,並提出最終建議核定支付價,爰此,本報告進行財務影響評估更新。

本報告依據 2023 年 6 月份藥品專家諮詢會議建議及最終建議核算支付價,進行財務影響評估更新。本報告估計未來五年本品用於頑固型的癲癇大發作的使用人數為第一年 7 人至第五年 96 人;本品年度藥費為第一年 3 萬元至第五年 39 萬元;對健保藥費財務影響為第一年 2 萬元至第五年 28 萬元。

另外,因本品未另訂給付規定,本報告另以本品於我國核准之適應症「癲癇症」為給付範圍進行情境分析,預計本品納入給付後未來五年本品用於癲癇的使用人數合計為第一年 88 人至第五年 1,103 人;本品年度藥費約為第一年 36 萬元至第五年 449 萬元;對健保藥費財務影響約為第一年 26 萬元至第五年 319 萬元。