

# 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：Epidyolex

學名：Cannabidiol

事由：

1. 有關裕利股份有限公司(以下簡稱建議者)提出之 Epidyolex<sup>®</sup>(主成分 cannabidiol 大麻二酚，以下簡稱本品)納入健保給付用於年滿 2 歲 Dravet 症候群或年滿 1 歲結節硬化症病人之癲癇發作輔助治療建議案，民國 112 年 1 月藥品專家諮詢會議討論結論為建議本品僅給付用於 Dravet 症候群之癲癇發作輔助治療。
2. 本次建議者提出申覆，重新提交事證、將 Dravet 症候群建議適應症限縮為「限用於至少使用三種以上抗癲癇藥物無法有效控制癲癇發作」，以及更新財務影響資料，因此衛生福利部中央健康保險署再次函請財團法人醫藥品查驗中心進行評估，以供後續研議參考。
3. 本報告依民國 112 年 9 月份藥品專家諮詢會議建議本品納入給付之結論，以及依藥品許可證持有商管制藥品製藥工廠報請衛生福利部備查之價格，更新財務影響評估結果。另外，本報告亦彙整我國病友意見資訊，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 12 月 13 日

### 評估結論

#### 一、醫療倫理

為彌補不足之處，本報告自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台收集我國病友意見，摘要彙整如下。

1. 截至民國 112 年 12 月 6 日，共蒐集到 2 筆病友意見，分別由 1 位照顧者及 1 位病人提供，惟皆未說明病人癲癇之類型。
2. 在本品使用經驗方面，1 位病人表示有本品使用經驗，認為本品治療效果包含精神專注力提升及縮短癲癇發作時間；而服用本品副作用則有便秘、食慾不振、噁心及躁動。另 1 位未曾使用的病人則認為雖已使用過多種藥物，但無明顯改善，且有嗜睡副作用。
3. 生活品質方面，其中 1 位病友指出病人因重積性癲癇而造成發展遲緩，病人肌張力不穩而使行動困難；另 1 位病友表示因疾病而無法找到工作，進而對心理造成負面影響。

#### 二、財務影響

1. 本報告主要針對 Dravet 症候群適應症範圍進行財務影響評估。另外，因建議者所建議之藥品給付協議內容涉及商業機密，故本報告不予呈現。
2. 建議者此次更新之財務影響分析資料，模型架構與前次相同，僅針對部分參數進行調整，包含使用 3 種以上抗癲癇藥物仍無法有效控制癲癇發作之病人比例、本品市佔率、用藥族群年齡分布比例及停藥比例。建議者預估

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

未來五年本品使用人數為第一年 45 人至第五年 54 人，本品年度藥費(即為財務影響)約為第一年 2,840 萬元至第五年 3,430 萬元。

3. 本報告更新評估年度(第一年為民國 113 年)、使用 3 種以上抗癲癇藥品仍無法有效控制病人比例及病人年齡分布比例推估未來五年本品使用人數為第一年 43 人至第五年 50 人，本品年度藥費(即為財務影響)約為第一年 3,510 萬元至第五年 4,080 萬元。
4. 由於本品使用劑量、停藥比例及使用 3 種以上抗癲癇藥物仍無法有效控制癲癇病人比例之推估具不確定性，故本報告另進行敏感度分析，推估本品給付用於 Dravet 症候群適應症範圍之財務影響範圍為第一年介於 2,860 萬元至 5,850 萬元，第五年介於 3,350 萬元至 6,800 萬元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 112 年 9 月的健保署藥品專家諮詢會議討論，建議本品納入健保給付。本報告依據藥品專家諮詢會議結論及藥品許可證持有商管制藥品製藥工廠報請衛生福利部備查後之價格更新財務影響評估結果，預估未來五年本品使用人數為第一年 45 人至第五年 54 人，本品年度藥費(即為財務影響)約為第一年 2,700 萬元至第五年 3,140 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

針對裕利股份有限公司(以下簡稱建議者)所提之建議將適用於年滿 2 歲之 Dravet 症候群，或年滿 1 歲結節硬化症病人，用於癲癇發作之輔助治療之新成分新藥 Epidyolex<sup>®</sup>(主成分 cannabidiol 大麻二酚，以下簡稱本品)納入健保案，財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)於 2022 年 11 月已完成醫療科技評估報告；而該建議案後續經 2023 年 1 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議本品僅給付於 Dravet 症候群之癲癇發作輔助治療，並請衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)就本品之停止治療條件詢問神經科相關醫學會建議。

建議者於 2023 年 5 月針對健保署初核結果做出回應，並提出藥品給付協議建議。建議者針對 Dravet 症候群適應症範圍之相關回應如後。

1. 查驗中心所發布之醫療科技評估報告中，病人年齡分布比例及本品市占率與建議者假設之參數不同，建議者本次提出有關病人年齡分布比例之新事證，並更新市占率重新估算財務影響。
2. 建議者認為本品與其他抗癲癇藥(包含 stiripentol)的治療地位並不相同，為節省健保開支，建議者限縮 Dravet 症候群建議給付適應症如表一。

表一、建議者提議限縮前後之建議給付條件對照表

原建議給付條件	限縮後建議給付條件
Epidyolex <sup>®</sup> 適用於年滿 2 歲的患者用於治療 Dravet 症候群(DS)相關的癲癇發作。	Epidyolex <sup>®</sup> 適用於年滿 2 歲的患者用於治療 Dravet 症候群(DS)相關的癲癇發作。
1. 限用於至少使用兩種以上抗癲癇藥物無法有效控制癲癇發作之輔助性治療。	1. 限用於至少使用 <u>三種以上</u> 抗癲癇藥物無法有效控制癲癇發作之輔助性治療。
2. 每年監測其癲癇發作次數，若癲癇發作次數與治療開始前相比未減少 30%，則須停止給付 Epidyolex <sup>®</sup> 。	2. 每年監測其癲癇發作次數，若癲癇發作次數與治療開始前相比為減少 30%，則須停止給付 Epidyolex <sup>®</sup> 。
3. 最大建議維持劑量為 20 mg/kg/day。	3. 最大建議維持劑量為 20 mg/kg/day。

基於前述背景，健保署於 2023 年 5 月再次委請查驗中心就建議者本次提出之資料及建議限縮給付範圍內容，協助進行財務影響評估，以利後續研議相關事宜。

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 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

本報告主要就主要針對 Dravet 症候群適應症範圍進行財務影響評估。另外，因建議者所建議之藥品給付協議內容涉及商業機密，故本報告不予呈現。

#### (一) 建議者推估

建議者本次建議限縮給附條件為「至少使用 **3 種以上** 抗癲癇藥物，仍無法有效控制癲癇發作」之 2 歲以上 Dravet 症候群病人。

建議者提交一份財務影響分析結果，財務影響模型架構與前次相同[1]，僅針對部分參數進行調整，包含使用 3 種以上抗癲癇藥物仍無法有效控制癲癇發作之病人比例、本品市佔率、用藥族群年齡分布比例及停藥比例。預估未來本品使用人數為第一年 45 人至第五年 54 人，未來五年本品年度藥費約為第一年 2,840 萬元至第五年 3,430 萬元，因建議者假設本品為新增地位，故本品年度藥費即為財務影響，建議者之假設及推算過程如下：

#### 1. 臨床地位設定

建議者建議本品將用於使用 3 種以上抗癲癇藥物仍無法有效控制癲癇發作 Dravet 症候群病人之輔助性治療(add on therapy)，由於原情境與新情境之其他抗癲癇藥品年度藥費相同，據此推論建議者假設本品屬新增地位。

#### 2. 目標族群人數推估

建議者之估算方式與前次相同，第一年(2023 年)存活之 Dravet 症候群病人為 96 人至第五年為 120 人，並參考本中心於 2022 年 11 月 19 日完成之醫療科技評估報告內容[1]，假設目前約 70% 使用 3 種以上抗癲癇藥物治療的病人，全數無法有效控制癲癇發作，據此推估目標族群人數為第一年 68 人至第五年 84 人。

#### 3. 本品使用人數推估

建議者參考本中心前次完成之醫療科技評估報告[1]，調高本品市佔率為第一年 67% 至第五年 95%，同時調整第一年停藥率為 39%，自第二年起為 0%，故本品使用人數為第一年 45 人至第五年 54 人。

#### 4. 本品年度藥費推估

建議者提出一份成功大學利用我國健保資料庫(十年期世代研究)的分析結果，假設同時具有重大傷病卡之 Dravet 症候群病人中，約 17% 為 18 歲以上成人。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

另外，假設使用劑量 12 mg/kg/day[2]，再依本品建議支付價計算，兒童與成人之本品年度藥費分別約 53.2 萬元及 109.2 萬元，接續推估本品年度藥費為第一年約 2,840 萬元至第五年約 3,430 萬元。

### 5. 其他醫療費用（抗癲癇藥費）推估

因建議者假設本品為新增地位，且原情境與新情境的其他抗癲癇藥費相同，故假設於其他醫療費用上無財務影響，因此本報告不贅述其推論過程與結果。

### 6. 財務影響推估

由於建議者假設本品為新增地位，因此本品年度藥費即為財務影響，故第一年約 2,840 萬元至第五年約 3,430 萬元。

### 7. 敏感度分析

建議者調降目標族群中使用 3 種以上抗癲癇藥品治療仍無法有效控制癲癇發作病人比例至 65% 進行敏感度分析，建議者僅提供調整後之財務影響在第一年約 2,740 萬元至第五年約 3,160 萬元。

## （二）本報告之評論與推估

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論及調整如下：

### 1. 臨床地位設定

當 Dravet 症候群病人使用 3 種以上抗癲癇藥品(如 valproic acid + clobazam + topiramate/stiripentol) 治療效果不佳時，可能會增加另一種抗癲癇藥品(如 levetiracetam 等)或更換原使用之抗癲癇藥品。若未來健保收載本品，將與目標族群目前使用之抗癲癇藥品間具有取代關係，且可能延後相關藥品的使用。由於本案藥品每人年度藥費遠高於相關被取代品，故將本藥品之臨床定位視作新增關係應屬可接受之假設。

### 2. 目標族群人數推估

本報告更新評估年度（第一年為 2024 年），和參考建議者方式估算第一年仍存活之 Dravet 症候群病人為 102 人至第五年為 126 人。此外，建議者假設目前使用 3 種以上抗癲癇藥品的病人將全數無法有效控制癲癇發作，未考慮可能有部分使用 3 種抗癲癇藥品的病人可以有效控制癲癇發作。本報告參考專家意見及北美專家小組共識指引[3]，由於 valproic acid 及 clobazam 為 Dravet 症候群病人第

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

一線治療藥物，故本報告重新分析 2017-2022 年健保資料庫中 2 歲以上持有重大傷病卡之 Dravet 症候群病人，曾經使用 3 種抗癲癇藥品(含 valproic acid 及 clobazam)病人在 2022 年約佔 47%(有逐年增加情形)，曾經使用 4 種以上抗癲癇藥品(含 valproic acid 及 clobazam)病人在 2022 年約佔 39%(有逐年增加情形)，並進一步假設曾使用過 4 種以上抗癲癇藥品(含 valproic acid 及 clobazam)病人皆符合本品建議給付條件，曾使用 3 種抗癲癇藥品(含 valproic acid 及 clobazam)病人中半數符合本品給付條件(後續將對此比例進行敏感度分析)，據此調整為 62.5% 病人在使用 3 種抗癲癇藥物後仍無法有效控制癲癇發作，推估目標族群人數為第一年 64 人至第五年 79 人。

### 3. 本品使用人數推估

本報告參考建議者假設之市占率及停藥率，據此推估未來五年本品使用人數為第一年 43 人至第五年 50 人。

### 4. 本品年度藥費推估

使用劑量及本品藥價同建議者假設，不同年齡病人平均體重同建議者申請資料假設值[1]。針對病人年齡分布情形，建議者提出一份成功大學健保資料庫研究，該研究結果顯示 2016 至 2018 年持重大傷病卡之 Dravet 症候群病人中約 17% 為 18 歲以上成人，因本中心未於該研究結果中尋獲 2-5 歲、6-11 歲、12-17 歲病人數占比，故無法驗證建議者估算之兒童病人年度藥費正確性。本報告分析 2017 至 2022 年健保資料庫，曾經使用過 4 種以上抗癲癇藥品(含 valproic acid、clobazam)之 2 歲以上 Dravet 症候群病人(持重大傷病卡)數，18 歲以上病人占比有逐年增加的情形，2018 年約佔 15%(與成大研究相近)至 2022 年約佔 33%，故本報告參考 2022 年病人年齡分布情形進行調整，假設 2-5 歲、6-11 歲、12-17 歲及 18 歲以上病人占比分別約 11%、25%、31%及 33%，據此估算兒童及成人年度藥費分別約 67.8 萬元及 109.2 萬元，本品年度藥費約為第一年 3,510 萬元至第五年 4,080 萬元。

### 5. 財務影響推估

因本品臨床地位屬新增關係，故本品藥費即為財務影響，第一年約 3,510 萬元至第五年約 4,080 萬元。

### 6. 敏感度分析

由於本品使用劑量、停藥比例及使用 3 種以上抗癲癇藥物仍無法有效控制癲癇病人比例具不確定性，故本報告針對前述參數進行敏感度分析。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### (1) 劑量

參考仿單建議，分別以 10mg/kg/day 及 20mg/kg/day 進行估算。

A. 10 mg/kg/day：第一年財務影響約 2,920 萬元至第五年約 3,400 萬元。

B. 20 mg/kg/day：第一年財務影響約 5,850 萬元至第五年約 6,800 萬元。

### (2) 停藥比例為 0%

假設病人停藥比例為 0%，第一年 43 人至第五年 76 人使用本品，第一年財務影響約 3,510 萬元至第五年約 6,200 萬元。

### (3) 使用 3 種以上抗癲癇藥物仍無法有效控制癲癇病人比例

A. 74%病人使用 3 種以上抗癲癇藥品仍無法有效控制：假設過去曾使用 3 種抗癲癇藥品(含 vaoproc acid、clobazam)病人(47%)中有 3/4 無法有效控制癲癇，曾使用 4 種以上抗癲癇藥品(含 vaoproc acid、clobazam)病人(39%)則全數無法有效控制癲癇，合計約 74%病人符合建議健保給付條件。第 1 年 51 人至第 5 年 60 人使用本品，第一年財務影響約 4,160 萬元至第五年約 4,900 萬元。

B. 51%病人使用 3 種以上抗癲癇藥品仍無法有效控制：假設過去曾使用 3 種抗癲癇藥品(含 vaoproc acid、clobazam)病人(47%)有 1/4 無法有效控制癲癇，曾使用 4 種以上抗癲癇藥品(含 vaoproc acid、clobazam)病人(39%)全數無法有效控制癲癇，合計約 51%病人符合建議健保給付條件。第 1 年 35 人至第 5 年 41 人使用本品，第一年財務影響約 2,860 萬元至第五年約 3,350 萬元。

建議者與本報告之財務影響基本分析與敏感度分析結果整理如下表二。財務影響結果差異主要來自本報告更新評估年度(第一年為 2024 年)、使用 3 種以上抗癲癇藥品仍無法有效控制病人比例及病人年齡分布比例。經本報告調整後，用藥人數略少於建議者估算結果，但由於調整後的兒童每人每年使用量增加、成年病人數增加，使得調整後的財務影響較建議者估算結果高。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二、建議者與查驗中心財務影響基本分析及敏感度分析結果。

項目		參數		使用人數 (第一年至第五年)	財務影響 (第一年至第五年)
建議者	基本分析			45 至 54 人	2,840 萬元至 3,430 萬元
	敏感度分析	1	65%病人使用 3 種以上 AED 無法有效控制	NA	2,740 萬元至 3,160 萬元
本報告	基本分析			43 至 50 人	3,510 萬元至 4,080 萬元
	敏感度分析	1	劑量 10 mg/kg/day		2,920 萬元至 3,400 萬元
		2	劑量 20 mg/kg/day	5,850 萬元至 6,800 萬元	
		3	停藥率 0%	43 至 76 人	3,510 萬元至 6,200 萬元
		4	74%病人使用 3 種以上 AED 無法有效控制	51 人至 60 人	4,160 萬元至 4,900 萬元
5	51%病人使用 3 種以上 AED 無法有效控制	35 人至 41 人	2,860 萬元至 3,350 萬元		

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 9 月的健保署藥品專家諮詢會議討論，建議本品納入健保給付。有關本品健保支付價格之核價，因本品屬第二級管制藥品，故依據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 36 條規定，保險人得依主管機關備查後之價格公告實施；因此，本報告依據藥品許可證持有商管制藥品製藥工廠報請衛生福利部備查後之價格每瓶 30,071 元，更新本品之財務影響評估結果，如表三所示。

表三、查驗中心更新後財務影響基本分析及敏感度分析結果。

項目		參數		使用人數 (第一年至第五年)	財務影響 (第一年至第五年)
基本分析				43 至 50 人	2,700 萬元至 3,140 萬元
敏感度分析	1	劑量 10 mg/kg/day			2,500 萬元至 2,910 萬元
	2	劑量 20 mg/kg/day		4,500 萬元至 5,230 萬元	
	3	停藥率 0%		43 至 76 人	2,700 萬元至 4,770 萬元
	4	74%病人使用 3 種以上 AED 無法有效控制		51 人至 60 人	3,200 萬元至 3,770 萬元
	5	51%病人使用 3 種以上 AED 無法有效控制		35 人至 41 人	2,200 萬元至 2,570 萬元

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 參考資料

1. 財團法人醫藥品查驗中心. 恩倍樂口服液(Epidyolex)醫療科技評估報告. In; 2022.
2. Cannabidiol with clobazam for treating seizures associated with Dravet syndrome [TA614]. National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/resources/cannabidiol-with-clobazam-for-treating-seizures-associated-with-dravet-syndrome-pdf-82608956790469>. Published 2019. Accessed, June, 2022.
3. Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol* 2017; 68: 18-34 e13.