

# 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. 本案為台灣百健有限公司(以下簡稱建議者)建議修訂 nusinersen 健保給付規定，建議擴增給付範圍為「發病確診之 SMA 個案」，意即欲取消已發病 SMA 病人之發病年齡、開始治療年齡及 RULM 運動功能之限制；並建議增加 2 項療效評估工具。
2. 爰此，衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 12 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)協助進行醫療科技評估。
3. 本報告依民國 113 年 3 月藥品專家諮詢會議建議，若本品與 Evrysdi 同時獲擴增給付於全部 SMA 病人，進行更新財務影響推估，以供相關健保審議會研議參考。

完成時間：民國 113 年 06 月 29 日

### 評估結論

#### 一、療效評估

於療效評估部分，本報告主要針對建議者建議擴增 nusinersen 於已確診之 SMA 個案的給付範圍進行評估，包含：(1)超過 3 歲發病確診；及(2)3 歲內發病確診、開始治療年齡滿 7 歲，且 RULM < 15 之 SMA 病人。

#### (一)主要醫療科技評估組織(詳如報告內文表二)

針對「已發病之 SMA 病人族群」，主要醫療科技評估組織建議給付範圍略有不同：

加拿大 CADTH	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 給付「症狀在出生第一週後且 7 個月大前發生」及「症狀在 6 個月大之後發生，年齡為 12 歲以下，且從未有獨立行走能力」的病人族群。</li> <li>2. CADTH 針對 nusinersen 用於成人族群，基於目前仍缺乏隨機分派對照試驗，且觀察性研究仍有其侷限性，因此不建議給付。</li> </ol>
澳洲 PBAC	給付用於 19 歲以前發病的 SMA 病人(無限制開始用藥年齡)。
英國 NICE	給付用於經基因診斷為第 I、II 或 III 型的 SMA 病人。

#### (二)相對療效及安全性證據

關於建議者針對此病人族群所提供之研究，其中 1 項統合分析研究指出，用藥病人觀察到的變化與對應族群之自然病程變化存在統計顯著差異。其餘 2 項非比較性

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的觀察性研究及1項統合分析研究<sup>a</sup>皆指出，接受nusinersen治療後之運動功能可達到改善或穩定的趨勢。前述2項統合分析研究及2項觀察性研究皆受限於研究限制(如樣本數少、信賴區間寬，且缺乏相關變量等詳細資訊，或缺乏對照組)，因此仍須保守解讀。

### 二、財務影響評估

- (一) 建議者申請擴增給付本品於所有發病確診之SMA個案，預期將新增「超過3歲發病確診」及「3歲內發病年滿7歲且RULM<15」之族群，並依據重大傷病領證人數及相關文獻資料，分別估算不同分型之病人族群，再依自評之本品市占率及藥品續用率推估本品使用人數。
- (二) 本報告認為因本次建議範圍已不限發病年齡、治療年齡及RULM分數，故以112年重大傷病領證人數為基礎，扣除健保資料庫中已使用過任一SMA藥品(本品、Evrysdi或Zolgensma)以及已符合現行給付範圍但並未用藥的人數(即非屬本次建議擴增範圍)，再納入未來SMA新診斷以及死亡個案數後，推估本案目標族群；另經評估建議者設定之續用率後本報告認為尚可接受，故以同樣參數估算本品使用人數。
- (三) 建議者與本報告推估之財務影響彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	第一年260人至第五年224人	第一年255人至第五年255人
本品年度藥費	第一年31.9億元至 第五年13.8億元	第一年31.3億元至 第五年16.2億元

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案於113年3月藥品專家諮詢會議同意本次建議者申請擴增給付範圍至全給付族群，其擴增至3b型(18歲以下發病者)且不限起始治療之運動功能，與本藥品之適應症一致。若本品與Evrysdi同時擴增給付於此範圍，本報告假設於擴增給付範圍本品與Evrysdi平分市場，即本品市占率50%，本報告分析於112年底未用藥的SMA病人數約273人，假設未來五年的SMA用藥比例由80%增至100%、再依據登錄系統3年內65個案停用3例換算每年停用率約2%，本報告評估未來五年本品新增用藥人數為第一年109人至第五年129人。依本品健保支付價及仿單用法預估未來五年本品新增的年度藥費為第一年12.04億元至第五年7.40億元。考量本品降價於現行給付範圍之節省費用後，財務影響為第一年10.93億元至第五年6.16億元。

<sup>a</sup> 2項統合分析研究(Coratti [110年]及Gavriilaki[111年])已完整呈現於查驗中心民國111年6月完成之醫療科技評估報告。

# 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

本案藥品脊瑞拉注射液(Spinraza Solution for Injection)之有效成分為 nusinersen (以下簡稱本品)，目前經我國衛生福利部核准之適應症為「經基因確診之 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN 2 為 2 或 3 套或已出現症狀之 SMA 第一、二、三型病人，但不適用於已使用呼吸器每天 12 小時以上且連續超過 30 天者」。

本品自 2020 年 7 月 1 日收載為健保用藥品項後，經數次修訂給付規定範圍，現行給付之脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)病人族群包括「尚未出現症狀之個案並限制 SMN2 基因拷貝數為 3 套以下者」，以及「已發病之 SMA 個案並限制於 3 歲內發病確診且開始治療年齡未滿 7 歲者，或開始治療年齡滿 7 歲者，但 RULM  $\geq$  15 之 SMA 個案」，詳細給付規定參見附錄一[1]。

此次台灣百健有限公司(以下簡稱建議者)建議進一步取消已發病 SMA 病人之發病年齡、開始治療年齡及 RULM 運動功能之限制，並且於標準運動功能評估增加 RHS<sup>b</sup>及 ATEND<sup>c</sup>兩項評估量表，相關建議給付規定修訂對照彙整如表一。爰此，衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於 2023 年 12 月函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)協助再次進行醫療科技評估，故本報告將以補充報告格式撰寫，針對本次建議給付規定修訂內容相關議題進行醫療科技評估，以供健保相關審議會議參考。

表一 給付規定對照表

建議者建議修訂之給付規定	原給付規定
1.6.其他 Miscellaneous 1.6.4. Nusinersen (如 Spinraza)、risdiplam (如 Evrysdi)： 1. 限用經標準檢測方法 MLPA(Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) 或 NGS 檢測 SMN1 基因變異之個案，且經衛生福利部國民健康署認定之脊髓性肌肉萎縮症(Spinal muscular atrophy, SMA)病人，並具以下(1)、(2)、(3)、(4)、(5)→(6)任何一個條件：	1.6.其他 Miscellaneous 1.6.4. Nusinersen (如 Spinraza)、risdiplam (如 Evrysdi)： 1. 限用經標準檢測方法 MLPA(Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) 或 NGS 檢測 SMN1 基因變異之個案，且經衛生福利部國民健康署認定之脊髓性肌肉萎縮症(Spinal muscular atrophy, SMA)病人，並具以下(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)任何一個條件：

<sup>b</sup> RHS 為 Revised Hammersmith Scale 修訂版 Hammersmith 量表之縮寫。

<sup>c</sup> ATEND 為 Adult Test of Neuromuscular Disorders 成人神經肌肉疾病測試之縮寫。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

建議者建議修訂之給付規定	原給付規定
<p>(1)具3個(含)以下SMN2基因拷貝數，經新生兒篩檢即將發病之個案，限使用 nusinersen。</p> <p>(2) <u>發病確診之 SMA 個案，限使用 nusinersen。</u></p> <p>(3)(略)</p> <p><del>(4) Nusinersen 限使用 3 歲內發病確診且開始治療年齡滿 7 歲者，且臨床評估運動功能指標 RULM <math>\geq</math> 15 之 SMA 個案。</del></p> <p>(5)~(6) (略) <small>原給付規定之(5)(6)修改標號為(4)(5)</small></p> <p>2.需檢附下列資料，經事前審查核准後使用，每年檢附療效評估資料重新申請。</p> <p>(1)~(3) (略)</p> <p>(4) 標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone、MFM32、6MWT、RHS、ATEND)錄影之影片。</p> <p>3.排除條件：(略)</p> <p>4.療效評估方式及時機：</p> <p>(1)標準運動功能評估時機：(略)</p> <p>(2)標準運動功能評估：需由提供 nusinersen 或 risdiplam 治療之小兒神經專科、神經科醫師選擇下列適合療效評估工具並判定評估結果</p> <p>I. CHOP INTEND II.HINE section 2 III.HFMSE IV.RULM(起始治療年紀滿 7 歲以上病患必選) V.WHO motor milestone VI. MFM32</p>	<p>(1)具3個(含)以下SMN2基因拷貝數，經新生兒篩檢即將發病之個案，限使用 nusinersen。</p> <p>(2) Nusinersen 限使用於 3 歲內發病確診，且開始治療年齡未滿 7 歲者。</p> <p>(3)(略)</p> <p>(4) Nusinersen 限使用 3 歲內發病確診且開始治療年齡滿 7 歲者，且臨床評估運動功能指標 RULM <math>\geq</math> 15 之 SMA 個案。</p> <p>(5)~(6) (略)</p> <p>2.需檢附下列資料，經二位以上專家之專家小組特殊專案審查核准後使用，每年檢附療效評估資料重新申請。</p> <p>(1)~(3) (略)</p> <p>(4) 標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone、MFM32、6MWT)錄影之影片。</p> <p>3.排除條件：(略)</p> <p>4.療效評估方式及時機：</p> <p>(1)標準運動功能評估時機：(略)</p> <p>(2)標準運動功能評估：需由提供 nusinersen 或 risdiplam 治療之小兒神經專科、神經科醫師選擇下列適合療效評估工具並判定評估結果</p> <p>I. CHOP INTEND II.HINE section 2 III.HFMSE IV.RULM(起始治療年紀滿 7 歲以上病患必選) V.WHO motor milestone</p>

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

建議者建議修訂之給付規定	原給付規定
<p>VII.6MWT(限使用於可行走之病患)</p> <p><u>VIII. RHS</u></p> <p><u>IX. ATEND</u></p> <p>(3)~(4) (略)</p> <p>(5)標準運動功能評估應由受過訓練之專科醫師，包含：小兒神經科、神經科醫師、復健科醫師或物理治療師執行。</p> <p>(6) (略)</p> <p>5.停藥時機(下列評估需在 SMA 病友非急性住院期間執行):用藥後追蹤至少 2 項標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone、MFM32、6MWT、<u>RHS</u>、<u>ATEND</u>)，兩項評估分數每次均低於起始治療前該項標準運動功能之第 1 次評估分數。</p> <p>6.~7. (略)</p>	<p>VI. MFM32</p> <p>VII.6MWT(限使用於可行走之病患)</p> <p>(3)~(4) (略)</p> <p>(5)標準運動功能評估應由受過訓練之專科醫師，包含：小兒神經科、神經科醫師、復健科醫師或物理治療師執行。</p> <p>(6) (略)</p> <p>5.停藥時機(下列評估需在 SMA 病友非急性住院期間執行):用藥後追蹤至少 2 項標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone、MFM32、6MWT)，兩項評估分數每次均低於起始治療前該項標準運動功能之第 1 次評估分數。</p> <p>6.~7. (略)</p>

註：刪除號為建議刪除之給付規定內容；底線為建議修訂之給付規定內容；粗體字為建議者建議修訂之標號註記。

## 二、療效評估

依照建議者建議修訂之給付規定內容，本報告擬簡介修訂版 Hammersmith 量表(RHS)及成人神經肌肉疾病測試(ATEND)兩項量表資訊，並針對本品本次擴增範圍進行評估：(1)超過 3 歲發病確診之 SMA Type III 病人<sup>d</sup>；及(2) 3 歲內發病

<sup>d</sup> 脊髓性肌肉萎縮症各分型資訊[2-4]：

分類	分型	發病年齡	最大運動里程碑	可能/常見的 SMN2 拷貝數 <sup>註1</sup>	預後 <sup>註2</sup>
嬰兒期前	0	出生前	無	1	幾週內死亡
嬰兒期	I	Ia: < 2 週	無	1、2、3	2 年內死亡
		Ib: < 3 個月			
		Ic: < 6 個月			
兒童期	II	6 至 18 個月	坐立 <sup>註3</sup>	2、3、4	存活至成年
	III	IIIa: < 3 歲	行走	3、4、5	正常壽命
		IIIb: < 12 歲			
成人期	IV	> 18 歲 <sup>註4</sup>	正常	4、5、6	正常壽命

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

確診、開始治療年齡>7 歲且 RULM < 15 之 SMA 病人。

### (一) SMA 運動功能評估量表

現行 nusinersen 給付規定中以七項運動功能評估指標做為療效評估工具，包含費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試(CHOP INTEND)、Hammersmith 嬰兒神經檢查第二節—運動里程碑(HINE-2)、Hammersmith 運動功能評分量表增訂版(HFMSE)、上肢肌力測試修訂版(RULM)、世界衛生組織運動里程碑(WHO motor milestone)、32 項運動功能檢測(MFM32)，及 6 分鐘步行試驗(6MWT)<sup>c</sup>。本次建議者建議新增 RHS 及 ATEND 兩項運動功能評估指標，於後簡要摘述兩項指標適用族群及評分項目。

RHS 為針對 SMA 病人設計的結果衡量標準，Hammersmith 功能運動量表(HFMS)是第一個旨在衡量第 II 型和 III 型 SMA 病人生理能力的檢測，而 Hammersmith 功能運動量表擴展版 (HFMSE)是 HFMS 的擴展版本，適用於可行走的病人；而新量表 RHS，則提供對 SMA 表型和疾病惡化更敏感的描述，可以檢測出第 II、III 型病人微小或強烈的變化，亦有部份第 I 型兒童有能力完成此量表中的指標。RHS 評估包含與坐、仰臥、翻滾、俯臥、移動和從地板上站起

註 1：粗體字為該 SMA 分型中最常出現的 SMN2 拷貝數。

註 2：預後因表現型(phenotype)和標準照護介入情形而異。

註 3：IIa 後續較無法保持坐立的能力；IIb 可以維持坐立。

註 4：有關第 IIIc 型和第 IV 型之間的發病年齡區隔，於不同地區及文獻標準略有差異如 18、21 及 30 歲等。

<sup>c</sup> 現行 nusinersen 給付規定中七項運動功能評估量表之適用族群與評分項目[5-7]：

量表	適用族群	評分項目
CHOP INTEND	嬰兒與兒童 (4 個月至 4 歲以上)	16 個運動技能，總分 0 至 64 分，分數越低表示運動功能越差
HINE section 2	嬰兒 (2 至 24 個月大)	8 個項目，每項為 0 至 4 分(部分項目最高 2 或 3 分)，0 分表示無該項活動力
HFMSE	晚發型病人 (第 II 或 III 型)	33 個項目，包含坐、摸頭、雙臂支撐等，並且涵括主要動作功能評估量表(Gross Motor Function Measure, GMFM)中與躺臥/滾動、爬行、爬行/跪姿、站立、行走/跑步/跳躍相關的 13 個臨床項目，總分 0 至 66 分，分數越低表示運動功能越差
RULM	可評估無法行走的 SMA 病人 <sup>註 1</sup>	各種物體操作的任務，共 20 項(其中 19 項可被記分)，每項 0 至 2 分，滿分 37 分，分數越低表示運動功能越差
WHO 運動里程碑	4 至 24 個月大孩童	不同時期共有 6 項里程碑(坐、站、爬、站、走)，評估是否能達到
MFM32	兒童和成人	32 個項目，包含 3 個領域，D1 評估站立轉移和行走；D2 評估近端和軸向功能；D3 評估遠端功能，每項 0 至 3 分，最後將 32 個項目的原始總分(範圍 0 至 96)轉換為 0 至 100 分，分數越低表示運動功能越差
6MWT	晚發型可行走病人	6 分鐘內盡可能快速地在平坦的路面沿著 25 米長的路線行走，繞過標記後迴轉，沿著相反的方向返回

註 1 RULM 可彌補對於較虛弱(或無法行走)病人，無法完成 HFMSE 中部分項目的問題。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

來的能力、平衡、站立、跑步/行走、樓梯、上下台階，以及跳躍能力相關的運動功能，由 36 個項目組成，包含 33 項目為 0 至 2 分，及 3 項目為 0 或 1 分，總分共 69 分，分數越高，運動功能越好[8-10]。

ATEND 或稱 CHOP-ATEND，為一項根據 CHOP INTEND 修改的量表，適用於無法坐下或從輪椅上移動的神經肌肉疾病病人。ATEND 共有 14 個項目，主要為測量頸椎、軀幹力量到遠端力量，包括攣縮的手臂和手功能，以及患有神經肌肉疾病的老年、虛弱個體的新表型變化，總分共 46 分，分數越高，運動功能越好[11]。

整體而言，此兩項指標能增加臨床評估工具的選擇性，並有助於提供相關族群更合適的評估。

### (二) 療效評估報告(含文獻回顧摘要)

本章節主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；並視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane Library/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、2019 年 2 月及 2022 年 8 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 11 月、2018 年 3 月、2018 年 7 月、2019 年 7 月、2019 年 11 月、2020 年 7 月、2020 年 11 月、2021 年 7 月、2022 年 3 月及 2023 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 7 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2018 年 5 月公告 (2019 年 7 月於網站新增補充註記)。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2023 年 12 月收訖。

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

### 1. 主要醫療科技評估組織建議

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

截至 2024 年 1 月 19 日止，搜尋加拿大 CADTH [12]、澳洲 PBAC[2]及英國 NICE[13]之公開網頁，查獲本次 nusinersen 建議擴增用於脊髓性肌肉萎縮症之族群與現行主要醫療科技評估組織已建議給付範圍具部分重疊，於表二彙整主要醫療科技評估組織現行給付建議範圍及給付條件。

表二 主要醫療科技評估組織針對 SMA 病人使用 nusinersen 的給付現況

	加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE
公告歷程	2017 年 12 月 2019 年 2 月 2022 年 8 月	2017 年 11 月 2018 年 3 月 2018 年 7 月 2019 年 7 月 2019 年 11 月 2020 年 7 月 2020 年 11 月 2021 年 7 月 2022 年 3 月 2023 年 7 月	2019 年 7 月 ※分別於 2021 年 6 月、2022 年 1 月及 2022 年 12 月公告 MAA 修訂內容
未發病	2 或 3 套 SMN2	1 至 3 套 SMN2 (病人需為 3 歲以下)	1 至 4 套 SMN2
已發病確診	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 症狀在出生第 1 週後且 7 個月大前發生，疾病持續時間少於 6 個月，並帶有 2 套 SMN2</li> <li>■ 症狀在 6 個月大之後發生，年齡為 12 歲以下，且從未有獨立行走能力</li> </ul>	19 歲以前發病的 SMA 病人 (無限制開始用藥年齡)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 經基因診斷有 SMA 之第 I、II 或 III 型病人</li> <li>■ 出於公平考慮，如果病人符合納入標準，則治療開始時間沒有年齡上限</li> </ul>
降價方案	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 須依降價方案給付</li> </ul>	須依 SPA、降價方案、成人限定支付上限 <sup>註</sup> 及未公開的給付協議給付	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 須依 MAA 給付</li> </ul>

縮寫：MAA, managed access agreement 藥品近用管理協議；SPA, special pricing arrangement 特別定價方案。

註：成人限定支付上限(Adult - specific expenditure caps)屬於風險分攤協議(Risk Sharing Arrangement, RSA)的一部分。

值得注意的是，加拿大 CADTH 於 2022 年 8 月公告不建議給付於「開始用藥年齡大於 18 歲的第 II 和 III 型 SMA 病人(不論行走能力)」，相關理由包含(1)尚無隨機分派對照試驗評估 nusinersen 在未接受過治療的第 II 或 III 型 SMA 成

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

人病人中的療效或安全性；(2)來自 4 項觀察性研究的證據普遍表明，使用 nusinersen 治療可以改善或維持生理功能；然而，由於這些研究的局限性，無法得出 nusinersen 對於運動功能評分改善或維持等治療效果的結論；(3)成人第 II 和 III 型 SMA 病人需要治療以穩定疾病進展，包括避免使用呼吸機、提高上肢力量，和改善與健康相關生活品質(HRQoL)；然而，審查的證據並未表明 nusinersen 可以滿足前述的治療需求，或提供任何的臨床益處。有關財務分析方面，委員會提及依據現有的臨床資訊，沒有證據表明 nusinersen 的成本應該高於 risdiplam 的成本，可能需要更大的降價來抵消脊髓腔內給藥及其併發症相關的成本，此外，與單獨的真實世界照護(real-world-care, RWC)相比，nusinersen 需要至少 100%的降價，才能被認為具成本效益。

澳洲 PBAC 於 2021 年 7 月建議已發病 SMA 給付族群「由 3 歲以前發病，且開始用藥年齡為 18 歲(含)以下」，擴增至「18 歲以前發病，且開始用藥年齡為 18 歲(含)以下」，主要考量其臨床需求，並提及在 nusinersen 試驗中，無單獨列出第 III 型 SMA 亞型(IIIa 和 IIIb/IIIc)的結果；此外，PBAC 認為症狀較晚出現者，若可在病程較早即接受治療，增量獲益(incremental benefit)可能可減少疾病的發生，將使治療益處最大化。此外，PBAC 後續進一步於 2022 年 3 月建議已發病 SMA 給付族群再擴增給付於「18 歲以上成人但發病時間為 19 歲以前」，報告中主要是考量減緩疾病惡化速度，或僅有一點點的進步對於成年病人的價值很高。

### 2. 其他實證資料

#### (1) 其他醫療科技評估組織：SMC (蘇格蘭) [14]

Nusinersen 在蘇格蘭為超級孤兒藥(ultra-orphan drug)，蘇格蘭 SMC 於 2018 年 5 月公告與本品相關之醫療科技評估報告，建議收載 nusinersen 於治療「有症狀的第 I 型 5q 脊髓性肌肉萎縮症病人(嬰兒期發病)」；此項建議係考量病人可近性方案(patient access scheme)可改善本品的成本效益(cost-effectiveness)。

後續於網站上公告自 2019 年 7 月起，可處方 nusinersen 用於第 II、III 型 SMA 長達三年的時間，同時生成相關有效性的進一步證據。在此期間之後，廠商須提交更新資料進行再評估，以決定此藥品是否可常規在 NHSScotland 中給付。

#### (2) 電子資料庫相關文獻

##### A. 搜尋方法

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

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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：脊髓性肌肉萎縮症(SMA) (1) 超過3歲發病確診之 SMA Type III 病人 (2) 3歲內發病確診、開始治療年齡>7歲且 RULM < 15 之 SMA 病人 排除條件：無
Intervention	Nusinersen (Spinraza)
Comparator	未設限
Outcome	療效、安全性指標及病人報告結果
Study design	隨機對照試驗(randomized controlled trial)、系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 10 日止，以「nusinersen」及「spinal muscular atrophy」等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### B. 搜尋結果

透過搜索策略，於 PubMed 尋獲 144 筆文獻、Embase 尋獲 194 筆相關資料及 Cochrane Library 尋獲 85 筆試驗資料，依搜索條件逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複、不符合本案主題者<sup>f</sup>，或查無試驗結果<sup>g</sup>者。最終，共納入 2 筆統合分析研究，分別為 1 筆探討 SMA 第 II/III 型病人使用 nusinersen 後運動功能變化 (Coratti, 2021) [18]，及 1 筆探討 12 歲以上 SMA 病人使用 nusinersen 後之療效與安全性 (Gavriilaki, 2022) [19]；前述 2 筆研究結果皆已摘述於 2022 年 6 月醫療科技評估報告[5]，於後僅簡要摘述相關研究結論，詳細內容及數據詳見 2022 年 6 月醫療科技評估報告[5]，於本次報告不另加贅述。

Coratti (2021)研究結果，主要顯示第 II 型和第 III 型 SMA 病人接受 nusinersen

<sup>f</sup> 在排除的文獻中，雖查有 1 筆探討 SMA 病人使用 nusinersen 和 risidiplam 之療效和安全性之統合分析[15]，及 1 筆探討 SMA 兒童和青少年使用 nusinersen 之不良事件之統合分析[16]，然其中納入之 nusinersen 試驗族群多為兒童，相關族群已包含於現行健保給付範圍，故不符合本案主題，與此不另加摘述。

<sup>g</sup> 在排除的文獻中，雖查得 1 筆臨床試驗資訊，旨欲比較 SMA 病人使用 nusinersen 和 risidiplam 之療效和不良事件結果，惟該試驗仍在進行中，尚無數據可供參考，未來應持續追蹤相關試驗結果[17]。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

治療的世代研究中都可以觀察到運動功能的改善，這與報告未治療者的世代研究中發現的負向變化形成對比，且除了極少數例外，在考慮年齡、型別或功能狀態的次族群分析中也成立<sup>h</sup>。Gavriilaki (2022)研究結果呈現 nusinersen 對病程較長的成年病人來說是一種有價值的治療選擇；此 2 項研究皆有提供成人之治療成效，但文獻中亦皆提及些許研究限制，包含樣本數少、信賴區間寬、缺乏部分變量資訊等，於解讀上仍需謹慎。

### (3) 建議者提供之資料

台灣百健有限公司建議擴增 Spinraza<sup>®</sup> (nusinersen) 健保給付於「發病確診之 SMA 個案」。本次建議者提出之建議給付範圍與前次建議相比為擴增給付於「超過 3 歲發病確診之 SMA Type III 病人」及「3 歲內發病確診、開始治療年齡 > 7 歲且 RULM < 15 之 SMA 病人」。

建議者於送審資料提及之臨床療效文獻共 4 筆，分別為 1 筆 SMA 第 II/III 型病人使用 nusinersen 後運動功能變化的統合分析文獻(Coratti, 2021) [18]、1 筆有關 nusinersen 用於開始治療年齡滿 7 歲病人且具評估運動功能結果之文獻(Hagenacker, 2020) [20]、1 筆 3 歲內發病的第 II/III 型 SMA 病人使用 nusinersen 後運動功能變化的南韓單中心回溯性研究(Shin, 2023) [21]，及 1 筆第 Ic 至 III 型 SMA 病人使用 nusinersen 後之療效及安全性長期前瞻性試驗 (Łusakowska, 2023) [22]。

經檢視上述資料，Hagenacker (2020)及 Coratti (2021)研究結果已分別呈現於 2021 年 9 月及 2022 年 6 月醫療科技評估報告，於此不再贅述，以下簡要摘述 Shin (2023)及 Łusakowska (2023)之研究結果。

Shin (2023) [21]研究中共 30 位 SMA 第 II/III 型病人符合納入標準(皆為韓國人；16 位男性/ 14 位女性)，病人之平均發病年齡為 1.2 歲，平均開始用藥年齡為 22.9 歲。其中，有 29 人(97%)具脊椎側彎，並有 22 人(73%)接受過脊椎側彎手術，給藥方式包含直接鞘內注射(intrathecal)、CT-guided 鞘內注射、經椎間孔注射(transforaminal)或層間注射(interlaminar)。該研究結果顯示，病人之 HFMSE 於給藥後 6、14、22 及 26 個月皆有顯著改善，改善比例為 21/29 人(72%)、20/28 人(71%)、21/24 人(88%)及 12/14 人(86%)，平均改善幅度分別為 2.10±3.27 ( $p < 0.001$ )、2.88±3.94 ( $p < 0.001$ )、4.21±4.45 ( $p < 0.001$ )及 5.29±5.33 ( $p = 0.001$ )，相

<sup>h</sup> 研究中有報告治療組與未治療組間差異的指標包含HFMSE、RULM及6MWT。結果顯示整體病人經過nusinersen治療後HFMSE、RULM及6MWT數值均有顯著改善，且於HFMSE及6MWT在經過治療及未治療病人間達統計學顯著差異( $p < 0.0001$ )，而RULM指標在經校正用藥年齡及SMA型別後，治療及未治療病人間達統計顯著差異( $p = 0.025$ )。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

關數據如表三。安全性方面，共有 19 (63%)位病人發生不良事件，且不良事件與給藥程序有關，而與藥品本身無關，包含背痛、頭痛、感覺異常、四肢疼痛及噁心嘔吐。整體而言，該研究提供亞洲族群真實世界觀察結果，惟其研究僅包含單中心無對照組數據，並且所選用評估方式無法反應上肢活動能力，未來仍可持續追蹤相關研究結果。

表三 Shin (2023)研究中用藥後與基期相比的 HFMSE 改善趨勢

變項	給藥後 6m (n = 29)	給藥後 14 m (n = 28)	給藥後 22 m (n = 24)	給藥後 26 m (n = 14)
改善比例(%)	21/29 (72%)	20/28 (71%)	21/24 (88%)	12/14 (86%)
平均 HFMSE	7.83±10.98	8.96±11.95	11.00±12.44	14.57±14.77
與基期相比之改善幅度	2.10±3.27	2.88±3.94	4.21±4.45	5.29±5.33
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.001

Łusakowska (2023) [22]研究，最終共納入 120 位接受過治療的 SMA 第 Ic 至 III 型病人(Ic 12 人/II 19 人/III 89 人；67 位男性，53 位女性)進行分析。所有病人接受治療時皆為 5 歲以上兒童或成人(包含 105 位成人，佔 88%)，療程長度為 6 至 30 個月，平均發病年齡為 67 個月，平均開始用藥年齡約為 32 歲，其中，有 67 人(56%)具脊椎側彎，並有 13 人(11%)接受過脊椎側彎手術。結果顯示，於 6、10、14、18、22、26、30 個月評估時，病人之 HFMSE 皆有統計上顯著改善( $p < 0.001$ )；CHOP-INTEND 除了第 30 個月因個案數較少( $n = 5$ )，統計顯著性較不明顯(Wilcoxon 檢定  $p = 0.12$ ，而 Student-t 檢定  $p = 0.024$ )，其餘時間點評估結果皆有顯著改善( $p < 0.001$ )；RULM 則是越長期改善幅度越高；而 6MWT 則僅有第 10、14、18 個月與基期相比達統計顯著差異( $P < 0.05$ )，相關結果如表四。研究中另有統計各項指標達臨床有意義改善的病人比例，相關結果如表五。安全性方面，有 19%的病人於給藥後出現腰椎穿刺後症候群(PLPS)，且有觀察到以 CT 或 C-arm fluoroscopy 輔助給藥的 PLPS 發生風險顯著低於無輔助給藥(11% vs. 22%； $p < 0.00001$ )，另有 1 人於給藥後出現腦脊髓液滲漏，相關滲漏在無介入的情況下於 1 小時後停止。整體而言，該研究提供多個時間點長期觀察之療效及安全性結果，惟各項指標皆有許多病人未收集到數據，且近期已確效的 CHOP-ATEND 評估量表無納入該研究分析指標，並且研究中無對照組，未來仍可持續追蹤相關研究結果。

表四 Łusakowska (2023)研究中藥後各指標與基期相比的改善趨勢

指標	Month of treatment							
	T0	T6	T10	T14	T18	T22	T26	T30
HFMSE (n)	73 人	72 人	66 人	65 人	63 人	56 人	43 人	28 人

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

指標	Month of treatment							
	T0	T6	T10	T14	T18	T22	T26	T30
與基期相比	-	2.5±3.6	3.5±3.7	3.9±4.1	4.5±4.3	4.7±4.5	5.0±4.8	5.1±4.6
P 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CHOP-INTE ND (n)	44 人	44 人	41 人	38 人	37 人	26 人	17 人	5 人
與基期相比	-	2.2±2.6	2.9±2.8	3.6±3.4	4.7±4.0	5.1±4.2	5.6±4.8	9.4±7.4
P 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	Wilcoxon, p = 0.12; Student-t, p = 0.024
RULM (n)	51 人	20 人	20 人	34 人	43 人	37 人	34 人	23 人
與基期相比	-	0.6±1.1	0.3±1.2	0.8±1.7	0.9±1.9	1.1±2.0	1.3±2.1	2.0±2.4
P 值	-	0.047	0.370	0.001	0.003	0.001	<0.001	<0.001
6MWT (n)	27 人	15 人	14 人	19 人	22 人	18 人	16 人	12 人
與基期相比	-	5.4±36.4	22.1±26.8	16.6±32	18.1±43.3	9.9±50.5	24.0±61.0	27.0±67.1
P 值	-	0.288	0.007	0.041	0.028	0.449	0.078	0.204

表五 Łusakowska (2023) 研究中各項指標達臨床有意義改善(反應者)<sup>22</sup>的病人比例

指標		Month of treatment						
		T6	T10	T14	T18	T22	T26	T30
HFMSE	整體(n)	72人	66人	65人	63人	56人	43人	28人
	反應者(n)	26人	35人	40人	38人	35人	26人	20人
	反應者(%)	36	53	62	60	63	60	71
CHOP-INTEND	整體(n)	44人	41人	38人	37人	26人	17人	5人
	反應者(n)	9人	15人	19人	23人	16人	11人	4人
	反應者(%)	20.5	37	50	62	62	65	80
RULM	整體(n)	20人	20人	34人	43人	37人	34人	23人
	反應者(n)	5人	2人	9人	11人	8人	13人	10人
	反應者(%)	25	10	26.6	25.5	22	38	43.5
6MWT	整體(n)	15人	14人	19人	22人	18人	16人	12人
	反應者(n)	5人	4人	5人	7人	7人	7人	6人
	反應者(%)	33	29	26	32	39	44	50
PGI-I	整體(n)	120人	116人	110人	104人	89人	64人	47人
	反應者(n)	95人	90人	82人	78人	68人	56人	40人
	反應者(%)	79	78	76	75	76	87.5	85

縮寫：PGI-I, Patient global impression - improvement病人總體印象改善。

<sup>22</sup>各指標反應者定義為HFMSE (≥ 3 points)、CHOP-INTEND(≥ 4 points)、RULM (≥ 2 points)、6MWT (≥ 30 m) 和PGI-I (任何主觀改善)。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (三) 療效評估結論

本案藥品 nusinersen 自 2020 年收載於健保後，經數次修訂給付規定範圍，現行給付族群為「尚未出現症狀之個案並限制 SMN2 基因拷貝數為 3 套以下者」，以及「已發病之 SMA 個案並限制於 3 歲內發病確診且開始治療年齡未滿 7 歲者，或開始治療年齡滿 7 歲者，但 RULM  $\geq$  15 之 SMA 個案」。

建議者此次建議擴增給付的範圍，大致能歸納為下列兩點：(1) 超過 3 歲發病確診之 SMA Type III 病人；及(2) 3 歲內發病確診、開始治療年齡  $>$  7 歲，且 RULM  $<$  15 之 SMA 病人。另於給付條件之運動功能評估建議新增 RHS 及 ATEND 兩項運動功能評估指標。

經檢視 RHS 及 ATEND 兩項量表適用情境，RHS 乃基於 HFMSE 再調整，能提供對 SMA 表型和疾病惡化更敏感的描述，主要用於檢測第 II、III 型病人微小或強烈的變化；而 ATEND 則為基於 CHOP INTEND 調整的量表，適用於無法坐下或從輪椅上移動的神經肌肉疾病病人。考量 RHS 對於疾病進程變化程度小的病人亦有機會評估出差異，而 ATEND 量表與現行七項指標之適用族群略有不同，因此，增加臨床評估工具的選擇，或許有助於更精準地評估病人疾病變化趨勢。

主要醫療科技評估組織建議方面，截至 2024 年 1 月 19 日止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆已公告針對超過 3 歲發病確診或 3 歲內發病確診且開始治療年齡  $>$  7 歲之 SMA 病人使用 nusinersen 的評估報告。其中，針對已發病族群，目前澳洲 PBAC 給付 19 歲以前發病的 SMA 病人，而 NICE 則給付第 I 至 III 型的病人，兩者給付族群類似<sup>i</sup>。然而，加拿大 CADTH 針對已發病族群目前僅給付於「症狀在出生第一週後且 7 個月大前發生，疾病持續時間少於 6 個月，並帶有 2 套 SMN2」及「症狀在 6 個月大之後發生，年齡為 12 歲以下，且從未有獨立行走能力」的 SMA 病人，雖廠商先前欲就成人族群提出擴增給付申請，然 CADTH 考量隨機分派對照試驗證據的缺乏、觀察性研究之研究限制及缺乏對於免於使用呼吸器或提高上肢力量證據等因素，於 2022 年 8 月公告不建議給付於「開始用藥年齡大於 18 歲的第 II 和 III 型 SMA 病人(不論行走能力)」。

相對療效及安全性方面，經系統性文獻回顧蒐得 2 筆統合分析研究 Coratti (2021) 及 Gavriilaki (2022)，此 2 筆研究結果皆已描述於查驗中心 2022 年 6 月完成之醫療科技評估報告。相關結果顯示，第 II 型和第 III 型 SMA 病人接受 nusinersen 治療的世代研究中可以觀察到運動功能的改善，並與未治療者的世代研究中發現的負向變化形成對比，且 nusinersen 為病程較長成年病人的有價值治

<sup>i</sup> SMA 第 IIIc 型病人的發病年齡於各文獻定義略有不同，大致範圍為 18 至 30 歲以下發病確診。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療選擇，但於文獻解讀上仍需考慮樣本數少、信賴區間寬、缺乏部分變量資訊等研究限制。另外，本案建議者另提供有關 SMA 第 II/III 型韓國病人(Shin, 2023) 及 SMA 第 Ic 至 III 型病人(Łusakowska, 2023)之觀察性研究。Shin (2023)研究之平均發病年齡為 1.2 歲，平均開始用藥年齡為 22.9 歲，病人經 nusinersen 治療後之 HFMSE 於 6、14、22 及 26 個月皆有顯著改善，改善比例約為八成，平均改善幅度介於 2.1 至 5.3 分。Łusakowska (2023)研究中病人接受治療時皆為 5 歲以上兒童或成人，平均發病年齡為 67 個月，平均開始用藥年齡約為 30 歲，經 nusinersen 治療後，病人之 HFMSE、CHOP-INTEND、RULM 及 6MWT 皆有改善趨勢，惟部分評估時間點與基期相比未達統計顯著差異。總結而言，兩項觀察性研究皆有報告大於兩年之追蹤結果，結果呈現用藥後有運動功能維持或改善的趨勢，且兩項研究皆有納入具脊椎側彎或接受過脊椎側彎手術的病人，此類型病人可透過輔助給藥方式成功施予 nusinersen，惟研究中無對照組，且分別有部分類別運動功能指標未於研究中探討/分析，未來仍可持續追蹤相關研究結果。

安全性方面，上述研究中提及之不良事件多與給藥程序有關，而與藥品本身無關，包含背痛、頭痛、感覺異常、四肢疼痛及噁心嘔吐等，另有 1 例個案出現腦脊髓液滲漏，但無須額外介入即可自行停止。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一) 疾病負擔

健保署公告的脊髓性肌肉萎縮症之重大傷病卡領卡數於 2023 年 12 月共 423 名；衛生福利部國民健康署於 2023 年 11 月罕見疾病通報個案統計表顯示脊髓性肌肉萎縮症累積個案數共 537 名、死亡個案共 97 名，在 2022 年 11 月累積個案數共 516 名、死亡個案共 87 名，換算 2022 年 12 月至 2023 年 11 月新增個案共 11 名、死亡個案數 10 名。適用「罕見疾病防治及藥物法」之 2024 年版藥物年報顯示 2022 年 risdiplam 使用人數共 37 人、使用量 1,070 錠，nusinersen 使用人數共 40 人、使用數量共 159 支。

#### (二) 財務影響

針對本次給付規定擴增申請案，建議者採用的主要假設與理由分列，如後：

1. 臨床使用地位：建議者表示本次建議擴增給付範圍尚處於無具體治療方式且無健保給付藥品可使用之情況，故臨床使用地位屬新增關係。
2. 目標族群推估

建議者將本次新增使用病人族群個別進行估算，詳如後述：

- (1) 第 2 型 SMA、7 歲以上且 RULM<15 的病人數：建議者依據 2023 年 7 月健保署統計脊髓性肌肉萎縮症重大傷病有效領證人數為 422 人，並參考台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會數據顯示第 2 型比例約 47.0%，參考病友協會數據第 2 型病人年齡逾 7 歲比例約 91.2%、第 2 型病人長期使用呼吸器比例約 0.8%，依據專家評估此族群的臨床評估運動功能指標 RULM<15 比例為 83%，故建議者評估符合給付規定尚未接受 Spinraza 治療的第 2 型 SMA、年齡 7 歲以上且 RULM<15 約 149 人。
- (2) 第 3a 型 SMA、年齡 7 歲以上且 RULM<15 病人數：建議者參考重大傷病領證人數約 422 人、並參考病友協會數據顯示第 3 型的占比為 46.2%，依據文獻假設第 3a 型佔第 3 型的 53%，依據專家意見評估 Type 3a 中臨床評估運動功能指標 RULM<15 比例為 42%，故建議者評估符合給付規定尚未接受 Spinraza 治療的第 3a 型 SMA、年齡 7 歲以上且 RULM<15 約 42 人。
- (3) 超過 3 歲發病確診(第 3b 型 SMA)病人數：建議者參考重大傷病領證人數約 422 人、並參考病友協會數據顯示第 3 型的占比為 46.2%，依據文獻假設第 3b 型佔第 3 型的 47%，故建議者評估超過 3 歲發病確診之 SMA 人

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

數約 92 人。

- (4) 綜合上述個別病人族群人數，建議者預估本次擴增給付範圍的目標族群數共 283 人。
3. 本品新增使用人數：建議者依自評市占率，預估本次擴增給付新增本品使用人數第一年約 260 人，再依據 CHERISH 研究假設第 2 及 3 型病人第 1 年的續用率為 87%，後續則假設續用率為 100%，預估第二年至第五年本品使用人數約每年 224 人。
4. 本品新增藥費：建議者依據仿單用法用量，預估本品年度藥費於第一年費用增加約 31.9 億元至第五年增加約 13.8 億元。

本報告調整部分參數重新進行財務影響評估，如後：

1. 臨床使用地位：考量臨床上並尚未給付其他藥物，故屬新增關係。
- (1) 目標族群推估：

建議者參考重大傷病有效領證人數 422 人、病友協會的 SMA 第 2 型、第 3 型占比數據分別為 47.0% 及 46.2%，其中 SMA 第 2 型之中七歲以上佔 91.2%，第 3 型皆為七歲以上，再依據專家意見評估 RULM<15 比例在 SMA 第 2 型為 83%、第 3 型為 42%，最終建議者預估符合本次申請建議給付條件的人數約 283 人。

對於建議者評估目標族群病人數，本報告認為本品擴增給付後，不再限制本品給付族群的發病年紀、治療年紀及 RULM 分數，以重大傷病卡領卡數於 2023 年 12 月共 423 名，分析健保資料庫評估使用過本品或是 risdiplam 或是 Onasemnogene abeparvovec 約 140 人，另外，未滿 7 歲的 SMA 重大傷病領卡尚未用藥的病人數共 10 人，經本報告檢視其重大傷病卡核發年紀，上述尚未用藥病人並非超過三歲才確診，雖無法確認其未用藥的原因，但這些病人應屬目前給付範圍，非本案申請擴增的目標族群，因此，本報告以 SMA 重大傷病卡領卡數扣除已經用藥以及七歲以下未用藥的病人數後，評估本案擴增前目標族群數約 273 人。

此外，本報告注意到建議者並未將未來新 SMA 診斷以及死亡個案數納入評估模型，對此，本報告以健保資料庫自 2019 年至 2023 年重大傷病卡領卡人數平均每年新申請個案數每年 16 名，預估未來五年每年新增 SMA 個案數 16 人，參考 2022 年 11 月、2023 年 11 月罕見疾病通報個案統計表，評估未來五年 SMA 死亡個案數每年 10 名，再以 2023 年 SMA 病人數 423 人、符

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

合本次申請擴增人數 273 人，換算本次擴增占 SMA 之 65%，因此本報告預估擴增給付範圍每年新增 10 人、死亡 6 人，綜上，本報告評估未來五年(2024 至 2028 年)目標族群人數為第一年 277 人至第五年 293 人。

2. 本案新增用藥人數：沿用建議者自評市占率，同樣依據 CHERISH 試驗假設第 1 年的續用率為 87%，後續則假設續用率為 100%，而建議者並未討論本次新增 RHS、ATEND 兩項評估指標是否影響藥物的續用情況，本報告考量藥品實際使用時，受病人的共病、發生副作用等情況影響，續用率可能不如臨床試驗，故整體評估後認為建議者相關假設尚可接受，最終預估本次擴增範圍的本品用藥人數第一年 255 人至第五年 255 人，第一年新用藥人數為 255 人，第二年至第五年新用藥人數為每年 9 人。
3. 本品新增年度藥費：本報告參考仿單用量，預估未來五年本品新增年度藥費為第一年 31.3 億元至第五年為 16.2 億元。
4. 其他醫療費用：本報告考量相關注射費用相較於藥費，對於財務影響不大，故建議者未估算注射費用，應可接受。
5. 財務影響：新增的年度藥費即本案財務影響，為第一年 31.3 億元至第五年為 16.2 億元。
6. 敏感度分析：

本報告考量本品與 risdiplam 於 2023 年 4 月剛給付於年滿七歲 RULM $\geq$  15 的病人族群，本報告分析至 2023 年的申報資料使用過 Nusinersen、Risdiplam、Onasemnogene abeparvovec 約 140 人，加上未滿 7 歲的 SMA 重大傷病領卡尚未用藥的病人數共 10 人，以此評估現行給付條件(原情境)的目標族群人數約 150 人，然而，倘若給付條件放寬初期部分病人可能考慮是否接受治療而於本報告分析健保資料時尚未開始用藥，實際上原情境的目標族群人數可能更多。因此在敏感度分析，本報告假設原情境的目標族群人數增加 20%，增為 180 人，則預估未來五年本品新增年度藥費為第一年 27.9 億元至第五年為 14.7 億元，新增的年度藥費即本案財務影響。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案於 2024 年 3 月藥品專家諮詢會議同意本次建議者申請擴增給付範圍至全給付族群，其擴增至 3b 型(18 歲以下發病者)且不限起始治療之運動功能，與本藥品之適應症一致。若本品與 Evrysdi 同時獲擴增給付於全部 SMA 病人，本報告假設於擴增給付範圍本品與 Evrysdi 平分市場，即本品市占率 50%，本報告分析於 2023 年底未用藥的 SMA 病人數約 273 人，假設未來五年的 SMA 用藥比例由 80%增至 100%、再依據登錄系統 3 年內 65 個案停用 3 例換算每年停用率約 2%，本報告評估未來五年本品新增用藥人數為第一年 109 人至第五年 129 人。依健保署提供的本品健保支付價，仿單用法首年使用六支，次年起每年使用 3 支，預估未來五年本品新增的年度藥費為第一年 12.04 億元至第五年 7.40 億元。

由於本品健保支付價由 2,046,152 元降為 1,841,537 元，對於現行健保給付範圍所支付的本品藥費應可有節省效益，按健保資料庫分析 2023 年底本品用藥人數(現行健保給付範圍)為 111 人，再依據過去 SMA 病人成長率，評估現行健保給付範圍本品用藥病人數每年新增 6 人，本品用藥次年續用率 98%，據此預估未來五年本品現行健保給付範圍的用藥病人數為第一年 115 人至第五年 137 人，按仿單用法首年使用六支，次年起每年使用 3 支，預估降價的節省效益為第一年 1.11 億元至第五年 1.25 億元。

以本品新增的年度藥費並將本品降價的節省效益納入估算後，本案的財務影響為第一年新增 10.93 億元至第五年新增 6.16 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. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-112.12.25 更新. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Accessed Jan 9, 2024.
2. Public Summary Documents by Product-Nusinersen. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#N>. Accessed Jan 19, 2024.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurologic clinics* 2015; 33(4): 831-846.
4. Farrar MA, Park SB, Vucic S, et al. Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. *Annals of neurology* 2017; 81(3): 355-368.
5. Spinraza Solution for Injection 醫療科技評估報告補充資料. 財團法人醫藥品查驗中心. [https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2023/11202\\_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC6%E6%A1%88\\_Spinraza.pdf](https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2023/11202_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC6%E6%A1%88_Spinraza.pdf). Accessed Jan 10, 2024.
6. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K, Seabrook T, Vuillerot C, Group SMS. Validity and reliability of the 32-item motor function measure in 2-to 5-year-olds with neuromuscular disorders and 2-to 25-year-olds with spinal muscular atrophy. *Neurology and therapy* 2020; 9: 575-584.
7. SMA 運動功能評估 . Together in SMA with Biogen. [https://hcp.togetherinsma.tw/tw\\_tw/home/motor-fcn-eval/motor-function-measures.html](https://hcp.togetherinsma.tw/tw_tw/home/motor-fcn-eval/motor-function-measures.html). Accessed Jan 31, 2024.
8. Revised Hammersmith Scale (RHS) for Spinal Muscular Atrophy. Physiopedia. [https://www.physio-pedia.com/Revised\\_Hammersmith\\_Scale\\_\(RHS\)\\_for\\_Spinal\\_Muscular\\_Atrophy](https://www.physio-pedia.com/Revised_Hammersmith_Scale_(RHS)_for_Spinal_Muscular_Atrophy). Accessed Jan 25, 2024.
9. Stimpson G, Ramsey D, Wolfe A, et al. 2-year change in revised Hammersmith scale scores in a large cohort of untreated paediatric type 2 and 3 SMA participants. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12(5): 1920.
10. Ramsey D, Ramdharry G, Scoto M, Muntoni F, Wallace A, network SRU. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: Inter and intra-rater reliability and agreement. *Plos one* 2022; 17(12): e0278996.
11. Adult Test of Neuromuscular Disorders (ATEND). Stanford Medicine.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- <https://med.stanford.edu/day-lab/atend.html>. Accessed Jan 25, 2024.
12. Search CADTH - nusinersen. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/search?s=nusinersen>. Accessed Jan 19, 2024.
  13. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [TA588]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>. Accessed Jan 19, 2024.
  14. nusinersen (Spinraza). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>. Accessed Jan 19, 2024.
  15. Qiao Y, Chi Y, Gu J, Ma Y. Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Brain Sci* 2023; 13(10).
  16. Zhong ZJ, Zheng PM, Dou HH, Wang JG. Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics* 2023; 11.
  17. Irc20120821010634N. effectiveness and side effects of Spinraza and Risdiplam on the motor performance of patients with spinal muscular atrophy. <https://trialsearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20120821010634N4> 2023.
  18. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021; 16(1).
  19. Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics* 2022; 19(2): 464-475.
  20. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(4): 317-325.
  21. Shin HJ, Na JH, Lee H, Lee YM. Nusinersen for spinal muscular atrophy types II and III: a retrospective single-center study in South Korea. *World J Pediatr* 2023; 19(5): 450-459.
  22. Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, et al. Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2023; 18(1): 230.

# 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 現行 nusinersen 詳細健保給付規定

#### 1.6.4. Nusinersen (如 Spinraza)、risdiplam (如 Evrysdi): (109/7/1、109/10/1、112/4/1、112/6/1、112/8/1)

1. 限用經標準檢測方法 MLPA(Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) 或 NGS 檢測 SMN1 基因變異之個案，且經衛生福利部國民健康署認定之脊髓性肌肉萎縮症(Spinal muscular atrophy, SMA)病人，並具以下(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)任何一個條件：(112/4/1、112/6/1、112/8/1)

- (1)具 3 個(含)以下 SMN2 基因拷貝數，經新生兒篩檢即將發病之個案，限使用 nusinersen。(109/10/1、112/4/1)
- (2) Nusinersen 限使用於 3 歲內發病確診，且開始治療年齡未滿 7 歲者。(112/4/1)
- (3) Risdiplam 限使用於治療年齡兩個月以上，3 歲內發病確診，且開始治療年齡未滿 7 歲者。(112/4/1)
- (4) Nusinersen 限使用 3 歲內發病確診且開始治療年齡滿 7 歲者，且臨床評估運動功能指標 RULM $\geq$ 15 之 SMA 個案。(112/4/1)
- (5) Risdiplam 限使用 3 歲內發病確診且開始治療年齡滿 7 歲至未滿 18 歲，且臨床評估運動功能指標 RULM $\geq$ 15。(112/4/1、112/6/1)
- (6) Risdiplam 限使用於 3 歲內發病確診，且開始治療年齡滿 18 歲以上，且臨床評估運動功能指標 RULM $\geq$ 15，並經小兒神經專科、神經科醫師判定下列任一情形，致無法使用 nusinersen 藥品：(112/6/1)

I. 施行過脊椎融合術

II. 脊椎側彎嚴重(Cobb Angle $\geq$ 50 度)

III. 對於施行麻醉有困難

2. 需檢附下列資料，經二位以上專家之專家小組特殊專案審查核准後使用，每年檢附療效評估資料重新申請。

- (1)符合衛生福利部國民健康署 SMA 罕見疾病個案通報審查標準之臨床症狀錄影之影片(內容必須包含：a.全身肌張力低下，b.全身四肢無力，近端比遠端嚴重且下肢比上肢嚴重，c.深部肌腱反射，如：膝反射、踝反射、二頭肌反射等消失)。
- (2) 3 個(含)以下 SMN2 基因拷貝數之即將發病之個案，須附經標準檢測方法 MLPA 或 NGS 基因診斷技術報告。(112/4/1)
- (3)臨床病歷摘要。
- (4)標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

WHO motor milestone、MFM32、6MWT)錄影之影片。(112/4/1)

### 3.排除條件：

SMA 病友在非急性住院期間，連續 30 天(含)以上呼吸器的使用且每天超過 12 小時。

### 4.療效評估方式及時機：

#### (1)標準運動功能評估時機：

I. Nusinersen 或 risdiplam 治療前。(112/4/1)

II.在 4 劑 loading doses 0、14、28、63 天)後，每 4 個月給與 nusinersen maintain dose 治療前，若使用 risdiplam 則每 4 個月評估一次。(112/4/1)。

#### (2)標準運動功能評估:需由提供 nusinersen 或 risdiplam 治療之小兒神經專科、神經科醫師選擇下列適合療效評估工具並判定評估結果(112/4/1)

I. CHOP INTEND

II.HINE section 2

III.HFMSE

IV.RULM(起始治療年紀滿 7 歲以上病患必選)(112/6/1)

V.WHO motor milestone

VI. MFM32 (112/4/1)

VII.6MWT(限使用於可行走之病患)(112/4/1)

#### (3)醫師提交接受 nusinersen 或 risdiplam 治療之標準運動功能評估錄影之影片。(112/4/1)

#### (4)醫師提交接受 nusinersen 或 risdiplam 治療之 SMA 病友，每年的年度治療報告書包括標準運動功能評估項目、內容及錄影之影片。(112/4/1)

#### (5)標準運動功能評估應由受過訓練之專科醫師，包含：小兒神經科、神經科醫師、復健科醫師或物理治療師執行。

#### (6)醫師提交接受 nusinersen 治療之 SMA 病友所有標準運動功能評估錄影之影片，必須包含所有可評估項目及內容。

### 5.停藥時機(下列評估需在 SMA 病友非急性住院期間執行):用藥後追蹤至少 2 項標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone、MFM32、6MWT)，兩項評估分數每次均低於起始治療前該項標準運動功能之第 1 次評估分數。(112/4/1)

### 6.使用本類藥品需完成個案系統登錄，亦需於療程結束或停止使用該藥品後，於此系統登錄結案。(109/10/1)

### 7. Nusinersen 或 risdiplam 或 onasemnogene abeparvovec 限擇一使用，且不得互換。(112/4/1、112/8/1)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄二 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
<b>PubMed (搜尋日期：2024年1月10日)</b>		
#1	spinal muscular atrophy OR "SMA"	37,653
#2	"nusinersen" OR "Spinraza"	774
#3	#1 AND #2	731
#4	#3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review))	23
#5	#3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis))	10
#6	#3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization) OR (randomized) OR (randomised))	33
#7	#3 AND ((clinicaltrial[Filter]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (clinicalstudy[Filter]) OR (comparativestudy[Filter]) OR ("Comparative Study" [Publication Type]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]) OR "case control")	111
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	144
<b>EMBASE (搜尋日期：2024年1月10日)</b>		
#1	'spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy'	73,212
#2	'nusinersen'/exp OR nusinersen	2,044
#3	#1 AND #2	1,804
#4	#3 AND [systematic review]/lim	44
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	16
#6	#3 AND [controlled clinical trial]/lim	18
#7	#3 AND [clinical trial]/lim	138
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	194
<b>Cochrane Library (搜尋日期：2024年1月10日)</b>		
#1	spinal muscular atrophy OR "SMA"	1,735
#2	"nusinersen" OR "Spinraza"	86
#3	#1 AND #2	85