

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：Chenodeoxycholic acid 250mg capsule "Kojar"

學名：Chenodeoxycholic acid

事由：針對 Chenodeoxycholic acid 250mg capsule "Kojar"(以下簡稱本品) 給付用於治療罕見疾病「因缺乏固醇 27-羥化酶(sterol 27- hydroxylase)而導致的先天性膽酸合成障礙(呈現症狀為腦腱性黃瘤症)之 1 個月齡以上的病人」建議案，國嘉製藥工業股份有限公司幼獅三廠(以下簡稱建議者)依據民國 110 年 6 月藥品專家諮詢會議結論所重新提交之資料，衛生福利部中央健康保險署於民國 110 年 9 月函請財團法人醫藥品查驗中心協助更新財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 111 年 01 月 21 日

評估結論

1. 建議者本次未就重新提出之建議價格更新財務影響推估資料。
2. 本報告參考最新公告之罕見疾病通報個案統計資料更新目標人數推估，預估未來五年本品使用人數每年均有 6 人，再以本次建議價格推估本品年度藥費每年均約為 1,600 萬元；另外，使用本品病人須就血清 cholestanol 指數、尿中膽醇(urine bile alcohols)及肝功能等項目進行監測，相關費用支出約為第一年 2,400 元至第五年 600 元，故本案未來五年財務影響為第一年約 1,600 萬元至第五年約 1,600 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依民國 110 年 12 月藥品專家諮詢會議對本品的初核價格更新財務影響預估，推估未來五年本品使用人數約為第一年 6 人至第五年 6 人，年度藥費(同財務影響)約為第一年 1,400 萬元至第五年 1,400 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

有關國嘉製藥工業股份有限公司幼獅三廠(以下簡稱建議者)於 2020 年 11 月所提之 chenodeoxycholic acid 成分藥品 Chenodeoxycholic acid 250mg capsule "Kojar"(以下簡稱本品)納入健保給付，作為罕見疾病「因缺乏固醇 27-羥化酶(sterol 27- hydroxylase)而導致的先天性膽酸合成障礙(呈現症狀為腦腱性黃瘤症)之 1 個月齡以上的病人」治療用藥的建議案，財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)已於 2020 年 12 月提供醫療科技評估報告，而案經 2021 年 2 月、2021 年 6 月藥品專家諮詢會議審議，主要結論為本品建議價格太高，建議重新提出成本分析後再議。本案為建議者依專家諮詢會議結論，於 2021 年 9 月重新提出本品建議價格，爰此，衛生福利部中央健康保險署再次函請查驗中心提供評估意見，以利後續研議參考。

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) 臨床使用地位

前次報告已說明本品之臨床地位，略以：雖有文獻指出 cholic acid 可作為腦腱性黃瘤症的治療，但僅有 chenodeoxycholic acid 可改善神經相關症狀[1]；NHS England 則將 cholic acid 的臨床地位放在接受 chenodeoxycholic acid 治療後不耐受或療效不佳的腦腱性黃瘤症病人使用。而根據我國健保給付規定，cholic acid (Cholbam[®])限用於先天性膽酸合成障礙(ICD-10-CM 診斷代碼 E78.70)、Zellweger 氏症候群(ICD-10-CM 診斷代碼 E71.510)[2]。

本報告此次另參考國內文獻[3]與臨床專家意見，自 2015 年 9 月後我國臨床上已沒有 chenodeoxycholic acid 可使用，目前腦腱性黃瘤症病人並無合適的治療，僅能使用藥品控制症狀，例如以 statin 降低病人的膽固醇等。綜合考量文獻、健保給付規定、臨床專家意見，本報告認為本品的臨床地位應為新增關係。

(二) 目標族群推估

前次報告查詢國健署公告之罕見疾病通報個案統計表[4]，顯示自 2018 年 5 月至 2020 年 10 月期間腦腱性黃瘤症的個案數與死亡數並未變動，個案數為 6 人，死亡數為 2 人。而本報告於 2021 年 10 月 4 日重新查詢後，顯示自 2020 年 12 月至 2021 年 8 月期間腦腱性黃瘤症的個案數為 8 人，死亡數為 2 人，故本報告以現行個案數 6 人作為未來五年(2022 年至 2026 年)的目標族群人數推估。

(三) 使用人數推估

同前次報告設定，設定目標族群均會接受本品治療。

(四) 本品年度藥費

前次報告參考國外文獻，腦腱性黃瘤症病人的平均診斷年齡約為 35 歲[1, 5]，而國內文獻則指出台灣的腦腱性黃瘤症病人均未在兒童或青少年時期被診斷[6]。依照建議者提供的核准仿單，成人每日劑量為 750 mg，若情況未改善，可增加至每日最大劑量 1,000 mg。前次報告參考歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)公告的歐洲公共評估報告(European public assessment report, EPAR)，chenodeoxycholic acid 治療腦腱性黃瘤症的療效與安全性主要是參考 2 項小型的回溯性世代研究，而這兩項研究的 chenodeoxycholic acid 治療劑量中位數皆為 750 mg[7, 8]，故本品每日劑量以 750mg 計算，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1,600 萬元至第五年 1,600 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

(五) 其他相關醫療費用

依據核准仿單，初期(第1年)每3個月監測血清 cholestanol 指數、尿中膽醇(urine bile alcohols)、肝功能；之後每年(第2至5年)檢測1次。而其中血清 cholestanol 指數及尿中膽醇並非健保給付項目而未納入計算，肝功能則是每檢測一次費用為100元，預估未來五年其他相關健保醫療費用約為第一年2,400元至第五年600元。

(六) 財務影響

與前次報告相比，本報告參考近期的罕見疾病通報個案統計更新使用人數，並以建議者更新的本品建議價重新評估財務影響，預估本品納入健保給付後，未來五年財務影響約為第一年1,600萬元至第五年1,600萬元。

(七) 敏感度分析

依據國健署目前公開之罕見疾病通報個案統計表，2018年7月至2020年11月的腦腱性黃瘤症存活人數為4人；而2020年12月至2021年8月之存活人數增為6人。雖然無法獲得2018年6月以前之資訊，但在可得的3年多資料中，本案的目標族群新增2人，故本報告以第三年新增2位使用人數進行敏感度分析，預估未來五年財務影響約為第一年1,600萬元至第五年2,200萬元。

四、經濟評估結論

本報告參考近期的罕見疾病通報個案統計更新使用人數，並以建議者更新的本品建議價格重新評估財務影響，預估本品納入健保給付後，未來五年財務影響約為第一年1,600萬元至第五年1,600萬元。

與前次報告相比，雖然本次建議者降低本品建議價，但本報告因更新罕見疾病通報個案數據，預估未來五年本品使用人數由4人增加為6人，故整體財務影響並未明顯下降。

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2021年12月藥品專家諮詢會議對本品的初核價格更新財務影響預估，並於2022年1月12日重新查詢罕見疾病通報個案統計表，顯示2021年11月腦

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

膽性黃瘤症的現行存活個案數並未變動，據此，預估本品使用人數約為第一年6人至第五年6人，本品年度藥費(同財務影響)約為第一年1,400萬元至第五年1,400萬元。而敏感度分析顯示，若第三年新增2位使用人數，則預估未來五年財務影響約為第一年1,400萬元至第五年1,800萬元。

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. Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9: 179.
2. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed November 25, 2020.
3. Lee JJ, Chang CC, Chang WN. Using fiber tractography and diffusion kurtosis imaging to evaluate neuroimaging changes in patients with cerebrotendinous xanthomatosis after stopping chenodeoxycholic acid treatment for three years. *Biomedical journal* 2021; S2319-4170(21)00115-3.
4. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病通報個案統計表.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Accessed October 7, 2021.
5. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Cholic acid and chenodeoxycholic acid for treating inborn errors of bile acid synthesis (all ages).
https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Clinical-Commissioning-Policy_Cholic-acid-and-chenodeoxycholic-acid-for-treating-inborn-errors-of-bile-acid-sy.pdf. Published 2019. Accessed October 4, 2021.
6. Lee CW, Lee JJ, Lee YF, et al. Clinical and molecular genetic features of cerebrotendinous xanthomatosis in Taiwan: Report of a novel CYP27A1 mutation and literature review. *Journal of clinical lipidology* 2019; 13(6): 954-959.e951.
7. European Medicines Agency. Chenodeoxycholic acid sigma-tau : EPAR - Public assessment report.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/chenodeoxycholic-acid-leadiant-previously-known-chenodeoxycholic-acid-sigma-tau>. Published 2016. Accessed November 26, 2020.
8. Verrips A, Dotti MT, Mignarri A, Stelten BML, Verma S, Federico A. The safety and effectiveness of chenodeoxycholic acid treatment in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: two retrospective cohort studies. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2020; 41(4): 943-949.