

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：Spinraza solution for injection

學名：nusinersen

事由：

1. 有關 Spinraza Solution for injection (nusinersen) 之健保給付建議案，醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)業於民國 107 年 8 月已完成本案藥品用於「治療 2 歲以下發病確診或只有 2 個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮患者。不適用於已經在使用或惡化到需要用呼吸器每天 12 小時且超過 30 天的患者」之完整醫療科技評估報告乙份。而該案經藥品專家諮詢會議討論，初步建議納入給付且限縮給付範圍，並請相關學會提供具體給付規定建議。
2. 吉帝藥品股份有限公司(以下簡稱建議者) 於 108 年 4 月函文健保署，同意初核價格，但不同意限縮給付範圍；而台灣小兒神經醫學會則是於 108 年 5 月針對 6 歲以下病童之給付條件提出建議；爰此，中央健康保險署再次函請查驗中心針對台灣小兒神經醫學會所提之給付建議，提供財務影響分析之評估意見。
3. 基於查驗中心已於民國 107 年完成相關醫療科技評估報告乙份及 108 年 5 月、10 月完成 2 份補充報告，此次將補充本案藥品經今年 6 月健保署藥品專家諮詢會議討論後建議之給付條件進行財務影響分析之評估，以供後續會議研議之參考。

完成時間：民國 108 年 11 月 27 日

評估結論

1. 建議者本次仍維持前次建議之給付條件，並預估 108 至 112 年之本品使用人數為第一年 39 人至第五年 75 人，年度藥費為第一年約 5.7 億元至第五年約 6.4 億。另，建議者亦提出藥品給付協議方案，預估財務影響將再降低。
2. 本報告依據建議者及台灣小兒神經醫學會所提之 2 種給付規定建議版本，分別進行本品納入給付後未來五年(109 年至 113 年)之財務影響推估，分析結果如後：

| 情境 | 本品使用人數 | 本品藥費 (同財務影響) |
|---|-------------------|-------------------------|
| 建議者所提給付條件 (主要為 12 歲以下符合相關條件之病童) | 第一年 38 人至第五年 74 人 | 第一年約 5.7 億元至第五年約 6.4 億元 |
| 台灣小兒神經醫學會 所提給付條件 (主要為 6 歲以下符合相關條件之病童) | 第一年 25 人至第五年 51 人 | 第一年約 3.7 億元至第五年約 4.3 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

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經108年6月健保署藥品專家諮詢會議討論，結論為建議給付於一歲以內發病(第1型暨部份第2型SMA)且目前六歲以下之病童。後續建議者依專家會議結論再次提供財務評估資料，推估未來五年用藥病人數為第一年27人至第五年47人，年度藥費為第一年3.3億元至第五年4.0億元。而本報告亦依據初核價格與建議者補充資料更新財務影響評估，預估未來五年用藥病人數為第一年30人至第五年51人，年度藥費為第一年約3.4億元至第五年約4.2億元，年度藥費即對健保整體之財務影響。

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

Spinraza® (nusinersen) (以下簡稱本品) 於 2018 年 4 月獲得食品藥物管理署罕見疾病及藥物審議會藥物小組初核，認定適應症為「治療二歲以下發病確診或只有二個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮症病人。不適用於已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天十二小時以上且超過三十天之病人。」且同意得先檢附相關資料向中央健康保險署申請藥價核定。

因此，吉帝藥品股份有限公司(以下簡稱建議者) 於同年 5 月提出本品納入健保給付建議，建議給付範圍同於當時平行送審於食藥署的適應症範圍，如下：

1. 限用於開始治療時 12 歲(含)以下之 5q 脊髓性肌肉萎縮患症(SMA)患者，且脊椎側彎小於 40 度者，並符合下列條件之一者使用：
 - (1) 2 歲以下發病確診之脊髓性肌肉萎縮患者，但須排除已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天 12 小時以上且超過 30 天者。
 - (2) 超過 2 歲發病之脊髓性肌肉萎縮患者，須符合只有 2 個 SMN2 基因(拷貝)數之基因診斷，且須排除已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天 12 小時以上且超過 30 天者。
 - (3) 症狀發作前 (pre-symptomatic)且基因診斷只有 2 個 SMN2 基因(拷貝)數之脊髓性肌肉萎縮患者。
2. 須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限。重新申請時，若符合下列條件之一，則不予同意使用。
 - (1) 有證據顯示病人開始呈現明顯的運動功能退化之臨床表徵。(測量評估工具為依照病患初次治療時之運動功能)
 - (2) 需使用呼吸器每天 12 小時以上且超過 30 天者。

該案經 2018 年 10 月藥品諮詢專家會議討論，初步建議納入給付，但因考量用於年紀較大病患未有顯著療效，因此建議限縮給付範圍，並請相關學會提供給付規定建議。

針對專家諮詢會議之結論，建議者於 2019 年 4 月函文健保署，同意初核價格，但不同意限縮給付範圍，並提供補充資料及藥品給付協議方案。此外，台灣小兒神經醫學會於 2019 年 5 月則是建議本品用於從 6 個月內發病（僅侷限在第 1 型 SMA 病童）到 1 歲以內發病者（第 1 型暨部份第 2 型 SMA 病童）且目前 6 歲以下病童。因此，健保署再次函請財團法人醫藥品查驗中心協助進行財務影響評估。

基於查驗中心已於 2018 年完成相關醫療科技評估報告乙份及 2019 年 5 月、10 月完成 2 份補充報告，此次將再補充本案藥品經今年 6 月健保署藥品專家諮詢會議討論後建議之給付條件進行財務影響分析之評估，以供後續會議研議之參

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

依據本案建議者所提供之再審資料，其建議之給付範圍與前次申請內容相同，乃建議本品給付於治療 12 歲(含)以下之 5q 脊髓性肌肉萎縮症患者，且財務影響評估架構亦同於前次，唯此次另外提出藥品給付協議。建議者預估未來五年(2019 年至 2023 年)之本品使用人數為第一年 39 人至第五年 75 人，本品年度藥費為第一年約 5.7 億元至第五年約 6.4 億元，而整體藥費即為財務影響。此外，建議者預估在財務風險分攤方案下，長期將可節省健保藥費支出。

對於建議者的財務影響分析，於本中心前次提供之評估報告已有詳細評論，整體而言，本報告認為建議者財務影響分析之架構大致合理，操作型定義明確，並檢附參數來源，惟病人接受本品治療的比例係來自內部評估所做的假設，因此本報告認為具有不確定性。此外，建議者本次送審資料之前五年財務影響推估期間仍為 2019 年至 2023 年，未更新至 2020 年至 2024 年。

本報告以下將依建議者及台灣小兒神經醫學會所提之 2 種給付規定建議版本，分別進行財務影響推估，並更新評估期間為 2020 年至 2024 年。本報告之財務影響分析架構則是依據本中心前次報告之推估基礎，但本品市占率則暫以建議者假設推估。

本報告針對 2 種不同給付情境重新推估之財務影響彙整如下頁表 1 所示，分析結果摘述如後：

情境一：建議者建議給付範圍

建議者主要建議本品給付於 12 歲以下之符合相關給付條件患者，在此情境下，本報告預估在本品納入給付後，未來五年使用人數為第一年 38 人至第五年 74 人，年度藥費及財務影響均為第一年約 5.7 億元至第五年約 6.4 億元。另依建議者所提之藥品給付協議方案估算，財務影響將再降低，此部分分析結果將於藥品專家諮詢會議中呈現。

情境二：台灣小兒神經醫學會建議給付範圍

學會主要建議本品給付於 6 歲以下之符合相關給付條件患者，在此情境下，本報告預估在本品納入給付後，未來五年使用人數為第一年 25 人至第五年 51 人，年度藥費及財務影響均為第一年約 3.7 億元至第五年約 4.3 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

表 1、不同給付範圍情境下之財務影響推估

| 情境 | 建議給付條件 | 本品使用人數 | 本品年度藥費 (即財務影響) |
|-----------------------------|---|-----------------------|--------------------------------|
| 情境一 建議者 所提建議 | <p>限用於開始治療時 12 歲(含) 以下之5q 脊髓性肌肉萎縮患症(SMA) 患者，且脊椎側彎小於40度者，並符合下列條件之一者使用：</p> <p>(1) 2 歲以下發病確診之脊髓性肌肉萎縮患者，但須排除已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天12 小時以上且超過30 天者。</p> <p>(2) 超過 2 歲發病之脊髓性肌肉萎縮患者，須符合只有2 個SMN2 基因(拷貝) 數之基因診斷，且須排除已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天12 小時以上且超過30 天者。</p> <p>(3) 症狀發作前 (pre-symptomatic)且基因診斷只有2 個SMN2基因(拷貝) 數之脊髓性肌肉萎縮患者。</p> | 第一年 38 人至 第五年 74 人 | 第一年約 5.7 億元至第五年 約 6.4 億元 |
| 情境二 台灣小兒 神經學會 所提建議 | <p>限用於1歲以內發病確診，目前年齡6歲以下，小於2 個 (含) SMN2基因拷貝數之第一型暨部份第二型SMA病友，並符合下列條件之一者使用：</p> <p>(1) SMN1基因缺失或突變，具有2 個SMN2基因(拷貝) 數之患者，包含已發病SMA病友或經新生兒篩檢可能發病之個案。</p> <p>(2) SMN1基因缺失或突變，具有3個SMN2基因(拷貝) 數且已發病之個案。</p> | 第一年 25 人至 第五年 51 人 | 第一年約 3.7 億元至第五年 約 4.3 億元 |

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經2019年6月健保署藥品專家諮詢會議討論，初步結論同意建議給付於一歲以內發病(第1型暨部份第2型SMA)且目前六歲以下之病童，並建議本品給付價格。建議者於2019年10月依專家諮詢會議決議內容，更新財務評估資料，建議者推估本案藥品納入給付後，未來五年用藥病人數為第一年27人至第五年47人，年度藥費為第一年3.3億元至第五年4.0億元。本報告依據初核價格與建議者補充資料，以更新財務影響評估，預估本案藥品給付後，未來五年用藥病人數為第一年30人至第五年51人，年度藥費為第一年約3.4億元至第五年約4.2億元，年度藥費即對健保整體之財務影響。

脊瑞拉注射液 (Spinraza solution for injection)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

| | | | |
|--------------|--|----|------------|
| 藥品名稱 | Spinraza 12 毫克注射劑 | 成分 | nusinersen |
| 建議者 | 吉帝藥品股份有限公司 | | |
| 藥品許可證持有商 | 吉帝藥品股份有限公司 | | |
| 含量規格劑型 | 12 毫克/5 毫升注射劑 | | |
| 主管機關許可適應症 | 治療 2 歲以下發病確診或只有 2 個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮患者。不適用於已經在使用或惡化到需要用呼吸器每天 12 小時且超過 30 天的患者。 | | |
| 建議健保給付之適應症內容 | 治療 2 歲以下發病確診或只有 2 個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮患者。不適用於已經在使用或惡化到需要用呼吸器每天 12 小時且超過 30 天的患者。 | | |
| 建議健保給付條件 | <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，Spinraza 12mg/瓶之建議健保給付條件如下： <ol style="list-style-type: none"> 限用於開始治療時 12 歲 (含) 以下之 5q 脊髓性肌肉萎縮患症 (SMA) 患者，且脊椎側彎小於 40 度者，並符合下列條件之一者使用： <ol style="list-style-type: none"> 2 歲以下發病確診之脊髓性肌肉萎縮患者，但須排除已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天 12 小時以上且超過 30 天者。 超過 2 歲發病之脊髓性肌肉萎縮患者，須符合只有 2 個 SMN2 基因 (拷貝) 數之基因診斷，且須排除已經在使用或惡化到須使用呼吸器每天 12 小時以上且超過 30 天者。 症狀發作前 (pre-symptomatic) 且基因診斷只有 2 個 SMN2 基因 (拷貝) 數之脊髓性肌肉萎縮患者。 須經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限。重新申請時，若符合下列條件之一，則不予同意使用。 <ol style="list-style-type: none"> 有證據顯示病人開始呈現明顯的運動功能退化之臨床表徵。(測量評估工具為依照病患初次治療時之運動功能。) 需使用呼吸器每天 12 小時以上且超過 30 天者。 | | |
| 建議療程 | 推薦劑量為每次給藥 12 毫克 (5 毫升)。確診後應盡早開始以 4 個 Spinraza 起始劑量在第 0, 14, 28 以及第 63 天治療；之後的維持劑量應為每 4 個月給藥一次。 | | |
| 建議者自評是否屬突 | <input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 | | |

| | |
|-----------------|---|
| 破創新新藥 | <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥 |
| 健保是否還有給付其他同成分藥品 | <input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付 |

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、許可適應症、直接比較證據後，本報告建議仍為無適當之療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

1. CADTH/pCODR（加拿大）於民國 106 年 12 月公告的最終評估報告指出：加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）建議有條件給付 nusinersen 用於治療 5qSMA 患者。
2. PBAC（澳洲）於民國 107 年 03 月公告的評議結果：建議給付 nusinersen 用於年齡 18 歲且在三歲前發病的第 I 型及第 II/ IIIa 型 SMA 病人。委員會認為，相較於 2017 年 11 月的送審資料，藥品 nusinersen 有大幅降價，且相較於現有標準治療能有顯著的療效改善。但對於各型 SMA 的療效持續程度，仍有不確定性。建議後續需要再針對是否具有成本效益進行談判。
3. NICE（英國）目前在審議中 [ID-1069]，預計民國 107 年 11 月 21 公告評議結果 [GID-TA10281]。
4. SMC（蘇格蘭）民國 107 年 04 月 06 日公告科技評議報告（1318/18）公告：委員會基於降價或持續提供病人用藥可近性方案（patient access schemes）的前提，建議收載 nusinersen 用於治療有症狀的第一型 5q 脊髓性肌肉萎縮症病人族群（嬰兒期發病的 5q SMA 患者）。並且因本品在蘇格蘭屬於超級孤兒藥（ultra-orphan drug），委員會在經濟評議時，可接受較大的不確定性。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

本案藥品 nusinersen 於治療嬰幼兒 SMA 之相對療效與安全性評估證據，包含兩項直接比較 nusinersen 組與同步假處理對照組（sham-procedure-controlled）第三期試驗，分別為針對嬰兒型發病（infantile-onset）SMA 之 ENDEAR 試驗，以及針對晚發型（later-onset）SMA 之 CHERISH 試驗。

1. 嬰兒型發病（infantile-onset）SMA—ENDEAR 試驗：在主要療效指標，試驗期中分析與最終分析結果相近，nusinersen 組達到運動功能里程碑（以 HINE 運動發展

指標評估)之反應比例顯著高於假處理對照組(期中分析:41% vs. 0;最終分析:51% vs. 0)。Nusinersen 組相較於對照組有顯著較高的無事件存活率(61% vs. 32%, $p=0.005$), nusinersen 可降低47%的死亡或使用永久性呼吸器之風險(HR:0.53, 95% CI: 0.32 to 0.89, $p=0.005$)。在次要療效指標, nusinersen 組在CHOP-INTEND運動功能評分中至少有4分改進的比例為71%,顯著高於對照組的3%($p<0.001$)。

2. 晚發型(later-onset) SMA—CHERISH 試驗:在主要療效指標,試驗期中分析與最終分析結果相近, nusinersen 的運動功能分數改善(以HFMSE運動量表評估)顯著高於假處理對照組,在期中分析HFMSE分數之least-squares mean為4.0 vs. -1.9,顯著改善5.9分的治療差異($p=0.001$),最終分析為3.9 vs. -1.0,顯著改善4.9分的治療差異。在次要療效指標,HFMSE運動功能分數變化至少3分以上的病人比例, nusinersen 組顯著高於對照組(57% vs. 26%, $p<0.001$)。

四、醫療倫理:

雖無系統性收集之相關資訊可供參考。但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落,呈現蘇格蘭SMC於民國107年04月06日公告的科技評議報告提到,因本品在蘇格蘭屬於超級孤兒藥(ultra-orphan drug),委員會在經濟評議時,可接受較大的不確定性。

五、成本效益:

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。加拿大的評估報告中指出,每個類型的SMA中,在願付價格閾值為500,000加幣/QALY的情境下, nusinersen 符合成本效益的機率為0。蘇格蘭的評估報告中指出,嬰兒型模型中的基礎案例分析, nusinersen 比起對照品, ICER值為獲得每QALY需花費£428,964英鎊。晚發型模型的基礎案例分析, nusinersen 比起對照品,獲得每QALY需花費£1,624,951英鎊。

六、財務衝擊:

本報告預估若以建議者提出的給付條件納入健保,則2019年至2023年符合給付條件並接受本品治療的病人數為第一年的38人至第五年的75人。於該給付條件下,以廠商的建議給付單位價格計算,並扣除已進入人道救援計畫患者的起始治療費用,預估本品未來五年之年度藥費總成本約為第一年的5.3億元至第五年的6.3億元之間。而本品屬新增關係,故整體財務影響即為年度總藥費。由於本品為目前唯一獲准用於治療SMA之藥物,諮詢專家後認為若本品通過給付,將具有高滲透率,但目標族群接受本品治療的比例受多重因素影響。因此本報告在以接受本品治療的比例進行敏感度分析後,預估未來五年可能使用本品人數為第一年的35人至第五年的79人之間,而整體的財務影響約為第一年增加4.9億元至第五年增加6.6億元之間。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

| | 本案藥品 | 參考品 1 |
|--------------------------------------|---|-------|
| 商品名 | Spinraza solution for injection | 無 |
| 主成分/含量 | Nusinersen | - |
| 劑型/包裝 | 注射劑/ 瓶裝 | - |
| WHO/ATC 碼 | M09AX07 | - |
| 主管機關許可適應症 | 治療 2 歲以下發病確診或只有 2 個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮患者。不適用於已經在使用或惡化到需要用呼吸器每天 12 小時且超過 30 天的患者。 | - |
| 健保給付條件 | 擬訂中 | - |
| 健保給付價 | 擬訂中 | - |
| 仿單建議劑量與用法 | 每次給藥 12 毫克（5 毫升）。確診後應盡早開始以 4 個 Spinraza 起始劑量在第 0, 14, 28, 以及第 63 天治療；之後的維持劑量應為每 4 個月給藥一次。 | - |
| 療程 | 依建議劑量持續使用 | - |
| 每療程花費 | 擬訂中 | - |
| 具直接比較試驗 （head-to-head comparison） | | - |
| 具間接比較 （indirect comparison） | | - |
| 近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品 | | - |
| 目前臨床治療指引建議的首選 | | - |
| 其他考量因素，請說明： | | - |

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審

議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

| 來源 | 最新給付建議 |
|----------------------|---|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 106 年 12 月公告的最終評估報告指出：加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議有條件給付 nusinersen 用於治療 5qSMA 患者。 |
| PBAC (澳洲) | 於 107 年 03 月公告的評議結果：建議給付藥品 Spinraza (nusinersen) 用於年齡 18 歲且在三歲前發病的第 I 型及第 II/ IIIa 型 SMA 病人。 |
| NICE (英國) | 目前在審議中 [ID-1069]，預計 107 年 11 月 21 公告評議結果 [GID-TA10281]。 |

註：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；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

【脊瑞拉注射液】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 107 年 08 月 13 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、 背景說明

本案為吉帝藥品股份有限公司函文衛生福利部中央健康保險署申請建議用於脊髓性肌肉萎縮患者新藥：脊瑞拉注射液（Spinraza solution for injection）納入第一類新藥核價之健保給付。

脊瑞拉注射液（Spinraza solution for injection）為經過「罕見疾病及藥物審議委員會」同意認定並於 2018 年 03 月 15 日正式公告為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，適應症為「治療 2 歲以下發病確診或只有二個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮患者（spinal muscular atrophy，簡稱 SMA）。不適用於已經在使用或惡化到需要用呼吸器每天 12 小時且超過 30 天的患者。」[1] 本藥品經行政院衛生署公告為適用「罕見疾病防治及藥物法」之品項，並檢附衛生署核准專案進口之公文影本，以辦理健保核價及給付事宜。

二、 疾病治療現況

脊髓性肌肉萎縮症（spinal muscular atrophy，簡稱 SMA），是 SMN1 基因染色體 5q 突變的隱性遺傳、進行性的神經肌肉疾病，智力發展正常。SMA 屬於罕見疾病，是造成嬰幼兒死亡率最高的遺傳性疾病；盛行率為每 1.1 萬分之一的

出生人口；在台灣，國人帶因率約為 2%~4%，每年出生的新生兒約有 25 名新病例 [2-4]。在美國，帶有 SMA 基因型的嬰兒中，約有 58% 會發展為 type I、約有 29% 會發展為 type II、約有 13% 會發展為 type III [5]。

SMA 的檢測主要是偵測運動神經元存活基因 (survival motor neuron genes, SMN1 and SMN2) 的基因套數，正常人至少有 2 個 SMN1 基因，一般的帶因者只有一個 SMN1 基因，而 SMA 的患者沒有 SMN1 基因。SMN2 基因套數多寡在正常人與帶因者都不會造成影響，但卻與 SMA 患者的嚴重程度有關。SMA 是一種疾病的臨床表現，SMA 嚴重程度與 SMN2 基因數愈少和症狀發作年齡愈小有關聯 [3, 6]。對於 SMA 並無具體的治療療法，目前的治療主要為支持性療法依據需求提供營養和呼吸輔助，以及治療或預防併發症。

SMA 依發病年齡和嚴重度可分為 type 0 至 type IV [4, 7, 8]：

1. SMA type 0：出生前發病，在出生後頭幾個月內即無法存活。
2. SMA type I：屬於嚴重型脊髓性肌肉萎縮症 (Werdnig-Hoffmann Disease) 或嬰兒發病型 SMA，在出生六個月內發生症狀。第一型為最常見的一型，約佔 60% 新生兒 SMA 病例，每兩萬名嬰兒中約有一例。嬰兒在子宮內或出生後 6 個月內，便會出現無法自行坐起、四肢無力、哭聲無力及呼吸困難等症狀。患者易感染呼吸道疾病而死亡。
3. SMA type II：屬於中間型脊髓性肌肉萎縮症 (intermediate form)，第二型症狀常發生在出生後 6 個月至 18 個月。病患下肢呈現對稱性無力、無法自行站立行走、肌腱反射減退、舌頭或手部偶爾會顫抖。四分之一患者常在 2 歲前死於呼吸道感染，其他存活性者，多因持續肌肉無力造成脊椎側彎，影響肺部功能而導致呼吸困難，需要支持性呼吸治療以維持生命。
4. SMA type III：屬於輕度型脊髓性肌肉萎縮症 (Kugelberg-Welander Disease)，第三型症狀發生的時間不一定，從出生後 18 個月到青少年、成人期都有可能。症狀是輕度對稱的肢體近端肌肉無力，上下樓、行走跑步不便，患者長期存活的情況還算不錯。
5. SMA type IV：成人期開始發病，特徵為進展緩慢、徵狀較輕微。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品之主要成份為 nusinersen，係一種反義寡核苷酸 (ASO)，藉由結合 SMN2 前信使核糖核酸 (pre-mRNA) 之內含子 7 (Intron 7) 中的内含子剪接沉默位點 (ISS N1) 可增加外顯子 7 (exon 7) 被包含在存活運動神經元-2 (SMN2) 信使核糖核酸 (mRNA) 轉錄物中的比率。經由結合，ASO 取代通常抑制剪接的剪接因子，取代這些因子使得外顯子 7 保留在 SMN2 mRNA 中，當 SMN2 mRNA 被產生時，可將其轉譯為具功能的全長度 SMN 蛋白質 [6]。

(一) WHO ATC 分類碼 [9]

Nusinersen 的藥物治療分類為其他用於肌肉骨骼系統疾病的藥物；ATC 分類碼為 M09AX07，屬 musculo-skeletal system/ other drug for disorders of musculo-skeletal system/ other drug for disorders of musculo-skeletal system/ other drug for disorders of musculo-skeletal system 類別。ATC 分類同屬 M09AX 者，尚有其他 6 種成份，但未有成份在我國取得與本案相同適應症「脊髓性肌肉萎縮症」的上市許可證。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢 [10]

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁下，以「脊髓性肌肉萎縮症」作為適應症關鍵字查詢，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷，查詢結果除本案申請藥品之外，並未有藥品成分獲得我國上市許可用於脊髓性肌肉萎縮症之治療。

(三) 中央健康保險署健保用藥品項查詢 [11]

查詢中央健康保險署「健保用藥品項查詢」頁面，未有其他已給付藥品可用於本案適應症範圍內。

綜上所述，我國目前未有與本案相近治療地位之藥品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 2017 年 12 月公告的最終評估報告指出：加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 nusinersen 用於治療 5qSMA 患者。給付條件詳如下方內文。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2018 年 03 月公告的評議結果：建議給付 Spinraza (nusinersen) 用於年齡 ≤ 18 歲且在三歲前發病的第 I 型及第 II/ IIIa 型 SMA 病人。 |
| NICE (英國) | 目前在審議中 [ID-1069]，預計 2018 年 11 月 21 公告評 |

| | |
|----------|---|
| | 議結果 [GID-TA10281]。 |
| 其他實證資料 | SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 04 月 06 日公告科技評議報告 (1318/18) 公告：委員會基於藥品降價或能持續提供病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 的前提，建議收載 Spinraza® (nusinersen) 用於治療有症狀的第一型 5q 脊髓型肌肉萎縮症病人族群 (嬰兒期發病的 5q SMA 患者)。 |
| | Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | |

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [12]

於 2017 年 12 月公告的最終評估報告指出：加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 nusinersen 用於治療 5q SMA 患者，須符合下列臨床條件與情況：

給付條件：

1. 基因診斷證實有 5q SMA 同合子基因缺失、同合子基因突變或複合異合子存在。
2. 基因診斷證實有兩套運動神經元生存基因 2 (SMN2)。
3. 在出生第一週後或 7 個月大前，出現 SMA 的臨床表徵和症狀且疾病持續時間少於 26 週。
4. 患者目前不需要永久侵襲性呼吸器。
5. 如果在給予第五次劑量或給予每次後續劑量 nusinersen 之前出現下列狀況，應停止治療：
 - (1). 使用 Hammersmith 嬰兒神經檢查 (Hammersmith Infant Neurological Examination, HIEN) 第 2 部分評估，未達到運動功能里程碑的維持；或
 - (2). 使用 Hammersmith 嬰兒神經檢查 (Hammersmith Infant Neurological Examination, HIEN) 第 2 部分評估，運動功能里程碑沒有顯示改善；或
 - (3). 需要使用永久侵襲性呼吸器。

情況：

1. 大幅調降價格。
2. 在具有 SMA 診斷與治療經驗的專科醫師照護下使用。
3. 須蒐集使用 nusinersen 於治療 SMA 之真實世界證據。

委員會的決議的理由，說明如下：

1. 本品 nusinersen 療效與安全性之實證來源主要源自一項隨機、雙盲、同步假處理對照 (sham-controlled) 之第三期臨床試驗 ENDEAR (n=121)，在年齡 7 個月以下確診為嬰兒發病型 SMA (疾病持續 0 至 26 週)，且有兩套 SMN2 基因的病人中，nusinersen 組相較於假處理對照組，在運動功能里程碑反應有 50.7% 的改善 (95% CI: 31.8% 至 66.5%)，且有較低的死亡或需要使用永久性呼吸器的風險，風險比值 (hazard ratio, HR) 為 0.53 (95% CI: 0.32 至 0.89)。試驗排除在出生時或出生一週內出現 SMA 症狀或需要永久呼吸器的病人。
2. SMA 是罕見的基因遺傳、具有生命威脅性、神經肌肉失能的疾病，對疾病照護者及健康體系都是很大的挑戰。目前臨床上缺少有效治療藥品或替代療法。
3. 根據臨床專家的意見，考量最有可能受益於 nusinersen 治療的優先順序，針對已證實可改善運動功能且能延緩永久呼吸器使用的 SMA 病人，應優先使用 nusinersen 治療。在 ENDEAR 試驗接受 nusinersen 治療的受試者中，有 49% (36/73 位) 未達到運動神經功能里程碑反映，23% (18/80 位) 需使用永久呼吸器。
4. 經共同藥物審查 (Common Drug Review, CDR) 再次分析廠商提供的成本效用模型後，認為本品 nusinersen 目前送審的價格不具有成本效益。在調降 95% nusinersen 藥價的情境下，遞增的成本效用比值 (ICURs) 仍然超過 40 萬加幣/QALY。

注意事項：

1. 本品 nusinersen 對試驗納入條件之外的 SMA 族群 (包含：出生時或出生一週內出現徵狀、需使用永久呼吸器、年齡在 7 個月以上、SMN2 基因套數在兩個以上、在疾病晚期才被診斷出來以及未出現症狀的 SMA 病人) 的安全性、療效以及長期使用的證據依然不足。
2. 委員會認為，臨床醫師須持續治療病人至少六個月的時間，較可充分評估病人的治療反應以及繼續治療的合適性；以加拿大衛生部的估算，六個月大約相當於施用本品 nusinersen 第五劑的時間，意即核准的建議給藥方案。

(二) PBAC (澳洲) [13]

於 2018 年 03 月公告的評議結果，建議給付 Spinraza (nusinersen) 用於年齡 ≤ 18 歲且在三歲前發病的第 I 型及第 II/ IIIa 型 SMA 病人。委員會認為，相較於 2017 年 11 月的送審資料，藥品 Spinraza (nusinersen) 有大幅降價，且 nusinersen 相較於現有標準治療能有顯著的療效改善。但對於各型 SMA 特別是

第 II/IIIa 型的病人，nusinersen 治療效果的程度與療效持續時間，仍有不確定性。

(三) NICE (英國) [14]

關於 nusinersen 用於治療脊髓性肌肉萎縮症的評估計畫仍在進行中，預計於 2018 年 11 月 21 公告評議結果 [GID-TA10281]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

於 2018 年 04 月 06 日公告科技評議報告 (1318/18) 指出，藥品 nusinersen (Spinraza[®]) 在蘇格蘭為超級孤兒藥 (ultra-orphan drug)^b。委員會基於藥品降價或能持續提供病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 的前提，建議收載 Spinraza[®] (nusinersen) 用於治療有症狀的第一型 5q 脊髓性肌肉萎縮症病人 (嬰兒期發病的 5q SMA 患者)。

本品 nusinersen 療效與安全性之實證資料主要來自隨機、雙盲、同步假處理對照之第三期臨床試驗 ENDEAR；在第一型 SMA 病人使用 nusinersen 治療能顯著改善運動功能，且能延緩須使用永久呼吸器或疾病致死的時間。該項試驗內容請參見「電子資料庫相關文獻」段落說明。

委員會認為基於藥品 nusinersen (Spinraza[®]) 在蘇格蘭屬於超級孤兒藥的考量，在本品的經濟評議上，可接受較大的不確定性。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

| | |
|-------------------|--|
| Population | 納入條件：spinal muscular atrophy, childhood, infantile |
|-------------------|--|

^b超級孤兒藥定義為：病人族群人數在一萬人以下的藥品。

| | |
|---------------------|----------------------------------|
| | 排除條件：無 |
| Intervention | Nusinersen |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | (1) 系統性文獻回顧或統合分析 (2) 隨機分派對照試驗 |

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，於 2018 年 06 月 05 日，以 spinal muscular atrophy, childhood, infantile, nusinersen 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

經搜尋 PubMed 與 Cochrane Library 電子資料庫平台，得到 6 篇相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文，排除針對臨床個案討論以及第一期及第二期臨床試驗的文獻。針對脊髓性肌肉萎縮症病人，共尋獲 2 篇使用 nusinersen 比較他種治療的相對療效與安全性證據。

本案藥品 nusinersen 在嬰幼兒的相對療效與安全性實證來自於兩項直接比較 nusinersen 組與同步假處理對照組 (sham-procedure-controlled) 的第三期試驗 ENDEAR 及第三期試驗 CHERISH。兩項試驗目的分別在探討 nusinersen 在 infantile-onset SMA 及 later-onset SMA 不同分類族群的療效與安全性。試驗重點如下：

A. 嬰兒型發病 (infantile-onset) SMA – ENDEAR 試驗

表三、ENDEAR 試驗重點整理

| | | |
|--------|--|---|
| 設計 | <ul style="list-style-type: none"> 隨機分派、雙盲、假處理對照第三期試驗 (RCT) 多中心試驗 (31 個) 經費來源：Biogen and Ionis Pharmaceuticals 試驗登錄：clinicaltrials.gov number, NCT02193074 | |
| 納入排除條件 | 納入條件 | 排除條件 |
| | (1) SMN1 同合子基因缺失或突變 (2) 有兩套 SMN2 基因 (3) 嬰兒期發病 SMA 患者 (等於或小於 6 個月時發病) | (1). 低氧血症 (hypoxemia) (2). 剛出生或出生一週內出現 SMA 症狀者 (3). 篩選時發生嚴重感染者 (4). 具有影響腦脊液循環或 |

| | | |
|------------|--|---|
| | (4) 參加試驗時年齡等於或低於 7 個月 (5) 體重 \geq 第 3 年齡百分位 (6) 胎齡 (gestational age) 在 37-42 周 | 脊髓穿刺不良的腦部疾病或脊髓病史者 (5). 正接受會影響本試驗評估的臨床治療或試驗藥物者。 |
| 試驗分層 | <ul style="list-style-type: none"> 試驗篩檢時的年齡減去發病年齡 \leq12 週 試驗篩檢時的年齡減去發病年齡 $>$12 週 | |
| 治療分組 (2:1) | Nusinersen 試驗組 (n=80) | 假處理對照組 (n=41) |
| 方法 | <ul style="list-style-type: none"> 藥品以脊髓內注射方式在第 1, 15, 29, 64, 183, 302 天投予。 在 80 位受試者進入試驗至少 6 個月時進行期中分析。 在篩檢及試驗第 183 天、第 302 天及第 394 天前，以 Hammersmith 嬰兒神經檢查第 2 部分 (HINE-2) 評估受試者的運動功能反應。 具有運動功能反應 (motor-milestone response) 的定義為：至少一個 HINE-2 測試項目有進步 1 分以上，並且進步的項目多於惡化的項目。HINE-2 測試法中，本試驗除了抓握 (voluntary grasp) 項目，其餘 7 個項目包含：踢、頭部控制、翻滾、坐、爬、站立、走路都會進行測試。 無事件存活的定義為：無死亡或使用永久呼吸器 (需要永久呼吸器的定義為：在沒有急性可逆事件發生的情況下，需要氣切或呼吸支持的時間大於每日 16 小時或持續超過 21 天。) | |
| 試驗指標 | 療效指標 | 安全性 |
| | <p>主要指標：</p> <p>(1). 達運動功能里程碑反應的比例 (HINE, 嬰兒神經系統檢測方式)。</p> <p>(2). 死亡或需要使用永久呼吸器。</p> <p>次要指標：</p> <p>(1). CHOP INTEND 嬰兒運動功能發展量表中，至少有進步 4 分的病人比例。</p> <p>(2). 存活率。</p> <p>(3). 不需要永久呼吸器的比例。</p> <p>(4). 患者達到腓骨肌 CMAP</p> | <p>(1). 不良事件 (AE)</p> <p>(2). 不良事件導致試驗中止</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | 振幅增加至少 1 mV (或維持 ≥ 1 mV 振幅) 的比例。 [以肌電圖檢查複合運動動作電位 (compound motor action potential, CMAP)測量] | |
|--|---|--|

ENDEAR 試驗的主要療效指標結果:nusinersen 組達到運動功能里程碑之反應比例顯著高於假處理對照組，在期中分析為 41 % vs. 0 % (p=0.001)，最終分析為 51 % vs. 0 %， nusinersen 組的無事件存活率也高於假處理對照組(61 % vs. 32 %, p =0.005)。次要療效指標結果：nusinersen 組達 CHOP INTEND 反應比例及無死亡比例皆顯著高於假處理對照組；無使用永久呼吸器比例、達 CMAP 反應比例及無使用永久呼吸器期間比例也有高於對照組的趨勢，結果說明如表四。

表四、ENDEAR 試驗相對療效結果

| | Nusinersen 組 | 假處理對照組 | Hazard ratio (95% CI) | P 值 |
|-----------------------------|-----------------|----------------|------------------------|--------|
| 主要療效指標 | | | | |
| 達運動功能里程碑反應比例 (期中分析) | 41% (21/51) | 0% (0/27) | - | <0.001 |
| 達運動功能里程碑反應比例 (最終分析) | 51% (37/73) | 0% (0/37) | - | - |
| 無事件存活率 (指無死亡或無使用永久呼吸器比例) | 61% (49/80) | 32% (13/41) | 0.53 (0.32–0.89) | 0.005 |
| 次要療效指標 | | | | |
| 達 CHOP INTEND 反應比例 | 71% (52/73) | 3% (1/37) | - | <0.001 |
| 無死亡比例 | 84% (67/80) | 61% (25/41) | 0.37 (0.18 to 0.89) | 0.004 |
| 無使用永久呼吸器比例 | 78% (62/80) | 68% (28/41) | 0.66 (0.32 to 1.37) | 0.13 |
| 達 CMAP 反應比例 | 36% (26/73) | 5% (2/37) | - | - |
| 無使用永久呼吸器期間 ≤ 13.1 週的比例 | 77% (30/393) | 33% (7/21) | 0.24 (0.10 to 0.58) | - |
| 無使用永久呼吸器期 | 46% | 30% | 0.84 (0.43 to | - |

| | Nusinersen 組 | 假處理對照 組 | Hazard ratio (95% CI) | P 值 |
|---------------|-----------------|------------|--------------------------|-----|
| 間 > 13.1 週的比例 | (19/41) | (6/20) | 1.67) | |

ENDEAR 試驗安全性結果：兩組在所有不良事件的發生比例相當（96% vs. 98%），nusinersen 組在導致試驗中止之不良事件及致命之嚴重不良事件發生率皆低於假處理對照組。最常見之不良事件為發熱（56 % vs. 59 %）；嚴重不良事件中 nusinersen 組最常見為呼吸窘迫（26%，21 例）、對照組為最常見為呼吸衰竭（39%，16 例），結果說明如表五。

表五、ENDEAR 試驗安全性結果

| 事件 | Nusinersen 組 (n=80) | 假處理對照組 (n=41) |
|-----------------------|------------------------|------------------|
| 所有不良事件 | 96% (77) | 98% (40) |
| 導致中止之不良事件 | 16% (13) | 39% (16) |
| 致命之嚴重不良事件 | 16% (13) | 39% (16) |
| 呼吸功能失調 | 9% (7) | 29% (12) |
| 心臟功能失調 | 2% (2) | 7% (3) |
| 廣泛失調 | 2% (2) | 2% (1) |
| 神經系統功能失調 | 2% (2) | 0% (0) |
| 發生率在其中一組 ≥20% 之不良事件 | | |
| 發熱 (pyrexia) | 56% (45) | 59% (24) |
| 便秘 | 35% (28) | 22% (9) |
| 上呼吸道感染 | 30% (24) | 22% (9) |
| 肺炎 | 29% (23) | 17% (7) |
| 呼吸窘迫 | 26% (21) | 29% (12) |
| 呼吸衰竭 | 25% (20) | 39% (16) |
| 肺塌陷 (atelectasis) | 22% (18) | 29% (12) |
| 嘔吐 | 18% (14) | 20% (8) |
| 急性呼吸衰竭 | 14% (11) | 24% (10) |
| 胃食道逆流 | 12% (10) | 20% (8) |
| 低血氧飽和度 | 12% (10) | 24% (10) |
| 咳嗽 | 11% (9) | 20% (8) |
| 吞嚥困難 | 11% (9) | 22% (9) |
| 發生率在其中一組 ≥10% 之嚴重不良事件 | | |
| 呼吸窘迫 | 26% (21) | 20% (8) |
| 呼吸衰竭 | 25% (20) | 39% (16) |

| 事件 | Nusinersen 組 (n=80) | 假處理對照組 (n=41) |
|----------|------------------------|------------------|
| 肺炎 | 24% (19) | 12% (5) |
| 肺塌陷 | 18% (14) | 10% (4) |
| 急性呼吸衰竭 | 14% (11) | 22% (9) |
| 吸入性肺炎 | 10% (8) | 12% (5) |
| 心肺停搏 | 6% (5) | 12% (5) |
| 呼吸驟停 | 6% (5) | 10% (4) |
| 上呼吸道病毒感染 | 4% (3) | 15% (6) |
| 氣管黏液滯留 | 1% (1) | 12% (5) |

B. 晚發型 (later-onset) SMA – CHERISH 試驗

表六、CHERISH 試驗重點整理

| | | |
|--------|--|---|
| 設計 | <ul style="list-style-type: none"> 隨機分派、雙盲、假處理對照第三期試驗 (RCT) 多國多中心試驗 (10 個國家、24 個試驗中心) 經費來源：Biogen and Ionis Pharmaceuticals 試驗登錄：clinicaltrials.gov number, NCT02594124 | |
| 納入排除條件 | <p>納入條件</p> <ol style="list-style-type: none"> 基因診斷有中有 5q SMA 同合子基因缺失、突變或複合異合子存在。 SMA 發病年齡在 6 個月以後。 男性女性 SMA 病人年齡在 2 到 12 歲之間。 可自行坐起，但從未具有自主行走的能力。 在篩選時 HFMSE^c 運動功能計分 ≥ 10 分或 ≤ 54 分。 估算餘命在篩選時 ≥ 2 年。 | <p>排除條件</p> <ol style="list-style-type: none"> 呼吸機能不全。 需胃管餵食。 攣縮 (contractures) 或嚴重脊椎側彎。 篩選兩個月內有安排住院手術治療或需要營養支持者。 具有影響腦脊液循環或脊髓穿刺不良的腦部或脊髓病史者。 嚴重感染需要全身性抗病毒或抗菌治療者。 有細菌性腦膜炎病史。 曾在之前的試驗中使用過 nusinersen 藥品者。 血液檢查值或 ECG (electrocardiogram) 嚴 |

^c Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded

| | | |
|---------------|---|---|
| | | 重異常者。 (10). 正接受會影響本試驗評估的臨床治療或試驗藥物者。 |
| 試驗分層 | <ul style="list-style-type: none"> 試驗篩檢時的年齡 ≥ 6 週 試驗篩檢時的年齡 < 6 週 | |
| 治療分組 (2:1) | nusinersen 試驗組 (n=84) | 假處理對照組 (n=42) |
| 方法 | <ul style="list-style-type: none"> 藥品以脊髓內注射方式，在試驗第 1, 29, 85, 274 天投予。 在試驗第 15 個月進行期中分析。 以 HFMSE 運動功能計分法評估運動功能是否改善。HFMSE 共有 33 個項目，每項有 0 分(無反應)到 2 分(滿分)。總分範圍為 0 到 66 分，分數越高表示運動功能改善越多。HFMSE 得分 3 分以上，在臨床上可視為具有顯著改善的指標。 | |
| 試驗指標 | 療效指標 | 安全性 |
| | <p>主要指標：</p> <p>在第 15 個月相較於基期的運動功能分數改善 (HFMSE 計分法)。</p> <p>次要指標：</p> <ol style="list-style-type: none"> 在第 15 個月 HFMSE 運動功能與試驗基值相比，增加 3 分以上的病人比例。 達到至少 1 個 WHO 運動功能里程碑的病人比例。 在第 15 個月達到運動功能里程碑的人數。 在第 15 個月 RULM (the Revised Upper Limb Module 測量手臂功能；範圍為 0 至 37 分) 得分數與基值的差異。 在第 15 個月可自行站立的病人比例。 在第 15 個月在協助下可行走的病人比例。 | <ol style="list-style-type: none"> 不良事件 (AE) 不良事件導致試驗中止 |

CHERISH 試驗的主要療效指標結果：nusinersen 組相較於基期的 HFMSE 運動功能分數改善顯著高於假處理對照組，在期中分析 HFMSE 分數之 least-squares mean 為 4.0 vs. -1.9 (p = 0.001)，最終分析為 3.9 vs. -1.0。次要療效指標結果：nusinersen 組 HFMSE 運動功能分數變化 3 分以上的病人比例顯著高於假處理對照組 (57 % vs. 26 %)，結果說明如表七。

表七、CHERISH 試驗相對療效結果

| | Nusinersen 組 (n=84) | 假處理對照組 (n=42) | P 值 |
|---|------------------------|-----------------------|--------|
| 主要療效指標 [值 (95% CI)] | | | |
| 相較於基期的 HFMSE 運動功能分數變化(期中分析), least-squares mean | 4.0 (2.9 to 5.1) | -1.9 (-3.8 to 0) | <0.001 |
| 相較於基期的 HFMSE 運動功能分數變化(最終分析), least-squares mean | 3.9 (3.0 to 4.9) | -1.0 (-2.5 to 0.5) | - |
| 次要療效指標 [值 (95% CI)] | | | |
| HFMSE 運動功能分數變化≥ 3 分的病人比例, % | 57 (46 to 48) | 26 (12 to 40) | <0.001 |
| WHO 運動功能里程碑達到≥1 個的病人比例, % | 20 (11 to 31) | 6 (1 to 20) | 0.08 |
| RULM 分數變化, least-squares mean | 4.2 (3.4 to 5.0) | 0.5 (-0.6 to 1.6) | - |
| 可自行站立的病人比例, % | 2 (1/84) (0 to 8) | 3 (1/42) (0 to 15) | - |
| 在協助下可行走的病人比例, % | 2 (1/84) (0 to 8) | 0 (0/42) (0 to 10) | - |

CHERISH 試驗安全性結果：兩組在所有不良事件的發生比例相近 (93% vs. 100%)，皆未有導致試驗中止之不良事件及致命之嚴重不良事件。nusinersen 組發生率高於對照組 5% 以上的不良事件為發熱、頭痛、嘔吐、背痛、流鼻血。發生率最高的嚴重不良事件為肺炎 (56% , 45 例 vs. 59% , 24 例)，結果說明如表八。

表八、CHERISH 試驗安全性結果

| 事件 | Nusinersen 組 (n=84) | 假處理對照組(n=42) |
|--------|---------------------|--------------|
| 所有不良事件 | 93% (78) | 100% (42) |

| 事件 | Nusinersen 組 (n=84) | 假處理對照組(n=42) |
|------------------------|---------------------|--------------|
| 導致治療中止之不良事件 | 0 | 0 |
| 導致退出試驗之不良事件 | 0 | 0 |
| 發生率最高的不良事件 | | |
| 發熱 | 43% (36) | 36% (15) |
| 上呼吸道感染 | 30% (25) | 45% (19) |
| 頭痛 | 29% (24) | 7% (3) |
| 嘔吐 | 29% (24) | 12% (5) |
| 背痛 | 25% (21) | 0 |
| 咳嗽 | 25% (21) | 21% (9) |
| 鼻咽炎 (nasopharyngitis) | 24% (20) | 36% (15) |
| 發生率最高的嚴重不良事件 | | |
| 肺炎 | 56% (45) | 59% (24) |
| 流感 | 35% (28) | 22% (9) |
| 呼吸窘迫 | 30% (24) | 22% (9) |
| 糞瘤 (fecaloma) | 29% (23) | 17% (7) |
| 脫水 | 26% (21) | 29% (12) |
| 藥品組發生率高於對照組 5% 以上的不良事件 | | |
| 發熱 | 43% (36) | 36% (15) |
| 頭痛 | 29% (24) | 3% (7) |
| 嘔吐 | 29% (24) | 5% (12) |
| 背痛 | 25% (21) | 0 |
| 流鼻血 (epistaxis) | 7% (6) | 0 |

(五) 建議者提供之資料

建議者提供專案進口文件、罕藥認定函、免除銜接性試驗函、仿單、主要文獻資料、英國、澳洲及加拿大三國醫藥科技評估資料，皆已於前段說明在此不再贅述。

三、療效評估結論

(一)、擬訂之臨床治療地位與療效參考品

本品脊瑞拉注射液 (Spinraza solution for injection) 為經過「罕見疾病及藥物審議委員會」同意認定並於 2018 年 03 月 15 日正式公告為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項。」其適應症為「治療 2 歲以下發病確診或只有二個 SMN2 基因數之脊髓性肌肉萎縮患者 (spinal muscular atrophy, 簡稱 SMA)」。不適用於已經在使用或惡化到需要用呼吸器每天 12 小時且超過 30 天的患者。」

目前未有其他藥品成分獲得我國上市許可用於脊髓性肌肉萎縮症之治療，對於 SMA 目前的治療主要為支持性治療並無具體的治療療法，故未有與本案相近治療地位之療效參考藥品。

(二)、主要醫療科技評估組織之給付建議

1. CADTH/pCODR (加拿大) 於 2017 年 12 月公告的最終評估報告指出：加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議有條件給付 nusinersen 用於治療 5qSMA 病人。
2. PBAC (澳洲) 於 2018 年 03 月公告的評議結果：建議給付藥品 Spinraza (nusinersen) 用於年齡 ≤ 18 歲且在三歲前發病的第 I 型及第 II/ IIIa 型 SMA 病人。委員會認為，相較於 2017 年 11 月的送審資料，藥品 Spinraza (nusinersen) 有大幅降價，且 nusinersen 相較於現有標準治療能有顯著的療效改善。但對於各型 SMA 特別是第 II/IIIa 型的病人，nusinersen 治療效果的程度與療效持續時間，仍有不確定性。建議後續需要再針對是否具有成本效益進行談判。
3. NICE (英國) 目前在審議中 [ID-1069]，預計 2018 年 11 月 21 日公告評議結果 [GID-TA10281]。
4. SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 04 月 06 日公告科技評議報告 (1318/18) 公告：委員會基於降價或持續提供病人用藥可近性方案 (patient access schemes) 的前提，建議收載 Spinraza[®] (nusinersen) 用於治療有症狀的第一型 5q 脊髓型肌肉萎縮症病人族群 (嬰兒期發病的 5q SMA 病人)。並且因本品在蘇格蘭屬於超級孤兒藥 (ultra-orphan drug)，委員會在經濟評議時，可接受較大的不確定性。

(三)、臨床療效實證與安全性

針對使用 nusinersen 於治療嬰幼兒 SMA 之相對療效與安全性評估證據，包含兩項直接比較 nusinersen 組與同步假處理對照組 (sham-procedure-controlled) 的第三期試驗，分別為針對嬰兒型發病 (infantile-onset) SMA 之 ENDEAR 試驗，以及針對晚發型 (later-onset) SMA 之 CHERISH 試驗。

1. 相對療效

(1) 嬰兒型發病 (infantile-onset) SMA：

- A. 試驗期中分析與最終分析結果相近，nusinersen 組達到運動功能里程碑之反應比例顯著高於假處理對照組 (以 HINE 運動發展指標評估)。(期中分析：41% vs. 0; 最終分析：51% vs. 0)
- B. Nusinersen 組相較於對照組有顯著較高的無事件存活率 (無死亡或使用

永久性呼吸器) (61 % vs. 32 %, $p=0.005$)，nusinersen 可降低 47% 的死亡或使用永久性呼吸器之風險 (HR:0.53, 95% CI: 0.32 to 0.89, $p=0.005$)。

C. Nusinersen 組在 CHOP-INTEND 運動功能評分中至少有 4 分改進的比例為 71%，顯著高於對照組的 3% ($p<0.001$)。

(2) 晚發型 (later-onset) SMA：

A. 試驗期中分析與最終分析結果相近，相較於基期的 HFMSE 運動功能分數改善，nusinersen 組顯著高於假處理對照組，在期中分析 HFMSE 分數之 least-squares mean 為 4.0 vs. -1.9，顯著改善 5.9 分的治療差異 ($p=0.001$)，最終分析為 3.9 vs. -1.0，顯著改善 4.9 分的治療差異。

B. 次要療效指標結果：nusinersen 組 HFMSE 運動功能分數變化 3 分以上的病人比例顯著高於假處理對照組 (57 % vs. 26 %， $p<0.001$)。

C. Nusinersen 組以 RULM 測量手臂功能的改善變化明顯多於對照組 (least-squares mean 4.2 分 vs. 0.5 分)。

2. 相對安全性

(1) 在探討嬰兒型發病 (infantile-onset) SMA 族群的 ENDEAR 試驗中，整體不良事件發生比例兩組相當 (96% vs. 98%)。Nusinersen 組相較於對照組，嚴重不良事件發生率較低 (56% vs. 80%) 且導致中止之不良的事件較少 (16% vs. 39%)。

(2) 在探討晚發型 (later-onset) SMA 族群的 CHERISH 試驗中，沒有患者因為不良事件而中止或退出試驗。Nusinersen 組發生率高於對照組 5% 以上的不良事件有：發熱 (43% vs. 36%)、頭痛 (29% vs. 3%)、嘔吐 (29% vs. 5%)、背痛 (25% vs. 0)、流鼻血 (7% vs. 0)。

(3) 在上述兩項試驗中，不良反應事件多數是在穿刺步驟後 72 小時內報告的，這些事件的發生率和嚴重程度與腰椎穿刺預期發生的事件一致。沒有事件在臨床意義上被判定與 nusinersen 的治療有關。

結論：

藥品 nusinersen 在 SMA 各型的臨床治療益處仍有不確定性，目前有部分證據支持對第一型 SMA 患者 (嬰兒期發病患者) 及 12 歲以下患者有治療益處；不良事件發生率和嚴重程度多數與腰椎穿刺預期發生的事件一致。

(四)、醫療倫理：SMC (蘇格蘭) 於 2018 年 04 月 06 日公告科技評議報告 (1318/18) 公告提到：因本品在蘇格蘭屬於超級孤兒藥 (ultra-orphan drug)，委員會在經濟評議時，可接受較大的不確定性。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

| 來源 | 報告日期 |
|----------------------|--|
| CADTH/pCODR (加拿大) | 於 2017 年 12 月 22 日。 |
| PBAC (澳洲) | 於 2018 年 3 月會議報告。 |
| NICE (英國) | 預計於 2018 年 11 月 21 日公告[ID1069]。 |
| 其他醫療科技評估 組織 | SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於 2018 年 4 月 06 日 公告。 |
| 電子資料庫 | CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 |
| 建議者提供之資料 | 無 |

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England.的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大藥品及醫療科技評估機構藥品專家委員會 (CADTH Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 Spinraza[®] (nusinersen) 用於治療第五對染色體長臂(5q)缺失的脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA)，當以下符合以下條件及狀況時：

(1) 條件：

- 具有確診 5q SMA 同合子基因缺失、同合子基因突變或複合異合子的基因檢測文件。
- 具有兩套運動神經元生存基因 2 (survival motor neuron 2, SMN2)。
- 在出生後第一周或 7 個月大之前，發生和 SMA 一致的臨床表徵和症狀且持續時間少於 26 週。
- 患者目前不需要永久性呼吸器輔助。
- 第五次給藥前或每次的後續治療，當發生以下應停止治療：
 - » 以 Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2 (HINE-2) 評估後，未達運動功能里程碑(motor milestone)的維持標準。或；
 - » 以 HINE-2 評估後，無法顯示運動功能里程碑的改善。或；
 - » 可能需要永久性呼吸器輔助。

(2) 狀況：

- 價格大幅下降
- 具有專科照護經驗下的 SMA 確診與疾病管理。
- 收集關於使用 nusinersen 治療 SMA 的真實世界證據(real-world evidence)。

其經濟評估及相關意見評論摘要整理如下：

Nusinersen 為單一使用的注射劑(2.4mg/ml)，包裝規格為 5mg/瓶(12mg)，市場建議價格為 118,000 加幣/瓶。建議用法用量為初始治療 4 劑(於第 0, 14, 28, 63 日使用)；後續治療為每四個月 12mg。年度藥品費用為第一年的 708,000 加幣，後續維持治療的年度藥費為每年 354,000 加幣(3 劑/年)。

廠商提交三個成本效用分析(Cost-utility analysis, CUA)，分別為 I 型、II 型、III 型 SMA。每個分析中建立馬可夫模型，以比較在 5q SMA 患者中以 nusinersen 與現有標準治療(或稱真實世界照護 real world care, RWC；包括支持性的呼吸、營養、骨功能的症狀治療照護)。該分析以健康照護系統觀點，成本和結果皆以每年 1.5% 做折現。評估期間為 25 年。I 型、II 型、III 型的分析中，每一個健康狀態的轉移機率分別來自 ENDEAR 試驗、CHERISH 試驗、CS2+CS12 試驗中和疾病進展及死亡率有關的參數。

廠商的報告中呈現 nusinersen 比上現有標準治療(RWC)的 ICUR 值：I 型 SMA 為 665,570 加幣/QALY，II 型 SMA 為 2,100,000 加幣/QALY，III 型 SMA 為 2,900,000 加幣/QALY。並表示若假設全基因型 SMA 在願付價格閾值 300,000 加幣/QALY 的情境下，nusinersen 符合成本效益的機率為 0。

針對廠商所提出之經濟評估模型，共同藥物審查部門(Common Drug Review, CDR) 提醒該內容具有以下幾項限制：

- I 型和 II 型 SMA 的經濟模型設計中，健康狀態是根據患者基線狀態的相對狀態。但在經濟模型中，理想的健康狀態是根據當時生理功能值的一個絕對狀態。
- I 型和 III 型 SMA 模型的效用值來自 Biogen Idec 提供之未發表分析，II 型 SMA 模型則來自未發表的成果所外推得之。這些方法被認為會造成一些問題，包括評估過程不合適，以及被評估的健康狀況指標並不具體。
- 廠商提交中做了些假設：關於 I 型、II 型和 III 型 SMA 病患疾病進展的參數來自臨床試驗，I 型、II 型和 III 型 SMA 病患死亡率是根據使否達到動作里程碑(motor milestone)。而此皆無根據且是有利於 nusinersen 的假設。
- CDR 為這次審查，諮詢臨床專家關於 nusinersen 臨床試驗數據限制了經濟評估的推論和外推的擔憂。例如：接受 nusinersen 治療族群的差異並沒有反映在臨床試驗中，並且缺乏關於 III 型 SMA 的比較性臨床試驗數據。雖然分別以 SMA 基因類型進行經濟分析，但若以臨床表徵進一步分層分析將更合宜。

CDR 執行一項可解決被目前提出的研究限制的分析，包括效用值的選擇，疾病進展和死亡率的假設。CDR 的再分析和廠商的研究結果一致，指出 nusinersen 在三種 SMA 類型中的任何一種皆不具有成本效益，並且 CDR 再分析的結果顯示，其 I 型、II 型 SMA 的 ICUR 值更高於廠商，而 III 型 SMA 的結果則因為缺乏適當的臨床數據，而被認為可能具有不確定性。最後結論為，在每個類型的 SMA 中，願付價格閾值為 500,0000 加幣/ QALY 的情境下，nusinersen 符合成本效益的機率為 0。

2. PBAC (澳洲) [13]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 在 2017 年 11 月的會議中，基於臨床效益的不確定性以及待確認健保藥品給付清單(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)的價格及其成本效益，因此不建議本品 Spinraza® (nusinersen) 納入給付。

然而，於 2018 年 3 月的會議報告中，建議 Section 100 高度專業藥品計畫 (Highly Specialised Drugs Program) 給付本品的起始治療，用於目前年齡小於等於 18 歲的 Type I, II 和 IIIa 患者在 3 歲時就出現符合 SMA 病兆和症狀。

PBAC 認為此次提交文件中的經濟分析比起 11 月份的分析結果更能說明此治療的成本效益。PBAC 也指出儘管提出的降價幅度很大，但並未完全解決 PBAC 對於治療效果不確定性的擔憂。

3. NICE (英國) [14]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 關於 Spinraza® (nusinersen) 用於治療脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA) 的相關評估報告，預計於 2018 年 11 月 21 日公告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (The Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 04 月 06 日發布評估報告，建議 Spinraza® (nusinersen) 可用於治療第五對染色體長臂(5q)缺失的脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA)，但僅限縮用於 I 型 SMA。在 I 型 SMA 嬰兒中，nusinersen 顯著延緩至使用永久性呼吸輔助器或死亡的時間。SMC 考慮到本品具成本效益，故此份建議是基於廠商同意蘇格蘭全民健保 (National Health Service, NHS) 的藥品可近性方案 (Patient Access Schemes, PAS) 持續可用下，或在相同或更低給付價格下而給的建議。以下為 SMC 對本品的經濟評估及相關意見評論摘要：

廠商呈現兩個成本效用分析 (cost-utility analysis)：(1) 嬰兒型發病 (infantile-onset) 的 I 型 SMA；(2) 晚發型 (later-onset) (後續可能發展為 II 型或 III 型 SMA)。比較在這兩族群分析中，以 nusinersen 合併支持照護 (supportive care)，和僅支持照護 (稱之真實世界照護 real world care, RWC) 於兩個族群中的經濟價值。

廠商模型中的臨床證據參數，在嬰兒型模型中來自 ENDEAR 試驗的 phase III，而晚發型模型則來自 CHERISH 試驗的 phase III，兩者的死亡率參數皆為已發表的研究中臨床試驗外推的結果。

廠商發展的馬可夫模型分析分為嬰兒型及晚發型，模型中兩組的包括生命年 (life years gained, LYG)、健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) 以及成本。基礎案例分析 (base case analysis) 以蘇格蘭全民健保、社會工作角度進行，另於補充分析 (Supplementary analyses) 呈現照顧者角度，包括效用衝擊 (utility impacts)、照顧者獲得的 QALY 以及遞增成本效益比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 的成本。嬰兒型模型與晚發型模型皆根據患者基礎健康狀態和其他不同健康狀態 (惡化、穩定、改善和死亡) 分為 10 個。嬰兒型模型的基礎案例分析評估期間為 40 年，晚發型模型則為終生 (80 年)。

預期壽命 (Life expectancy) 是根據先前已發表的經年齡配對後，以比較全人口和 I 型 SMA 和晚發型 SMA 相對風險值的研究結果。成本包括給藥、藥品

管理、SMA 疾病管理、善終成本。效用值的部分，在晚發型模型的健康狀態是來自 PedsQL(CHERISH 試驗的測量)轉換到 EQ-5D，嬰兒型模型的參數值是則根據晚發型，且它們被認為足夠相似。

廠商申請本品納入藥品可近性方案 (PAS)，經藥品可近性方案評估小組 (Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG) 評估認為可接受後，由蘇格蘭全民健保 (NHS Scotland) 實施。SMC 基於商業的保密協議，無法呈現完整結果，僅能呈現在進入 PAS 前的價格。

嬰兒型模型中的基礎案例分析於 PAS 前，nusinersen 比起 RWC，ICER 值為獲得每 QALY 需花費£428,964 英鎊，遞增生命年為 5.55 年，遞增健康生活品質校正生命年為 5.02，遞增成本為£2,151,509 英鎊。晚發型模型的基礎案例分析於 PAS 前，nusinersen 比起 RWC，獲得每 QALY 需花費£1,624,951 英鎊。遞增生命年為 1.38 年，遞增健康生活品質校正生命年為 2.29，遞增成本為£3,728,246 英鎊。

委員會認為此分析具有以下幾點不確定性及缺點：

- 廠商的基礎案例分析結果是建立在有利於 nusinersen 結果的假設。例如，假設在 ENDEAR 和 CHERSH 試驗中看到在較長時期的改善結果能夠無限維持。如同 nusinersen 在此研究期間所觀察到的轉換機率は無限期維持的，而非試驗結束時的疾病自然史參數。
- 此分析假設參考品-支持性照護隨著時間進展而惡化，雖然可能是個合理假設，但不清楚該模型是否應該預防未來已被治療患者的惡化。這似乎是有利於 nusinersen 的假設，且可能高估 nusinersen 組基礎案例分析中獲得的存活和 QALY。
- 缺乏來自 ENDEAR 和 CHERSH 試驗的長期存活數據。此分析中的長期存活模型是來自先前發表的研究，加上死亡率風險的不確定性，致使在敏感度分析中大大增加了 ICER 值。
- 對於嬰兒型模型的停藥規則於 1% 中的 20% 脊柱側凸手術患者，晚發型模型中 43% 接受脊柱側彎手術患者，和 20% 的患者接受手術後而停止。嬰兒型和晚發型的第二種停藥規則是當患者惡化到惡化狀態 (惡化至比基期 ≥ 4 分)。除了在嬰兒型和晚發型模型中的研究追蹤期間無惡化的情況下，病患將終生接受治療。廠商也提及由於目前沒有任何接受 nusinersen 在 phase II 或 phase III 試驗的患者停止治療，因此沒有明確的終止規則。
- 總結，廠商呈現的嬰兒型和晚發型模型中的 ICER 值高於常規值，且提交的經濟評估還存有缺點，並列於以上。

最後，委員會指出即使 nusinersen 不具有高成本效益比，但對於改善第一型 SMA 的預期壽命的結果是滿意的，且目前沒有其他的有效治療，並也

考慮到 nusinersen 屬於超級孤兒藥，因此，SMC 可以接受在經濟分析中的更大的不確定性。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

| | |
|---------------------|---|
| Population | 納入條件：spinal muscular atrophy |
| Intervention | nusinersen |
| Comparator | 未設限 |
| Outcome | 未設限 |
| Study design | cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis |

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 06 月 15 日，以 nusinersen 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2) 搜尋結果

經前述搜尋策略於文獻資料庫進行搜尋並篩選後，查無相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供本案建議藥品 nusinersen 之國內外藥物經濟評估文獻。

六、 疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據健保署提供之 2014 年至 2018 年重大傷病各疾病別有效領證統計顯示，整體而言 SMA 於國內的每年的新增人數約 20 人。關於國內 SMA 發生率相關文獻指出，大約介於 1/17,000 至 1/9,000 間[16, 17]，大致和全球發生率 1/10,000 相當[18]。

(二) 核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品之考量，茲說明如下。

Nusinersen 在 WHO ATC/DDD Index 2018 編碼為 M09AX07，屬「M09A: OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL SYSTEM」的「M09AX: Other drugs for disorders of the musculo-skeletal system」類。ATC 分類同屬 M09AX 的其他 6 種成份，於衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統查詢後，未有成份在我國取得與本案相同適應症之藥品許可證。另於中央健康保險署查詢目前健保用藥品項收載後，未有其他藥品可用於本案適應症範圍內。而本品為經過「罕見疾病及藥物審議委員會」同意認定之「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項。」並於 2018 年 03 月 15 日正式公告。

故綜觀上述，本報告認為目前沒有合適的核價參考品。

(三) 財務影響

依據本案建議者所提供財務影響分析，若 Spinraza® (nusinersen) 依其建議給付條件之下納入給付，用於治療 12 歲(含)以下之 5q 脊髓性肌肉萎縮症患者，預估 2019 至 2023 年之使用人數為第一年 39 位至第五年 75 位；依本品廠商建議給付價格計算，本品未來五年之整體藥費約為第一年的 5.7 億元至第五年的 6.4 億元，整體藥費即財務影響。

建議者採用的主要假設與理由臚列如下：

1. 臨床使用地位：本品用於治療衛福部公告之罕見疾病，也是目前全球唯一獲准用於治療 SMA 之藥物。而健保市場未有其他治療用於該建議給付條件下，故本品屬新增關係。
2. 病人數推估：建議者依據國家發展委員會「中華民國 105 年至 150 年人口推計」中「人口變動」之出生人口數據，以及採臺大醫院發表的研究中確診為 SMA 的新生兒，診斷時為無症狀且只有 2 個 SMN 基因數的比例及人數 [16]。另，建議者根據健保署公布「107 年重大傷病各疾病別有效領證統計表」中 SMA 有效領證人數、台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會資料庫分析以及臨床試驗結果以推算未來五年第一型、第二型和第三型 SMA 人數，預估第一型的 SMA 人數為 11 至 10 人，第二型 SMA 人數為 39 至 49 人，第三型人數為 3 至 7 人。因此建議者推估 2019 至 2023 年符合其治療建議給付條件之總人數為 56 人至 81 人。
3. 使用人數推估：建議者依內部評估，第一年的治療比例係根據各醫院採購、進藥、處置量問題(capacity)、相關醫護人員教育及患者施打狀態、和回診遵醫囑性等因素進行推估，而後續年的比例則依病患順應性(adaptation)計算，假設未來第一年至第五年實際接受本品治療之比例為 70% 至 93%，預估 2019 至 2023 年接受本品治療總人數為第一年 39 人至第五年 75 人。
4. 本品年度總藥費：本品治療的用法為起始療程於第 0, 14, 28, 63 天給藥；之後的維持治療為每 4 個月給藥一次。因此 SMA 患者第一年的初始治療將使用 6 小瓶，後續年治療平均每年使用 3 小瓶。由於第一型患者用藥之急迫，已進入建議者的人道救援計畫(Early Access Program, EAP)，故未來第一年接受本品治療的患者之起始治療已由建議者負擔，若本品納入健保給付後，健保只需支付進入 EAP 患者後續治療的費用。若以建議給付價格計算，推估本品納入給付後的未來五年年度藥費，於症狀發作前患者為第一年 3,200 萬元至第五年 1.3 億元；於第一型患者為第一年 8,600 萬元至第五年 7,700 萬元；於第二型患者為第一年 4.2 億元至第五年 3.8 億元；於第三型患者為第一年 3,200 萬元至第五年 5,600 萬元。
5. 財務影響：本品屬新增關係，財務影響即為總藥費，預估本品未來五年之整體藥費約為第一年的 5.7 億元至第五年的 6.4 億元。

本報告認為建議者財務影響分析之架構大致合理，操作型定義明確，並檢附參數來源，惟接受本品治療的比例來自內部評估所做的假設，本報告難以驗證。以下針對建議者所執行的財務影響分析評論如下：

1. 臨床使用地位：本報告認為建議者預期本品為新增關係，應屬合理。
2. 病人數推估：本報告根據健保署提供之 103 年至 107 年之 SMA 重大傷病有效領證人數，並以複合成長率 6.03% 推估 SMA 總人數。而估算症狀發作前、第一型、第二型和第三型患者的比例以及符合建議給付條件之參數，來源同於建議者，依據國發會人口推計、台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會資料庫分析

參數和國內已發表文獻。預計 2019 年至 2023 年之 SMA 總人數為 391 人至 494 人，符合適應症之標族群人數為 54 人至 80 人之間。在經諮詢專家意見後，認為應屬合理。

3. 使用人數推估：建議者依內部評估治療比例，假設本品納入健保給付後，未來第一年至第五年實際接受本品治療之比例為 70% 至 93%。由於本品用於罕見疾病，因此給付後將具高滲透率，符合條件之患者理應將會使用本品，而此比例建議者係根據病患順應性(adaptation)所推估，但此比例推估仍具有不確定性。本報告以建議者建議之參數，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 38 人至第五年的 75 人之間，並以滲透率進行敏感度分析。
4. 本品年度總藥費：依據仿單建議用法用量及建議給付價格，計算起始療程及後續療程，並扣除由建議者負擔的給付當年的起始劑量。推估本品納入給付後的未來五年年度藥費，於症狀發作前患者為第一年 3,500 萬元至第五年 1.3 億元間；於第一型患者為第一年 6,800 萬元至第五年 1.1 億元間；於第二型患者為第一年 4 億元至第五年 3.7 億元間；於第三型患者為第一年 2,100 萬元至第五年 2,700 萬元間。
5. 其他費用：本品是以腰椎穿刺於脊髓腔注射的方式使用，此需由專業醫護人員給藥。目前健保給付的脊髓腔注射費用(代碼 37032B=1454 點)相較於本品藥費，對於整體的財務影響不大，故並未將此花費納入計算。
6. 財務影響：本品未來五年對健保整體的財務影響即為總藥費，預估約為第一年的 5.3 億元至第五年的 6.3 億元之間。因建議者所提供的電子檔案與紙本資料中，已進入人道救援計畫的患者數並不一致，所以本報告對此人數的估算有疑慮，因此試算若不把給付當年已進入人道救援計畫之第一型病患的起始治療(3 瓶)扣除，得到的財務影響約為第一年的 5.7 億元至第五年的 6.3 億元。
7. 敏感度分析：本品為目前唯一獲准用於治療 SMA 之藥物，通過給付後理應具有高滲透率。然而考量開始藥品給付後，患者接受本品治療的比例受多重因素影響，具有不確定性，本報告針對接受本品治療的比例增減 5% 進行敏感度分析。
 - (1) 低推估：假設患者接受本品治療的比例為第一年 65% 至第五年 90% 的情境下，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 35 人至第五年的 72 人之間。本品年度藥費即為財務影響，預估約為第一年的 4.9 億元至第五年的 6.1 億元間。
 - (2) 高推估：假設患者接受本品治療的比例為第一年 75% 至第五年 98% 的情境下，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 41 人至第五年的 79 人之間。本品年度藥費即為財務影響，預估約為第一年的 5.6 億元至第五年的 6.6 億元間。

七、經濟評估結論

本案在回顧其他醫療科技組織的相關 HTA 報告後，加拿大、澳洲、蘇格蘭等皆建議收載給付 Spinraza[®] (nusinersen) 用於治療第五對染色體長臂(5q)缺失的脊髓性肌肉萎縮症 (spinal muscular atrophy, SMA)。然而，各國建議之給付條件與範圍不全然相同。

而在電子資料庫相關文獻搜尋的部分，並未查獲任何關於本品的經濟評估研究。

在財務評估方面，建議者使用一年度的 107 年重大傷病各疾病別有效領證統計表中 SMA 有效領證人數和臨床試驗結果進行目標族群推估。而本報告則採 103 年至 107 年之 SMA 重大傷病有效領證人數，並以複合成長率推估。本報告認為建議者提供的財務影響分析架構大致合理，且提供參考資料來源。建議者預估 2019 至 2023 年符合建議給付條件且實際接受本品治療總人數為第一年 39 人至第五年 75 人，整體財務影響約為第一年的 5.7 億元至第五年的 6.4 億元。但本報告無法確認已進入人道救援計畫的患者數。

本報告預估若以建議者提出的給付條件納入健保，則 2019 年至 2023 年符合給付條件並接受本品治療的病人數為第一年的 38 人至第五年的 75 人。於該給付條件下，以廠商的建議給付單位價格計算，並扣除已進入人道救援計畫患者的起始治療費用，預估本品未來五年之年度藥費總成本約為第一年的 5.3 億元至第五年的 6.3 億元之間。而本品屬新增關係，故整體財務影響即為年度總藥費。

由於本品為目前唯一獲准用於治療 SMA 之藥物，諮詢專家後認為若本品通過給付，將具有高滲透率，但目標族群接受本品治療的比例受多重因素影響。因此本報告在以接受本品治療的比例進行敏感度分析後，預估未來五年可能使用本品人數為第一年的 35 人至第五年的 79 人之間，而整體的財務影響約為第一年增加 4.9 億元至第五年增加 6.6 億元間。

參考資料

1. 衛生福利部國民健康署公告罕見疾病名單暨 ICD-9-CM 編碼一覽表; 2018.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular disorders : NMD* 2018; 28(2): 103-115.
3. Chien-Hung Li S-CL, Mei-Chia Wang, Chu Da-Chang, Pi-Yueh Chang, Hsiao-Chen Ning, Tsu-Lan Wu, Chien-Feng Sun. Copy Number Analysis of Survival Motor Neuron Genes SMN1 and SMN2 in Spinal Muscular Atrophy: Comparison between Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) and Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). <http://www.labmed.org.tw/journal04.asp?IsAno=1&IsBno=11&IsCno=30&IsDno=52>. Published 2009. Accessed.
4. 財團法人罕見疾病基金會 [認識罕見遺傳疾病系列 (十六)]. http://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_b2/content/category_id/1/id/63. Published 2001. Accessed June 15, 2018.
5. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. *Orphanet journal of rare diseases* 2017; 12(1): 175.
6. 吉帝藥品股份有限公司. Spinraza 許可證申請送件 TFDA 之歐盟中文仿單. 2017.
7. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* 2018; 378(7): 625-635.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* 2017; 377(18): 1723-1732.
9. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *Jama* 2014; 312(21): 2265-2276.
10. 食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁. <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed June 15, 2018.
11. 中央健康保險署健保用藥品項查詢. <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Published 2018. Accessed June 15, 2018.
12. nusinersen (Spinraza). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/nusinersen>. Published 2017. Accessed June 15, 2018.

13. MARCH 2018 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/MC17-021776-SMA>. Published 2018. Accessed June 20, 2018.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>. Published 2018. Accessed June 15, 2018.
15. Nusinersen 12mg solution for injection (Spinraza®) SMC No 1318/18, Biogen Idec Ltd. Scottish Medicine Consortium.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3415/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf>. Published 2018. Accessed June 15, 2018.
16. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* 2017; 190: 124-129.e121.
17. Su YN, Hung CC, Lin SY, et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy (SMA) in 107,611 pregnant women during the period 2005-2009: a prospective population-based cohort study. *PloS one* 2011; 6(2): e17067.
18. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. 2017; 12(1): 124.

附錄

附錄表一、療效評估文獻搜尋記錄

| 資料庫 | 查詢日期 | | 關鍵字 | 篇數 |
|------------------|------------|---|---|-------|
| PubMed | 2018/06/05 | 1 | nusinersen | 80 |
| | | 2 | spinal muscular atrophy | 7,611 |
| | | 3 | #1 AND #2 ("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("spinal"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields])) AND ("nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[All Fields]) AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) | 4 |
| Cochrane Library | 2018/06/05 | 1 | nusinersen | 15 |
| | | 2 | spinal muscular atrophy | 227 |
| | | 3 | #1 and #2 in Trials | 12 |

附錄表二、經濟評估文獻搜尋紀錄

| 資料庫 | 查詢日期 | 關鍵字 | 篇數 | 篩選後篇數 |
|--------|------------|--|----|-------|
| Pubmed | 2018.06.15 | #1 nusinersen #2 spinal muscular atrophy #3 (((cost-effectiveness analysis) OR cost-utility analysis) OR cost-benefit analysis) OR cost-minimization analysis #1 AND #2 AND #3 | 1 | 0 |
| EMBASE | 2018.06.15 | #1 nusinersen #2 spinal muscular atrophy #3 cost #1 AND #2 AND #3 | 6 | 0 |