

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：修訂 Cholic acid (如 Cholbam) 藥品給付規定

學名：N/A

事由：有關台灣小兒消化醫學會（以下簡稱建議者）提出 cholic acid（如 Cholbam[®]，以下簡稱本品）用於臨床上高度懷疑需緊急使用者得不需經事前審查核准之給付規定修訂建議案，衛生福利部中央健康保險署於民國 110 年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 110 年 12 月 29 日

評估結論

- 建議者預估於給付規定修訂後，本品新增使用人數為第一年約 3 人至第五年約 5 人，新增藥費(即為財務影響) 為第一年約 6.08 萬元至第五年約 10.14 萬元。
- 本報告依據出生人數推估資料及相關文獻等，推估於給付規定修訂後，本品新增使用人數為第一年約 4 人至第五年約 5 人，新增藥費(即為財務影響) 為第一年約 8.11 萬元至第五年約 10.14 萬元。另外，考量嬰兒具肝內膽汁滯留症比例之推估具有不確定性，本報告另進行敏感度分析，結果顯示本案財務影響至多約 30 多萬元，詳如後表整理。

項目		符合給付條件病人比例*		每年使用人數	每年財務影響
建議者	基本分析			3 人至 5 人	6.08 萬元至 10.14 萬元
本報告	基本分析		15%	4 人至 5 人	8.11 萬元至 10.14 萬元
	敏感度分析	1	30%	9 人至 10 人	18.24 萬元至 20.27 萬元
		2	45%	13 人至 15 人	26.35 萬元至 30.41 萬元

*GGT ≤ 150 U/L、ALT > 2x ULN、血清膽汁酸濃度 ≤ 150 μmol/L 且臨床醫師高度懷疑需緊急使用。

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

Cholic acid 成分藥品 Cholbam®之藥品許可證適應症為「治療由於單一酵素缺乏所造成之先天性膽酸 (cholic acid) 合成障礙。輔助治療過氧化體代謝異常 (包括 Zellweger spectrum disorders) 病人呈現之肝病表現、脂肪瀉或脂溶性維生素吸收降低所引起的併發症。說明：Cholbam 對由於單一酵素缺乏或過氧化體代謝異常 (包括 Zellweger spectrum disorders) 引起的膽酸合成障礙之肝外表徵的安全性和有效性尚未建立。」而目前 cholic acid 成分藥品健保已收載用於治療先天性膽酸合成障礙 (ICD-10-CM 為 E78.70) 及 Zellweger 氏症候群 (ICD-10-CM 為 E71.510) 之罕病病人，且需經事前審查核准後使用。

台灣小兒消化醫學會 (以下簡稱建議者) 於 2021 年 11 月函文衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署)，建議修訂 cholic acid 成分藥品給付規定，提出 cholic acid 用於臨床上高度懷疑需緊急使用者得不需經事前審查核准之建議 (給付規定修訂建議如表 1)；爰此，健保署函請財團法人醫藥品查驗中心進行財務影響評估，以供後續研議參考。

表 1、建議修訂健保給付規定前後對照表。

現行健保給付規定	建議修訂健保給付規定
<p>7.3.4. Cholic acid (如 Cholbam)</p> <p>(108/7/1)：限 E7870 先天性膽酸合成障礙、E71.510 Zellweger 氏症候群病患使用。</p> <p>1.需符合以下診斷條件之一者：</p> <p>(1) 除臨床表徵外，須佐證患者尿液膽酸質譜分析顯示尿液膽汁酸異常，或證明患者基因經分子生物學檢驗確認有一處已知或必然會引起單一酵素缺乏造成先天性膽酸合成障礙之突變。</p> <p>(2) 過氧化體代謝異常 (包括 Zellweger spectrum disorders) 病人呈現之肝病表現、脂肪瀉或脂溶性維生素吸收降低所引起的併發症。</p> <p>2.限兒科消化次專科醫師，或兒童神經科醫師，或兒科專科經醫學遺傳學次專訓</p>	<p>7.3.4. Cholic acid (如 Cholbam)</p> <p>(108/7/1)：限 E7870 先天性膽酸合成障礙、E71.510 Zellweger 氏症候群病患使用。</p> <p>1.~4. (略)。</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

現行健保給付規定	建議修訂健保給付規定
<p>練取得證書之醫師使用。</p> <p>3.應定期追蹤評估治療效果及下列事項： 用藥後第一年至少每3個月監測一次血清 aspartate aminotransferase (AST)，血清 alanine aminotransferase (ALT)，膽紅素等之血中濃度，之後每6個月監測一次。</p> <p>4.需經事前審查核准後使用。</p>	<p>5. <u>用於臨床上高度懷疑需緊急使用之個案得不受前述第4項：「需經事前審查核准後使用」限制，惟應於病歷詳實記載病程、確診之檢驗資料及治療反應且須符合下列條件：</u></p> <p>(1). <u>嬰兒肝內膽汁滯留症超過兩週，且 γ-Glutamyltransferase \leq 150 U/L，alanine aminotransferase $>$ 2x upper limit of normal (ULN)，血清膽汁酸濃度 \leq 150μmol/L 之膽汁滯留症患者。</u></p> <p>(2). <u>經通報主管機關認定者，用藥後，14日內若病情無法持續改善或疾病已惡化，或經主管機關認定非為罕見疾病時，應停止使用。</u></p> <p>(3). <u>未通報主管機關認定者，用藥日數以14日為限。</u></p>

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

建議者推估 Cholbam[®](以下簡稱本品)於給付規定修訂後,新增使用人數為第一年約 3 人至第五年約 5 人,財務影響第一年約 6.08 萬元至第五年約 10.14 萬元。建議者之主要假設及理由如後:

1. 臨床地位:建議者預期此治療為罕病認定前的緊急使用,待罕病認定通過後將回歸至現有給付規定故為新增地位。
2. 本品使用人數:建議者評估每年臨床高度懷疑緊急個案使用人數約為第一年 3 人至第五年 5 人,考慮到 14 日後病人將回歸至目前的給付規定,病人人數將不會累積至下一個年度。
3. 本品年度藥費:初診病患應為嬰兒或幼童,每人 14 日約使用 14 顆 cholic acid 50mg,藥品價格為健保支付價,每人藥費 20,272 元,本品藥費為第一年約 6.08 萬元至第五年約 10.14 萬元。
4. 財務影響:本品藥費即為財務影響,故財務影響為第一年約 6.08 萬元至第五年約 10.14 萬元。

建議者提出之財務影響分析架構清楚,惟部分參數假設來源未詳細說明,本報告針對部分參數進行調整,調整理由、方式及調整後結果如後:

1. 臨床地位:同建議者假設為新增地位。
2. 本品使用人數:
 - (1) 活產人數:本報告參考 2016 年至 2020 年出生通報統計年報[1],五年平均活產率約 99.5%,同時參考國家發展委員會公告未來五年出生人數中推估值[2],據此估算未來活產人數為第一年約 14.51 萬人,第三年約 16.68 萬人至第五年約 15.54 萬人。
 - (2) 嬰兒肝內膽汁滯留症人數:參考國外文獻,嬰兒膽汁滯留症發生率為每 2,500 名活產兒中有 1 名[3];參考國外文獻及我國研究,前述病人中約 50%屬肝內膽汁滯留症[3,4],則未來嬰兒肝內膽汁滯留症人數為第一年約 29 人,第三年約 34 人至第五年約 31 人。
 - (3) 使用本品新增人數:參考臨床專家意見,每年約有 3-5 名的嬰兒肝內膽汁滯留症病人符合 γ -Glutamyltransferase (GGT) \leq 150 U/L、alanine aminotransferase (ALT) $>$ 2x upper limit of normal (ULN)、血清膽汁酸濃度 \leq 150 μ mol/L、臨床醫師綜合其他檢驗檢查結果與臨床症狀後高度懷疑需緊急使用本品者,據此推算,嬰兒肝內膽汁滯留症病人中符合給付條件者約占 15%,則第一年約

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4 人，第 2 年起每年約 5 人使用本品。

3. 本品新增藥費：參考臨床專家意見，使用本品病人體重多為 3 個月內的新生兒，體重多數介於 3-5 公斤，參考仿單及臨床專家意見，每人每日以處方 50mg 計算，本品藥價參考健保支付價，假設每人處方 14 天，則每人療程（14 天）藥費 20,272 元，本品新增藥費為第一年約 8.11 萬元，第二年至第五年皆約 10.14 萬元。
4. 財務影響：財務影響即為本品藥費，為第一年約 8.11 萬元至第五年約 10.14 萬元。
5. 敏感度分析：本品為新增地位，使用人數越多財務影響越大。由於本報告中符合給付條件的嬰兒肝內膽汁滯留症病人比例具不確定性，故參考我國某醫學中心之回溯性研究，嬰兒肝內膽汁滯留症病人中，約 56% 病人之 $GGT \leq 150$ U/L，據此進行高推估，分別假設嬰兒肝內膽汁滯留症病人中符合擴增後給付條件病人比例增加至 30% 及 45% 之財務影響。
 - (1) 30% 病人符合給付條件：第一年使用本品人數約 9 人，第三年約 10 人至第五年約 9 人；財務影響為第一年約 18.24 萬元，第三年約 20.27 萬元，至第五年約 18.24 萬元。
 - (2) 45% 病人符合給付條件：第一年使用本品人數約 13 人，第三年約 15 人至第五年約 14 人；財務影響為第一年約 26.35 萬元，第三年約 30.41 萬元，至第五年約 28.38 萬元。

我國至今尚無嬰兒膽汁滯留症發生率之正式統計數據，亦無適當之國際疾病碼 (ICD-10-CM) 可於健保資料庫分析罹病人數，且嬰兒肝內膽汁滯留症病人符合擴增後給付條件之比例亦無相關文獻可供參考，本報告中有關前述參數之假設主要來自國外文獻及臨床專家意見因此具不確定性，由於用藥人數越多財務影響越大，惟每人藥費約 2.02 萬元，即使用藥人數增加至臨床專家預估之 3 倍，每年財務影響仍低於 31 萬元(如表 2)。

表 2、建議者與本報告之財務影響結果。

項目		符合給付條件病人比例*	每年使用人數	每年財務影響	
建議者	基本分析		3 人至 5 人	6.08 萬元至 10.14 萬元	
本報告	基本分析	15%	4 人至 5 人	8.11 萬元至 10.14 萬元	
	敏感度分析	1	30%	9 人至 10 人	18.24 萬元至 20.27 萬元
		2	45%	13 人至 15 人	26.35 萬元至 30.41 萬元

* $GGT \leq 150$ U/L、 $ALT > 2x$ ULN、血清膽汁酸濃度 $\leq 150 \mu\text{mol/L}$ 且臨床醫師高度懷疑需緊急使用。

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. 衛生福利部國民健康署. 出生通報統計年報. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/TopicList.aspx?nodeid=649>. Accessed Dec. 20, 2021.
2. 國家發展委員會. 人口推估查詢系統. 出生相關指標. 出生人數. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch2.aspx?uid=3109&pid=59>. Accessed Dec. 20, 2021.
3. Girard M, Lacaille F. Diagnosis of neonatal cholestasis. *Annales Nestlé (English ed)* 2008; 66(3): 109-120.
4. Lu F-T, Wu J-F, Hsu H-Y, et al. γ -Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2014; 59(6): 695-701.