

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. 台灣百健有限公司（以下簡稱建議者）前於民國 110 年 2 月及 8 月提出放寬 nusinersen 健保給付範圍之建議，案經 111 年 2 月份藥品共同擬訂會議討論，會議結論待建議者提出具體本土醫療效益佐證資料及其他給付協議方案再議。
2. 此次建議者重新提出建議給付條件之修訂內容（歷次建議條件差異如內文表一），並提出更新的實證資料及給付協議方案。
3. 衛生福利部中央健康保險署於民國 111 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）再次進行醫療科技評估。
4. 本報告主要依據 112 年 2 月藥品專家諮詢會議建議，更新相關評估報告內容，以供健保後續審議會議參考。

完成時間：民國 112 年 02 月 12 日

評估結論

一、療效評估

於療效評估部分，主要針對建議者對於已發病確診之 SMA 個案建議擴增本品給付範圍至 3 歲內發病確診者（不限制開始治療年齡，但對於開始治療年齡滿 7 歲者另提出臨床評估運動功能指標 RULM \geq 15 之限縮條件）進行評估。

- (一) 有關建議者此次建議限制開始治療年齡滿 7 歲者之 RULM 分數至少須達 15 分，本報告諮詢我國臨床專家之意見指出 RULM 及 HFMSE 同為適用於較年長病人之運動功能評估工具；其中 RULM 評估內容為手部功能，只能坐著的病人也能使用（不受病人行走能力影響），而相對於建議者前次建議切點（RULM \geq 10），RULM \geq 15 的病人能完成日常基本活動的機會較高。
- (二) 參考已發表之系統性文獻回顧及建議者提供之資料，有關此病人族群之研究結果仍主要來自非比較性觀察研究，其結果大致指出病人接受 nusinersen 治療前後之運動功能評估分數呈現改善或穩定結果，而 1 篇統合分析[10]進一步將用藥病人研究與未用藥病人自然病史研究分別彙總並進行統計檢定（數據略如後表），其結果顯示於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，然而基於樣本數少、追蹤時間不長、各研究間病人異質性高等限制，須保守解讀此統計結果並加以考量其臨床顯著性。

	Nusinersen 治療前後變化	未用藥病人群隨時間變化
HFMSE	2.27 (1.41 to 3.13)	-1.00 (-1.33 to -0.67)
RULM	1.11 (0.53 to 1.69)	0.47 (-0.79 to 1.74)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

6MWT (公尺)	19.80 (6.70 to 32.89)	-8.29 (-19.10 to 2.52)
-----------	-----------------------	------------------------

* 表格中數值為 mean change (95% CI)。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之給付條件評估

經 2023 年 2 月藥品專家諮詢會議，同時同意本案藥品之擴增給付及 Evrysdi (risdiplam)之建議給付。為完善病人後續療效追蹤評估機制，另於給付規定增加一項運動功能評估量表神經肌肉疾病運動功能評估量表-32 (Motor Function Measure-32, MFM32)，該量表主要用於神經肌肉疾病之運動能力，可用於各年齡段的病人，評估內容包含站立和轉移、軀幹與近端運動功能、遠端運動功能。此外，本次給付規定微調病人停藥時機：(1)自「未限制使用的運動量表數目」調整至「至少要使用 2 項運動功能評估量表」；且(2)自規定「治療後沒有高於治療前分數」調整至「2 項評估分數每次均低於起始治療前分數」，經上述兩項調整，雖此停藥時機略寬鬆於原先之給付規定，但能確保病人至少接受兩項量表評估，以利後續評估病人運動功能變化趨勢。

二、財務影響

- (一) 針對本次給付規定擴增申請案，建議者預估本品擴增給付後，新增使用本品人數為第一年 57 人至第五年 54 人，未來五年新增本品年度藥費為第一年約 8.38 億元至第五年約 4.04 億元。
- (二) 本報告經諮詢臨床醫師後，因考量接受脊柱融合手術之病人仍有機會接受本品治療、符合 RULM \geq 15 比例具有高度不確定性，及本品支付價已於健保署網站公告將於今年 7 月調降，故本報告以此更新本品價格後，重新評估本品擴增給付後，新增使用人數為第一年 183 人至第五年 163 人，未來五年新增本品年度藥費為第一年約 25.47 億元至第五年約 11.41 億元。
- (三) 敏感度分析：本報告經諮詢臨床專家及搜尋相關文獻，顯示「符合 RULM \geq 15」比例具有高度不確定性，因此本報告將此參數進行敏感度分析，即將「第 2a 型 SMA、目前 7 歲以上，且符合 RULM \geq 15」比例由 50%調降為 15%、「第 2b 型 SMA、目前 7 歲以上，且符合 RULM \geq 15」比例由 50%調降為 22%及「第 3a 型 SMA、目前 7 歲以上，且符合 RULM \geq 15」比例由 100%調降為 58%，綜合上述之調整後，推估本品擴增給付後，新增使用人數第一年 87 人至第五年 79 人，未來五年新增本品年度藥費為第一年約 12.11 億元至第五年約 5.57 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 2 月藥品專家諮詢會議討論，同意本品及 Evrysdi (risdiplam)同時納入給付，並限制 Evrysdi (risdiplam)使用於治療年齡兩個月以上、未滿 18 歲之 SMA 病人。因此，本報告依據建議者提出的新價格，並考慮本品及 Evrysdi (risdiplam)同時

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

給付於本案申請的給付範圍，更新財務影響推估。

若 Evrysdi (risdiplam) 未限制使用於未滿 18 歲之病人，假設兩藥的市占率各 50%，預估未來五年本品新增使用人數為第一年 92 人至第五年 91 人，本品新增的年度藥費（即財務影響）為第一年 11.29 億元至第五年 5.65 億元。

若 Evrysdi (risdiplam) 進一步限制使用於未滿 18 歲之病人，則本報告依據健保資料庫 SMA 病人的年齡分布調整本品市占率，評估未來五年本品新增使用人數為第一年 156 人至第五年 151 人，新增的年度藥費（即財務影響）為第一年 19.15 億元至第五年 9.33 億元。

一、背景

本案申請藥品脊瑞拉注射液(Spinraza Solution for Injection)之有效成分為 nusinersen(以下簡稱本品)，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 SMN2 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，現給付對象包括尚未出現症狀之個案並限制 SMN2 基因拷貝數為 2 套以下者，以及已發病之 SMA 個案並限制於出生 12 個月內發病確診且開始治療年齡未滿 7 歲者[1]。台灣百健有限公司(以下簡稱建議者)前於 2021 年 2 月及 2021 年 8 月曾提出給付規定修訂建議案，包括建議本品用於治療尚未出現症狀之個案擴增給付至 SMN2 基因拷貝數為 3 套者，以及放寬已發病之 SMA 個案至 3 歲內發病確診者，其中針對開始治療年齡滿 7 歲者，額外限制臨床評估運動功能指標 RULM \geq 10；此案經 2022 年 2 月召開之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 54 次」討論，會議結論就建議擴增本品「用於 3 歲內發病確診、開始治療年齡 7 歲以上，且 RULM \geq 10 之 SMA 病人」族群，指出未見與自然病程相較之醫療效益資料，亦無具體治療經濟效益(cost-effectiveness)之評估佐證資料；再者，以標準運動功能評估 RULM \geq 10 作為具效益可減少財務衝擊之指標並不明確，且無病人可行走進步之藥物經濟學效益資料；綜上，爰建議不修訂給付規定，倘建議者可提出具體本土醫療效益佐證資料，並有正式新降價方案後再議。

此次，建議者重新提出 nusinersen 給付規定修訂建議案，而此次建議修訂內容與前次相比，主要差異處為將開始治療年齡滿 7 歲者之臨床評估運動功能指標 RULM 分數下限由 10 分調整為 15 分，本報告彙整現行健保給付規定及期間歷次建議修訂內容之對照彙整如表一。衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)於 2022 年 4 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；爰此，本報告以補充報告格式撰寫，針對建議者重新提供之資料進行療效與財務影響評估，以供健保後續相關審議會議參考。

表一 Nusinersen 現行健保給付規定、先前與本次建議修訂給付規定

本次建議者建議修訂之內容 (2022年4月)	先前建議者建議修訂之內容 (2021年8月)	先前建議者建議修訂之內容 (2021年2月)	現行給付規定
<p>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，並具以下(1)、(2)、(3)任何一個條件：</p> <p>(1) 具 <u>3 個(含)以下 SMN2 基因拷貝數</u>，經新生兒篩檢即將發病之個案。</p> <p>(2) <u>3 歲內發病確診</u></p> <p>(3) <u>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。</u></p> <p>#</p> <p>2. 需檢附下列資料，經二位以</p>	<p>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，並具以下(1)、(2)、(3)任何一個條件：</p> <p>(1) 具 <u>2 個(含)以下或 3 個(含) SMN2 基因拷貝數</u>，經新生兒篩檢即將發病之個案。</p> <p>(2) <u>3 歲內發病確診</u></p> <p>(3) <u>開始治療年齡滿 7 歲者，且臨床評估運動功能指標 RULM \geq 10 之 SMA 個案。</u></p> <p>#</p> <p>2. 需檢附下列資料，經二位以</p>	<p>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，並具以下(1)、(2)任何一個條件：</p> <p>(1) 具 <u>2 個(含)以下或 3 個(含) SMN2 基因拷貝數</u>，經新生兒篩檢即將發病之個案。</p> <p>(2) <u>3 歲內發病確診之 SMA 個案。</u></p> <p>2. 需檢附下列資料，經二位以</p>	<p>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，並具以下(1)、(2)任何一個條件：</p> <p>(1) 具 <u>2 個(含)以下 SMN2 基因拷貝數</u>，經新生兒篩檢即將發病之個案或出生 12 個月內發病確診且開始治療年齡未滿 7 歲已發病之 SMA 個案。(109/10/1)</p> <p>(2) 具 <u>3 個(含)以上 SMN2 基因拷貝數</u>，出生 12 個月內發病確診且開始治療年齡未滿 7 歲已發病之 SMA 個案。(109/10/1)</p> <p>2. 需檢附下列資料，經二位以</p>

<p>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) 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)。</p> <p>(2) <u>3 個(含)以下</u> 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。</p> <p>(3) 臨床病歷摘要。</p> <p>(4) 標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone) 錄影之影片。</p>	<p>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) 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)。</p> <p>(2) <u>2 個(含)以下或 3 個(含)</u> 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。</p> <p>(3) 臨床病歷摘要。</p> <p>(4) 標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone) 錄影之影片。</p>	<p>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) 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)。</p> <p>(2) <u>2 個(含)以下或 3 個(含)</u> 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。</p> <p>(3) 臨床病歷摘要。</p> <p>(4) 標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone) 錄影之影片。</p>	<p>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) 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)。</p> <p>(2) <u>2 個(含)以下</u> 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。</p> <p>(3) 臨床病歷摘要。</p> <p>(4) 標準運動功能評估(CHOP INTEND、HINE section 2、HFMSE、RULM、WHO motor milestone) 錄影之影片。</p>
---	---	---	---

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 治療前。
 - II. 在 4 劑 loading doses（0、14、28、63 天）後，每 4 個月給與 nusinersen maintain dose 治療前。
 - III. 用藥後每年的第 11 個月±7 天。
 - (2) 標準運動功能評估：需由提供 Nusinersen 治療之(小兒)神經專科醫師選擇下列適合療效評估工具並判定評估結果
 - I. CHOP INTEND
 - II. HINE section 2
 - III. HFMSE
 - IV. RULM
 - V. WHO motor milestone
 - (3) 醫師提交接受 nusinersen 治療之標準運動功能評估錄影之影片。
 - (4) 醫師提交接受 nusinersen 治療之 SMA 病友，每年的年度治療報告書。
 - (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)：每年經標準運動功能評估追蹤，治療後每次分數皆沒有高於起始治療前之第一次分數。
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。

註：標示底線部分為修訂之處；灰底字為本次建議給付條件與前次主要差異之處。

[#] 依據建議者於公文之論述，經與健保署討論後，本報告將視第(3)點為第(2)點之附加條件進行評估，意即，本案對於發病確診個案之評估情境為「3 歲內發病確診個案；若個案開始治療年齡滿 7 歲，則須同時符合臨床評估運動功能指標 RULM 標準」。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

本報告於療效評估部分，主要針對建議者建議本品用於已發病確診之 SMA 個案擴增給付範圍至 3 歲內發病確診者(不限制開始治療年齡，但對於開始治療年齡滿 7 歲者另提出臨床評估運動功能指標 RULM \geq 15 之限縮條件)進行評估。

(一) 疾病治療現況及運動功能評估

脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)是一種隱性遺傳 SMN1 基因突變的罕見疾病，會造成進行性的運動神經損傷。依照發病年齡及嚴重程度依序可分為第 0 型(出生前就出現症狀、最嚴重)至第 IV 型(成年發病、最輕微)，且發病年齡及嚴重程度與基因拷貝數(copy numbers)有關(SMN2 套數越少者，疾病症狀越嚴重、發作年齡越小)，相關疾病資訊詳如查驗中心於 2018 年完成之脊瑞拉注射液(Spinraza solution for injection)醫療科技評估報告(以下簡稱 2018 年評估報告) [2]。在評估 SMA 疾病進程及嚴重程度時，病人之運動功能為其中重要指標之一。根據我國現行給付規定，列以評估病人運動功能之工具如後 5 項：^a

- (1) 費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuro-muscular Disorders, **CHOP INTEND**)
- (2) Hammersmith 嬰兒神經檢查第二節—運動里程碑(Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones, **HINE-2**)
- (3) Hammersmith 運動功能評分量表增訂版(Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, **HFMSE**)
- (4) 上肢肌力測試修訂版(Revised Upper Limb Module, **RULM**)

^a 各項運動功能評估量表之適用族群與評分項目：

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 ^{註 1}	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

^{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

(5) 世界衛生組織運動里程碑(WHO motor milestone)

每項量表的評分項目及適用的族群不同，本案建議者建議以 RULM 分數作為限縮給付條件。經諮詢臨床專家，了解到 RULM 主要是由物理治療師進行約 30 分鐘的評估，與 HFMSE 同為適用於年紀較大病人，而 RULM 評估內容為手部功能，有些只能坐著的病人也能使用(不受病人行走能力影響)，此外，專家表示手部功能與維持日常生活機能(如打電腦、穿衣、飲食等)有很大關係。有關前次建議者提出「RULM ≥ 10」與本次「RULM ≥ 15」的差異，專家認為「RULM ≥ 10」的病人不一定能完成日常基本活動，但「RULM ≥ 15」能完成日常活動的機會較高。因此，在限縮族群上選擇 15 分為切點較 10 分更能區別出尚存運動功能的病人。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

於 2022 年 5 月 19 日，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 網站，無查獲與本次建議擴增給付條件提及之「運動功能指標 RULM ≥ 15」相關評估結果。而經查前述各組織現行對於 nusinersen 之建議給付條件(詳如表二)，係以加拿大 CADTH 較為嚴格，英國 NICE 最為寬鬆。

表二 主要醫療科技評估組織針對 nusinersen 的給付條件

組織(最新公告時間)	尚未出現症狀	已發病確診
加拿大 CADTH [3] (2019 年 2 月)	2 或 3 套 SNM2	<ul style="list-style-type: none"> 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 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 註：正在進行擴增給付至「開始用藥年齡大於 18 歲第 II 和 III 型 SMA 病人(不論行走能力)」的評估，預計 2022 年公告結果 [4]。
澳洲 PBAC (2021 年 7 月 [5] 及 2022 年 3 月 [6]°)	1 或 2 套 SMN2	<ul style="list-style-type: none"> 18 歲以下發病的 SMA 病人

° 有關 2022 年 3 月會議，目前尚未公告相關公開摘要文件(public summary document)，僅有會議結論可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

組織(最新公告時間)	尚未出現症狀 (開始治療年齡 為 3 歲以下)	已發病確診
英國 NICE [7] (2019 年 7 月) (於 2021 年 6 月及 2022 年 1 月公告 MAA 修訂)	1 至 4 套 SMN2	<ul style="list-style-type: none"> 經基因診斷有 SMA 之第 I、II 或 III 型病人 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。

(三) 電子資料庫相關文獻

1. 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：

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)且於 1 至 3 歲內發病確診 ^d 排除條件：無
Intervention	Nusinersen (Spinraza)
Comparator	未設限
Outcome	運動功能評估指標
Study design	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 2022 年 5 月 18 日止，以「nusinersen」及「spinal muscular atrophy」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

^d 於現行給付規定中，針對已發病病人已給付於 12 個月內發病確診個案。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 搜尋結果

依搜索策略於 Cochrane Library、PubMed 及 Embase 搜尋後，排除重複文獻共搜尋到 12 筆 nusinersen 相關系統性文獻回顧和/或統合分析類型文獻，經逐筆檢視標題與摘要後，排除不符合本案主題者，最終共納入 4 筆文獻(Albrechtsen (2020) [8]、Gavriilaki (2022) [9]、Erdos (2022) [10]及 Coratti (2021) [11])^e。

其中，Albrechtsen (2020)研究僅執行系統性文獻搜索，未針對尋得之文獻進行進一步分析彙整，而該文獻中包含與本案族群相關(1 至 3 歲內發病確診)之研究為 Mercuri (2018) [12]、Darras (2019) [13]及 Walter (2019) [14]，上述 3 筆研究結果均已呈現於查驗中心於 2021 年 9 月完成之本品醫療科技評估報告補充資料(以下簡稱 2021 年 9 月補充報告)^f，本報告於後針對其餘 3 筆文獻進行摘述。

(1) 系統性文獻回顧暨統合分析：Gavriilaki (2022) [9]

A. 目的

系統性文獻回顧，並統合分析 nusinersen 對 12 歲以上開始用藥之 5q-SMA 病人的療效、耐受性和安全性。

B. 搜尋及納入條件

依據 PRISMA 流程，於 2021 年 4 月 1 日止，搜索 MEDLINE (via PubMed)、EMBASE (via Ovid)及 the Cochrane Library。另外，搜索會議記錄(conference proceedings)、ClinicalTrials.gov 及文獻中的參考文獻列表。

納入文獻條件為在基因確認的 5q-SMA 成年病人(≥ 12 歲)中鞘內注射 nusinersen 並至少追蹤 6 個月的結果，並鎖定隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)、病例對照、世代研究(前瞻性和/或回顧性)或病例系列報告(排除橫斷研究、病例報告和回顧文獻)。此研究只納入比較性研究，例如與自然病史比較或同一族群的基期和治療後結果間的比較。

^e 納入之 4 筆文獻篇名：

- (1) Albrechtsen (2020)- Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – a systematic review
- (2) Gavriilaki (2022)- Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis
- (3) Erdos (2022)- Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data
- (4) Coratti (2021)- Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis

^f 查驗中心於 2021 年 9 月完成之本品醫療科技評估報告補充資料，尚未公告於公開網頁連結。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

C. 搜尋結果

最終納入分析的文獻共 12 筆，包含 7 筆病例系列報告及 5 筆世代研究，共有 428 位 SMA 病人納入質性和量性分析。每筆文獻至少包含一項主要感興趣的指標(運動功能量表分數或肺功能自基期改變)，並根據數據可用性以標準化平均差異(standardized mean difference, SMD)進行包含在短期(6 個月)和長期(10 個月至最後一次)追蹤期間的 HFMSE、RULM、6MWT 和肺活量(forced vital capacity, FVC)的量性分析。

D. 研究結果

(a) HFMSE

共有 6 項研究長期追蹤 nusinersen 治療 12 歲以上 SMA 病人對 HFMSE 分數的影響。最長追蹤期間治療前和治療後比較的彙整分析(pooled analysis)顯示 HFMSE 有統計學意義的改善(SMD = 0.173；95% CI: 0.013 to 0.332，p = 0.034)。然而，在短期分析的 7 項研究中，沒有發現 HFMSE 分數的統計學顯著變化(SMD = 0.108；95% CI: -0.004 to 0.220，p = 0.058)。

在預先計劃(pre-planned)的次族群分析中，研究顯示 SMA 成人經過 nusinersen 治療後的 10 個月(SMD = 0.188；95% CI: 0.048 to 0.328，p = 0.009)和 14 個月(SMD = 0.257；95% CI: 0.078 to 0.436，p = 0.005)有 HFMSE 分數的統計學顯著變化。在第 III 或 IV 型 SMA 中，HFMSE 分數在短期追蹤(SMD = 0.239；95% CI: 0.012 to 0.465，p = 0.039)及最長追蹤(SMD = 0.391；95% CI: 0.020 to 0.761，p = 0.039)中與基期相比皆有顯著增加。

此外，在短期追蹤中，成年 SMA 病人接受 nusinersen 治療有 35.3% (95% CI: 22.1 to 49.7)達到最小臨床重要差異(minimal clinically important difference, MCID) (3 分)，而有 43.3% (95% CI: 34.5 to 52.3)在長期追蹤達到 MCID。

(b) RULM

共有 6 項研究長期追蹤 nusinersen 治療 SMA 成人對 RULM 分數的影響。最長追蹤期間治療前和治療後比較的彙整分析顯示 RULM 有統計學意義的改善(SMD = 0.222；95% CI: 0.061 to 0.383，p = 0.007)。然而，在包含所有型別 SMA 病人的短期分析中，沒有發現 RULM 分數的統計學顯著變化(SMD = 0.057；95% CI: -0.060 to 0.173，p = 0.342)。

在預先計劃的次族群分析中，研究顯示 SMA 成人經過 nusinersen 治療後的

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

10 個月(SMD = 0.172; 95% CI: 0.032 to 0.312, $p = 0.016$)和 14 個月(SMD = 0.213; 95% CI: 0.035 to 0.301, $p = 0.019$)有 RULM 分數的統計學顯著變化。在第 III 或 IV 型 SMA 中, RULM 分數在短期追蹤(SMD = 0.156; 95% CI: 0.021 to 0.292, $p = 0.024$)及長期追蹤(SMD = 0.317; 95% CI: 0.130 to 0.504, $p = 0.001$)中與基期相比皆有顯著增加。

此外,在長期追蹤中,成年 SMA 病人接受 nusinersen 治療有 38.9% (95% CI: 27.7 to 50.7)達到 MCID (2 分)。

(c) 6MWT

在短期追蹤(SMD = 0.156; 95% CI: -0.022 to 0.334, $p = 0.086$)和長期追蹤(SMD = 0.204; 95% CI: -0.039 to 0.447, $p = 0.100$)中,均沒有發現 6MWT 的統計學顯著變化。在次族群分析中,病人經過 nusinersen 治療後的 10 個月(SMD = 0.123; 95% CI: -0.093 to 0.340, $p = 0.263$)和 14 個月(SMD = 0.234; 95% CI: -0.033 to 0.501, $p = 0.085$)亦無觀察到 6MWT 指標的統計學顯著變化。

(d) FVC

FVC%指標在短期追蹤(SMD = 0.078; 95% CI: -0.163 to 0.319, $p = 0.527$)、10 個月追蹤(SMD = 0.211; 95% CI: -0.089 to 0.511, $p = 0.167$)及長期追蹤(SMD = 0.182; 95% CI: -0.140 to 0.504, $p = 0.268$)在用藥後均無統計上顯著差異。

E. 研究限制

此研究中提及之研究限制如下：

- (a) 納入的證據僅有治療前與治療後比較,缺乏未經治療的對照組。
- (b) 納入研究為觀察性質降低了統合分析的整體證據品質。
- (c) 孤兒藥 nusinersen 核准用於所有年齡和型別 SMA 病人中,阻礙成人假對照試驗(sham-controlled)的執行。缺乏對照組的研究無法消除安慰劑效應的可能性,尤其是當疾病自然病史尚未被研究透徹時。對於病人及醫師而言,可能需要穩定神經退行性疾病。然而,在某些病程較長且表型較輕的 SMA 病人中,在某些時間內這種穩定可能反映了自然病程。
- (d) 統合分析中採用的 MCID 切點在成人 SMA 中應謹慎解釋。此外,應注意在納入研究中作為主要結果測量的運動功能量表可能不夠敏感,無法監測不同型別 SMA 成人的治療效果,且先前已經報告過天花板和地板效應。
- (e) 小樣本量、每個世代研究中 SMA 型別檢查的變異性以及統合分析所包括的研究中族群世代研究的異質性仍然是重要的限制因素。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- (f) 納入的研究中沒有評估治療前和治療後之間的相關性。該統合分析採用 0.5 的保守相關值。因此，可能低估 nusinersen 治療的效果。
- (g) 由於數據異質性和不足，無進行統合分析來評估 nusinersen 對 SMA 成人肌肉力量的影響。

F. 文獻結論

儘管證據品質相對較低且對確定 nusinersen 在成人中的安全性和療效的隨機數據需求未得到滿足，但該統合分析說明 nusinersen 對病程較長的成年病人來說是一種有價值的治療選擇。在未來的多中心試驗中，應採用可靠和客觀的生物標誌物對成年 SMA 病人進行分層，並在新引入高成本疾病改善治療的時代對個人化醫療方案進行長期追蹤，監測治療益處。

(2) 系統性文獻回顧：Erdos (2022) [10]

A. 目的

評估接受任何批准的藥品或聯合療法治療的所有型別 SMA 病人之中/長期(至少 12 個月)真實世界研究數據。

B. 搜尋及納入條件

依據 PRISMA 流程，於 2021 年 6 月搜索 MEDLINE (via Ovid)、Embase、the Cochrane Library、the Centre for Reviews and Dissemination Database 及 the International Network of Agencies for Health Technology Assessment Database，並鎖定文獻發表語言為英文或德文，且文獻發表時間介於 2017 年 1 月至 2021 年 5 月，另於 2021 年 8 月搜索 ClinicalTrials.gov 和 EU Clinical Trials。

納入文獻條件為所有型別 SMA 病人使用三種核准的治療藥品中任一種或合併使用，且包含效果或安全性指標至少追蹤 12 個月以上。研究類型方面，排除病例報告，而在比較性研究中，比較對象應為最佳支持性護理或標準護理。

C. 搜尋結果

最終納入分析的文獻共 26 筆(含 22 項研究)，包含 21 筆(含 19 項研究)使用 nusinersen 研究、3 筆(含 1 項研究)使用 onasemnogene abeparvovec 研究及 2 項研究同時包含 nusinersen 和 onasemnogene abeparvovec，另外，根據搜索條件無任何 risdiplam 研究符合納入標準。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其中，onasemnogene abeparvovec 相關研究皆僅包含第 I 型 SMA 病人，而 nusinersen 相關研究則包含各型別病人，相關分布彙整於表三。

表三 nusinersen 研究各型別病人之納入研究數

型別	研究數
第 I 型	6
第 I 和 II 型	1
第 I、II 和 III 型	4
第 II 和 III 型	5
第 II、III 和 IV 型	2
第 III 型	1

D. 研究結果

依據所納入文獻病人之用藥年齡及運動功能的測量情形，該系統性文獻回顧分群中「第 II/III 型」、「第 II/III/IV 型」及「第 III 型」這三組文獻納入之病人群符合「1 至 3 歲內發病且開始用藥年齡 \geq 7 歲」的 SMA 病人，於後描述相關指標結果。

有 1 項研究評估 CHOP INTEND 的結果，第 II/III 型的病人於基期時的分數為 32.27 分，在 12 個月追蹤時進步了 2.37 分，而在 24 個月追蹤時進步 3.41 分，於 2 個時間點皆未達 MCID (4 分)。

有 8 項研究評估 HFMSE 的結果，其中，有 3 項研究達 MCID (3 分)分別為 (1) 24 個月追蹤時進步 12 分(於第 II/III 型病人)；(2) 28 個月追蹤時進步 8.5 分、38 個月追蹤時進步 10.8 分(於第 II 型病人)；(3) 14 個月追蹤時進步 3.12 分(於第 II/III 型病人)。而未達 MCID 的研究共 5 項，分別為(1) 24 個月追蹤時穩定 (stabilization)(於第 II/III 型病人)；(2) 28 個月追蹤時進步 1.8 分，而於 38 個月追蹤時穩定(於第 III 型病人)；(3) 28 個月追蹤時進步 2 分(於第 III 型病人)；(4) 14 個月追蹤時第 II 型病人進步 1.2 分，第 III 型病人進步 2.85 分；(5) 14 個月追蹤時進步 2.1 分(於第 III/IV 型病人)。

有 6 項研究評估 RULM 的結果，其中只有 2 項研究報告每種 SMA 型別的結果。其中，在 3 項研究中發現了低於 MCID (2 分)的微小變化：第 II 型+1.6 分、第 III 型可獨坐和可行走在 14 個月時分別+ 1.47 和+ 0.4，第 III/IV 型病人在 14 個月時+ 1.1，以及第 II/III 型病人在 14 個月時+ 1.09。而在 1 項第 II 和 III 型病人的研究中發現了具有臨床意義的改善(於第 28 個月追蹤時+3 分；第 38 個月時+4 分)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

有 5 項研究評估 6MWT 的結果，基期數值介於 249 至 371m。其中，在 2 項研究中發現了高於 MCID (30m) 的進步幅度：(1) 第 III 型病人在 35 個月時+98m，在 38 個月時+92m；(2) 第 II/III 型病人在 14 個月時+46m。剩下的 3 項研究中，有 2 項未發現用藥前後顯著差異，而有 1 項未報告追蹤後的數據。

最後，有關呼吸功能的數據報告於 5 項研究中，然皆未報告追蹤後的結果。

E. 研究限制與文獻結論

缺乏獨立臨床醫師發表之長期臨床數據，且一些問題仍未得到解答，如疾病穩定或隨著時間推移進一步改善的不確定性、獲得能力的持續性以及做臨床決策時的其他病人特徵。多年來定期評估病人結果對於回答這些問題至關重要，且通過公佈和概括未失訪病人的結果可以確定缺失數據不會導致結果偏差。許多國家已經要求在給付過程中記錄病人數據，以加強跨轄區和跨醫療保健系統的多中心研究，因此可以收集有關更多病人和次族群的療效資訊，也可用於支持關鍵研究的初步發現並了解真實世界情境中的影響。而現有的臨床數據表明，對第 I 型 SMA 兒童的早期治療似乎可以帶來最好的結果，因此新生兒篩檢尤為重要。晚發型 SMA (第 II 至 IV 型) 的證據相對較不令人信服。由於 3 種核准的療法都屬於成本密集型(cost-intensive)，因此給付應基於臨床數據和明確的停藥標準，以防病人對治療無反應。

(3) 系統性文獻回顧暨統合分析：Coratti (2021) [11]

A. 目的

批判性地回顧(critically review)文獻報告中用 nusinersen 治療第 II 型和 III 型病人運動功能的真實世界數據，並根據 SMA 型別、用藥年齡和評估類型細分結果，且針對可用資料進行統合分析。

B. 搜尋及納入條件

文獻搜索方式依據 PRISMA 流程，搜索經同儕審查的期刊(peer-reviewed journal) (包含 PUBMED、MEDILINE、Web of Science、CINAHL、PsycINFO 和 EMBASE)，並手動搜索文獻中的參考文獻列表。另外，鎖定語言為英文的文獻，文獻發表日期設定至 2021 年 1 月。此外，因 nusinersen 相關最早研究月約為十年前，故作者所納入之自然病史資料也設定在近十年。另於納入文獻時，排除僅報告第 I 型 SMA 病人數據的文獻。

C. 搜尋結果

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

最終納入分析的文獻共 30 筆，包含 15 筆成人使用 nusinersen 研究、7 筆兒童使用 nusinersen 研究、10 筆成人自然病史研究及 6 筆兒童自然病史研究ⁱ。研究中分別依照不同運動功能指標進行分析評估，包含 HFMSE、RULM、6 分鐘行走測試(Minutes-Walk Test, 6MWT)、醫學研究委員會成人肌肉力量量表(Medical Research Council Scale for Muscle Strength Adult cohorts, MRC)、費城兒童醫院成人神經肌肉疾病測試(Children’s hospital of Philadelphia—Adult Test of Neuro-muscular Disorders, CHOP ATEND)、運動功能評估(motor function measurement, MFM)、CHOP INTEND 和 HINE-2，文獻中有包含運動功能指標的分布情形如表四。

表四 統合分析 Coratti (2021)中納入文獻包含之運動功能結果篇數

指標	具使用 nusinersen 數據之文獻	具未治療數據之文獻
HFMSE	13	5
RULM	13	5
6MWT	8	1
MRC	3	6
CHOP ATEND	1	0
MFM	2	1
CHOP INTEND	2	0
HINE-2	2	0

D. 研究結果

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群之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，治療及未治療病人群間達統計顯著差異($p = 0.025$)，於表五彙整相關數據及次族群分析結果並於表六彙整文獻中有報告臨床上有意義的改善比例之數據。

ⁱ 30 筆文獻中，6 筆文獻同時包含成人和兒童的真實世界數據，而 1 筆世代研究包含治療和未治療數據，共 12 筆文獻報告未接受治療病人的數據。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

表五 基期與後續追蹤於 HFMSE、RULM 及 6MWT 指標的改變量

	治療	未治療	P 值	成人	兒童	P 值	第 II 型	第 III 型	P 值	可行走	不可行走	P 值
HFMSE	2.27 (1.41 to 3.13)	-1.00 (-1.33 to -0.67)	< 0.0001	1.87 (1.05 to 2.68)	2.98 (0.97 to 4.99)	0.320	2.54 (1.00 to 4.09)	2.26 (1.06 to 3.47)	0.780	1.99 (0.24 to 3.74)	2.39 (0.99 to 3.79)	0.730
RULM	1.11 (0.53 to 1.69)	0.47 (-0.79 to 1.74)	0.370 [@]	0.64 (0.27 to 1.01)	2.31 (0.49 to 4.14)	0.080	2.05 (0.88 to 3.22)	0.55 (0.12 to 0.98)	0.010	1.16 (0.32 to 2.01)	0.23 (-0.68 to 1.14)	0.140
6MWT	19.80 (6.70 to 32.89)	-8.29 (-19.10 to 2.52)	<0.0001	20.28 (1.17 to 39.40)	19.20 (-3.20 to 41.59)	0.090	-	-	-	-	-	-

註 1：數據以分數改變量(95% CI)呈現。

註 2：粗體字為組內前後比較達統計顯著者。

[@] RULM 有接受 nusinersen 治療的研究與未接受治療的研究相比，在校正年齡和 SMA 型別後，兩組分數改變量之 P 值為 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

表六 臨床上有意義的改善比例

研究	HFMSE	RULM	6MWT	反應者定義
Audic 2020	不適用	不適用	不適用	不適用
Maggi 2020	SMA II : 11% (T10) ; 20% (T14) SMA III 獨坐 : 40% (T10) ; 58% (T14) SMA III 行走 : 43% (T10) ; 48% (T14) SMA III 全 : 41% (T10) ; 52% (T14)	SMA II : 56% (T10) ; 60% (T14) SMA III 獨坐 : 39% (T10) ; 53% (T14) SMA III 行走 : 11% (T10) ; 16% (T14) SMA III 全 : 24% (T10) ; 32% (T14)	SMA III : 46% (T10) ; 42% (T14)	HFMSE 改善 ≥ 3 分 RULM 改善 ≥ 2 分 6MWT 改善 ≥ 30 公尺
Szabò 2020	未報告	未報告	未報告	不適用
Konersman 2021	未報告	未報告	不適用	不適用
Duong 2021	未報告	未報告	未報告	不適用
Kizina 2020	不適用	不適用	未報告	不適用
Kessler 2019	SMA III : 44% (T10)	不適用	不適用	HFMSE 改善 ≥ 3 分
Jockman 2020	SMA III : 67% (T10) SMA II : 67% (T10)	SMA II : 67% SMA III : 33%	不適用	HFMSE/ RULM 改善 ≥ 3 分
De Wel 2020	未報告	未報告	未報告	不適用
Hagenacker 2020	SMA II : 30% (T10) ; 5% (T14) SMA III : 32% (T10) ; 41%	未報告	未報告	HFMSE 改善 ≥ 3 分

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

研究	HFMSE	RULM	6MWT	反應者定義
	(T14)			
Yeo 2020	SMA III : 50% (T15-21)	SMA III : 33% (T15-21)	不適用	HFMSE/ RULM 改善≥ 3分
Osmanovic 2019	未報告	未報告	不適用	不適用
Walter 2019	未報告	未報告	未報告	不適用
Coratti 2021	SMA II : 34% (T12)	SMA II : 37% (T12)	不適用	HFMSE/ RULM 改善≥ 3分
Mosche-Lilie 2020	不適用	不適用	不適用	不適用
Pera 2021	未報告	未報告	未報告	不適用
Gomez-Garcia 2020	不適用	不適用	不適用	不適用
Mendonca 2020	未報告	不適用	不適用	不適用
Veerapandiyan 2020	不適用	SMA II : 67% (T10) SMA III : 0%	不適用	RULM 改善≥ 3分

E. 研究限制

此研究中提及之研究限制如下：

- (a) 非所有具報告運動功能結果的研究都有系統地闡述呼吸功能或安全性方面的細節。
- (b) 分析中納入的研究之整體或次族群中的樣本數少。
- (c) 結果中的信賴區間通常很寬，顯示這些世代研究中的高度多樣性，並且在許多情況下越過了中線零(zero meridian)，因此數據解讀上須保留不確定性。
- (d) 由於在許多研究中缺少關於基期功能狀態/分數和其他變量的詳細資訊，因此無法對此進行詳細的統計分析或統合分析(如年齡、基期時的 SMN2 拷貝數或功能能力)。目前已註冊的研究可能會在未來幾年提供有關病人接受治療更詳細的數據，以更好地回答這些問題。

F. 文獻結論

總結來說，此研究強調在所有第 II 型和第 III 型接受 nusinersen 治療的病人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，在考慮具高度異質性的整體研究結果或根據年齡、型別或功能狀態細分的較小組別中的結果，這都是成立的。此外，儘管大多數研究的排除標準不如 CHERISH 試驗那麼嚴格^j，但從真實世界數據中仍可觀察到顯著的改善幅度，即使在較年長人和更嚴重受影響的病人。可惜的是，大多數研究沒有系統地報告疲勞或其他日常生活活動方面資訊，這些資訊可能提供更高品質的評估，以進一步描述治療後可能的變化。不過作者認為使用這種昂貴藥物的病人、父母/照護者、醫生和給付者可以從本次研究的結果中受益，此結果在確認早期治療重要性的同時，表明在廣泛的 SMA 族群中對 nusinersen 治療有積極反應。

(四) 建議者提供之資料

台灣百健有限公司建議擴增 Spinraza[®](nusinersen)健保給付於「(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；(2) 3 歲內發病確診；(3)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」之 SMA 病人。

本次建議者提出之建議給付範圍與前次建議相比為調整「RULM \geq 10」至「RULM \geq 15」。

建議者於送審資料提及之臨床療效文獻及研討會摘要/海報共 13 筆，經審視

^j CHERISH 試驗排除有攣縮、脊椎側彎和 HFMSE < 10 的病人。

上述資料，與本案相關的文獻包含 1 筆第 II/III 型病人使用 nusinersen 後運動功能變化的統合分析文獻 Coratti (2021) [11]、3 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) [15]、Maggi (2020) [16]和 Konersman (2021) [17])及 1 筆 SMA 病人自然病史運動功能變化之橫斷研究(Wadman (2018) [18])。其中，Hagenacker (2020)、Maggi (2020)、Konersman (2021) 及 Wadman (2018)結果已描述於 2021 年 9 月補充報告，而統合分析文獻 Coratti (2021)的結果已描述於 (三).2.電子資料庫相關文獻章節於此不再贅述。

(五) 療效評估結論

Nusinersen 自 2020 年收載於健保，於 2021 年 2 月建議者建議擴增給付條件中，對於「3 歲內發病確診之病人，未設限開始治療年齡」，後於 2021 年 8 月再次提請擴增給付申請時，針對「3 歲內發病確診且開始治療年齡滿 7 歲者增設運動功能指標 RULM \geq 10」的限制，而本次建議者考量運動功能分數的實質意義，於再次提請擴增給付申請時，將「RULM \geq 10」的限制改為「RULM \geq 15」。

有關建議者前次提出之「RULM \geq 10」限制與本次「RULM \geq 15」的差異，考量我國臨床專家觀點，了解到「RULM \geq 15 者」能完成日常基本活動的機會較「RULM \geq 10 者」高，而在限縮族群上選擇 15 分為切點與 10 分相比更能區隔出尚存運動功能的病人

有關本案相關給付條件建議，主要醫療科技評估組織(加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE)未有針對 RULM 進行評估的結果可供參考。

經系統性文獻回顧，尋得 1 至 3 歲發病確診之 SMA 病人且具運動功能評估結果的系統性文獻回顧和/或統合分析文獻共 4 筆(Albrechtsen (2020)、Gavriilaki (2022)、Erdos (2022)及 Coratti (2021))。從此 4 筆文獻皆可發現，使用 nusinersen 前後對於運動功能指標的改善有不同程度的幫助。另外，在 Coratti (2021)統合分析中，可以觀察到整體病人經 nusinersen 治療後 HFMSE (+2.27; 95% CI: 1.41 to 3.13)、RULM (+1.11; 95% CI: 0.53 to 1.69)及 6MWT (+19.80; 95% CI: 6.70 to 32.89)有顯著改善，並且 HFMSE 和 6MWT 指標在經過治療及未治療病人群之間達統計學顯著差異(HFMSE: +2.27 vs. -1.00, $p < 0.0001$; 6MWT: +19.80 vs. -8.29, $p < 0.0001$)。雖然 RULM 治療組與未治療組相比沒有統計上顯著差異(+1.11 vs. +0.47, $p = 0.370$)，但經校正用藥年齡及 SMA 型別後，兩組達統計顯著差異($p = 0.025$)。然而，文獻中也提及些許研究限制，包含樣本數少、信賴區間寬、缺乏部分基期和變量資訊等，因此解讀上仍需謹慎。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之療效評估

本案經 2023 年 2 月藥品專家諮詢會議討論，同時建議本案藥品之擴增給付範圍以及給付 Evrysdi (risdiplam)。為完善病人後續療效追蹤評估機制，另於給付規定增加一項運動功能評估量表神經肌肉疾病運動功能評估量表-32 (Motor Function Measure - 32, MFM32)^k，該量表主要用於神經肌肉疾病之運動能力，可用於各年齡段的病人。MFM32 評估內容包含站立和轉移、軀幹與近端運動功能、遠端運動功能。每題為 0 至 3 分：0 分=不能啟動任務或不能維持初始姿勢；1 分=啟動任務；2 分=部分完成任務，或全部完成任務但完成品質不高(如代償動作、姿勢保持時間短、緩慢、運動控制不良)；3 分=完全且以正確的方式完成任務，動作是可控的、熟練的、有方向性的，且以恆定的速度完成，最後依照 32 項得分加總，除以 96，再乘以 100，分數越高代表運動功能越好。

此外，本次給付規定亦調整病人停藥時機：(1)自「未限制使用的運動量表數目」調整至「至少要使用 2 項運動功能評估量表」；且(2)自規定「治療後沒有高於治療前分數」調整至「2 項評估分數每次均低於起始治療前分數」，經上述兩項調整，可確保病人至少接受兩項量表評估，以利後續評估病人運動功能變化趨勢。

^k 參考資料：<https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/motor-function-measure-32-items>、<https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-021-02166-z>、<https://ppfocus.com/0/heda5867c.html>、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35111124/>

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

針對本次給付規定擴增申請案，建議者預估本品擴增給付後，新增本品使用人數為第一年 57 人至第五年 54 人，未來五年新增本品年度藥費為第一年約 8.38 億元至第五年約 4.04 億元。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，故推估臨床使用地位屬新增關係。

2. 目標族群推估：

建議者將本次目標族群分成四類病人進行估算，推估假設詳如後述：

(1) Pre-symptomatic 具 3 套 SMN2

建議者依據中華民國人口中推估以及文獻，同時評估產前遺傳篩檢為陽性結果的孕婦終止懷孕比例、新生兒篩檢率，綜上，建議者預估 Pre-symptomatic 具 3 套 SMN2 病人數每年新增 1 名。

(2) 第 2a 型 SMA、目前 7 歲以上且 RULM \geq 15

建議者依據 2022 年 2 月重大傷病有效領證人數共 409 人，並參考台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會於 2018 年統計數據顯示第 2 型比例 47%，另外建議者依據經驗法則假設第 2a 型病人占第 2 型的 68%，參考病友協會數據假設上述病人年齡逾 7 歲比例約 91.2%、長期使用呼吸器約 0.8%，建議者藉由諮詢國內外專家假設 2a 型 SMA、目前 7 歲以上病人的臨床評估運動功能指標 RULM \geq 15 比例為 15%，據此評估第 2a 型 SMA 且年齡 7 歲以上病人數共 18 人。

此外，建議者依據南部某醫學中心所發表的回溯性研究評估扣除上述病人族群因脊柱融合手術無法適用本品約 15 人後，最終建議者預計此目標族群目前能夠接受 Spinraza® 治療的病人數共 3 人。

(3) 第 2b 型 SMA、RULM \geq 15

建議者依據重大傷病領證人數約 409 人、病友協會統計數據顯示第 2 型比例約 47%，並假設第 2b 型病人占第 2 型的 32%，第 2b 型 SMA 病人之 RULM \geq 15 比例為 32%、長期使用呼吸器約 0.8%，據此，建議者評估目前第 2b 型 SMA 符合給付規定的病人數約 13 人，參考南部某醫學中心所發表之文獻扣除已經接受

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

脊柱融合手術共 7 名，因而評估目前可能接受本品治療的第 2b 型 SMA 病人數共 6 人。

(4) 第 3a 型 SMA、RULM \geq 15

建議者參考重大傷病領證人數約 409 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%，Type 3a 中臨床評估運動功能指標 RULM \geq 15 比例為 58%，因此建議者評估目前第 3a 型且 RULM \geq 15 病人數約 58 人，扣除已經接受脊柱融合手術的病人約 11 位，建議者此族群可能用藥的人數共 47 名。

綜合上述，建議者估計未來 Pre-symptomatic 具 3 套 SMN2 病人數每年新增 1 人，第 2a 型 SMA(目前 7 歲以上)可能用藥人數目前約 3 人、第 2b 型 SMA 可能用藥人數目前約 6 人、第 3a 型 SMA 可能用藥人數目前約 47 名，因此本品擴增給付後，第一年的整體目標族群人數約 57 人。

另外，建議者表示依據諮詢的國內臨床專表示台灣目前新生兒篩檢普及化，參照目前本品給付於 SMA 診療的現況，預估未來將無額外新增 3 歲之前發病的新增病人。

3. 本品新增使用人數：

假設本品市占率 100%，參考 NUTURE 試驗預估 Pre-symptomatic 具 3 套 SMN2 病人用藥後的存活率 100%，依 CHERISH 研究假設第 2/3 型病人第 1 年的續用率為 87%，後續則假設續用率為 100%，因而估計未來五年本品使用人數為第一年 57 人至第五年 54 人。

4. 本品新增年度藥費：

建議者依據 2022 年 7 月 1 日前的健保支付價、本品仿單，預估本品年度藥費於第一年費用增加約 8.38 億元至第五年增加約 4.04 億元。

本報告經諮詢臨床醫師後，因考量接受脊柱融合手術之病人仍有機會接受本品治療，及 RULM \geq 15 之參數具有高度不確定性，因此本報告調整上述參數重新進行財務影響評估，如後：

1. 臨床使用地位：本報告考量臨床上並尚未給付其他藥物，屬新增關係，故認為建議者之假設應屬合理。
2. 目標族群推估：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(1) Pre-symptomatic 具 3 套 SMN 2 的病人數：

針對建議者採用人口推估以及文獻，推估 Pre-symptomatic 具 3 套 SMN 2 的病人數未來每年新增 1 名，本報告認為建議者之推估應屬合理。

(2) 第 2a 型 SMA、目前 7 歲以上

針對建議者依據重大傷病有效領證人數並參考台灣脊髓肌肉萎縮症病友協會於 2018 年統計數據，推估目前國內 2a 型 SMA、目前 7 歲以上病人的目標族群病人數；首先，本報告依據諮詢國內臨床專家建議更新目前不同類型 SMA 病人比例，有關建議者目前國內臨床評估運動功能指標 RULM ≥ 15 的比例，本報告諮詢國內臨床專家，其認為評估大致合理，然而，本報告另外尋獲國外文獻顯示第 2 型病人平均 RULM 為 14.8、第 3 型無行走能力(non ambulant)平均 RULM 為 27.41、第 3 型可行走(ambulant)的平均 RULM 為 34.16[19]，綜上，本報告依據臨床專家意見並參考文獻數據評估患有第 2 型的 RULM ≥ 15 的比例介於 15% 至 50% 之間、第 3 型的 RULM ≥ 15 的比例介於 58% 至 100% 之間，評估 RULM ≥ 15 的比例，具有很高的不確定性。

另外，建議者認為經脊柱融合手術的病人未來不適用本品，但本報告諮詢的臨床專家表示將來經脊柱融合手術的病人亦有機會接受本品治療，故本報告不予以扣除於目標族群之外，最終，本報告預計此目標族群人數高推估值可能達 56 人。

(3) 第 2b 型 SMA

對於建議者依據重大傷病領證人數、病友協會統計數據評估目前第 2b 型 SMA 符合給付規定的病人數，本報告如同前述第 2a 型的評估方式，經諮詢國內臨床專家建議更新目前不同類型 SMA 病人比例，因注意到 RULM ≥ 15 的比例具不確定性，故評估第 2 型 RULM ≥ 15 的比例介於 15% 至 50% 之間，考慮到將來經脊柱融合手術的病人亦有機會接受本品治療，故本報告不予以扣除於目標族群之外，最終，本報告預計此目標族群高推估人數為 29 人。

(4) 第 3a 型 SMA

對於建議者依據重大傷病領證人數、病友協會統計數據的評估方式，本報告依據諮詢國內臨床專家建議更新目前不同類型 SMA 病人比例，並且評估第 3 型 RULM ≥ 15 的比例介於 58 至 100% 之間，考慮到將來經脊柱融合手術的病人亦有機會接受本品治療，故本報告不予以扣除於目標族群之外，最終，本報告預計此目標族群高推估人數為 98 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜合上述，預估本品擴增給付後，整體目標族群高推估人數可能為第一年 183 人，第二年至第五年每年額外新增 1 人。

4. 本品新增使用人數：

參考 NUTURE 試驗預估接受 Pre-symptomatic 具 3 套 SMN2 病人用藥後的存活率 100%、依 CHERISH 研究假設第 2/3 型病人第 1 年的續用率為 87%，後續則假設續用率為 100%，本報告估計未來五年之高推估的本品使用人數為第一年約 183 人至第五年約 163 人。

5. 本品新增年度藥費：

本報告依據健保署網站公告 2022 年 7 月 1 日本品調整後之健保支付價推估，據此預估本品年度藥費(高推估值)於第一年約 25.47 億元至第五年增加約 11.41 億元。

6. 敏感度分析

本報告考慮到本次擴增給付病人族群中符合 $RULM \geq 15$ 的條件具有不確定性，因此在敏感度分析本報告依據臨床專家意見並參考文獻數據，假設 $RULM \geq 15$ 比例如建議者預測，則本報告估計新增預估本品年度藥費(低推估值)於第一年約 12.11 億元至第五年增加約 5.57 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

建議者於 2023 年 2 月提出將本品健保支付價調降為 2,046,152 元/支，預估未來五年本品新增年度藥費為第一年 7 億元至第五年 3.38 億元，若未涵蓋協議分擔方案的節省，本品年度藥費即本案的財務影響。

本報告依據建議者提出的新價格，並考慮本品及 Evrysdi 若同時給付本案申請的給付範圍，假設兩藥的市占率各 50%，預估未來五年本品新增使用人數為第一年 92 人至第五年 91 人，本品新增的年度藥費為第一年 11.29 億元至第五年 5.65 億元，若未涵蓋藥品給付協議的節省，本品年度藥費即本案的財務影響。

2023 年 2 月藥品專家諮詢會議同意本品及 Evrysdi 同時納入給付，Evrysdi 額外限制使用於治療年齡兩個月以上、未滿 18 歲之 SMA 病人，因此本報告依據健保資料庫 SMA 病人的年齡分布調整本品市占率，評估未來五年本品新增使用人數為第一年 156 人至第五年 151 人，新增的年度藥費為第一年 19.15 億元至第五年 9.33 億元，若未涵蓋藥品給付協議的節省，本品年度藥費即為財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 藥品給付規定 - 第一節 神經系統藥物(111.2.23 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=3FC7D09599D25979. Accessed May 5, 2022.
2. 財團法人醫藥品查驗中心. 脊瑞拉注射液(Spinraza solution for injection)醫療科技評估報告; 2019.
3. Reimbursement Reviews - Nusinersen Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/nusinersen-0>. Accessed May 19, 2022.
4. Reimbursement Reviews - Nusinersen. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/nusinersen-1>. Accessed May 19, 2022.
5. Public Summary Document - Nusinersen: Solution for injection 12 mg in 5 mL; Spinraza®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/nusinersen-solution-for-injection-12-6-mg-in-5-ml-spinraza>. Accessed May 19, 2022.
6. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Meeting outcomes-March 2022 PBAC meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.
<https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-march-2022>. Accessed Jun 22, 2022.
7. Technology appraisal guidance - Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>. Accessed May 19, 2022.
8. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Danish medical journal* 2020; 67(9).
9. Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics*. 2022 Mar;19(2):464-47.
10. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology* 2022; 39: 1-10.
11. 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): 1-12.
 12. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(7): 625-635.
 13. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019; 92(21): e2492-e2506.
 14. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3—a prospective observational study. *Journal of neuromuscular diseases* 2019; 6(4): 453-465.
 15. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology* 2020; 19(4): 317-325.
 16. Maggi L, Bello L, Bonanno S, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2020; 91(11): 1166-1174.
 17. Konersman CG, Ewing E, Yaszay B, Naheedy J, Murphy S, Skalsky A. Nusinersen treatment of older children and adults with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 2021; 31(3): 183-193.
 18. Wadman R, Wijngaarde C, Stam M, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c–4. *European journal of neurology* 2018; 25(3): 512-518.
 19. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & Nerve* 2017; 55(6): 869-874.

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 5 月 18 日)		
#1	spinal muscular atrophy OR "SMA"	33169
#2	"nusinersen" OR "Spinraza"	558
#3	#1 AND #2	524
#4	#3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review))	17
#5	#3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis))	6
#6	#4 OR #5	18
EMBASE (搜尋日期：2022 年 5 月 18 日)		
#1	'spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy' OR 'sma'	104131
#2	'nusinersen'/exp OR 'nusinersen' OR 'spinraza'/exp OR spinraza	1388
#3	#1 AND #2	1263
#4	#3 AND [systematic review]/lim	31
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	9
#6	#4 OR #5	33
Cochrane Library (搜尋日期：2022 年 5 月 18 日)		
#1	spinal muscular atrophy OR "SMA"	1448
#2	nusinersen OR "Spinraza"	69
#3	#1 AND #2	68