

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：Enspryng

學名：Satralizumab

事由：

1. 本案為台灣中外製藥股份有限公司(以下簡稱建議者)申復新成分新藥 Enspryng[®](以下簡稱本品)納入健保給付建議案，建議者依據民國 111 年 6 月份藥品專家諮詢會議結論提出新的藥品給付協議方案，並且額外就該公司 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®] (lenograstim 100mcg 及 250mcg) 2 產品提出支付價降價 5% 之建議，以減少本品納入健保給付後之財務影響。
2. 衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於民國 111 年 9 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)協助更新評估報告；基於查驗中心已於民國 110 年 1 月和 7 月以及民國 111 年 4 月完成醫療科技評估報告及補充資料共 3 份，此次將重點更新相關臨床研究結果及財務影響評估，以供後續研議參考。
3. 本案經民國 111 年 12 月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議另請相關學會訂定相關給付條件及退場機制。因此，健保署於 112 年 7 月委請查驗中心根據更新之給付條件進行財務影響推估。

完成時間：民國 112 年 08 月 07 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 111 年 10 月 7 日止，主要醫療科技評估組織之給付建議現況並無更新。其中，加拿大 CADTH 於民國 110 年 4 月公告，建議給付 satralizumab 用於治療 AQP4 自體抗體陽性的泛視神經脊髓炎之成年及 12 歲以上青少年病人，惟須符合特定給付條件，詳如查驗中心於民國 110 年 7 月完成的 HTA 評估報告；而澳洲 PBAC 及英國 NICE 則無公告本案相關的評估報告。

二、相對療效及安全性

建議者此次未提供新事證資料，而本報告於民國 111 年 9 月 21 日止，再次搜尋電子資料庫的結果，亦無獲得額外的新實證。

三、醫療倫理

本報告摘錄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，截至民國 112 年 7 月 17 日止，共蒐集到 1 筆病友意見，為病友團體以問卷方式收集到 57 位病友提供之意見。本次收到的意見中有 3 位病友曾經接受過 satralizumab 治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 3 位使用過 satralizumab 治療之病友意見指出，在開始治療後，疾病均未發作。其中一位病友已使用本品 6 年，每個月固定至醫院接受注射，注射後觀察無異狀即可返家。另一位病友使用時間為一年，副作用為噁心疲累，注射部位紅腫痛，生活可自理不需依賴照顧者。第三位病友使用本品 1.5 年，副作用為施打後血壓較低、心跳較快，通常由母親陪同住院一晚，觀察各項數據正常後即可返家。
- 病友表示現行治療方式包含皮質類固醇、rituximab、免疫抑制劑。三者各自有不同副作用。12 位正在使用 rituximab 的病人中有 9 位表示可控制發作次數，副作用包含影響體力、免疫力、麻癢、蕁麻疹等，且需自費使用，造成經濟相當大的負擔。12 位正在使用免疫抑制劑的病人中則有 2 位表示疾病獲控制，副作用亦為影響免疫力造成感染、疲倦、掉髮、影響肝功能。
- NMOSD 發作時會造成疼痛、癱瘓、影響視力甚至喪失視力，無法自理生活。部分症狀在發作緩解後可緩慢恢復，但有些無法完全恢復。發作過後仍可能影響活動功能，而需要輔具或照顧者協助。病友指出隨時可能復發的恐懼會造成病人與照顧者精神壓力，影響工作與社交活動，也影響照顧者生活與工作。病友特別指出求職時需隱瞞病情，否則雇主多無法接受隨時可能發作並需請假治療。
- 病友期待新治療可減少發作頻率、抑制疾病復發；亦有病友期待新治療可修復受損神經、改善視野缺損、肌無力症狀。病友期待新治療可縮短住院用藥時間，減少對於工作的影響。

四、財務影響

因本品給付協議方案涉及建議者商業機密，故本報告不予呈現，僅呈現 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價 5%後之相關估算。

- 建議者預估 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價後可減少的藥費支出為 1 年約 1,290 萬元至第 5 年約 1,630 萬元，因此本品納入給付若扣除 2 藥品降價之藥費，則藥費財務影響為第 1 年約 0.53 億元至第 5 年約 2.44 億元，整體財務影響為第 1 年約 0.51 億元至第 5 年約 2.34 億元。
- 因建議者並未提交細部推估說明，致本報告較難進行深入之驗證。本報告參考建議者之估算方式，以藥品申報量資料及支付價資料，重新推估 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價後可減少的藥費支出為第 1 年約 1,190 萬元至第 5 年約 1,490 萬元，因此本品納入給付若扣除 2 藥品降價之藥費，藥費財務影響為第 1 年約 1.36 億元至第 5 年約 1.61 億元，整體財務影響為第 1 年約 1.29 億元至第 5 年約 1.52 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本中心受健保署委託，於 112 年 7 月依據更新之藥品給付規定，調整財務影響評

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

估，推估未來五年本品使用人數為第一年 78 人至第五年 109 人，藥費財務影響在第一年約 2.06 億元至第五年約 2.52 億元，整體財務影響在第一年約 1.96 億元至第五年約 2.39 億元。

另外，考量 inebilizumab(如 Uplizna)現階段亦提出納入健保給付建議，因此，假設若 2 成分藥品同時納入健保給付且均分市場，則本品藥費財務影響在第一年約 1.14 億元至第五年約 1.40 億元，整體財務影響在第一年約 1.09 億元至第五年約 1.33 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

本案為台灣中外製藥股份有限公司(以下簡稱建議者)申復新成分新藥 Enspryng[®] (satralizumab, 櫻普立皮下注射劑, 以下簡稱本案藥品)納入健保給付建議案。此案前經財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)於 2021 年 1 月及 7 月分別完成醫療科技評估報告及補充報告各 1 份,並前後歷經同年兩次藥品專家諮詢會議討論,於 2021 年 8 月會議結論為本案藥品之長期療效有待驗證,且建議者所提之降價方案,仍不符合成本效益,建議暫不納入給付;而後建議者於 2021 年 10 月向衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)撤回原申請案。

建議者於 2022 年 2 月重新提交本案藥品納入健保給付建議案,經查驗中心於 2022 年 4 月評估完成補充資料 1 份,並經同年 6 月藥品專家諮詢會議討論,會議結論為英國(NICE)及澳洲(PBAC)等國尚無本案藥品之相關醫療科技評估報告,且本案藥品之長期療效有待驗證,依建議療程計算之年藥費亦不符成本效益,故仍建議不納入給付,待有更多臨床實證等佐證資訊及廠商降價後再議。

此次建議者建議之健保給付條件與前次相同(詳如表一),另提出新的藥品給付協議方案,也額外降低該公司產品 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®] (lenograstim 100mcg 及 250mcg)健保支付價之 5%,以減少本案藥品納入健保給付後之財務影響。因此,健保署於 2022 年 9 月再次函請查驗中心協助更新評估報告,以供後續研議參考。

值得注意的是,繼衛生福利部於 2021 年 11 月 24 日公告將本案藥品建議給付之適應症「泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)」列為罕見疾病後[1];本案藥品亦於 2022 年 9 月 16 日正式認列於罕見疾病藥品項清單中[2]。^a

表一、建議者所提之建議給付規定

本次建議內容
<p>1. 用於泛視神經脊髓炎之成人及 12 歲以上青少年患者,並符合以下情況:</p> <p>(1) 經檢測為水通道蛋白 4 自體抗體陽性(anti-aquaporin-4[AQP4] antibody positive)。</p> <p>(2) 使用至少三個月免疫抑制劑,例如 azathioprine、mycophenolate mofetil, 患者仍有疾病發作。[*]</p> <p>(3) 近一年有兩次疾病發作,且須同時符合以下條件:[*]</p> <p>A. 有影像學報告佐證其發作。</p>

^a 此外,衛生福利部同時亦新增認定「inebilizumab」(solution for intravenous infusion, 10mg/ml)為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」,適應症為與本案藥品相同,但僅限於成人病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- B. 發作時住院接受急性期治療。
- C. 發作時 EDSS^b分數增加，其定義為原先 EDSS 為 0 者須增加 2 分以上，原先 EDSS 大於 0 者須增加 1 分以上。^{*}
2. 使用 satralizumab 後，病患疾病惡化且 EDSS 大於或等於 8 分，或疾病年度發作頻率增加者，應停止使用。

* 針對過去免疫抑制劑使用情形之陳述「例如 azathioprine、mycophenolate mofetil」，本報告諮詢之臨床專家建議，如有財務考量，文字可明確定義不包含口服類固醇。

‡ 針對過去疾病發作情形之陳述「近一年內有兩次疾病發作」及「發作時 EDSS 分數增加」，本報告諮詢之臨床專家認為此有執行困難之處：(1)針對前者，臨床專家表示據其治療經驗，規律使用免疫抑制劑治療的 NMOSD 病人其一年內有兩次疾病發作的機率並不高(<0.5%)，此條件之設定較為嚴苛。(2)針對後者，臨床專家表示目前大多數醫師並不會於病人每次就診時例行評估 EDSS 分數，故多無基期 EDSS 分數可做對照，且預期此條件之設定對於限縮使用人數的效果有限。

二、療效評估

本報告於療效評估部分將更新主要醫療科技評估組織之給付建議，並重新搜尋 PubMed/Cochrane/Embase 電子資料庫相關文獻及參考建議者提供之資料，以更新目前相關臨床研究結果。

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議^c

加拿大 CADTH 於 2021 年 4 月公告 1 份與本案的相關評估報告，其建議給付 satralizumab 用於治療 AQP4 自體抗體陽性的泛視神經脊髓炎之成年及 12 歲以上青少年病人，惟須符合特定給付條件，詳如查驗中心於 2021 年 7 月完成的評估報告。而截至 2022 年 10 月 7 日止，於澳洲 PBAC 及英國 NICE 之公開網站，仍查無本案相關評估報告。

(二) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

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

以下列 PICOS 作為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人

^b EDSS：Expanded Disability Status Scale，擴展失能狀態量表，分數界於 0 至 10 分，0 分代表健康無失能狀態，10 分代表死亡。

^c 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。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

群(population)、治療方法(intervention)、療效對照品(comparator)、療效測量指標(outcome)及研究設計方法(study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：AQP4 抗體陽性的泛視神經脊髓炎之成人及 12 歲以上青少年病人 排除條件：無
Intervention	satralizumab
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Cochrane/Embase 文獻資料庫，於 2022 年 9 月 21 日止，以(neuromyelitis optica spectrum disorder)與(satralizumab)相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

2. 搜尋結果

相較於查驗中心於 2022 年 4 月完成的評估報告補充資料，本報告於 2022 年 9 月 21 日止，在 PubMed、Cochrane 和 Embase 電子資料庫重新搜尋的結果，並無獲得額外新的訊息。

(三) 建議者提供之資料

建議者此次未提供新事證資料。

(四) 療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2022 年 10 月 7 日止，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網站重新搜尋的結果，相較查驗中心於 2022 年 4 月完成的評估報告補充資料，此次並無查獲與本案相關的更新評估報告。

2. 相對療效與安全性

針對 satralizumab 用於 AQP4 血清抗體陽性之泛視神經脊髓炎(NMOSD)病人的相對療效與安全性評估，本報告此次於電子資料庫重新搜尋的結果，相比查驗中心於 2022 年 4 月完成的評估報告補充資料，並無獲得額外新的訊息。建議者此次亦未提供新事證資料。

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

本次建議者除依據 2022 年 6 月份藥品專家諮詢會議之結論提出 Enspryng[®] (以下簡稱本品)的藥品給付協議方案外，並另外提出 lenograstim 成分藥品 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價 5%之建議方案；針對本次建議之財務影響推估，因本品給付協議方案涉及建議者商業機密，故本報告不予呈現，僅就 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價建議進行財務影響評估。

針對 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價的藥費支出減少推估，建議者依據健保署公告之 2017 年至 2020 年 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®](lenograstim 100mcg 及 250mcg)藥品申報量及支付價加權平均價格估算年度申報藥費，並進一步估算年度申報藥費複合成長率(6%)，據此估算未來五年申報藥費，再以支付價降價 5%推估未來五年可減少的藥費支出為第 1 年約 1,290 萬元至第 5 年約 1,630 萬元。若只考慮本品藥費及 lenograstim 降價之影響，預估本品納入給付後之藥費財務影響在第 1 年約 0.53 億元至第 5 年約 2.44 億元；若進一步再考慮使用本品而減少的疾病復發費用，本品納入給付後對健保整體財務影響在第 1 年約 0.51 億元至第 5 年約 2.34 億元。

建議者未說明 lenograstim 各年度健保支付價之加權平均價格估算方式，亦未說明以年複合成長率估算未來藥費之理由，且依建議者提供之數據，lenograstim 藥費年複合成長率應為 6.5%，非建議者估算之 6%；因此，本報告較難從建議者提交之資料進行深入之驗證。

本報告參考建議者之估算方式，調整為使用 2011 年至 2020 年 lenograstim 100 mcg 及 250 mcg 分別的申報量預估未來 5 年藥品申報量，為保守估算 lenograstim 降價產生的藥費支出減少，本報告以申報量低推估值進行計算，另外，在藥品單價部分，則以目前 2 藥品的健保支付價 (lenograstim 100mcg 為 678 元、250mcg 為 1,782 元)計算降價後價格，以此預估 2 項藥品降價 5%後可減少的藥費支出為第 1 年約 1,190 萬元至第 5 年約 1,490 萬元。若只考慮本品藥費及 lenograstim 降價之影響，預估本品納入給付之藥費財務影響在第 1 年約 1.36 億元至第 5 年約 1.61 億元，若再將使用本品所減少疾病復發費用納入考慮，則整體財務影響在第 1 年約 1.29 億元至第 5 年約 1.52 億元(相關推估彙整如表二)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二、建議者及本報告財務影響評估結果摘要

項目	第 1 年至第 5 年			
	本品 用藥人數	本品 年度藥費(億元)	藥費財務影響 (億元)	整體財務影響 (億元)
建議者	25 至 111 人	0.66 至 2.61	0.53 至 2.44	0.51 至 2.34
本報告	56 至 76 人	1.47 至 1.76	1.36 至 1.61	1.29 至 1.52

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 12 月健保署藥品專家諮詢會議討論，因為避免財務影響過大，建議簽訂財務協議方案，並另請健保署詢問相關學會，訂定相關給付條件及退場機制。因此健保署另於 2023 年 7 月提供藥品給付規定建議(如表二)委請查驗中心進行財務影響推估更新。

表二、修訂前後建議給付規定對照表

建議修訂給付規定	原給付規定
8.2.○.Satralizumab(如 Enspryng)、inebilizumab(如 Uplizna)：(○/○/1) 1.Satralizumab 限用於治療泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)之 12 歲以上患者，另 inebilizumab 限用於成人，且需同時符合下列條件： (1)經檢測為水通道蛋白 4 自體抗體陽性(anti-aquaporin-4[AQP4] antibody positive)。 (2)使用至少 3 個月免疫抑制療法後，如口服皮質類固醇、azathioprine 或 mycophenolate mofetil，仍有疾病復發。 (3)一年內曾發生二次以上需要救援治療的復發患者，且須符合以下條件(I + II + III 或 I + II + IV) I.有神經影像學(磁振造影)報告佐證其發作 II.發作時住院接受急性期治療 III.發作時 EDSS(Expanded Disability Status Scale)分數增加，其定義為原先 EDSS 為 0 者須增加 2 分以上，原先 EDSS 大於 0 者須增加 1 分以上。 IV.發作時最佳矯正視力、辨色力與視野檢查呈現與視神經炎相關視覺損害加上視網膜斷層掃描儀(Optical Coherence Tomography)結	無

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議修訂給付規定	原給付規定
<p><u>構損傷之證據。</u></p> <p><u>(4)治療前之疾病嚴重度(EDSS)須小於等於 6.5 分。</u></p> <p><u>2.需經事前審查核准後使用：</u></p> <p><u>(1)限由神經科及眼科醫師開立處方。</u></p> <p><u>(2)應併檢附病人完整視力、視野、MRI、整個用藥期間復發情形之相關完整病歷等資料。</u></p> <p><u>(2)初始給付期間以 12 個月為限。</u></p> <p><u>3.續用標準：初始給付 12 個月後，應每 6 個月測量病人之 EDSS 分數，且 EDSS 值\leq6.5 分，始得續用，每次續用限 6 個月。</u></p> <p><u>4.停用標準：使用 satralizumab 或 inebilizumab 後，病人疾病惡化，且 EDSS\geq8 分，或疾病年度發作頻率增加者，應停止使用。</u></p> <p><u>5. Satralizumab 或 inebilizumab 僅得擇一使用，惟有在耐受不良時方可轉換使用。</u></p>	

備註：劃線部分為新修訂規定

健保署於 2023 年 7 月亦提供查驗中心建議者更新後之財務影響評估結果，建議者更新資料在使用人數、本品年度藥費皆未更動，僅刪除 Granocyte 100[®]及 Granocyte 250[®]降價節省之藥費，推估本品使用人數為第一年 25 人至第五年 111 人，年度藥費在第一年約 0.66 億元至第五年約 2.61 億元，年度藥費即為財務影響，因疾病復發之其他醫療費用在第一年約節省 225 萬元至第五年約節省 999 萬元，整體財務影響在第一年約 0.63 億元至第五年約 2.51 億元。

本報告依據健保署提供更新版之藥品給付條件(表二)更新財務影響結果。NMOSD 新病人及舊病人數推估方式不變，由於較新版的建議給付規定中，將原本的「使用至少 3 個月免疫抑制劑，例如 azathioprine、mycophenolate mofetil，患者仍有疾病發作」放寬為「使用至少 3 個月免疫抑制療法後，如口服皮質類固醇、azathioprine 或 mycophenolate mofetil，仍有疾病復發」，故在估算使用人數部分，調整為依據健保資料庫分析結果假設 13%的舊病人及 14%的新病人一年內發作兩次以上，且假設 80%病人符合較新的健保給付規定(後續分別以 90%及 70%進行敏感度分析)；並參考臨床專家所推估之符合給付條件的病人中約 10%經濟無虞會選擇半年注射一次的自費 Rituximab 之意見，假設本品市占率 90%¹，以此預估未來五年本品使用人數為第一年 78 人至第五年 109 人，本品年

¹ 依據 2021 年健保資料庫分析結果，12-17 歲病人在舊病人中僅占 1.4%，在新病人中僅占 2.8%，因人數極少，對提升本品市占率之影響不致太大。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

度藥費在第一年約 2.06 億元至第五年約 2.52 億元，由於本品為新增地位，年度藥費即為財務影響；而在疾病復發之其他醫療費用上，推估在第一年約節省 960 萬元至第五年約節省 1,340 萬元，據此推估整體財務影響在第一年約 1.96 億元至第五年約 2.39 億元。

敏感度分析部分，相關參數假設及分析結果如下：

1. 市占率 50%：若本品與 Uplizna[®]同時納入健保給付，由於兩種藥品僅能擇一使用，故假設兩藥品均分市場，預估未來五年本品使用人數為第一年 44 人至第五年 61 人，藥費財務影響在第一年約 1.14 億元至第五年約 1.40 億元，年，整體財務影響在第一年約 1.09 億元至第五年約 1.33 億元。
2. 市占率 40%：若本品與 Uplizna[®]同時納入健保給付，由於兩種藥品僅能擇一使用，由於 Uplizana[®]維持劑量為半年注射一次，本品維持劑量為四週注射一次，考慮到用藥方便性，假設本品市占率 40%。預估未來五年本品使用人數為第一年 35 人至第五年 49 人，藥費財務影響在第一年約 0.92 億元至第五年約 1.12 億元，整體財務影響在第一年約 0.87 億元至第五年約 1.06 億元。
3. 90%病人符合給付條件：預估未來五年本品使用人數為第一年 88 人至第五年 123 人，藥費財務影響在第一年約 2.23 億元至第五年約 2.83 億元，整體財務影響在第一年約 2.21 億元至第五年約 2.68 億元。
4. 70%病人符合給付條件：預估未來五年本品使用人數為第一年 69 人至第五年 96 人，藥費財務影響在第一年約 1.80 億元至第五年約 2.20 億元，整體財務影響在第一年約 1.72 億元至第五年約 2.09 億元。

整理本報告更新後之財務影響結果如表三。

表三、更新後之財務影響基本分析與敏感度分析結果整理

項目	符合給付條件比例	本品市占率	本品使用人數(第一至五年)	藥費財務影響(第一至五年)	整體財務影響(第一至五年)	
基本分析	80%	90%	78 至 109 人	2.06 億元至 2.52 億元	1.96 億元至 2.39 億元	
敏感度分析	1	80%	50%	44 至 61 人	1.14 億元至 1.40 億元	1.09 億元至 1.33 億元
	2	80%	40%	35 至 49 人	0.92 億元至 1.12 億元	0.87 億元至 1.06 億元
	3	90%	90%	88 至 123 人	2.32 億元至 2.83 億元	2.21 億元至 2.68 億元
	4	70%	90%	69 至 96 人	1.80 億元至 2.20 億元	1.72 億元至 2.09 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

參考資料

1. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Published 2022. Accessed September 19, 2022.
2. 罕藥名單. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>. Published 2022. Accessed September 19, 2022.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022 年 9 月 21 日)		
#1	neuromyelitis optica spectrum disorder	5,796
#2	satralizumab	74
#3	#1 AND #2	63
#4	#3 Filters: Meta-analysis, Systematic Review, Randomized controlled trial	10
Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 9 月 21 日)		
#1	neuromyelitis optica spectrum disorder	228
#2	satralizumab	55
#3	#1 AND #2	49
Embase (搜尋日期：2022 年 9 月 21 日)		
#1	'neuromyelitis optica spectrum disorder'/exp OR 'neuromyelitis optica spectrum disorder' OR (neuromyelitis AND optica AND ('spectrum'/exp OR spectrum) AND ('disorder'/exp OR disorder))	11,749
#2	'satralizumab'/exp OR satralizumab	229
#3	#1 AND #2	183
#4	#3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	58

櫻普立皮下注射劑 (Enspryng for SC 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	Enspryng	成分	satralizumab
建議者	台灣中外製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣中外製藥股份有限公司		
含量規格劑型	120 毫克/毫升；注射液劑		
主管機關許可適應症	適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之成人及 12 歲以上青少年病人。		
建議健保給付之適應症內容	用於治療泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之成人及 12 歲以上青少年患者。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>經檢測為水通道蛋白 4 自體抗體陽性(anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive)。</u> 2. <u>使用免疫抑制療法後，如口服皮質類固醇、azathioprine 或 mycophenolate mofetil，仍有疾病復發。</u>		
建議療程	初始治療時，於第 0、2 及第 4 週(最初三次給藥)皮下注射 120 毫克，後續則每 4 週一次(120 毫克皮下注射)。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若審議認定不屬於突破創新新藥，本報告在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，認為本案藥品無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二 (尚查無相關資料)。
- 三、相對療效與安全性 (人體健康)：

本報告共納入 2 項第三期雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗(SakuraSky 及 SakuraStar)，接續可進入開放式作業延續期。受試族群皆為確診為視神經脊髓炎或泛視神經脊髓炎且 EDSS 分數介於 0 至 6.5 分的病人(AQP4 抗體陰性者於成人族群限佔 30%)，惟條件略有不同，略如後表，另詳如附錄二。

SakuraSky 受試者條件	SakuraStar 受試者條件
<ul style="list-style-type: none"> ● 過去 2 年內至少兩次發作且其中一次發生於過去 12 個月內。 ● 同意受試時年齡介於 12 至 74 歲之間。 ● 基線治療(azathioprine、mycophenolate mofetil 或口服類固醇)須維持穩定至少 8 週 	<ul style="list-style-type: none"> ● 過去 12 個月內至少發作 1 次(可為首次發作)。 ● 同意受試時年齡介於 18 至 74 歲之間。 ● 不允許接受其它免疫抑制劑治療，皮質類固醇及靜脈注射免疫球蛋白僅允許作為救援治療

雙盲治療期分別持續至發生 26 例或 44 例^a符合計畫書定義的疾病復發^b。主要療效指標皆為雙盲治療期內第一次發生符合計畫書定義的疾病復發事件，並依事件發生時間分析(time-to-event analysis)，關鍵次要療效指標包括第 24 週時疼痛視覺類比量表(VAS)及慢性疾病治療功能評估疲憊量表(FACIT-F)相較於基線的改變量。研究結果如下：

- (一) SakuraSky 試驗納入 83 名病人(亞裔佔 42%)，其中青少年病人共計 7 位；SakuraStar 試驗則納入 95 名病人(亞裔佔 15%)，其中初次發作病人佔 11.5%。
- (二) 於意向治療族群及 AQP4 抗體陽性次族群中，無論病人是否已穩定接受免疫抑制劑治療，本品相較於安慰劑顯著減低符合計畫書定義的復發風險；其他次族群分析結果詳如附錄三。
- (三) 於關鍵次要療效指標如第 24 週相較基線之疼痛(VAS)及疲憊(FACIT-F)改變量之結果則未見兩組顯著差異，其他次要療效指標結果(如 SF-36、EQ-5D、雷氏修正量表、Zarit 照顧者負荷、EDSS 與視力檢查等)詳如內文表六及表九整理。

SakuraSky (共 83 人)	本品+免疫抑制(41 人)	安慰劑+免疫抑制(42 人)	HR (95% CI)
治療期間中位數	107.4 週	32.5 週	-
計畫書定義之疾病復發	20%	43%	0.38 (0.16, 0.88)
AQP4 抗體陽性次族群	11%	43%	0.21 (0.06, 0.75) ^c
SakuraStar (95 人)	本品單用(63 人)	安慰劑單用(21 人)	HR (95% CI)
治療期間中位數	92.3 週	54.6 週	-
計畫書定義之疾病復發	30%	50%	0.45(0.23, 0.89)
AQP4 抗體陽性次族群	22%	57%	0.26 (0.11, 0.63) ^d

四、醫療倫理：本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

^a SakuraStar 試驗後續修改計畫書，增列雙盲治療期亦可結束於最後一名病人分派後 1.5 年時。

^b 疾病復發定義為符合下列情形之一者：EDSS 於基準>0 分者增加 \geq 1.0 分或於基準=0 分者增加 \geq 2.0 分；單眼、錐狀束、小腦、大腦、感覺系統、腸道或膀胱其中一種症狀相關功能系統分數(symptom-specific functional-system score)增加 \geq 2.0 分；超過一種症狀相關功能系統分數從基準 \geq 1.0 分再增加 \geq 1.0 分；單眼症狀相關功能系統分數從基準 \geq 1.0 分再增加 \geq 1.0 分。症狀必須可歸因於 NMOSD、持續超過 24 小時，且不可歸因於發燒、感染、受傷、情緒變化或藥物不良反應等臨床干擾因子。

^c 於 AQP4 抗體陽性次族群中，若將臨床復發事件(亦計入不符計畫書定義的復發事件)納入分析，兩組 OR 為 0.388 (p=0.0995)；若將有接受治療的臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.458 (p=0.1575)。

^d 於 AQP4 抗體陽性次族群中，若將臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.555 (p=0.0855)；若將有接受治療的臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.299 (p=0.0044)。

五、成本效益：主要醫療科技評估組織尚未有相關評估報告可供參考。

六、財務衝擊

- (一) 建議者先參考相關文獻推估 12 歲以上之 AQP4-IgG 陽性 NMOSD 盛行人數及新診斷人數，再參考臨床專家意見及相關研究假設盛行病人復發率為 20%、新診斷病人一年內及兩年內復發率為 50% 及 70%，並假設未來五年本案藥品市占率由第一年的 100% 降至第五年的 60%，以及有 5% 病人在發生疾病復發後會中斷用藥，據此預估未來五年本案藥品使用人數為第一年約 290 人至第五年約 360 人；而藥費推估則是依建議價格及仿單建議用法用量等，預估未來五年本案藥品年度藥費(同藥費財務影響)為第一年約 22.71 億元至第五年約 24.97 億元；若進一步將減少疾病復發的醫療費用節省納入考量，則對健保整體財務影響為第一年約 22.45 億元至第五年約 24.64 億元。另外，建議者亦有估算後續節省的長照費用，但影響有限。
- (二) 本報告對於建議者之財務影響推估主要疑慮在於病人數推估及市占率設定。在病人數推估上，除建議者引用相關研究所推估的目標族群人數具有不確定性外，其依據專家意見假設盛行病人復發率僅為 20%，本報告諮詢臨床專家意見後，認為可能低估。另外，建議者假設本品第一年市占率即達 100%，本報告認為可能高估。
- (三) 本報告重新利用健保庫分析具 NMO 診斷之盛行人數及新發人數，並針對復發率及市占率等參數進行校正，推估未來五年本案藥品使用人數為第一年約 210 人至第五年約 520 人，年度藥費(同藥費財務影響)為第一年約 16.37 億元至第五年約 36.89 億元，若扣除疾病復發的醫療費用節省，對健保整體財務影響為第一年約 16.28 億元至第五年約 36.68 億元。

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
商品名	Enspryng for SC Injection	無合適參考品
主成分/含量	Satralizumab；120 毫克/毫升	-
劑型/包裝	注射液劑；預充塑膠針筒裝	-
WHO/ATC 碼	L04AC19	-
主管機關許	適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性	-

可適應症	[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之成人及12歲以上青少年病人。	
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	<p>初始治療時，於第0、2及第4週(最初三次給藥)皮下注射120毫克，後續則每4週一次(120毫克皮下注射)。</p> <p>ENSPRYNG可單獨使用或與免疫抑制療法(IST)併用，如：口服皮質類固醇、azathioprine或mycophenolate mofetil。</p> <p>對於未滿12歲或體重小於40公斤的病人，ENSPRYNG的療效與安全性尚未建立。</p> <p>臨床試驗中尚無ENSPRYNG與其他免疫抑制療法合併使用之經驗。</p> <p>ENSPRYNG不適用於NMOSD復發的急性治療。</p>	-
療程	最初三次給藥為每2週一次，後續則每4週一次	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由(請打勾"✓")		
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：		-
<p>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。</p>		

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)	至民國 109 年 12 月 8 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 109 年 12 月 8 日止查無資料。
NICE (英國)	至民國 109 年 12 月 8 日止查無資料。

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。

【櫻普立皮下注射劑】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 110 年 01 月 10 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、疾病治療現況

泛視神經脊髓炎（neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD）是一種少見、主要受到免疫系統調控的中樞神經發炎性疾病[1-3]。其臨床表徵與多發性硬化症（multiple sclerosis, MS）很相似，因此過去在致病機制未確認前，經常被診斷為多發性硬化症。目前已知的致病機制為自體產生水通道蛋白 4（aquaporin-4, AQP4）免疫球蛋白（AQP4-IgG）[1, 2]，透過增加介白素（interleukin-6, IL-6）生成並結合到表現 AQP4 受體的星狀膠細胞，造成其功能喪失且破壞神經髓鞘。由於 AQP4 受體主要表現在大腦、脊髓與視神經，因此 NMOSD 的臨床症狀也多與神經系統相關[2]。

2012 年的研究發現 AQP4-IgG 陰性的 NMOSD 病人中，約有 40% 帶有髓鞘寡樹突細胞糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG）抗體。此類病人亦會出現視神經炎與脊髓炎症狀，但治療後視力與活動能力衰退的狀況較 AQP4-IgG 陽性的病人族群輕微，此為另一個待確認的 NMOSD 致病機轉[1, 2]。

NMOSD 的盛行率在不同研究間差異大，範圍從每十萬人 0.5 至 10 人不等。目前已知受人種、地域與性別影響。女性的盛行率高於男性，比例約為 3：1 至

9:1 [2, 4]。發病年齡主要落於 32 至 41 歲，但約有 15 至 20% 的初次發病者為青少年與老人[2]。東亞族群相較於高加索人種或其他亞洲地區族群有較高的盛行率，在日本、中國、馬來西亞與韓國的研究中，NMOSD 的盛行率大約為每 10 萬人中有 3.31 至 4.10 名 NMOSD 病人，高於白人 (0.55 至 1.09 人/10 萬人) 或其他亞洲地區族群 (0.72 人/10 萬人) [4]。一項以台灣健保資料庫為數據來源的研究統計，在 2001 至 2015 年之間，NMOSD 依年齡分布調整後的年度盛行率從每 10 萬人 0.06 至 1.47 名病人，2003 至 2015 的粗發生率則為每 10 萬人 0.06 至 0.69；於十五年間盛行率與發生率的上升趨勢可能與 AQP4-IgG 的發現以及診斷標準的確立有關[5]。另一項以台大醫院病人為追蹤族群的研究顯示，NMOSD 病人中有 74% 具有 AQP4-IgG 陽性表現，平均發病年齡為 36.7±14.9 歲，男女比約為 1:11；另有 22.9% 的病人同時患有其他自體免疫共病，如：紅斑性狼瘡、風濕性關節炎、修格連氏症候群 (Sjogren syndrome)、甲狀腺異常或重症肌無力等[6]。

泛視神經脊髓炎的主要症狀為雙眼同時或短期內連續發生視神經炎或橫貫性脊髓炎 (transverse myelitis)，前者可能導致嚴重的視力喪失，後者通常發炎區段較長 (3 節脊柱或以上)，且會引發雙側肢體無力、感覺喪失或膀胱異常[1]。其他可能與 NMOSD 有關的症狀尚包括中樞神經症狀如菱形窩最後區 (area postrema) 受損引起的噁心、嘔吐及打嗝與核磁共振造影 (MRI) 可見延髓腔病灶，若受損區域包含腦幹，可能引發急性神經性呼吸衰竭[1]。NMOSD 病人初次病發後，約有 50 至 60% 會在 1 年內再次復發，不限間隔時間則有 90% 的病人會復發[1, 2, 6]，病人的視力與活動能力會隨著每次疾病復發逐漸喪失[2]。

2006 年的視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 診斷指引中，首度納入 AQP4-IgG 做為診斷依據[7]；而在 2007 年，透過 AQP4-IgG 檢驗進一步增加對視神經脊髓炎的臨床和神經磁共振造影結果的了解，治療指引提出了泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 的概念，納入以腦部、間腦與腦幹病灶為症狀且檢驗具 AQP4-IgG 抗體陽性的病人[8]。目前最新的診斷指引由國際視神經脊髓炎診斷研究小組 (International Panel for NMO Diagnosis, IPND) 於 2015 年發布[3]。診斷指引詳列 6 項 NMOSD 的核心症狀，以及在 AQP4-IgG 檢驗陽性與陰性時，要確診 NMOSD 需符合的條件 (表三)。

表三、NMOSD 成人病人診斷條件

六大核心症狀

1. 視神經炎。
 2. 急性脊髓炎。
 3. 菱形窩最後區症候群 (area postrema syndrome)：反覆打嗝或噁心、嘔吐。
 4. 急性腦幹症候群。
 5. 猝睡症或 MRI 具標準 NMOSD 病灶的急性間腦症候群。
 6. MRI 具標準 NMOSD 病灶的腦部症候群。
-

AQP4-IgG 檢驗陽性之 NMOSD 診斷條件

1. 至少 1 種核心症狀。
 2. 現行最佳檢驗方法確認 AQP4-IgG 檢測陽性。
 3. 排除其他診斷可能。
-

AQP4-IgG 檢驗陰性或狀態未知之 NMOSD 診斷條件

1. 一次或多次發作具有至少 2 項核心症狀，且符合以下條件：
 - (1) 至少 1 項核心症狀為視神經炎、具縱向延伸型橫貫性脊髓炎特徵之急性脊髓炎或菱形窩最後區症候群；
 - (2) 症狀發作於不同部位（具兩種或以上不同的核心臨床特徵）；
 - (3) 若可行，應符合額外 MRI 診斷條件*。
 2. 現行最佳檢驗方法確認 AQP4-IgG 檢測陰性或無法檢測。
 3. 排除其他診斷可能。
-

AQP4-IgG 檢驗陰性或狀態未知之額外 MRI 診斷條件

1. 急性視神經炎：腦部 MRI 結果正常或無特異性白質病灶；T2 加權 MRI 或 T1 加權 MRI 使用含釷(gadolinium)類顯影劑呈現病灶長度超過 1/2 視神經或包含視神經交叉（chiasm optic）。
 2. 急性脊髓炎：MRI 脊髓病灶延續 3 節脊椎以上；具急性脊髓炎病史的病人 MRI 檢查結果出現脊椎萎縮連續 3 節以上。
 3. 菱形窩最後區症候群：具相關延腦/菱形窩最後區病灶。
 4. 急性腦幹症候群：具相關室管膜周（periependimal）腦幹病灶。
-

診斷指引亦列出「紅旗」(red flag) 指標，作為鑑別診斷的依據，輔助排除臨床症狀與 NMOSD 相似的疾病如多發性硬化症、類肉瘤病 (sarcoidosis)、惡性腫瘤或慢性感染 (HIV、梅毒) 等[3]。

NMOSD 的治療方法目前仍缺乏足夠臨床試驗證據與完整指引，主要透過醫師臨床經驗以及觀察性研究選擇治療方法[9]。現行治療分為急性期緩解與慢性期預防復發；於急性發作或復發時，第一線治療為高劑量類固醇脈衝療法，以 methylprednisolone 每日 1 g 連續施打 3 至 5 天，若反應不佳則可接續給予血漿置換術，隔日 1 次，最多可給予 7 次[1, 9]。若急性期之主要病徵為脊髓炎、對脈衝療法反應不佳、預後或死亡風險高的病人，亦有研究認為可於第一線治療時即併用脈衝療法與血漿置換術[1, 2]。

於急性症狀緩解後，為降低 NMOSD 復發率以避免持續復發導致病人失能，因此病人均會接受免疫抑制治療[1, 2, 9]。病人接受脈衝療法後，會接續口服類固醇，逐步調降劑量，通常會降低至 prednisolone 每日 5 至 10 毫克的維持劑量長期服用。過去常用的藥品另包括 azathioprine、mycophenolate mofetil 與 rituximab。若前述藥物治療反應不佳，亦可能使用 mitoxantrone 與 methotrexate [1, 2, 9, 10]。自 2019 年起，在美國已有 eculizumab、inebilizumab 與 satralizumab 等三個不同

作用機轉的單株抗體成分獲得適應症許可[1]，而經查詢衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證查詢網站，目前我國僅有 satralizumab 取得 NMOSD 之適應症[11]。在不同國家使用的順序有所差異。根據臨床專家意見，國內治療首選藥物為 azathioprine，若需換藥會優先使用 mycophenolate mofetil，第三選擇則為自費使用 rituximab。Mitoxantrone 與 methotrexate 由於副作用較嚴重因此很少使用。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品「櫻普立皮下注射劑 120 毫克(Enspryng® 120mg for SC injection)」之有效成分為 satralizumab，此成分是一種人化 IgG2 單株抗體，可與可溶性及嵌附於細胞膜上的人類 IL-6 受體結合，因此可遏阻 IL-6 透過這些受體進行下游傳訊。IL-6 是一種由多種細胞類型產生的多效性細胞激素，並涉及多種發炎過程。NMOSD 病人之腦脊髓液及血清中的 IL-6 濃度在疾病活動期間會升高。有些 IL-6 的功能和 NMOSD 的發病機制有關，包括生成對抗 Aquaporin-4 (AQP4) 的病理性自體抗體，AQP4 是一種主要由 CNS 中之星形膠質細胞所表現的水通道蛋白 [12]。

本案藥品經我國主管機關許可之適應症為「適用於治療水通道蛋白 4 抗體陽性 (anti-aquaporin-4 [AQP4] antibody positive) 的泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之成人及 12 歲以上青少年病人」。依據建議者此次建議納入健保給付之適應症及申請之給付條件，其目標治療病人族群為「經檢測水通道蛋白 4 自體抗體陽性 (anti-aquaporin-4 [AQP4] antibody positive)，且已使用過免疫抑制療法後仍有疾病復發者」；此外，依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為單方使用或與免疫抑制劑合併長期使用於目標病人群，預防疾病復發。

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁[13]，satralizumab 的 ATC 碼為 L04AC19，分類屬於 ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS/ AMMUNOSUPPRESSANTS/ IMMUNOSUPPRESANTS/ Interleukin inhibitors。在 ATC 碼「L04AC」中，共有 18 種成分，除本品 satralizumab 外，其中 7 種成分未於我國上市，而其餘 10 種在我國取得上市許可的成分皆不適用於本案評估適應症：7 種成分用於乾癬、乾癬性關節炎、類風溼性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏症或潰瘍性結腸炎等疾病，1 種成分用於腎臟移植後預防急性器官排斥，1 種成分用於 Cryopyrin 相關週期性症候群 (CAPS)，1 種成分用於多發性 Castleman 氏病。

本報告進一步於我國衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥

化粧品許可證查詢》網頁[11] 以「泛視神經脊髓炎」、「neuromyelitis optica spectrum disorder」與「NMOSD」作為適應症（藥品）關鍵字進行搜尋，並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，結果僅查得本案藥品核有泛視神經脊髓炎（NMOSD）適應症。另查詢「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」之藥品給付規定[14]，查無目前給付用於泛視神經脊髓炎之相關藥品。

依據 UpToDate 實證醫學資料庫所整理之「泛視神經脊髓炎」報告[1]，針對 NMOSD 病人預防復發治療，有 3 種單株抗體成分 eculizumab、inebilizumab 與本案藥品 satralizumab 已取得美國 FDA 適應症許可，依據觀察性研究與醫師臨床經驗則優先使用小分子免疫抑制劑包括 azathioprine、mycophenolate mofetil 以及單株抗體 rituximab，若治療效果不佳，替代治療選項包括 methotrexate 與 mitoxantrone。

綜合以上資料，本報告考量泛視神經脊髓炎病人族群之現行治療模式，並參考我國許可適應症、健保收載情況及藥品給付規定，彙整可能與本案藥品用於「經檢測 AQP4 自體抗體陽性，且已使用過免疫抑制療法後仍有疾病復發者」具有相近治療地位之藥品相關資訊於表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AC19 Satralizumab 本案藥品	適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之成人及 12 歲以上青少年病人。	注射液劑	120 毫克/毫升	擬訂中
L04AX01 Azathioprine	腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急性慢性白血病。	膜衣錠	50 毫克/錠	健保已收載，未另訂給付規定。
L04AA06 Mycophenolate mofetil	1. 與 CYCLOSPORIN 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。 2. 與皮質類固醇合併使用，	膠囊劑	250、500 毫克/錠	健保已收載，未另訂給付規定。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	適用於在患有 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 第 III、第 IV 或第 V 類狼瘡性腎炎(lupus nephritis)的成人病人中作為前導及維持治療。			
L01XC02 Rituximab	1. 非何杰金氏淋巴瘤：(略) 2. 類風濕性關節炎：(略) 3. 慢性淋巴球性白血病：(略) 4. 肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎：(略) 5. 尋常性天疱瘡：(略)	注射劑	100、500 毫克/小瓶	限用於類風濕性關節炎、尋常性天疱瘡、非何杰金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。
L01BA01 L04AX03 Methotrexate	固體腫瘤、白血病、牛皮癬 白血病、絨毛性腫瘍、自覺症狀及他覺症狀之緩解、抗腫瘍化學治療劑、乳癌、妊娠絨毛腺瘤水囊狀胎塊	錠劑 注射劑	2.5、10 毫克/錠 25、100 毫克/毫升	健保已收載，未另訂給付規定。
L01DB07 Mitoxantrone	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症	注射劑	2 毫克/毫升	健保已收載，未另訂給付規定。
L04AA25 Eculizumab	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 病人。說明：Soliris 治療需要輸血或曾有血栓併發症的病人。 2. 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人。	注射液劑	10 毫克/毫升	限用於陣發性夜間血紅素尿症及非典型溶血性尿毒症候群
L04AA47 Inebilizumab	我國尚未上市	-	-	-

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)	至 2020 年 12 月 8 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 12 月 8 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 12 月 8 日止查無資料。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2020 年 11 月 30 日收訖。

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [15]

於 2020 年 12 月 8 日，查得 CADTH 已收到廠商建議將本品納入給付之評估申請，相關流程進行至收集病友意見階段，並預計於 2021 年 3 月 29 日至 3 月 31 日間完成初步建議(Initial Recommendation)。

(二) PBAC (澳洲) [16]

截至 2020 年 12 月 8 日止，查無 Enspryng[®] (satralizumab) 之相關評估報告。

(三) NICE (英國) [17]

截至 2020 年 12 月 8 日止，查無 Enspryng[®] (satralizumab) 之相關評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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)、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：泛視神經脊髓炎之成人及 12 歲以上青少年病人 排除條件：無
Intervention	Enspryng (satralizumab)
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 12 月 18 日，以 (neuromyelitis optica spectrum disorder)與(satralizumab)做為相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

在 PubMed、Embase 與 Cochrane library 等電子資料庫搜尋後，獲得發表於期刊之文獻共 32 篇，排除重複文獻以及與本案評估主題無關之研究後，共納入 2 篇臨床試驗研究結果。

A. SakuraSky [18]

(a) 研究方法

此試驗為一項跨國、隨機分派^a、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，並可接續進入開放式作業延續治療期(open-label extension period)。受試者以一比一的比例隨機分派至安慰劑組或 satralizumab 120 毫克治療組，在雙盲試驗期間第 0、2 與 4 週分別接受一次皮下注射，之後每 4 週接受一次皮下注射。根據試驗規模設計，雙盲試驗持續至發生 26 例試驗計畫定義的復發案例數後結束，而其中因復發而接受補救治療、發生符合研究計畫定義的復發事件以及雙盲試驗結束

^a Randomization was stratified according to the baseline annualized relapse rate (1 vs. >1) and geographic region (Asia vs. Europe or other).

時仍在試驗中的受試者皆可進入開放式作業延續治療期。

受試者主要納入條件包括：符合 Wingerchuk 2006 年視神經脊髓炎(NMO)診斷指引或 Wingerchuk 2007 年泛視神經脊髓炎(NMOSD)診斷指引標準者^b；年齡介於 12 至 74 歲之間；視神經脊髓炎或泛視神經脊髓炎在過去 2 年內發作至少 2 次且其中一次必須發作於過去 1 年內；若已穩定接受 azathioprine（最大劑量每日每公斤 3 毫克）、mycophenolate mofetil（最大劑量每日 3,000 毫克）或口服類固醇（最大劑量每日 15 毫克 prednisolone 或其等效劑量）治療者，進入試驗時可維持治療，但雙盲期間不可增加劑量或改變藥品（允許因安全考量調降劑量）。排除條件主要包括：過去曾接受 IL-6 抑制劑或骨髓移植治療；過去 6 個月內曾接受 CD-20 抑制劑（包括 rituximab）、eculizumab 治療；過去 2 年內接受 CD-4 抑制劑治療；或過去 3 個月內曾接受其他試驗性療法者。詳細受試者納入條件請參考附錄二。

此試驗的主要療效指標為雙盲期間第一次發生符合計畫定義的疾病復發事件^d，並依事件發生時間分析（time-to-event analysis）。關鍵次要療效指標為疼痛視覺類比量表（visual-analogue scale score for pain）^e以及慢性疾病治療功能評估疲憊量表（FACIT-F）^f於 24 週時相較於基準的改變量。其他次要療效指標包括 SF-36^g、EQ-5D^h、雷氏修正量表（Modified Rankin scale）ⁱ、Zarit 照顧者負荷量表（Zarit Burden Interview）^j、EDSS 分數^k及視力檢查等量表於試驗達 24 週時相較於基準之變化以及疾病未復發的病人數百分比。安全性指標包括不良事件的發生率與嚴重程度；不良事件不包括疾病復發。

(b) 研究結果

試驗共納入 83 名受試者，其中 34 名為亞裔（包括 12 名台灣受試者）。研究

^b 抗 AQP4 抗體檢驗為陰性病人限佔整體試驗族群 30%。

^d 疾病復發定義為符合下列情形之一者：EDSS 於基準>0 分者增加 ≥ 1.0 分或於基準=0 分者增加 ≥ 2.0 分；單眼、錐狀束、小腦、大腦、感覺系統、腸道或膀胱其中一種症狀相關功能系統分數(symptom-specific functional-system score)增加 ≥ 2.0 分；超過一種症狀相關功能系統分數從基準 ≥ 1.0 分再增加 ≥ 1.0 分；單眼症狀相關功能系統分數從基準 ≥ 1.0 分再增加 ≥ 1.0 分。症狀必須可歸因於 NMOSD、持續超過 24 小時，且不可歸因於發燒、感染、受傷、情緒變化或藥物不良反應等臨床干擾因子。

^e 測量病人疼痛程度，分數介於 0 至 100 分；分數愈高代表疼痛程度愈高。

^f 測量病人疲倦程度，分數介於 0 至 52 分；分數愈高代表疲勞程度愈低。

^g 測量病人失能程度(包括身體功能、因身體健康問題造成的角色限制、身體疼痛、整體健康狀況、活力、社會功能、因情緒問題造成的角色限制、精神健康等 8 個面向，前 4 項為生理量表，後 4 項為心理量表)，分數介於 0 至 100 分；分數愈高代表失能程度愈低。

^h 測量病人健康狀態，分數介於 -0.109 至 1 分；分數愈高代表健康狀態愈佳。

ⁱ 測量病人神經學失能程度，分數介於 0 至 6 分；0 分為無症狀，6 分為死亡。

^j 測量照顧者負荷量，分數介於 0 至 88 分；分數愈高代表負荷量愈高。

^k 擴展失能狀態量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)，分數介於 0 至 10 分，0 分代表健康無失能狀態，10 分代表死亡。

將 41 名受試者分派至 satralizumab 組，42 名至安慰劑組，詳細受試者資料詳如表五。Satralizumab 和安慰劑組的治療期間中位數(範圍)分別為 107.4 週 (2 週至 224 週) 與 32.5 週 (0 週至 180 週)。雙盲試驗期間與開放性試驗期間所有接受 satralizumab 治療的受試者治療期間中位數(範圍)為 143.1 週 (15 週至 224 週)。

表五、SakuraSky 受試者基本資訊 [18]

	Satralizumab 合併免疫抑制 (N=41)	安慰劑 合併免疫抑制 (N=42)
年齡，歲	40.8±16.1	43.4±12.0
女性人數，n (%)	37 (90)	40 (95)
發病年齡，歲	35.4±16.9	38.8±12.0
地理分布，n (%)		
亞洲	16 (39)	18 (43)
歐洲或其他	25 (61)	24 (57)
疾病診斷，n (%)		
視神經脊髓炎	33 (80)	28 (67)
泛視神經脊髓炎	8 (20)	14 (33)
AQP4 抗體陽性，n (%)	27 (66)	28 (67)
前兩年年度復發率(SD)	1.5±0.5	1.4±0.5
EDSS 分數	3.83±1.57	3.63±1.32
VAS 疼痛分數	27.6±28.2	34.6±26.1
FACIT-F 分數	34.7±10.5	33.9±11.3
原有治療藥物，n (%)		
口服類固醇	17 (41)	20 (48)
Azathioprine	16 (39)	13 (31)
Mycophenolate mofetil	4 (10)	8 (19)
Azathioprine + 口服類固醇	3 (7)	0
Mycophenolate mofetil + 口服類固醇	1 (2)	1 (2)

於主要療效指標方面，satralizumab 組受試者有 20% (8/41 人) 出現符合計畫書定義的疾病復發，安慰劑組則有 43% (18/42 人)，風險比為 0.38 (95% CI: 0.16 至 0.88, p=0.02)。Satralizumab 組受試者在 48 週、96 週與 144 週未發生復發事件的比率為 89%、78% 與 74%，安慰劑組則為 66%、59% 與 49%¹。

¹ 若將臨床復發事件納入分析(即，通算符合計畫書定義的疾病復發事件及由研究者評估但不符合計畫書定義的疾病復發事件)，則 Satralizumab 組受試者在 48 週、96 週與 144 週未發生復發事件的比率為 69%、60% 與 51%，安慰劑組則為 51%、45% 與 35% 兩組。

於試驗預設的次族群分析結果中，AQP4 抗體陽性的受試者 (N=55) 接受 satralizumab 治療的復發人數比例為 11% (3/27 人)，安慰劑組為 43% (12/28 人) (HR 0.21 ; 95% CI 0.06 至 0.75)^m；AQP4 抗體陰性的受試者 (N=28) 接受 satralizumab 治療的復發人數比例為 36% (5/14 人)，安慰劑組為 43% (6/14 人) (HR 0.66 ; 95% CI 0.20 至 2.24)。其他次族群分析結果詳如附錄三。

第一個關鍵次要療效指標疼痛視覺類比量表在 24 週的變化量未達顯著差異 (兩組差值為 4.08，95% CI 為 -8.44 至 16.61，p=0.52)，因此依照試驗設計未繼續針對階層中的次項指標 (第二個關鍵次要療效指標 FACIT-F 分數在 24 週的變化量) 進行檢定，僅以估計值與信賴區間呈現 (兩組差值為 -3.10，95% CI 為 -8.38 至 2.18)，且無法針對結果進行推論。詳細療效指標結果詳如表六。

其餘次要療效指標方面，雙盲期間的年度復發率在 satralizumab 組與安慰劑組分別為 0.11 與 0.32，風險比為 0.34 (95% CI: 0.15 至 0.77)。詳細療效指標結果詳如表六。

表六、SakuraSky 療效指標結果 [18]

	Satralizumab 合併免疫抑制 (N=41)	安慰劑 合併免疫抑制 (N=42)	HR 或差異 (95% CI)	P 值
主要療效指標				
研究定義之疾病復發，n	8 (20%)	18 (43%)	0.38 (0.16 至 0.88)	0.02
關鍵次要療效指標				
24 週 VAS 疼痛量表變化	0.35±4.52	-3.73±4.12	4.08 (-8.44 至 16.61)	0.52
24 週 FACIT-F 量表變化	0.02±2.00	3.12±1.79	-3.10 (-9.38 至 2.18)	
其他次要療效指標				
年度復發率 (95% CI)	0.11 (0.05 至 0.21)	0.32 (0.19 至 0.51)	0.34 (0.15 至 0.77)	
24 週 SF-36 量表	(N=29)	(N=28)		
生理量表分數變化	1.10	2.46		
心理量表分數變化	-0.03	2.28		
24 週 EQ-5D 量表	(N=28)	(N=29)		

^m 於 AQP4 抗體陽性次族群中，若將臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.388 (p=0.0995)；若將有接受治療的臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.458 (p=0.1575)。

參考資料：美國 FDA 審查報告(clinical review)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000MedR.pdf。

	Satralizumab 合併免疫抑制 (N=41)	安慰劑 合併免疫抑制 (N=42)	HR 或差異 (95% CI)	P 值
分數變化	-0.002	0.04		
24 週 Rankin 規模分數	(N=29)	(N=29)		
分數變化	-0.03	-0.05		
24 週 Zarit Burden 訪談分數	(N=7)	(N=9)		
分數變化	-6.97	-7.06		
24 週 EDSS 分數	(N=29)	(N=29)		
分數變化	-0.10	-0.21		
24 週視力檢查 ⁿ	(N=29)	(N=30)		
右眼分數變化	0.04	-0.06		
左眼分數變化	0.06	-0.01		

安全性結果方面，雙盲期間 satralizumab 組受試者接受治療期間（平均值為 94.1±72.6 週）較安慰劑組（平均值為 66.0±61.4 週）長，其中 satralizumab 組有 37 名受試者（90%）發生至少一次不良事件，安慰劑組為 40 人（95%）；整體而言，兩組每 100 病人年發生的不良事件數相似，而 satralizumab 組較常發生注射相關反應。因不良事件而退出試驗人數方面，雙盲期間 satralizumab 組有 3 人（佔 7%）退出，安慰劑組為 5 人（佔 12%）；通算雙盲與開放式作業治療期間接受 satralizumab 治療的 65 名受試者，則共有 6 人因為不良事件退出試驗（9%）。試驗期間中沒有病人死亡或是出現過敏反應。相關結果詳如表七。

表七、SakuraSky 雙盲期間之不良事件發生情形 [18]

	Satralizumab 合併免疫抑制 (N=41)		安慰劑合併免疫抑制 (N=42)	
	受試者 N (%)	每 100 病人年事件數 (95% CI)	受試者 N (%)	每 100 病人年事件數 (95% CI)
不良事件	37 (90)	485.2 (437.7 至 536.5)	40 (95)	514.3 (458.2 至 575.2)
嚴重不良事件	7 (17)	11.5 (5.2 至 21.8)	9 (21)	20.2 (10.4 至 35.2)
死亡	0	0	0	0
感染	28 (68)	132.5 (108.2 至 160.5)	26 (62)	149.6 (120.1 至 184.1)
嚴重感染	2 (5)	2.6 (0.3 至 9.2)	3 (7)	5.0 (1.0 至 14.7)
注射相關反應	5 (12)	21.7 (12.6 至 34.7)	2 (5)	3.4 (0.4 至 12.1)
過敏反應	0	0	0	0

ⁿ 使用 Snellen chart 評估。

	Satralizumab 合併免疫抑制 (N=41)		安慰劑合併免疫抑制 (N=42)	
腫瘤	3 (7)	3.8 (0.8 至 11.2)	3 (7)	5.0 (1.0 至 14.7)

B. SakuraStar [19]

(a) 研究方法

此試驗為一項跨國、隨機分派^o、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，並接續進入開放式作業延續期(open-label extension period)。受試者以一比二的比例隨機分派至安慰劑組或 satralizumab 120 毫克治療組，在雙盲試驗期間第 0、2 與 4 週分別接受一次皮下注射，之後每 4 週接受一次皮下注射。此試驗研究目的為了解單用 satralizumab 與安慰劑相比之療效差異，因此受試者在試驗期間不能接受其它免疫抑制劑治療(如 azathioprine、mycophenolate mofetil)，皮質類固醇及靜脈注射免疫球蛋白亦受禁止(除非作為救援治療)；發生符合或不符合計畫定義的疾病復發時皆可使用救援治療(如脈衝靜脈注射皮質類固醇)，疼痛控制的止痛藥亦允許使用。根據試驗規模設計，雙盲試驗持續至發生 44 例試驗計畫定義的復發案例數後或最後一名受試者接受分派後 1.5 年結束(以避免受試者暴露於風險效益未明的藥品過長時間)。發生符合試驗計畫定義之疾病復發，或是直到雙盲試驗期間未發生試驗計畫定義之疾病復發者，可進入開放式作業延續治療期；而尚未發生符合試驗計畫定義之疾病復發則繼續參與雙盲試驗，直至發生符合定義的疾病復發或雙盲試驗結束。

受試者主要納入條件包括：18 至 74 歲；符合 Wingerchuk 2006 年診斷指引之視神經脊髓炎(NMO)病人或 AQP4 抗體陽性之泛視神經脊髓炎(NMOSD)病人^p；試驗篩選前 12 個月內至少有 1 次疾病發作紀錄(可為首次發作)；且 EDSS 分數小於 6.5 分。主要排除條件包括：隨機分派前 30 天內疾病復發；曾接受 IL-6 抑制劑、alemtuzumab、全身性放射治療或骨髓移植者；分派前 6 個月內曾接受 CD-20 抑制劑、eculizumab、抗 B 淋巴球刺激劑(anti-B lymphocyte stimulator)或其他多發性硬化症調整療法者；分派前 2 年內曾接受 CD-4 抑制劑、cladribine、cyclophosphamide 或 mitoxantrone 治療者；分派前 3 個月內接受任何試驗性治療者。詳細受試者納入條件請參考附錄二。

主要療效指標為雙盲期間第一次發生符合計畫定義的疾病復發事件^q，並依

^o Randomisation factors: (1) previous therapy for prevention of attacks (B-cell depletion therapy versus immunosuppressants or others) (2) nature of the most recent attack (patient's first clinical attack or relapse).

^p 抗 AQP4 抗體檢驗為陰性病人限佔整體試驗族群 30%。

^q 疾病復發定義為符合下列情形之一者：EDSS 於基準>0 分者增加 ≥ 1.0 分或於基準=0 分者增加 ≥ 2.0 分；單眼、錐狀束、小腦、大腦、感覺系統、腸道或膀胱其中一種症狀相關功能系統分數(symptom-specific functional-system score)增加 ≥ 2.0 分；超過一種症狀相關功能系統分數從

事件發生時間分析 (time-to-event analysis)；關鍵次要療效指標為疼痛視覺類比量表 (visual-analogue scale score for pain) 以及慢性疾病治療功能評估疲憊量表 (FACIT-F) 於 24 週時相較於基準的改變量。其它次要療效指標包括無疾病復發的病人人數比例、年化復發率以及數項評估於 24 週時相較於基準的結果差異 (SF-36、EQ-5D、25 英尺行走速率、雷氏修正量表、Zarit 照顧者負荷量表、EDSS、視力檢查與低對比度視力檢查)。安全性指標包括不良事件與嚴重度、嚴重不良事件、感染、注射相關反應與過敏反應等。

(b) 研究結果

此研究於 2014 年 8 月 5 日至 2017 年 4 月 2 日間共納入 95 名受試者，包括 14 名亞裔受試者，其中 63 名為 satralizumab 組，32 名為安慰劑組，相關基本資訊詳如表八。

雙盲治療期停止於最後一名受試者接受分派後 1.5 年。Satralizumab 組於雙盲治療期的治療期間中位數為 92.3 週 (範圍 0 至 202 週，四分位距 40.3 至 120.4 週)，安慰劑組為 54.6 週 (範圍 2 至 216 週，四分位距 15.2 至 94.9 週)，不分雙盲或開放式作業治療期，所有接受 satralizumab 治療的受試者治療期間中位數為 95.9 週 (範圍 5 至 206 週，四分位距 71.9 至 164.6 週)。

表八、SakuraStar 受試者基本資訊

	Satralizumab (N=63)	安慰劑組 (N=32)
平均年齡，歲 (SD)	45.3 (12.0)	40.5 (10.5)
平均發病年齡，歲 (SD)	36.4 (10.7)	39.3 (13.3)
女性比例，n (%)	46 (73)	31 (97)
診斷，n (%)		
視神經脊髓炎	47 (75)	24 (75)
泛視神經脊髓炎	16 (25)	8 (25)
AQP4 抗體陽性，n (%)	41 (65)	23 (72)
年度復發率，n (SD)	1.4 (0.6)	1.5 (0.7)
EDSS 分數，平均(SD)	3.9 (1.5)	3.7 (1.6)
VAS 疼痛分數，平均(SD)	31.7 (28.9)	27.6 (30.8)
FACIT-F 分數，平均(SD)	30.6 (11.7)	29.7 (12.9)
先前治療藥品		
B 細胞去除療法	8 (13)	4 (13)
免疫抑制劑或其他藥品	55 (87)	28 (88)

基準 ≥ 1.0 分再增加 ≥ 1.0 分；單眼症狀相關功能系統分數從基準 ≥ 1.0 分再增加 ≥ 1.0 分。症狀必須可歸因於 NMOSD、持續超過 24 小時，且不可歸因於發燒、感染、受傷、情緒變化或藥物不良反應等臨床干擾因子。

	Satralizumab (N=63)	安慰劑組 (N=32)
最近一次發作型態		
第一次發作	7 (11)	4 (13)
復發	56 (89)	28 (88)

於主要療效指標方面，於雙盲治療期內共發生 35 件符合計畫定義的疾病復發；satralizumab 組共有 30% (19/63 人) 受試者於雙盲試驗期間出現符合計畫定義的疾病復發，安慰劑組為 50% (16/32 人) (HR 0.45, 95% CI 0.23 至 0.89, p=0.018)^s；以 Kaplan-Meier 方法估計，satralizumab 組在 48 週與 96 週的無復發率分別為 76% (95% CI: 64 至 85%) 與 72% (95% CI: 59 至 82%)，安慰劑組為 62% (95% CI: 43 至 76%) 與 51% (95% CI: 32 至 67%)。

於試驗預設的次族群分析方面，AQP4 抗體陽性次族群中 (N=64)，satralizumab 組有 22% (9/41 人) 受試者出現疾病復發，安慰劑組為 57% (13/23 人) (HR 0.26, 95% CI 0.11 至 0.63)^t；以 Kaplan-Meier 方法估計，satralizumab 組在 48 週與 96 週的無復發率分別為 83% (95% CI: 67 至 91%) 與 77% (95% CI: 59 至 87%)，安慰劑組為 55% (95% CI: 33 至 73%) 與 41% (95% CI: 21% 至 60%)。另外，於 AQP4 抗體陰性的受試者中 (N=31)，接受 satralizumab 治療的復發人數比例為 46% (10/22 人)，安慰劑組為 33% (3/9 人) (HR 1.19; 95% CI 0.30 至 4.78)。其他次族群分析結果詳如附錄三。

第一個關鍵次要療效指標疼痛視覺類比量表在 24 週的變化量未達顯著差異 (兩組差值為 3.21, 95% CI 為 -5.09 至 11.52, p=0.44)，因此依照試驗設計未繼續針對階層中的次項指標 (第二個關鍵次要療效指標 FACIT-F 分數在 24 週的變化量) 進行檢定，僅以估計值與信賴區間呈現 (兩組差值為 2.11, 95% CI 為 -1.01 至 5.22)，且無法針對結果進行推論。

其餘次要療效指標方面，雙盲期間的年度復發率在 satralizumab 組與安慰劑組分別為 0.17 與 0.41，風險比為 0.41 (95% CI: 0.21 至 0.79)。詳細療效指標結果詳如表九。

表九、SakuraStar 療效指標結果 [19]

	Satralizumab (N=63)	安慰劑 (N=32)	HR 或差異 (95% CI)	P 值

^s 於整體試驗族群中，若將臨床復發事件納入分析，兩組 HR 為 0.74 (95% CI 0.41, 1.35)；若將有接受治療的臨床復發事件納入分析，兩組 HR 為 0.46 (95% CI 0.24, 0.88)。

^t 於 AQP4 抗體陽性次族群中，若將臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.555 (p=0.0855)；若將有接受治療的臨床復發事件納入分析，兩組 OR 為 0.299 (p=0.0044)。

參考資料：美國 FDA 審查報告 (clinical review)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000MedR.pdf。

	Satralizumab (N=63)	安慰劑 (N=32)	HR 或差異 (95% CI)	P 值
主要療效指標				
研究定義之疾病復發，n	19 (30%)	16 (50%)	0.45 (0.23 至 0.89)	0.018
關鍵次要療效指標				
24 週 VAS 疼痛量表變化	-2.74 (-11.20 至 5.73)	-5.95 (-15.55 至 3.65)	3.21 (-5.09 至 11.52)	0.44
24 週 FACIT-F 量表變化	5.71 (2.51 至 8.91)	3.60 (-0.01 至 7.22)	2.11 (-1.01 至 5.22)	
其他次要療效指標				
年度復發率 (95% CI)	0.17 (0.10 至 0.26)	0.41 (0.24 至 0.67)	0.41 (0.21 至 0.79)	
24 週 SF-36 量表	N=54	N=20		
生理量表分數變化	2.54 (0.26 至 4.82)	3.59 (0.63 至 6.55)		
心理量表分數變化	4.84 (1.54 至 8.13)	1.39 (-2.86 至 5.65)		
24 週 EQ-5D 量表	N=53	N=20		
分數變化	0.03 (-0.03 至 0.10)	0.04 (-0.05 至 0.12)		
24 週 25 英尺步行速度變化	N=53	N=19		
速度變化	0.0004 (-0.0118 至 0.0127)	0.0006 (-0.0137 至 0.0150)		
24 週 Rankin 規模分數	N=54	N=19		
分數變化	-0.03 (-0.29 至 0.23)	-0.19 (-0.52 至 0.13)		
24 週 Zarit Burden 訪談分數	N=4	N=6		
分數變化	-6.24 (-31.78 至 19.29)	-3.61 (-19.47 至 12.25)		
24 週 EDSS 分數	N=53	N=20		
分數變化	-0.34 (-0.62 至 -0.05)	-0.17 (-0.52 至 0.19)		
24 週視力檢查 ^u	N=53	N=20		
右眼分數變化	0.01 (-0.15 至 0.17)	-0.10 (-0.32 至 0.12)		
左眼分數變化	0.04 (-0.19 至 0.27)	0.08 (-0.19 至 0.34)		
24 週低對比視力檢查 ^v	N=49	N=19		
100%對比圖	0.6 (-3.8 至 5.1)	-0.4 (-4.8 至 4.0)		
2.5%對比圖	4.2 (-1.7 至 10.1)	0.7 (-5.4 至 6.7)		

^u 使用 Snellen chart 評估。

^v 使用 Sloan chart 評估。

	Satralizumab (N=63)	安慰劑 (N=32)	HR 或差異 (95% CI)	P 值
1.25%對比圖	-1.4 (-6.4 至 3.7)	-4.0 (-9.7 至 1.7)		

除非另有標註，數據為 n (%)或 n (95% CI)。25 英尺步行速度計算方式為 1 除以行走 25 英尺所需時間。

安全性方面，satralizumab 組的不良事件發生率為每 100 病人年 437.9 次，安慰劑組為每 100 病人年 495.2 次。最常見的不良事件為泌尿道感染與上呼吸道感染。兩組各有 1 名受試者因不良事件退出試驗。Satralizumab 組發生嚴重不良事件的機率高於安慰劑組（每 100 病人年 32.1 次 vs 每 100 病人年 9.9 次）；不過 satralizumab 組發生的嚴重不良事件大部分(73%)被認為不與試驗藥品相關，且僅有 1 名受試者因肺炎造成的嚴重不良事件退出試驗。感染或嚴重感染相關的不良事件發生率在兩組間相似，且 satralizumab 組未發生伺機性感染。注射相關不良反應的發生率在兩組間亦為相似。直到文獻完稿時無受試者死亡或發生過敏反應。不良事件相關數據詳如表十。

表十、SakuraStar 安全性指標結果 [19]

	Satralizumab 組 (n=63; 115.2 病人年)		安慰劑組 (n=32; 40.6 病人年)	
	案例數	每百人年次數	案例數	每百人年次數
不良事件	58 (92%)	473.9 (435.0 至 515.4)	24 (75%)	495.2 (429.1 至 568.6)
嚴重不良事件	17 (27%)	32.1 (22.6 至 44.3)	2 (6%)	9.9 (2.7 至 25.2)
死亡	0	0 (NE 至 3.2)	0	0 (NE 至 9.2)
感染	34 (54%)	99.8 (82.4 至 119.8)	14 (44%)	162.6 (125.8 至 206.9)
嚴重感染	6 (10%)	5.2 (1.9 至 11.3)	3 (9%)	9.9 (2.7 至 25.2)
注射相關反應	8 (13%)	13.9 (7.9 至 22.6)	5 (16%)	17.3 (6.9 至 35.5)
過敏反應	0	0 (NE 至 3.2)	0	0 (NE 至 9.2)

(五) 建議者提供之資料

建議者所提供之療效相關文獻包括 2 篇第三期臨床試驗結果（SakuraSky 與 SakuraStar），其內容已於前段摘要，故不再於本章節重複贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Enspryng®（satralizumab）櫻普立皮下注射劑於我國主管機關取得

許可適應症內容為「適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之成人及 12 歲以上青少年病人」；此次建議者建議健保給付之適應症內容為「用於治療泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之成人及 12 歲以上青少年患者。」，並提出建議健保給付條件包括：1. 經檢測為 AQP4 自體抗體陽性；2. 使用免疫抑制療法(如口服皮質類固醇、azathioprine 或 mycophenolate mofetil)後仍有疾病復發者。

目前我國除本案藥品外，尚未有其他藥品取得主管機關核准適應症可用於本案之目標病人族群。

本報告參考 UpToDate 資料庫整理之「視神經脊髓炎」報告、NMOSD 診斷指引與相關治療建議文獻，並進一步諮詢臨床專家意見，針對我國 NMOSD 病人接受長期性預防復發的治療模式為先仿單外(off-label)使用 azathioprine 或 mycophenolate mofetil，若治療反應不佳則建議使用 rituximab。若前述藥品治療效果皆有限，亦可能使用 mitoxantrone 或 methotrexate。

綜合考量我國許可適應症、NMOSD 相關治療建議與臨床專家意見，本報告認為本案藥品現於我國無適當療效參考品；但現行臨床治療會 off-label 使用於 NMOSD 的藥品包括 azathioprine、mycophenolate mofetil 與 rituximab 等，可視為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估之給付建議

截至 2020 年 12 月 8 日止，於加拿大 CADTH、英國 NICE 與澳洲 PBAC 網站均查無本案藥品之相關評估報告，其中加拿大 CADTH 預計於 2021 年 3 月底公告初步建議(Initial Recommendation)。

(三) 相對療效與安全性

經搜尋 PubMed、Embase 與 Cochrane library 等電子資料庫，共獲得 2 項臨床試驗之研究結果發表文獻各 1 篇。

1. SakuraSky

SakuraSky 為一項跨國隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，納入 83 名年齡介於 12 至 74 歲間的 NMOSD 病人，維持原有免疫抑制療法的同時，以 1 比 1 的比例隨機分配至併用 satralizumab 或安慰劑治療。

Satralizumab 組治療時間中位數為 107.4 週，有 20% (8/41 人) 受試者疾病復發，年度復發率為 0.11 (95% CI: 0.05 至 0.21)；安慰劑組為 32.5 週，復發人

數比例 43% (18/42)，年度復發率 0.32 (95% CI: 0.19 至 0.51)。Satralizumab 組相對於安慰劑組之復發率風險比為 0.38 (95% CI: 0.16 至 0.88, p=0.02)。次族群分析結果中，AQP4 抗體陽性族群中，satralizumab 組復發率為 11% (3/27 人)，安慰劑組為 43% (12/28 人)，風險比 0.21 (95% CI: 0.06 至 0.75)；AQP4 抗體陰性族群中，satralizumab 組相對於安慰劑組的復發率風險比為 0.66 (95% CI: 0.20 至 2.24)。

安全性方面，除 satralizumab 組發生注射相關反應頻率較高外，兩組的各項安全性指標均無顯著差異，且試驗期間無受試者發生過敏反應或死亡。

2. SakuraStar

SakuraStar 為一項跨國隨機分派、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗，納入 95 名年齡介於 18 至 74 歲間的 NMOSD 病人，以 2 比 1 的比例隨機份派至單用 satralizumab 或安慰劑治療。

Satralizumab 組受試者的治療期間中位數為 92.3 週，30% (19/63 人) 受試者曾疾病復發，48 週與 96 週的無復發率估計為 76% (95% CI: 64 至 85%) 與 72% (95% CI: 59 至 82%)；安慰劑組治療期間中位數為 54.6 週，50% (16/32 人) 受試者曾疾病復發，48 週與 96 週無復發率估計為 62% (95% CI: 43 至 76%) 與 51% (95% CI: 32 至 67%)。Satralizumab 組相對於安慰劑組之復發率風險比為 0.45 (95% CI: 0.23 至 0.89)。AQP4 抗體陽性次族群分析中，Satralizumab 組有 22% (9/41 人) 受試者曾疾病復發，安慰劑組為 57% (13/23 人)。

安全性方面，最常見的不良事件為泌尿道感染與上呼吸道感染，Satralizumab 組的嚴重不良事件發生率 (32.1 次/100 人-年) 高於安慰劑組 (9.9 次/100 人-年)，但感染相關不良事件與注射相關不良反應則無顯著差異。直至試驗結束時，無受試者死亡或出現過敏反應。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

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 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)	至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	未提供相關經濟文獻。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。

3. NICE (英國)

至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 12 月 9 日止查無資料。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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：未設限 排除條件：未設限
Intervention	Enspr yng 或 satralizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis 或 cost-benefit analysis 或 cost-effectiveness analysis 或 cost-utility analysis 或 cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 1 月 4 日，以 (Enspr yng 或 satralizumab 等) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed、Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題、摘要閱讀後，未查獲與本案相關之經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

未提供相關成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

NMOSD 的疾病盛行率約為 0.5 至 4 人/每 10 萬人，在某些種族甚至可達 10 人/每 10 萬人，而東亞族群，如日本、中國及韓國的盛行率較白種人及亞洲其他種族高[4]。日本、南韓、馬來西亞及中國皆報導過該國或該地區的盛行率及發生率(如表十一)。

我國亦有學者利用健保資料庫進行相關研究(如表十一)，2015 年 20 歲以上 NMO 盛行率為 1.47 人/每 10 萬人，發生率為 0.61 人/每 10 萬人，未滿 20 歲的盛行率為 0.34 人/每 10 萬人，發生率為 0.23 人/每 10 萬人；整體而言，2015 年我國 NMO 發生率為 0.76 人/每 10 萬人[18]。我國一項針對臺大醫院 96 名眼科 NMOSD 病人的研究指出，平均發病年齡 36.8±16 歲，確診後一年內復發率 51%， AQP4-IgG 陽性占 74%。

表十一、東亞族群 NMO/NMOSD 盛行率、發生率及平均年齡 [18]

國家/地區	年度	盛行率 (每 10 萬人)	發生率 (每 10 萬人)	平均 年齡	文獻
全日本	2011	3.42 人	-	42.2 歲 (發病)	[19]
日本北海道	2015	4.1 人	-	45.2 歲 (發病)	[20]
南韓	2016	3.36 人	0.41 人	43.08 歲	[14]
	2017	3.56 人	0.65 人		
馬來西亞 檳城	2017	華人 3.31 馬來人 0.43	-	-	[21]
中國	2016 至 2018	-	0.287 人	-	[22]
臺灣	2015	2.16 人 (≥20 歲)；	0.86 人 (≥20 歲)	45.1	[5]
	2015	0.34 人 (<20 歲)	0.23 人 (<20 歲)	12.9	[18]

(二) 核價參考品之建議

本品申請以突破創新新藥進行收載，若經審議後認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品；若經審議後認定本品不屬突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之建議核價參考品考量提出建議，說明如下。

Satralizumab 在 WHO ATC/DDD Index 之編碼為 L04AC19[23]，屬「L04A：Immunosuppressants」之下的「L04AC：Interleukin inhibitors」。與本品同屬 L04AC 上者尚有其他 17 種成分之藥品，其中 10 種已於我國取得許可證但適應症皆與本品無關，故本報告認為目前沒有適合的核價參考品。

(三) 財務影響

建議者提交一份財務影響分析結果，預估未來第一年約 290 人使用本品，第 5 年約 360 人；若僅考慮藥費，則財務影響在第一年約 22.71 億元，第五年約 24.97 億元；若同時考慮疾病復發時之檢查、治療、住院及復健費用，則整體財務影響在第一年約 22.45 億元，第五年約 24.64 億元。建議者之假設及推算過程如下：

1. 臨床地位

建議者預期本品將用於免疫抑制療法治療無效或目前無其他積極治療方法的 NMOSD 病人，故臨床地位屬新增地位。

2. 盛行病人數

建議者參考健保署「全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準共同擬定會議」108 年第 3 次臨時會議議程資料[24]，推估 2019 年執行水通道蛋白 4 抗體檢測之人次 (Aquaporin-4 antibodies, AQP4-IgG)，以及參考文獻的方式估算未來第一年(2021 年)我國 12 歲以上的 NMOSD 且 AQP4-IgG 陽性之盛行病人數，推算方式如下：

- (1) 主診斷為視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)：2019 年預估檢測人次約 550 人，建議者參考國內某教學醫院眼科 NMO 病人研究結果[6]，假設 AQP4-IgG 陽性比例為 74%，則 AQP4-IgG 陽性病人約 410 人。
- (2) 主診斷為視神經炎(optic neuritis, ON)：2019 年預估檢測人次約 5,170 人，建議者參考日本全國 33 所醫院的 ON 病人研究[25]，假設 AQP4-IgG 陽性比例為 12%，則 AQP4-IgG 陽性病人約 620 人。
- (3) 主診斷為橫截性脊髓炎(transverse myelitis, TM)：2019 年預估檢測人次約 210 人，建議者參考阿拉伯聯合大公國阿布達比四間醫院的病人研究[26]，假設 AQP4-IgG 陽性比例為 17%，則 AQP4-IgG 陽性病人約 40 人。
- (4) 主診斷為其他腦部症狀：建議者參考日本全國性 NMO 的病人研究[19]，假設無脊髓損傷、無視神經損傷且 AQP4-IgG 陽性病人占 NMO 人數的 10%，再利用主診斷為 NMO、ON、TM 且 AQP4-IgG 陽性人數推算得到主診斷為其他腦部症狀且 AQP4-IgG 陽性病人數約 120 人。

建議者依上述方式估算，並假設 2021 年的盛行病人數與 2019 年相同，故 2021 年 NMO 且 AQP4-IgG 陽性病人數約 1,180 人，再參考中國研究結果[22]，假設 12 歲以上

病人占 98%，則未來第一年 12 歲以上且 AQP4-IgG 陽性之 NMOSD 盛行人數約 1,160 人。

3. 新診斷病人數

建議者參考韓國經驗[14]，假設本品納入給付後第一年屬 AQP4 抗體檢測給付初期，發生率為 0.65 人/每 10 萬人，第二年降為 0.5 人/每 10 萬人，第三年至第五年為 0.4 人/每 10 萬人，並假設 AQP4-IgG 陽性比例為 74%[6]、12 歲以上病人占 98%[22]，則未來第一年，12 歲以上且 AQP4-IgG 陽性之 NMOSD 新診斷人數約 110 人，第五年約 70 人。

4. 復發人數

- (1) 盛行病人：建議者參考臨床醫師經驗，假設盛行病人即便給予口服類固醇或免疫抑制劑，仍有 20% 患者容易復發，故盛行患者中約 230 人會復發。
- (2) 新診斷病人：建議者參考文獻[27]，假設新診斷病人在確診後一年內的復發率為 50%，兩年內的復發率為 70%，則新診斷病人在未來第一年約 60 人復發，第五年約 50 人。

5. 使用本品人數

- (1) 市佔率：建議者假設本品納入給付後第一年市佔率為 100%，後續年度因為有其他藥物納入給付，故市佔率下降，至第五年降至 60%。
- (2) 中斷用藥比例：建議者參考本品臨床試驗結果，約 1 成患者使用本品兩年內仍會復發[16]，故假設每年有 5% 既有使用本品患者因疾病復發而中斷用藥。

考慮市佔率及中斷用藥比例後，第一年使用本品人數約 290 人，第五年約 360 人。

6. 本品年度藥費

建議者參考仿單，用藥第一年需處方本品 15 支，第二年起處方 13 支，則每人每年費用在用藥第一年約 790 萬元，第二年起約 680 萬元。未來第一年，本品年度藥費約 22.71 億元，第五年約 24.97 億元。

7. 年度疾病復發費用

- (1) 建議者參考醫師臨床經驗及健保給付價格，假設 NMOSD 患者復發時需住院接受類固醇脈衝治療、血漿置換術、影像或電位檢查，且需要復健以恢復部分功能。假設病人復發時，約 70% 屬輕中度復發，30% 屬重度復發，則每人每次復發之平均住院治療、檢查、復健費用及出院後於門診復健費用約 7.75 萬元；其次，參考美國申報資料[28]，假設病人每年復發 1.47 次，則每人每年疾病復發的治療費用約 11.4 萬元。
- (2) 建議者參考本品臨床試驗結果[16]，假設使用本品後可減少 79% 的復發風險。

依上述方式估算，給付本品的第一年，年度疾病復發費用約減少 0.26 億元，第五年約減少 0.33 億元。

8. 財務影響

若僅考慮藥費，第一年財務影響約 22.71 億元，第五年約 24.97 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，第一年整體財務影響約 22.45 億元，第五年約 24.64 億元。

9. 敏感度分析

由於盛行 NMOSD 病人的復發率具不確定性，故建議者調整盛行病人復發率並進行敏感度分析：

- (1) 盛行病人復發率上升至 25%：第一年用藥人數約 350 人，第五年約 410 人；若僅考慮藥費，第一年財務影響約 27.28 億元，第五年約 28.17 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，第一年整體財務影響約 26.97 億元，第五年約 27.80 億元。
- (2) 盛行病人復發率下降至 15%：第一年用藥人數約 230 人，第五年約 320 人；若僅考慮藥費，第一年財務影響約 18.13 億元，第五年約 21.77 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，第一年整體財務影響約 17.93 億元，第五年約 21.48 億元。

10. 其他

建議者認為，NMOSD 病人因發作或復發經常造成視力受損、失明、身體癱瘓而須使用輔具、輪椅、臥床、甚至無法自理，參考文獻數值，假設五年內有 50% 患者需要使用輪椅且有 62% 患者失明[29]；並參考衛生福利部最新長照基準相關給付及支付標準，假設平均每人每年長照費用約 33.76 萬元[30]，約 50% NMOSD 病人需使用長照資源。使用本品後，因減少 79% 復發風險[16]，故可節省長照費用，第一年約節省 0.38 億元，第五年約節省 0.48 億元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論及調整如下：

1. 臨床地位

參考本品臨床試驗，本品與免疫抑制劑併用或單用皆可顯著延緩病人復發[16, 17]；經諮詢臨床專家意見，本品納入給付後，可能考量病人換藥原因而決定將本品與免疫抑制劑併用或單用，例如病人若因復發而改用本品時，可能以併用方式治療，若病人對原來的藥物不耐受，可能考慮改為單用本品，由於不確定未來單用本品治療的病人比例，且臨床上最常處方的免疫抑制劑 azathioprine、mycophenolate mofetil 價格遠低於本品，故同意建議者假設，本品屬新增地位。

2. 盛行病人數

- (1) 主診斷為 ON 的病人：建議者參考日本文獻，假設約 12% 的 ON 病人為 AQP4-IgG 陽性，應為 NMOSD 病人。參考我國健保資料庫研究[31]，2003 至 2014 年新診斷為 ON 的病人，約 1.2% 至 1.8% 後續被診斷為 NMO。考慮到此研究之資料年代較早，或許略為低估後續診斷為 NMO 之比例，但亦有可能是我國 ON 病人之特性與日本不同，故引用日本文獻估算盛行病人數未必合適。
- (2) 主診斷為 TM 的病人：建議者參考阿拉伯聯合大公國之研究結果[26]，但該國之 NMOSD 盛行率(0.34 人/每 10 萬人)及發生率(0.05 人/每 10 萬人)皆遠低於東亞族群(盛行率約 3.5 人/每 10 萬人；發生率約 0.35~0.73 人/每 10 萬人)[4, 14, 22, 32]，可能不適合用於估算我國病人數，使得建議者推算之盛行病人數具不確定性。

本報告參考我國健保資料庫相關研究[5]，分析 2015 至 2019 年健保申報資料，12 歲以上，曾經住院一次或者兩年內門診三次以上，且任一疾病診斷碼為 NMO(ICD-9-CM=341.0; ICD-10-CM=G36.0)之病人數。2019 年盛行病人數為 805 人，盛行率為 3.79 人/每 10 萬人，與南韓 2017 年及 2018 年 NMO 病人盛行率(3.36 人/每 10 萬人；3.56 人/每 10 萬人)比較[14]，尚屬合理；此外，參考建議者假設，NMO 病人中約 74% 為 AQP4-IgG 陽性，則 2019 年 12 歲以上，NMO 且 AQP4-IgG 為陽性之盛行病人約 600 人。

3. 新診斷病人數

建議者參考南韓流行病學數據[14]，認為給付初期可能影響新診斷人數，並假設本品納入給付後的發生率將自第一年的 0.65 人/每 10 萬人逐年下降至 0.4 人/每 10 萬人。考慮到 2006 年的 NMO 診斷指引已納入 AQP4-IgG 作為診斷依據[7]，至 2015 年，國際視神經脊髓炎診斷研究小組(International Panel for NMO Diagnosis, IPND)發布最新的診斷指引，詳列在 AQP4-IgG 檢驗陽性及陰性時，要確診 NMOSD 須符合的條件(表三)，隨著該項檢驗技術的成熟及普及化，近年來，臨床上對於懷疑是 NMOSD 的患者，在第一次診斷或第一次復發時多半會建議病人檢驗 AQP4-IgG 是否為陽性，以與多發性硬化症等疾病作區別診斷，故本報告認為，接受檢驗的人數應不至於因給付本品而出現先增加後減少的情形。

本報告分析 2015 至 2019 年健保申報資料，12 歲以上，曾經住院一次或者兩年內門診三次以上，且任一疾病診斷碼為 NMO(ICD-9-CM=341.0; ICD-10-CM=G36.0)之病人，自 2016 年起，每年新診斷病人約 230 人；參考建議者假設，約 74% 病人為 AQP4-IgG 陽性，則每年 12 歲以上新診斷 NMO 且 AQP4-IgG 為陽性者約 170 人。

4. 復發人數

- (1) 盛行病人：建議者參考臨床醫師經驗，假設盛行病人約 20% 會復發；經諮詢兩位專家，其臨床經驗皆為 90% 的病人會復發，故調整復發率至 90%，經調整後，約

540 名盛行病人會復發。

- (2) 新診斷病人：建議者參考文獻[27]，假設新診斷病人在確診後第一年約 50% 會復發，第二年約 20% 會復發。建議者引用之文獻，新診斷病人第一年復發率為 59.3% 而非 50%，第二年復發率為 11% 而非 20%，第 3 至 5 年復發率為 11%。建議者未考慮第三年以後的復發率，可能低估復發病人數。本報告經諮詢專家意見並參考我國 NMO 病人研究[6]，假設 90% 的病人在確診後三年內復發，且第一年復發率 50%，第二年復發率 20%，第三年復發率 20%，則每年新診斷病人中約 150 人在確診後三年內復發。

5. 使用本品人數

- (1) 市佔率：本報告經諮詢臨床專家，有專家表示，對於治療效果良好的病人，會維持現有治療方式，不會貿然換藥，除非病人頻繁復發，認為本品市佔率可能在 20% 至 50% 之間；亦有專家表示，考慮到本品可減少 79% 的復發風險，或許有部分醫師會考慮換藥，本品市佔率可能達到 70% 至 80%，顯示市佔率具不確定性。本報告參考專家意見調整市佔率，第一年約 20%，逐年增加至第五年約 70%。
- (2) 用藥中斷比例：建議者假設用藥病人會因復發而中斷使用本品。參考專家意見，此疾病特性為反覆發作，用藥後復發不代表治療無效，臨床上仍會持續用藥，除非病人用藥後仍頻繁復發，或者因副作用不耐受等原因，才會考慮換藥；建議者假設因復發而換藥可能使得用藥人數被低估，故本報告暫不考慮因復發而中斷用藥的情形。

調整後，第一年使用本品人數約 210 人，第五年約 520 人。

6. 本品年度藥費：

用藥第一年及後續年度藥費參考建議者假設。未來第一年本品年度藥費約 16.37 億元，第五年約 36.89 億元。

7. 年度疾病復發費用：

參考專家意見，每次復發時依病人的症狀、影響部位及嚴重程度等安排不同的檢查、治療及復健項目，故此部分費用變異大，具不確定性，本報告暫時依建議者假設估算每人每次復發費用。針對年度復發次數部分，參考專家意見，目前接受治療的病人，每年約復發 0.6 至 0.7 次，故調整為 0.65 次。在減少復發風險方面，參考建議者假設，本品可減少 79% 的復發風險。調整後，未來第一年可減少的年度疾病復發費用約 0.083 億元，第五年可減少約 0.21 億元。

8. 財務影響

本報告調整後，若僅考慮藥費，第一年財務影響約 16.37 億元，第五年約 36.89 億

元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，第一年整體財務影響約 16.28 億元，第五年約 36.68 億元。

9. 敏感度分析及情境分析

由於 NMOSD 病人數、復發率及市占率具不確定性，故針對以上參數進行敏感度分析及情境分析：

- (1) 調整盛行患者復發率至 20%：參考建議者假設，調整盛行患者復發率至 20% 後，未來第一年用藥人數約 120 人，第五年約 440 人。若僅考慮藥費，第一年財務影響約 9.79 億元，第五年約 31.19 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，第一年整體財務影響約 9.74 億元，第五年約 31.01 億元。
- (2) 調整盛行患者復發率至 40%：參考美國病人研究結果[33]，使用 azathioprine 治療的病人，有 53% 會復發，使用 mycophenolate mofetil 治療的病人，有 25% 至 36% 會復發，故調整盛行患者復發率至 40%，未來第一年用藥人數約 150 人，第五年約 460 人。若僅考慮藥費，第一年財務影響約 11.67 億元，第五年約 32.32 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，第一年整體財務影響約 11.61 億元，第五年約 32.63 億元。
- (3) 調高市佔率：參考建議者假設及臨床專家意見，調高市佔率至 80% 後，未來第一年用藥人數約 830 人，第五年約 1,310 人。若僅考慮藥費，第一年財務影響約 65.46 億元，第五年約 90.91 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，則第一年整體財務影響約 65.13 億元，第五年約 90.39 億元。
- (4) 情境分析：參考南韓流行病學資料估算盛行病人及新診斷病人[14]，假設 2017 年盛行率為 3.56 人/每 10 萬人，發生率為 0.53 人/每 10 萬人，且未來年度發生率維持不變，第一年用藥人數約 170 人，第五年約 320 人。若僅考慮藥費，第一年財務影響約 13.01 億元，第五年約 22.60 億元；若同時考慮減少的年度疾病復發費用，則第一年整體財務影響約 12.95 億元，第五年約 22.47 億元。

10. 其他

由於本報告之財務影響採取健保署觀點，故不針對減少之長照費用進行估算。惟依建議者估算結果，因使用本品後可節省之長照費用，在第一年約節省 0.38 億元，第五年約節省 0.48 億元，低於年度藥費的 2%，對整體財務影響程度應不至太大。

建議者及本報告調整後之財務影響結果整理如後表十二。調整後之整體財務影響在第一年約介於 9.74 億元至 65.13 億元間，第五年約介於 22.47 億元至 90.39 億元間。財務影響主要來自藥費，每位病人在用藥第一年的藥費約 788 萬元，第二年起約 680 萬元，同時假設處方本品後若復發不會換藥而是持續處方本品，故用藥人數越多，財務影響越大。

本報告與建議者之財務影響結果差異主要來自盛行及新診斷病人數估算方式不同，

及盛行病人復發率與市占率假設不同，簡述如下：

- 本報告使用健保資料庫分析結果估算盛行病人及新診斷病人數。
- 本報告依專家意見將盛行病人復發率自建議者假設的 20% 提高至 90%，並假設新診斷病人確診後第三年復發率為 20% 而非建議者假設的 0%。
- 本報告參考專家意見，將建議者假設之高市佔率(第一年 100%，至第五年 60%) 調整為第 1 年 20%，至第五年為 70%，故在給付前幾年的用藥人數較建議者少，財務影響亦低於建議者之估算結果。

表十二、建議者及本報告調整後之財務影響結果

分析者	項目	參數調整情形	用藥人數 (第一年至第五年)	整體財務影響 (第一年至第五年)
建議者	基本分析		290 人至 360 人	22.44 億元至 24.64 億元
	敏感度分析	1.盛行病人復發率：25%	350 人至 410 人	26.97 億元至 27.80 億元
		2.盛行病人復發率：15%	230 人至 320 人	17.93 億元至 21.48 億元
本報告	基本分析		210 人至 520 人	16.28 億元至 36.68 億元
	敏感度分析	1.盛行病人復發率：20%	120 人至 440 人	9.74 億元至 31.01 億元
		2.盛行病人復發率：40%	150 人至 460 人	11.61 億元至 32.63 億元
		3.高市占率：80%	830 人至 1,310 人	65.13 億元至 90.39 億元
	情境分析	參考南韓流行病學資料： 2017 年盛行率 3.56 人/ 每 10 萬人、年發生率 0.53 人/每 10 萬人。	170 人至 320 人	12.95 億元至 22.47 億元

七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、及蘇格蘭 SMC 等 HTA 組織皆無相關評估報告。
2. 財務影響部分，建議者估計第一年將增加健保支出約 22.44 億元，第五年約 24.64 億元。敏感度分析結果顯示，第一年將增加健保支出約 17.93 億元至 26.97 億元，第五年將增加健保支出約 21.48 億元至 27.80 億元。
3. 本報告經調整後，財務影響在第一年約 16.28 億元，第五年約 36.68 億元。敏感度分析及情境分析結果顯示，第一年約介於 9.74 至 65.13 億元間，第五年約介於 22.47 億元至 90.39 億元，具不確定性。
4. 本報告與建議者之財務影響結果差異主要來自盛行及新診斷病人數估算方式不同，及盛行病人復發率與市占率假設不同。

參考資料

1. Glisson C. Neuromyelitis optica spectrum disorders. In. Waltham, MA: UpToDate; 2020.
2. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical medicine (London, England)* 2019; 19(2): 169-176.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-189.
4. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Frontiers in neurology* 2020; 11: 501.
5. Fang CW, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lin WS. Epidemiology and comorbidities of adult multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Taiwan, 2001-2015. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020; 45: 102425.
6. Lin CW, Lin IH, Chen TC, Jou JR, Woung LC. Clinical Course and Treatment Response of Neuromyelitis Optica Spectrum Disease: An 8-Year Experience. *Asia-Pacific journal of ophthalmology* 2019; 8(3): 206-210.
7. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485-1489.
8. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology* 2007; 6(9): 805-815.
9. 吳芊樺, 黃俊璋, 蔡怡倩, 朱家穎. 泛視神經脊髓炎的發展與治療. *藥學雜誌* 2017; 33(4): 29-34.
10. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *Journal of neurology* 2014; 261(1): 1-16.
11. Enspryng(r) (satralizumab). In: 台灣中外製藥股份有限公司, ed.; 2020.
12. ATC/DDD Index 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2020. Accessed December 08, 2020.
13. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2020; 91(10): 1126-1128.
14. Lee HL, Kim JY, Seok JM, et al. Prevalence and Incidence of Neuromyelitis

- Optica Spectrum Disorder in Korea: Population Based Study. *Journal of Korean medical science* 2020; 35(17): e115.
15. Khalilidehkordi E, Clarke L, Arnett S, et al. Relapse Patterns in NMOSD: Evidence for Earlier Occurrence of Optic Neuritis and Possible Seasonal Variation. *Frontiers in neurology* 2020; 11: 537.
 16. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *The New England journal of medicine* 2019; 381(22): 2114-2124.
 17. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2020; 19(5): 402-412.
 18. Lin WS, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lee WT. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and optic neuritis in Taiwan. *Journal of neurology* 2020; 267(4): 925-932.
 19. Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, et al. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2018; 89(6): 667-668.
 20. Houzen H, Kondo K, Niino M, et al. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. *Neurology* 2017; 89(19): 1995-2001.
 21. Hor JY, Lim TT, Chia YK, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the multi-ethnic Penang Island, Malaysia, and a review of worldwide prevalence. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018; 19: 20-24.
 22. Tian D, Li Z., Yuan M., et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: A national population-based study. *The Lancet Regional Health-Western Pacific* 2020; 2.
 23. Methodology WCCfDS. ATC/DDD Index 2021. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Jan. 4th, 2021.
 24. 衛生福利部全民健康保險署. 全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準共同擬定會議「108 年第 3 次臨時會議議程」. 衛生福利部全民健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=6F823AB71BCC1C04&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed Nov. 30th, 2020.
 25. Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan. *Ophthalmology* 2019; 126(10): 1385-1398.

26. Holroyd KB, Aziz F, Szolics M, Alsaadi T, Levy M, Schiess N. Prevalence and characteristics of transverse myelitis and neuromyelitis optica spectrum disorders in the United Arab Emirates: A multicenter, retrospective study. *Clinical & experimental neuroimmunology* 2018; 9(3): 155-161.
27. Zhang Bao J, Zhou L, Li X, et al. The clinical characteristics of AQP4 antibody positive NMO/SD in a large cohort of Chinese Han patients. *Journal of neuroimmunology* 2017; 302: 49-55.
28. Stafkey-Mailey D, Boscoe, A., Ajmera, M., et al. A Real-World Analysis of Relapses and Costs of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders Using a United States Administrative Claims Database (P6.161). *Neurology* 2016; 86 (16 Supplement): P6.161.
29. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* 2016; 3(5): e269.
30. 衛生福利部. 長期照顧(照顧服務、專業服務、交通接送服務、輔具服務及居家無障礙環境改善服務)給付及支付基準. 衛生福利部.
<https://1966.gov.tw/LTC/cp-4212-44992-201.html>. Accessed Jan. 6th., 2021.
31. Lin WS, Chen HM, Yang CC, Chen TC, Lin JW, Lee WT. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica after optic neuritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020; 44: 102379.
32. Kim JE, Park SH, Han K, Kim HJ, Shin DW, Kim SM. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea. *Multiple sclerosis* 2020; 26(14): 1837-1844.
33. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA neurology* 2014; 71(3): 324-330.

附錄

附錄一 療效評估文獻檢索記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2020/12/18		
	1	"neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields] AND "spectrum"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica spectrum disorder"[All Fields]	4710
	2	"satralizumab"[Supplementary Concept] OR "satralizumab"[All Fields]	25
	3	"enspryng"[All Fields]	2
	4	#2 OR #3	25
	5	#1 AND #4	18
	6	#5 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	3
Embase	2020/12/18		
	1	myelo optic neuropathy	9570
	2	satralizumab	95
	3	#1 AND #2	79
	4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	5
Cochrane	2020/12/18		
	1	neuromyelitis optica specturm disorder	111
	2	satralizumab	27
	3	#1 AND #2	24

附錄二 SakuraSky 及 SakuraStar 試驗受試者納入/排除標準

	SakuraSky	SakuraStar
納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 確診為視神經脊髓炎或泛視神經脊髓炎，定義如下： <ol style="list-style-type: none"> (1) 視神經脊髓炎以 2006 年之診斷指引^a為標準 (抗 AQP4 抗體檢驗為陽性或陰性)。 (2) 泛視神經脊髓炎以 2007 年之診斷指引^b為標準 (抗 AQP4 抗體檢驗為陽性)。 2. 過去 2 年內至少兩次發作且其中一次發生於過去 12 個月內。 3. EDSS^c分數介於 0 至 6.5 分。 4. 同意受試時年齡介於 12 至 74 歲之間。 5. 基線治療僅限以下任一單方治療且劑量須維持穩定至少 8 週：azathioprine、mycophenolate mofetil 或口服類固醇；12 至 17 歲病人允許使用 azathioprine + 口服類固醇或 mycophenolate mofetil + 口服類固醇複方治療。 6. 有能力且有意願簽署受試同意書且配合試驗方案之要求。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 確診為視神經脊髓炎或泛視神經脊髓炎，定義如下： <ol style="list-style-type: none"> (1) 視神經脊髓炎以 2006 年之診斷指引為標準(抗 AQP4 抗體檢驗為陽性或陰性)。 (2) 泛視神經脊髓炎須符合以下任一標準：特發性單次或復發縱向延伸脊髓炎 (MRI 顯示病灶達 3 節脊柱或以上)；復發或雙眼同時發生視神經炎 (抗 AQP4 抗體檢驗為陽性)。 2. 過去 12 個月內至少發作 1 次 (可為首次發作)。 3. EDSS 分數介於 0 至 6.5 分。 4. 同意受試時年齡介於 18 至 74 歲之間。 5. 有能力且有意願簽署受試同意書且配合試驗方案之要求。
排除條件	<p>與先前或併用治療相關：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 過去曾接受過 IL-6 抑制劑、alemtuzumab、全身性放射或骨髓移植治療者。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 前次發作發生於隨機分派 30 日之前。 <p>與先前或併用治療相關：</p>

^a Wingerchuk et al. 2006 年診斷指引：符合視神經炎、急性脊髓炎以及以下任兩項輔助條件——斷指引確認之三節脊椎以上連續性脊髓病變、腦部 MRI 不符合多發性硬化症診斷標準或 NMO 抗體檢驗陽性。

^b Wingerchuk 2007 年診斷指引：MRI 確認特發性單發或復發三節脊椎以上之脊髓炎、復發性或雙邊同時發作之視神經炎。

^c 擴展失能狀態量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS)，0 至 10 分，0 分代表健康無失能狀態，10 分代表死亡。

	SakuraSky	SakuraStar
件	<p>2. 過去 6 個月內曾接受 CD-20 抑制劑(包括 rituximab)、eculizumab、belimumab、interferon、natalizumab、glatiramer acetate、fingolimod、teriflunomide 或 dimethyl fumarate 治療者。</p> <p>3. 過去 2 年內曾接受 CD-4 抑制劑、cladribine 或 mitoxantrone 治療者。</p> <p>4. 過去 3 個月內曾接受任何試驗性療法者。</p> <p>與一般安全性相關：</p> <p>5. 懷孕或哺乳中。</p> <p>6. 有生育可能但在篩選階段確認受孕或試驗期間至試驗結束後 3 個月內不願意使用有效避孕措施者。</p> <p>7. 進入試驗前 4 周內接受手術處置者。(小手術不在此限)</p> <p>8. 證據顯示有其他脫髓鞘病或進行性多灶性白質腦病者。</p> <p>9. 證據顯示有嚴重無法控制的其他疾病且可能導致病人無法參與試驗。</p> <p>10. 進入試驗前 4 周發生感染症者。(灰指甲或齙齒不在此限)</p> <p>11. 證據顯示有 B 型或 C 型肝炎者。</p> <p>12. 進入試驗前 1 年內有酗酒或藥物濫用者。</p> <p>13. 有大腸憩室可能導致增加下腸胃道穿孔風險者。</p>	<p>2. 過去曾接受過 IL-6 抑制劑、alemtuzumab、全身性放射或骨髓移植治療者。</p> <p>3. 過去 6 個月內曾接受 CD-20 抑制劑、eculizumab、抗 BLYS 單株抗體[°]或預防多發性硬化症治療者。</p> <p>4. 過去 2 年內曾接受 CD-4 抑制劑、cladribine、cyclophosphamide 或 mitoxantrone 治療者。</p> <p>5. 過去 3 個月內曾接受任何試驗性療法者。</p> <p>與一般安全性相關：</p> <p>6. 懷孕或哺乳中。</p> <p>7. 有生育可能但在篩選階段確認受孕或試驗期間至試驗結束後 3 個月內不願意使用有效避孕措施者。</p> <p>8. 進入試驗前 4 周內接受手術處置者。(小手術不在此限)</p> <p>9. 證據顯示有其他脫髓鞘疾病或進行性多灶性白質腦病者。</p> <p>10. 證據顯示有嚴重無法控制的其他疾病且可能導致病人無法參與試驗。</p> <p>11. 進入試驗前 4 周發生感染症者。(灰指甲或齙齒不在此限)</p> <p>12. 證據顯示有 B 型或 C 型肝炎者。</p> <p>13. 進入試驗前 1 年內有酗酒或藥物濫用者。</p> <p>14. 有大腸憩室可能導致增加下腸胃道穿孔風險者。</p>

[°] Anti-BLYS mono-antibody: anti B-Lymphocyte stimulator mono-antibody (eg: belimumab).

	SakuraSky	SakuraStar
	<p>14. 結核病患者。</p> <p>15. 間質性肺病者。</p> <p>16. 進入試驗前 6 周內有接受活性疫苗或活性減毒疫苗施打者。</p> <p>17. 過去 5 年內曾有惡性腫瘤病史者。</p> <p>18. 曾對生物製劑嚴重過敏者。</p> <p>19. 篩選前 6 個月有自殺傾向或前 3 年內曾嘗試自殺者。</p> <p>20. 相關血液檢驗異常：</p> <p>(1) 白血球數目 <3000/mcl</p> <p>(2) 中性球數目 <2000/ mcl</p> <p>(3) 淋巴球數目 <500/ mcl</p> <p>(4) 血小板數目 <100,000/ mcl</p> <p>(5) AST 或 ALT^d 大於 1.5 倍正常值上限</p>	<p>15. 結核病患者。</p> <p>16. 間質性肺病者。</p> <p>17. 進入試驗前 6 周內有接受活性疫苗或活性減毒疫苗施打者。</p> <p>18. 過去 5 年內曾有惡性腫瘤病史者，包括固體腫瘤、血液惡性疾病與原位癌。</p> <p>19. 曾對生物製劑嚴重過敏者。</p> <p>20. 篩選前 6 個月有自殺傾向或前 3 年內曾嘗試自殺者。</p> <p>21. Stevens-Johnson syndrome 病史者。</p> <p>22. 相關血液檢驗異常：</p> <p>(1) 白血球數目 <3000/mcl</p> <p>(2) 中性球數目 <2000/ mcl</p> <p>(3) 淋巴球數目 <500/ mcl</p> <p>(4) 血小板數目 <100,000/ mcl</p> <p>(5) AST 或 ALT 大於 1.5 倍正常值上限</p>

^d AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase.

附錄三 SakuraSky 及 SakuraStar 試驗主要療效指標之次族群分析結果[§]

(一) SakuraSky 試驗

	治療意向族群			AQP4 抗體陽性次族群		
	N	HR (95% CI)	P 值	N	HR (95% CI)	P 值
Age						
≥18	76	0.362 (0.149, 0.878)	0.0192	52	0.223 (0.061, 0.819)	0.0143
<18	7	0.0 (0.0, NE)	0.1573			
Baseline therapy						
Azathioprine alone	29	0.621 (0.188, 2.051)	0.4307	22	0.669 (0.136, 3.293)	0.6198
Mycophenolate mofetil alone	12	0.00 (0.00, NE)	0.1025	3	NE	NE
Oral corticosteroids alone	37	0.152 (0.018, 1.253)	0.0462	27	0.000 (0.000, NE)	0.0134
Region						
Asia	34	0.150 (0.018, 1.231)	0.0419	26	0.00 (0.00, NE)	0.0045
EU/other	49	0.495 (0.191, 1.283)	0.1400	26	0.628 (0.132, 2.995)	0.5565
Baseline annualized relapse rate						
1	40	0.354 (0.094, 1.341)	0.1105	29	0.00 (0.00, NE)	0.0131
>1	43	0.396 (0.134, 1.167)	0.0823	23	0.478 (0.104, 2.195)	0.3332
Baseline EDSS						
≤5	67	-	-	38	0.119 (0.014, 0.986)	0.0195
>5	15	-	-	13	0.00 (0.00, NE)	0.0833

[§] 參考資料：美國 FDA 審查報告(clinical review) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000MedR.pdf。

(二) SakuraStar 試驗

	治療意向族群			AQP4 抗體陽性次族群		
	N	HR (95%CI)	P 值	N	HR (95%CI)	P 值
Region						
US	48	-	-	34	0.613 (0.167, 2.250)	0.4577
Out of US	47	-	-	30	0.097 (0.020, 0.470)	0.0005
Previous therapy						
B-cell depleting therapy	12	0.715 (0.119, 4.296)	0.7130	9	0.795 (0.111, 5.675)	0.8188
Immunosuppressants and others	83	0.415 (0.199, 0.868)	0.0159	55	0.205 (0.078, 0.540)	0.0004
Most recent attack						
First attack	11	0.995 (0.090, 11.018)	0.9970	9	0.693 (0.043, 11.156)	0.7947
Relapse	84	0.417 (0.205, 0.851)	0.0132	55	0.236 (0.094, 0.594)	0.0010
Baseline EDSS						
≤5	74	-	-	50	0.228 (0.083, 0.630)	0.0020
>5	21	-	-	14	0.570 (0.065, 4.984)	0.6094

附錄四 經濟評估文獻檢索記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2021.1.4	1	Enspryng OR satralizumab	25
		2.	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	434,524
		3	#1 AND #2	0
Embase	2021.1.4	1	Enspryng OR satralizumab	97
		2	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	238,064
		3	#1 AND #2	0
Cochrane Library	2021.1.4	1	Enspryng OR satralizumab	29
		2	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	64,616
		3	#1 AND #2	0