

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 cannabidiol 成分藥品 Epidyolex[®](以下簡稱本品)建議給付用於治療年滿 1 歲之結節硬化症(Tuberous Sclerosis Complex, TSC)病人癲癇發作之輔助治療一案，裕利股份有限公司(以下簡稱建議者)此次重新檢附主要醫療科技組織之建議內容，並更新財務影響推估資料及藥品給付協議方案，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。
2. 本報告依民國 112 年 9 月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、主要醫療科技評估組織之給付建議

截至民國112年6月5日止，主要醫療科技評估組織，僅有英國NICE有相關評估報告，詳如後表彙整。

來源	最新給付建議
加拿大CADTH	截至民國112年6月5日止查無資料。
澳洲PBAC	截至民國112年6月5日止查無資料。
英國NICE	英國 NICE 於民國 112 年 3 月公告，建議給付 cannabidiol 作為 2 歲以上 TSC 相關癲癇發作病人的附加治療選擇，但須符合以下條件： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 接受2種以上抗癲癇藥品(單一或合併)，癲癇仍無法達到適當控制，或對於這些抗癲癇治療藥品無法耐受。 ➢ 癲癇發作頻率需每6個月進行評估；且若相較於起始治療前，癲癇發作頻率無法至少減少30%時，應終止cannabidiol治療。 ➢ 須簽署病人用藥可近性行方案。

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；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。

二、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」平台蒐集我國病友意見，摘要彙整如後。

1. 截至民國 112 年 12 月 6 日，共收集到 2 筆意見病友意見，分別由 1 位照顧者及

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 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 位病友則表示因疾病而無法找到工作，進而對心理造成負面影響。

三、財務影響

1. 建議者推估未來五年（民國 112 年至民國 116 年）本品用藥人數約為第一年 185 人至第五年 235 人，本品年度藥費(即財務影響)約第一年 2.94 億元至第五年 3.81 億元。
2. 建議者此次所提交的財務影響資料，推估邏輯大致與前次相同，但調整 TSC 兒童與成人的比例、本品市占率，及本品停用比例。本報告認為建議者提交的財務影響大致合理，但考量案件送審時程，建議評估期間應調整為民國 113 年至民國 117 年；此外，成人及兒童比例、本品市占率、本品使用劑量等參數有不確定性，故本報告經健保資料庫分析結果、專家意見諮詢等進行校正。本報告重新推估本品使用人數約第一年 300 人至第五年 260 人，本品年度藥費(即財務影響)約為第一年 6.16 億元至第五年 5.38 億元。
3. 由於本品市占率推估具不確定性，故本報告另進行敏感度分析，以建議者提出之本品市占率，推估本品用藥人數約為第一年 190 人至第五年 245 人，本品年度藥費(即財務影響)約為第一年 3.85 億元至第五年 4.96 億元。

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。本報告依據專家會議結論，並依據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，預估未來五年本品使用人數為第一年 300 人至第五年 260 人，本品年度藥費（即為財務影響）約為第一年 4.74 億元至第五年 4.14 億元。

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

Epidyolex® oral solution 100 mg/ml 之有效成分為 cannabidiol，目前尚未正式取得我國許可證。而根據衛生福利部食品藥物管理署於 2023 年 4 月 27 日公告的罕藥名單中，認定的適應症為「適用於年滿 2 歲之 Dravet 症候群 (Dravet syndrome, DS)，或年滿 1 歲之結節硬化症(Tuberous Sclerosis Complex, TSC)的病人，用於癲癇發作之輔助治療」[1]。

有關裕利股份有限公司(以下簡稱建議者)於 2022 年 10 月針對 Epidyolex® 用於「年滿 1 歲的患者，用於治療與結節硬化症 (TSC) 相關的癲癇發作」之健保給付案，財團法人醫藥品查驗中心業於 2022 年 11 月 11 日完成醫藥科技評估報告，並經 2023 年 1 月健保藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為主要醫療科技評估組織皆尚未給付，爰此建議不給付。

接續，建議者分別於 2023 年 5 月 4 日及同年 5 月 18 日函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署），重新檢附主要醫療科技組織之建議內容、財務影響推估資料及藥品給付協議方案。爰此，健保署於 2023 年 5 月再次函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。

主管機關許可適應症 (罕藥名單中認定的適應症)	適用於年滿 2 歲之 Dravet 症候群 (Dravet syndrome, DS)，或年滿 1 歲之結節硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) 的病人，用於癲癇發作之輔助治療。
建議健保給付之適應症內容	適用於年滿 1 歲的患者用於治療與結節硬化症 (TSC) 相關的癲癇發作。
建議健保給付條件	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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 cannabidiol。 最大建議維持劑量為 25 mg/kg/day。

二、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織

1. CADTH/pCODR (加拿大) [2]

截至 2023 年 6 月 5 日查無與本案相關之評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. PBAC (澳洲)[3]

截至 2023 年 6 月 5 日查無與本案相關之評估報告。

3. NICE (英國)[4]

英國 NICE 於 2023 年 3 月公告的醫療科技評議指引(TA873)，建議給付 cannabidiol 作為 2 歲以上 TSC 相關癲癇發作病人的附加治療選擇，但須符合以下條件：

- 接受2種以上抗癲癇藥品(單一或合併)，癲癇仍無法達到適當控制，或對於這些抗癲癇治療藥品無法耐受者。
- 癲癇發作頻率需每六個月進行評估，且若相較於起始治療前，癲癇發作頻率無法至少減少30%，應終止cannabidiol治療。
- 須在簽署降價的病人用藥可近性方案(simple discount patient access scheme)前提下，才可提供cannabidiol。

(1) 建議原因

TSC 相關癲癇發作的常規治療(usual care)包括抗癲癇藥品。臨床試驗證據指出，cannabidiol 附加至常規治療相較於安慰劑附加至常規治療，可減少癲癇發作頻率，且可增加無癲癇發作的時間。

儘管廠商在經濟模型中的一些假設具有不確定性，使得成本效果(cost-effectiveness)估計是不確定的，但廠商並未將 cannabidiol 的效益納入模型中，例如減少癲癇發作的嚴重程度，及降低因癲癇猝死的風險。因此，委員會結論指出，儘管成本效果具有不確定性，但綜合考量 cannabidiol 額外的治療效益^a及疾病嚴重程度等，cannabidiol 應適合納入給付。

(2) 既有治療

臨床專家指出，TSC 相關癲癇發作是很難控制的，且非常少病人可達到無癲癇發作的治療目標。此外，病人及臨床專家皆指出，減少癲癇發作頻率，對於改善病人及其家人和照顧者的生活品質很重要，同時可讓病人離開家，進行日常活動及回歸學校生活；亦可改善病人行為，減少焦慮及癲癇病人非預期性猝死(Sudden unexpected death in epileptic seizure, SUDEP)。對於有結構性腦損傷的病人，通常會考慮接受外科手術切除，但可以接受手術的機會是有限的，通常還是

^a 如(1)改善生活品質、(2)減少住院率、(3)因為癲癇發作受到控制，進而改善病人行為及減少就醫次數，將有益於家人的身心健康、(4)減少死亡率等。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

會合併其他的治療。TSC 相關癲癇發作通常會先接受單一抗癲癇藥品，但若仍無法控制會再附加其他抗癲癇藥品。對於發生難治性癲癇的病人(即接受 2 種以上抗癲癇藥品，癲癇發作仍無法適當達到者)，將會進一步給予其他輔助性的抗癲癇藥品及非藥物治療(如生酮飲食和迷走神經刺激器)。一位臨床專家指出，對於 TSC 相關癲癇發作的病人，目前的抗癲癇藥品並無法長期控制癲癇發作，且通常會合併相關的副作用。委員會結論指出，不論是病人或是其照顧者，皆重視有新的治療方案。

(3) 比較品

委員會認同，常規治療(包含抗癲癇藥品合併或不合併外科手術或迷走神經刺激器)為合適的比較品。

(4) 臨床療效證據

委員會主要是基於 GWPCARE6 試驗進行審查。臨床專家指出，GWPCARE6 試驗納入之病人族群特徵及常規治療和英國臨床實踐是相似的，但接受 vigabatrin 及 clobazam 的病人數存在差異。臨床專家指出 vigabatrin 主要是用於嬰兒點頭式痙攣(infantile spasms)，而非癲癇發作，因此不太可能影響 cannabidiol 的臨床療效。不論是病人專家或是臨床專家都指出，clobazam 會增加 cannabidiol 的臨床療效；但委員會指出，cannabidiol 用於 TSC 相關癲癇發作的上市許可，並未強制要求要併用 clobazam。此外，委員會預期如果 cannabidiol 納入給付用於 TSC 相關癲癇發作，預期不會增加 clobazam 的使用量，因為不論是 clobazam 或是 cannabidiol，皆會根據每個病人的狀況及副作用調整劑量。因此，委員會最終結論指出，GWPCARE6 的試驗結果支持將 cannabidiol 用於治療 TSC 相關癲癇發作。

根據臨床專家的經驗指出，TSC 相關難治性癲癇發作，並不會隨著接受 cannabidiol 的治療時間減弱其治療效果。委員會指出，無癲癇發作及減少癲癇發作次數對於病人及其家屬來說至關重要，但 GWPCARE6 試驗並未顯示降低癲癇發作頻率及生活品質改善的相關性。臨床專家認為，這是因為 GWPCARE6 試驗僅追蹤 16 週，並不足以證實減少癲癇發作對於日常生活及心理健康的影響；但根據經驗，癲癇發作頻率減少確實與生活品質改善是一致的。儘管委員會考量，GWPCARE6 試驗將 cannabidiol 和所有的常規治療相比，並未與單獨的抗癲癇藥品進行比較。但委員會結論指出，cannabidiol 併用常規治療相較於單獨接受常規治療，可能可降低癲癇發作頻率，且至少在短期內亦可增加無癲癇發作的頻率。

(5) 不良事件證據

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

GWPCARE6 試驗結果顯示，很多病人在接受 cannabidiol 治療後會發生不良事件；最常見的不良事件包含腹瀉，食慾減少及嗜睡(somnolence)等，但 cannabidiol 相關的不良事件通常是輕至中度的。此外，委員會指出，對於 TSC 相關癲癇發作的治療選擇將會取決於藥品的安全性及耐受性，不良事件是一個重要的考量因素。此外，接受 cannabidiol 治療可能會也增加其他抗癲癇藥品的治療，因此併用藥品的劑量也會需要進行調整。委員會結論指出，cannabidiol 相關的不良事件發生是可控制的，但需要對於合併使用的抗癲癇藥品進行監控及調整。

(6) 終止治療

委員會指出，廠商所提出的終止治療條件和 cannabidiol 合併 clobazam 用於卓飛症候群及雷葛氏症候群相關癲癇發作的 NICE 醫療科技評議指引一致。因此，委員會認為每 6 個月對於治療反應進行評估，並於治療無效時停止 cannabidiol 的治療是可接受。

(7) 其他議題

儘管臨床專家指出，關於 TSC 相關癲癇發作，歡迎有額外的新治療選擇，但臨床專家認為，cannabidiol 用於 TSC 相關癲癇發作，僅有很少數病人可以達到無癲癇發作，治療效益有限(modest)，因此委員會認為 cannabidiol 並不符合創新治療的條件。

(二)建議者提供之資料

此次建議者另檢附英國 NICE 及蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)之醫療科技評估報告。其中 NICE 評估報告已於前段落摘述；而蘇格蘭 SMC 表示若廠商簽訂病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)，或是公告藥價相當於或低於 PAS 中的價格，將建議給付 cannabidiol 作為 2 歲以上結節性硬化症(TSC)相關癲癇發作病人的輔助性治療，該份評估報告已於 2022 年 11 月評估報告中摘述，不在此多做說明。

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) 國際醫療科技組織相關報告

本報告於 2023 年 6 月 6 日查詢澳洲 PBAC、加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 等醫療科技組織網站，僅於英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 查獲有關 cannabidiol 醫療科技評估報告。蘇格蘭 SMC 於 2022 年 2 月所公告的評估報告中 [5]，表示基於廠商能提供病人用藥可近性方案，或可提供相當或更低之牌價條件，建議收載 cannabidiol 用於年滿 2 歲結節硬化症病人之癲癇發作輔助治療，其他內容已詳載於本中心 2022 年完成的 Epidylox[®] 醫療科技評估報告，故不再贅述，以下僅摘要英國 NICE 評估報告內容 [4]。

英國 NICE 於 2023 年 3 月公告 cannabidiol 醫療科技評估報告 [4]，報告中表示在廠商願意提供商業協議的前提下，建議收載 cannabidiol 用於曾使用兩種以上抗癲癇藥仍無法有效控制癲癇發作或無法耐受之結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex, 以下簡稱 TSC) 兩歲以上病人；此外，病人在接受 cannabidiol 治療期間須每六個月確認癲癇發作頻率，若其發作頻率相較於六個月前的基期無減少 30% 以上，則需停用 cannabidiol。以下簡述經濟評估相關內容。

廠商提交一份比較 cannabidiol 相較於常規使用抗癲癇藥物的成本效用分析。廠商採用馬可夫模型進行評估，其中包含三個主要健康狀態：接受常規治療併用 cannabidiol、接受常規治療，及死亡等；再依癲癇發作次數區分不同次健康狀態 (sub health state)；評估期間為終生，以一週為一循環。次健康狀態的癲癇發作次數係依據 GWPCARE6 試驗的分析結果進行線性迴歸外推，並以每 6.5 天內的癲癇發作次數作為區分不同次健康狀態的界限 (cut off)。在成本參數方面，廠商以 cannabidiol 平均劑量為每日 12 mg/kg 計算藥費成本；利用 2 次德爾菲法 (Delphi method) 估計 TSC 醫療耗用成本，再另以文獻作驗證。在效用值參數部分，廠商並無直接採用 GWPCARE6 試驗所蒐集的 QOLCE 和 QOLIE-31-P 生活品質問卷，因廠商認為受試者大多有學習困難，所完成的問卷結果其參考性不高，而目前又無文獻可供參考，故以一般民眾對於每種健康狀態的描述，並使用時間交換法 (time trade-off) 估計不同健康狀態的生活品質。此外，基礎分析額外計算每名病人需 1.8 位照顧者之生活品質，以及結節性硬化症相關之神經精神障礙 (TSC-associated neuropsychiatric disorders, TAND) 對於模型中的成本及效用值之影響。

委員會主要針對以下三個議題提出疑義並作修改：

1. 廠商採用每 6.5 天內的癲癇發作次數作為區分不同次健康狀態的界限 (cut

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

off) 可能有高估 cannabidiol 療效之虞；委員會參考 seizure-free 天數的線性外推結果，cannabidiol 與對照組分別為 6.62 天及 5.89 天，故建議採 6.61 天為界限較為合適。

2. 考量模型中的療效參數是基於 GWPCARE6 試驗 cannabidiol 劑量為每日 25 mg/kg 作估計，且並無劑量低於每日 25 mg/kg 的相對療效證據，故委員會認為廠商以 cannabidiol 平均劑量每日 12 mg/kg 計算藥費成本可能有低估之虞；委員會另諮詢臨床專家，表示 cannabidiol 在臨床實務上的劑量調整(dose titration)較試驗中來得緩慢，並同時參採 NICE 發布 cannabidiol 用於 Dravet syndrome 的評估報告，委員會最終建議將模型中的 cannabidiol 平均劑量調整為每日 15 mg/kg。
3. 委員指出廠商所估計的 TSC 住院費用 (55,578 英鎊) 高於自行提出作為驗證的文獻數據 (44,259 英鎊)，認為可能有高估之虞，但廠商回覆係因為 NHS 資源的通膨，以及少部分較嚴重 TSC 病人的住院費用極端值所影響。委員會諮詢專家意見，表示 TSC 相較於 cannabidiol 另一適應症 Dravet syndrome，其癲癇發作頻率較低，且因非癲癇症狀而住院的機率非常少，故認為應將廠商所估計的住院費用減少 50% 較為合理。

報告因商業協議並無法呈現成本效益的真實數據，僅得知依廠商所計算的遞增成本效果比值 (incremental cost effectiveness ratio, ICER) 為每增加 1 單位經健康生活品質校正生命年 (quality adjusted life year, QALY) 需額外付出的成本低於 20,000 英鎊；若依委員會提出的上述意見，調整 seizure-free 天數的 cut off 為 6.61 天、cannabidiol 平均劑量為每日 15 mg/kg，以及 TSC 住院費用減少 50%，重新計算的 ICER 增加為超過 30,000 英鎊/QALY。報告中表示，雖然 cannabidiol 成本效益具有不確定性，但因模型中並無考量 cannabidiol 可能的其他效益，包括：減少癲癇的嚴重度、降低因癲癇發作的非預期性死亡等，綜合考量下仍建議收載 cannabidiol 用於 TSC 所導致的癲癇發作。

(二) 財務影響

● 建議者推估

建議者此次所提交的 cannabidiol (Epidylox[®]，以下簡稱本品) 財務影響其推估邏輯大致與前次相同，僅調整 TSC 兒童與成人的比例、本品市占率，及本品停用比例。建議者推估未來五年 (2023 年至 2027 年) 本品用藥人數約為第一年 185 人至第五年 235 人，本品年度藥費約第一年 2.94 億元至第五年 3.81 億元，由於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。其中本品用於成人及兒童的用藥人數及年度藥費呈現如下表。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

分析項目	未來五年（2023年至2027年）分析數據		
	成人（A）	兒童（B）	合計=（A）+（B）
本品用藥人數	80人至100人	105人至135人	185人至235人
本品年度藥費 （即財務影響）	1.80億元至 2.33億元	1.14億元至 1.48億元	2.94億元至 3.81億元

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 臨床地位設定

根據建議者申請健保給付之適應症內容，預期本品作為 TSC 病人之癲癇輔助治療，臨床地位為新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者參考衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計表，以 2018 年 12 月至 2021 年 12 月的 TSC 存活個案數為基礎，再依下列參數逐一限縮，推估未來五年目標族群人數約第一年 365 人至第五年 410 人。建議者另參考成大團隊所執行的世代研究，由健保資料庫擷取 TSC 合併癲癇之病人作為研究族群，再依研究族群的年齡分布進一步計算成人及兒童的目標族群人數，建議者表示該數據為機密，故不公開於報告中。

參數	數據	參考來源
TSC 病人合併癲癇症狀	80%	市場調查資料
使用兩種抗癲癇藥物仍控制不良之比例	62.5%	國外文獻

3. 本品用藥人數推估

建議者假設本品用於兒童及成人的市占率皆為第一年 50%至第五年 80%，另參考本中心於 2022 年完成的 Epilydox[®]醫療科技評估報告，援引 GWPCARE6 開放式延伸試驗階段數據，假設使用本品一年後的停用比例為 34%，而使用第二年後的停藥比例設定為 0%¹，據以推估本品未來五年用藥人數約第一年 185 人至第五年 235 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者以衛生福利部統計處之國民營養調查，假設各年齡層體重（1-6 歲：

¹ 參考 GWPCARE6 開放式延伸試驗階段數據，以第 37 週至第 48 週病人相較於基期癲癇發作頻率減少 $\geq 25\%$ 比例為 74%，假設因治療效果不佳而於次年停用比例 26%。另參考 GWPCARE6 試驗開放式延伸試驗階段，共 8% 病人因不良事件而終止治療。據此，本報告假設使用本品一年後之停用比例 34%，另外，因缺少長期數據，故假設病人使用本品二年後的停用比例皆為 0%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

17.62 公斤、7-11 歲：34.92 公斤、12-17 歲：54.45 公斤、成人：65.02 公斤），並針對兒童或成人設定不同用法用量²，再依各年齡分布的人數比例加權計算本品年度藥費，約第一年 2.94 億元至第五年 3.81 億元。

5. 財務影響推估

本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為藥費財務影響，第一年 2.94 億元至第五年 3.81 億元。

● 本報告評論與推估

本報告認為建議者提交的財務影響大致合理，但考量案件送審時程，建議評估期間應調整為 2024 年至 2028 年(建議者原設定為 2023 年至 2027 年)，此外，成人及兒童比例、本品市占率、本品使用劑量等參數有不確定性，其原因詳述如後，並重新計算財務影響。

1. 成人及兒童比例

本報告進一步查看建議者提供的世代研究簡報內容，係利用健保資料庫擷取 TSC 合併癲癇之病人³，依「首次診斷 TSC 的年齡分布」統計成人及兒童比例，但本品的使用時機需等待 TSC 病人接受兩種以上抗癲癇藥物仍無效後方可使用，因此，本報告認為「建議者所計算的年齡時間點」與「病人使用本品的年齡時間點」有一段時間差，可能導致建議者提出的成人及兒童比例有不確定性。據此，本報告利用健保資料庫擷取 2021 年間有被記錄 TSC 診斷碼且曾處方任一抗癲癇藥品⁴之病人的年齡分布，調整成人及兒童之比例分別為 69%及 31%。

2. 本品市占率

本報告考量現有癲癇藥品皆無 TSC 相關癲癇之核准適應症，且臨床專家表示現有抗癲癇藥物用於 TSC 病人難治型癲癇的治療效果不佳；據此，本報告維持 2022 年完成的 Epidylox[®]醫療科技評估報告之論述，認為本品納入給付的市占率應高於建議者假設（第一年 50%至第五年 80%），將市占率調高為第一年 80%至第五年 90%，另考量本品市占率具不確定性，後續將進行敏感度分析。

² 用法用量：兒童-起始劑量第一週 5 毫克/公斤/天、第二週 1 毫克/公斤/天；維持劑量 25 毫克/公斤/天。成人-起始劑量第一週 20 毫克/公斤/天、第二週 25 毫克/公斤/天；維持劑量 2 毫克/公斤/天。

³ 健保資料庫的操作型定義：紀錄兩次以上 TSC 診斷碼（ICD 9 編碼 59.5、ICD 10 編碼 Q85.1）即定義為確診 TSC，若有再被記錄癲癇診斷碼（ICD 9: 345、ICD 10: G40, G41）則定義為有合併癲癇症狀。

⁴ TSC 診斷碼為 ICD10 編碼 Q85.1、ICD 9 編碼 759.5，且同時被標註具有重大傷病卡；抗癲癇藥品之成分包括 phenobarbital、diazepam、phenytoin、carbamazepine、valproate、divalproex、clonazepam、lamotrigine、topiramate、oxcarbazepine、gabapentin、tiagabine、levetiracetam、vigabatrin、clobazam、pregabalin、lacosamide、perampanel、rufinamide、brivaracetam、zonisamide 等。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 本品使用劑量

建議者分別針對兒童與成人採用不同的起始劑量，但未說明原因。GWPCARE6 試驗 CBD25 組的平均治療劑量為每日 23 毫克/公斤，與仿單之建議最大維持劑量（每日 25 毫克/公斤）相近，故本報告依據仿單建議用法用量，並考量本品為長期使用，皆以維持治療劑量進行推估。此外，本報告依上述由健保資料庫分析曾使用任一抗癲癇藥品之 TSC 病人的年齡分布，並以衛生福利部統計處之 2017 年至 2020 年身高、體重、身體質量指數統計資料[6]，加權計算各年齡層體重（1-17 歲：37.0 公斤、成人：66.2 公斤），重新計算本品用於成人及兒童之劑量。

根據上述所調整的成人及兒童比例、本品市占率、本品使用劑量等參數，重新計算的本品財務影響如下表，在基礎分析的本品使用人數約第一年 300 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 6.16 億元至至第五年 5.38 億元，因本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為財務影響；在敏感度分析中維持建議者提出的本品市占率，本品用藥人數約第一年 190 人至第五年 245 人，本品年度藥費（即財務影響）約為第一年 3.85 億元至至第五年 4.96 億元。本報告所計算的財務影響高於建議者的主因如下：（1）調高本品市占率、（2）每位病人皆以最大維持劑量（每日 25 毫克/公斤）計算藥費成本。

分析項目		未來五年（2024 年至 2028 年）分析數據		
		成人（A）	兒童（B）	合計=（A）+（B）
本 報 告 重 新 推 估	1.基礎分析：市占率第一年 80%至第五年 90%			
	本品使用人數	210 人至 180 人	95 人至 80 人	300 人至 260 人
	本品年度藥費 ¹	4.92 億元至 4.31 億元	1.24 億元至 1.07 億元	6.16 億元至 5.38 億元
	2.敏感度分析：市占率第一年 50%至第五年 80%			
	本品使用人數	130 人至 170 人	60 人至 75 人	190 人至 245 人
	本品年度藥費	3.08 億元至 3.97 億元	0.78 億元至 0.99 億元	3.85 億元至 4.96 億元
建 議 者 ²	本品使用人數	80 人至 100 人	105 人至 135 人	185 人至 235 人
	本品年度藥費	1.80 億元至 2.33 億元	1.14 億元至 1.48 億元	2.94 億元至 3.81 億元

1. 因本品臨床地位為新增關係，故年度藥費即為財務影響。

2. 建議者的評估期間為 2023 年至 2027 年。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

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 月份健保署藥品專家諮詢會議討論，建議新增本品用於年滿 2 歲以上之 Dravet 症候群及年滿 1 歲之結節硬化症。結節硬化症的建議給付條件如下：

藥品專家委員建議給付條件	建議者原先自提給付條件
<ol style="list-style-type: none"> 限用於至少使用三種以上抗癲癇藥物，仍無法有效控制癲癇發作之輔助性治療。 最大建議維持劑量為 25 mg/kg/day。 停止治療條件：在持續使用 1 年後，若病人全身陣攣性或強直陣攣性發作頻率未比用藥前減少超過 30%者，則應停止使用⁵。 限用小兒精神科或神經科醫師使用。 需經事前審查核准使用，每次申請以 1 年為限，期滿需經再次申請核准後。 	<ol style="list-style-type: none"> 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。 最大建議維持劑量為 25 mg/kg/day。 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。

對比專家委員所建議的給付條件與建議者自提給付條件，兩者差異主要在：

- 曾接受過的抗癲癇藥物數量：本報告係以「難治型癲癇比例」作為「使用兩種以上抗癲癇藥物比例」，由於目前尚無使用「三種以上抗癲癇藥物的人數比例」之本土參數，故沿用原參數。
- 停止治療條件：考量結節硬化症的癲癇發作多為全身型癲癇(即全身陣攣性或強直陣攣性發作)，故沿用本報告的停用比例⁶。

本報告依據藥品專家諮詢會議結論，以及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之價格，更新財務影響評估結果，預估本品使用人數為第一年 300 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 4.74 億元至第五年 4.14 億元，由於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為財務影響。

⁵ 減少超過 30%之定義為【用藥前 3 個月之平均每個月全身強直陣攣性發作次數(a)-用藥後 1 年平均每個月全身性強直陣攣性發作次數(b)】/a。

⁶ 參考 GWPCARE6 開放式延伸試驗階段數據，以第 37 週至第 48 週病人相較於基期癲癇發作頻率減少 $\geq 25\%$ 比例為 74%，假設因治療效果不佳而於次年停用比例 26%。另參考 GWPCARE6 試驗開放式延伸試驗階段，共 8% 病人因不良事件而終止治療。據此，本報告假設使用本品一年後之停用比例 34%，另外，因缺少長期數據，故假設病人使用本品二年後的停用比例皆為 0%。

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. 罕藥名單 112 年 4 月 27 日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638182101691375253&type=2&cid=43175>. Accessed May 30, 2023.
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/search?s=cannabidiol&page=0>. Accessed Jun 6, 2023.
3. Australian Government Department of Health. <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=cannabidiol+&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed June 6, 2023.
4. Cannabidiol for treating seizures caused by tuberous sclerosis complex [TA873]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta873>. Published 2023. Accessed May 30, 2023.
5. cannabidiol 100mg/mL oral solution (Epidyolex®). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cannabidiol-epidyolex-tsc-full-smc2402/>. Accessed June 6, 2023.
6. 衛生類性別統計指標：4.2-02 身高、體重、身體質量指數. 衛生福利部統計處. <https://dep.mohw.gov.tw/dos/cp-5339-59467-113.html>. Accessed June 6, 2023.