

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：Koselugo®

學名：selumetinib

事由：

1. 有關臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將抗癌瘤新成分新藥 Koselugo®（成分為 selumetinib，以下簡稱本品）納入健保給付用於「治療 3 歲以上罹患第一型神經纖維瘤（neurofibromatosis type 1 以下簡稱，NF1）合併有症狀且無法手術切除的叢狀神經纖維瘤（plexiform neurofibromas，以下簡稱 PN）之兒童病人」一案，經民國 112 年 7 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本品成本效益分析存在高度不確定性，給付規定條文名詞定義不明確，建議建議者重新擬定給付範圍、客觀定義、使用時間及續用條件，優先用於有致命可能性的族群，並提供藥品協議方案後再議。
2. 建議者於民國 112 年 8 月再次向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議將本品納入健保給付，並提出重新擬定之給付範圍、使用時間與續用條件，另提供給付協議方案。
3. 本案後經 112 年 12 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入暫時性支付，爰本報告據以更新財務影響推估，並補充我國病友意見資訊。

完成時間：民國 113 年 06 月 05 日

評估結論

一、醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，摘要彙整如下。

1. 在收集期間中，共收集到 1 筆由病友填寫之意見。
2. 該名病友透過恩慈治療之方式接受本品治療，用藥時間約為 7 個月。病友表示使用後生活品質具有很大提升，包含吞咽功能、手腳活動度及身體疼痛皆有改善，但服藥後有嘴角紅腫之副作用。
3. 該筆病友意見並未提供醫療現況與生活品質說明。
4. 病友指出期望本品能盡快納入健保，也願意配合後續追蹤。

二、財務影響

1. 建議者本次限縮給付範圍為 3 歲到 17 歲、無法手術切除、症狀嚴重之 PN 病人，並納入 18 歲以上未滿 24 歲族群之續用情形。建議者預估未來五年（民國 113 年至 117 年）本品使用人數於第一年約為 34 人至第五年約為 48 人，本品年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 2.67 億元，基於本品臨床地位為新增關係，故本

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

2. 本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構清楚，惟建議者於本品使用人數算式設定有誤。本報告在建議者估算基礎上，修正算式，預估本品使用人數約為第一年 34 人至第五年 47 人，本品年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 2.60 億元，基於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 12 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入暫時性支付。本報告根據專家會議建議之支付價更新財務影響推估，預估本案藥品使用人數約為第一年 34 人至第五年 47 人，本品年度藥費約為第一年 1.77 億元至第五年 2.59 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

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

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱建議者）前於 2023 年 3 月向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）提出建議將抗癌瘤新成分新藥 Koselugo®（成分為 selumetinib，以下簡稱本品）納入健保給付用於「治療 3 歲以上罹患第一型神經纖維瘤（neurofibromatosis type 1 以下簡稱，NF1）合併有症狀且無法手術切除的叢狀神經纖維瘤（plexiform neurofibromas，以下簡稱 PN）之兒童病人」。該案經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於同年 5 月完成 HTA 評估報告後，於同年 7 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為本品成本效益分析存在高度不確定性；且給付規定條文中對於「NF1 與 PN」、「症狀（如毀容、疼痛）」、「無法手術切除」及「可能引起嚴重併發症」等之定義不明確，故建議暫不納入健保給付。並建議廠商可重新擬定給付範圍並須具客觀定義，優先用於有致命可能性的族群，及訂定使用時間與續用條件，並提供藥品給付協議方案再議；另請相關醫學會協助訂定藥品給付規定及提供前述專有名詞操作型定義、評估方式、藥品使用條件等資訊供藥品專家諮詢會議參考。

本案為建議者於 2023 年 8 月再次向健保署提出納入給付之建議（對照表如下），重新擬定給付範圍、使用時間與續用條件，並提供給付協議方案。因此，健保署於同年 8 月再次函請查驗中心協助更新財務影響評估，以供後續研議參考。

建議者前次提出之建議給付條件 (2023 年 7 月藥品專家諮詢會議討論)	建議者 2023 年 8 月 重新提出之建議給付條件
Selumetinib（如 Koselugo）： 1. 治療 3 歲以上至未滿 18 歲第 1 型神經纖維瘤（NF1）合併有症狀且無法手術切除的叢狀神經纖維瘤之兒童病患。每日最高劑量為 100 mg。 (1) 無法手術切除者為經臨床評估無法以外科手術治療，或若手術切除可能引起嚴重併發症者，經 MRI 影像檢查腫瘤持續惡化。 (2) 有症狀的定義為因 PN 引起的嚴重發病，如畸形或毀容、肢體肥大或功能喪失、疼痛，或腫瘤部位壓迫呼吸道或大血管受損、壓迫脊椎、臂叢或	Selumetinib（如 Koselugo）： 1. 治療 3 歲以上至未滿 18 歲第 1 型神經纖維瘤（NF1）合併有無法手術切除、具症狀且嚴重的叢狀神經纖維瘤（PN）之兒童病患。每日最高劑量為 100 mg。 (1) 無法手術切除的定義為因 PN 包裹住或靠近重要器官、具侵襲性，或高度血管分布導致有嚴重併發症的風險，經專科醫師評估無法以外科手術治療或手術切除者，且具臨床證據證明腫瘤持續惡化。上述專科醫師包括：神經內科、神經外科、血液腫瘤科、整形外科、

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者前次提出之建議給付條件 (2023 年 7 月藥品專家諮詢會議討論)	建議者 2023 年 8 月 重新提出之建議給付條件
腰叢區域的神經者。 (3) 以上均需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以一年為限，如發現病情惡化（如腫瘤增長>20%）或無法耐受藥品副作用者應停止使用。送審時需檢送影像資料，每一年評估一次，再次申請時應檢附前次治療結果評估資料證實，無惡化方可繼續使用。	耳鼻喉科、一般外科、泌尿科、眼科、小兒神經科、小兒遺傳科、小兒血液腫瘤科。 (2) 具有症狀且嚴重的 PN 定義為因 PN 引起的嚴重發病，符合下列情況之一者： I. 中度至嚴重疼痛，需檢附疼痛評估報告。 II. 腫瘤部位壓迫臟器、呼吸道、大血管，或顱、脊椎、臂叢、腰叢區域神經。 III. 視力受損。 2. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 6 個月為限，初次申請時須提供相關持續惡化及症狀證據，如照片、檢驗影像、病理報告或評估報告。 3. 申請續用時需檢送治療前後之影像資料，且再經專科醫師評估，其無法手術切除的 PN 仍不適合接受或無法以外科切除手術者，使得續用。 4. 用藥後，若病情惡化或無法耐受藥品副作用，應停止使用。

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

建議者此次限縮給付規定，建議健保給付 Koselugo®（成分為 selumetinib，以下簡稱本品）用於「治療 3 歲以上至未滿 18 歲第一型神經纖維瘤（neurofibromatosis type 1 以下簡稱，NF1）合併有無法手術切除、具症狀且嚴重的叢狀神經纖維瘤（plexiform neurofibromas，以下簡稱 PN）之兒童病患。每日最高劑量為 100 mg」。

建議者此次與 2023 年 3 月提交之財務影響評估的主要差異在於建議者參考查驗中心同年 5 月完成之本品醫療科技評估報告調整適應症盛行率參數，且引用國外文獻設定 PN 有症狀且嚴重者的定義與比率，重新計算財務影響；建議者另建議新的藥品給付協議方案，考量商業機密，本報告僅呈現還款前之財務影響評估結果。

針對本品納入健保給付，建議者預估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數約為第一年 34 人至第五年約為 48 人，本品年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 2.67 億元；基於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為對健保之財務影響。

建議者分析之相關假設及估算過程如後：

1. 臨床地位

建議者預期本品將用於治療無法手術切除、具症狀且嚴重的叢狀神經纖維瘤之兒童病人，並認為由於我國目前並無其它核准用於叢狀神經纖維瘤治療且獲得健保給付之藥品，故沒有被取代的醫療科技，因此設定本品臨床地位為新增關係。

2. 目標族群推估

建議者推估本品目標族群所採用之主要邏輯與參數沿用 2023 年 3 月提交之估算方式，使用國家發展委員會 2022 年發布之「中華民國人口推估 2020 年至 2070 年」報告之 2024 年至 2028 年中推估人口數為基礎[1]，並根據建議給付規定設定僅納入「3 歲以上至未滿 18 歲」之人口數。

接續，建議者此次參考 2023 年 5 月查驗中心完成之本品醫療科技評估報告參數，設定臺灣 NF1 盛行率為 1/3000，以及 NF1 病人中具有叢狀神經纖維瘤 PN

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

之盛行率為 40%；再參考國外文獻[2]及專家意見設定 PN 有症狀的比率為 45.9%；並引用國外文獻[3]設定 PN 有症狀的病人中 34.57%為症狀嚴重者¹；最後依據專家意見設定 PN 有症狀者中無法手術的比率為 90%，據以估算未來五年 3 歲以上至未滿 18 歲、無法手術切除、具症狀且嚴重的 PN 病人數為 56 人至 53 人。

3. 本品使用人數推估

建議者預估本品納入健保給付之新情境下，未來五年的市占率中推估比率為 60%至 80%，並根據樞紐試驗結果設定每年因病情惡化或無法耐受而停藥的比率為 6.67%[4]。

建議者依據 2023 年目標族群人數及市占率，推算 2024 年 3 歲到 17 歲使用本品之中推估人數約為 34 人。接續，2024 年用藥人數乘上停藥比率後，其中 2 人於 2025 年為停藥病人，故 2025 年 3 歲到 17 歲可使用本品中推估人數 40 人須扣除停藥病人 2 人後為 38 人，並依此類推 2026 年至 2028 年本品 3 歲到 17 歲使用人數。建議者推估未來五年 3 歲到 17 歲本品使用人數為 34 人至 39 人。

建議者此次將 18 歲以上病人繼續使用的情況納入估算，估算邏輯為當年度 18 歲以上病人為前一年 18 歲以上病人與前一年 17 歲病人之累加，例如 2025 年 18 歲以上病人之推估方式為 2024 年時使用本品之 3 歲到 17 歲病人數乘以國發會 2022 年資料中 17 歲人口佔 3 歲到 17 歲人口的比率（6.91%）；而 2026 年 18 歲以上病人之推估方式，則將前述推估 2025 年 18 歲以上使用本品之病人數，加上 2024 年時使用本品之 3 歲到 17 歲病人數乘以國發會 2022 年資料中 16 歲人口佔 3 歲到 17 歲人口的比率（6.86%）（該群病人於 2026 年剛滿 18 歲），並依此類推後續年份使用人數。建議者推估未來五年 18 歲以上繼續使用本品之病人數為第一年無人續用，第二年至第五年為 2 人至 9 人。

綜上，建議者推估未來五年本品使用人數為 34 人至 48 人。

4. 本品年度藥費

建議者參考 2023 年 5 月查驗中心完成之本品醫療科技評估報告參數，設定 3 歲到 17 歲病人平均體表面積 1.23 m^2 ，18 歲至 24 歲病人平均體表面積 1.69 m^2 。接續，建議者維持前次估算方式，依據本品仿單建議用法用量[5]估算每日藥費，劑量為體表面積 25 mg/m^2 ，並依據仿單建議以最接近 5 mg 或 10 mg 的劑量為給藥劑量。建議者估算 3 歲到 17 歲病人單次給藥劑量為 30.75 mg，建議單次劑量

¹ 在 NF1 且具 large PN (size $\geq 3\text{cm}$) 的小兒病人中，有 29%具有疼痛，其中有 33%患者具嚴重疼痛且需要使用止痛藥；19%病人的 PN 壓迫臟器、氣管及神經；6%病人的 PN 導致視力喪失。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

為 30 mg，每日口服兩次，一天需用 6 顆 10 mg 規格量，推估每日藥費約 1.6 萬元；18 歲到 24 歲病人單次給藥劑量為 42.25 mg，建議單次劑量為 40 mg，每日口服兩次，一天需用 8 顆 10 mg 規格量，推估每日藥費約 2.1 萬元。建議者並根據樞紐實驗中實際治療持續天數平均為 825.3 天，估計占總治療平均天數（892.7 天）之 92%，以此作為本品用藥順從性（adaptation）設定。

綜上所述，建議者預估本品未來五年年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 2.67 億元。

5. 取代藥品年度藥費

建議者認為目前並無其它核准用於叢狀神經纖維瘤治療且獲得健保給付之藥品，故並無被取代藥品及費用。

6. 財務影響

建議者基於本品臨床地位為新增關係，故本品藥費等同對健保藥費的財務影響，約為第一年增加 1.78 億元至第五年 2.67 億元。

7. 敏感度分析

建議者針對市占率參數進行單因子敏感度分析，若市占率為低推估，設定參數範圍自 55%至 75%，預估未來五年本品使用人數為 31 人至 47 人，本品年度藥費約為第一年 1.63 億元至第五年 2.62 億元，本品藥費即為健保藥費財務影響；若市占率為高推估，設定參數範圍自 65%至 85%，預估未來五年本品使用人數為 36 人至 51 人，本品年度藥費約為第一年 1.89 億元至第五年 2.83 億元，本品藥費即為健保藥費財務影響。

(二) 查驗中心推估

本報告認為建議者此次所提供之財務影響分析架構大致合理，惟在 18 歲以上本品使用者的推估算式有誤，使財務影響評估具有不確定性。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

本報告經查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁以及健保已給付藥品與給付規定，並詢問本土臨床專家意見，認為目前我國並無與本品相同許可適應症且已納入健保給付之治療藥品，故建議者設定本品的臨床地位為「新

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

增關係」應屬合理。

2. 目標族群推估

建議者沿用 2023 年 3 月提交之未來人口估算方式，並參考 2023 年 5 月查驗中心完成之本品醫療科技評估報告參數之病人數推估方式(NF1 盛行率為 1/3000，PN 盛行率為 40%)，本報告認為合理並維持原估算方式。

針對建議者此次提出之建議給付規定限縮本品用於具症狀且嚴重²的 PN 兒童病人，本報告檢視建議者參考之國外文獻[3]，其中 PN 在 3 公分以上的兒童病人疼痛比率估算方面，29%具有疼痛且其中 33%需使用止痛藥，然而文獻並未定義使用止痛藥者之疼痛程度為中度或嚴重，建議者之估算方式具有不確定性；接續，有 19%兒童病人 PN 壓迫膀胱、腸道、氣管、神經等部位，有 6%視力受損，皆符合此次建議給付規定限縮範圍。此外，由於前述症狀病人可能有重複計算情形，本報告認為建議者根據前述比率加總估算之 PN 有症狀且嚴重者比率 34.57%為可接受之保守估算，故暫依建議者設定進行分析，但考量該參數具不確定性，本報告後續另參考國外系統性回顧文獻調整參數進行高推估之敏感度分析。本報告參考前次本品評估報告專家諮詢意見，認為 PN 有症狀中無法手術的比率為 90%為合理，而 PN 症狀且嚴重者無法手術的比率應更高，考量建議者於 PN 症狀嚴重者比率已採保守估算，故本報告認為 PN 有症狀者無法手術的比率維持 90%尚可接受。綜上，本報告推估未來五年 3 歲以上至未滿 18 歲、無法手術切除、具症狀且嚴重的 PN 病人數為 56 人至 53 人。

3. 本品使用人數推估

本報告參考建議者設定之市占率中推估比率，並檢視本品臨床試驗結果認為建議者設定之本品停藥的比率為 6.67%應屬可接受，參考建議者之推估模式後推估未來五年 3 歲到 17 歲本品使用人數為 34 人至 39 人。

本報告認為建議者對 18 歲以上病人繼續使用人數的推估方式應屬合理，然而檢視建議者提供之試算檔案後發現 2027 年算式設定有誤，本報告修正並參考建議者之推估模式，推估未來五年 18 歲以上繼續使用本品之病人數為 2 人至 8 人。

綜上，建議者推估未來五年本品使用人數為 34 人至 47 人。

²具有症狀且嚴重的 PN 定義為因 PN 引起的嚴重發病，符合下列情況之一者：I. 中度至嚴重疼痛，需檢附疼痛評估報告。II. 腫瘤部位壓迫臟器、呼吸道、大血管，或顱、脊椎、臂叢、腰叢區域神經。III. 視力受損。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4. 本品年度藥費

建議者參考 2023 年 5 月查驗中心完成之本品醫療科技評估報告參數，設定 3 歲到 17 歲病人及 18 歲至 24 歲病之人平均體表面積應屬合理。另外，建議者維持前次估算方式，依據本品仿單建議用法用量[5]估算每日藥費，以最接近 5 mg 或 10 mg 的劑量為給藥劑量，本報告認為應屬合理。最後，建議者參考臨床試驗結果設定用藥順從性的方式應屬可接受，本報告參考建議者設定進行估算。

綜上所述，本報告預估本品未來五年年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 2.60 億元。

5. 取代藥品年度藥費

基於本品臨床地位為新增關係，本報告認為建議者設定無取代藥品費用應屬合理。

6. 財務影響

建議者基於本品臨床地位為新增關係，本品藥費等同對健保藥費的財務影響，約為第一年增加 1.78 億元至第五年 2.60 億元。

7. 敏感度分析

由於建議者參考之國外文獻[3]中，PN 有症狀病人疼痛等級的定義與估算比率具有不確定性，本報告另外參考國外系統性回顧文獻[6]，調整 PN 有症狀病人之疼痛比率為 53%、定期服用止痛藥的比率 42%、臟器受壓迫比率為 31%；設定 NF1 合併有症狀無法手術且 PN 症狀嚴重兒童之比率為 59.26%，以高推估的設定進行敏感度分析。預估未來五年本品使用人數為 57 人至 83 人，本品年度藥費約為第一年 2.99 億元至第五年 4.62 億元，本品藥費即為健保財務影響。

綜上，建議者與本報告之財務影響結果差異主要在於本品使用人數推估，建議者設定之算式有誤，故本報告修正後重新計算財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

四、經濟評估結論

1. 建議者此次限縮給付範圍並納入18歲以上未滿24歲族群之繼續使用情形，申請本品用於NF1合併無法手術切除、症狀嚴重之PN兒童病患的治療，預估未來五年（2024年至2028年）本品使用人數於第一年約為34人至第五年約為48人，本品年度藥費約為第一年1.78億元至第五年2.67億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者於本品使用人數算式設定有誤。本報告在建議者估算基礎上，修正算式，預估本品使用人數約為第一年34人至第五年47人，本品年度藥費約為第一年1.78億元至第五年2.60億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

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12月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入暫時性支付。本報告根據專家會議建議之支付價更新財務影響推估，預估本案藥品使用人數約為第一年34人至第五年47人，本品年度藥費約為第一年1.77億元至第五年2.59億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

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. 國家發展委員會人口推估查詢系統. 中華民國人口推估 2020 年至 2070 年. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/download.aspx?uid=70&pid=70>. Published 2022. Accessed April 22th, 2023.
2. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner V-F. Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Frequency and Associated Clinical Deficits. *The Journal of Pediatrics* 2011; 159(4): 652-655.e652.
3. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK, et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther* 2023; 11(1): 97-110.
4. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(15): 1430-1442.
5. 科舒洛膠囊 25 毫克[仿單電子檔]. 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=52028198&Seq=002&Type=9>. Published 2022. Accessed Apr 14, 2023.
6. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther* 2021; 12: 55-66.