

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：Evrysdi

學名：Risdiplam

事由：

1. 有關羅氏大藥廠股份有限公司(以下簡稱建議者)建議將 Evrysdi(以下簡稱本品)納入健保給付用於脊髓肌肉萎縮症一案，前經 110 年 5 月份藥品專家諮詢會議討論，結論為建議納入給付並限縮給付條件。
2. 本次建議者調整建議給付範圍並更新財務影響推估資料，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)提供相關評估意見。
3. 基於查驗中心已於民國 110 年 2 月及同年 12 月完成醫療科技評估報告各一份，本次將以補充報告格式撰寫，針對三國療效評估建議與財務影響提供評估意見。
4. 本報告另摘要呈現截至 112 年 2 月 4 日止於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中蒐集到的病友意見，俾供後續審議會議參考。

完成時間：民國 112 年 02 月 12 日

評估結論

一、國際主要醫療科技評估組織評估報告建議

(一)NICE 於 2021 年 12 月 16 日針對 risdiplam 發布科技評議指引，建議將 risdiplam 用於治療「年齡 2 個月以上，且臨床診斷為第 1 至 3 型 SMA 或具有 SMN2 基因 1 至 4 套的病人」，主要建議給付與停藥條件如後：

1. 給付條件

(1) 病人須符合其中一項條件：

- A. 臨床診斷為第 1、2 或 3 型 SMA，或
- B. 未發病但 SMN2 基因 1 至 4 套。

(2) Risdiplam 只能單用。

(3) 未以 onasemnogene abeparvovec 治療成功^a。

(4) 不須接受永久性呼吸輔助^b或氣切。

(5) 開始服用 risdiplam 前已依照協議收集相關臨床指標數據，在此協議發布前已開始服用者必須在 6 個月內完成數據收集。

2. 停藥條件

(1) 病人確診其他可能縮短存活時間的惡化性疾病如末期癌症或嚴重腦部創傷，使 risdiplam 無法提供病人長期臨床效益。

(2) 病人選用其他 SMA 的治療性藥物。

^a 治療失敗定義詳如內文彙整。

^b 在沒有急性可治療的感染症下，連續 21 天需要 16 小時以上的呼吸輔助治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) 經醫師評估 risdiplam 無法使病人獲得臨床效益。
- (二) SMC 於 2022 年 1 月 14 日針對 risdiplam 發布給付建議報告，建議將 risdiplam 用於治療「年齡 2 個月以上，且臨床診斷為第 1 至 3 型 SMA 或具有 SMN2 基因 1 至 4 套的病人。」，且廠商必須依照病人用藥可近性方案協議，或較協議更低的價格供應藥品。
- (三) NICE 與 SMC 主要考量 risdiplam 用於建議給付範圍之病人族群在臨床試驗 SUNFISH 與 FIREFISH 結果中呈現相對療效以及長期效益仍具有高度不確定性，且廠商提供之間接比較研究結果亦因為樣本數少、缺乏共同對照組以及存在病人族群特徵不一致等因素同樣具有高度不確定性。但由於 SMA 屬於治療選項很少的罕見疾病，且 risdiplam 的臨床試驗結果已呈現初步臨床效益，並具有口服途徑的便利性，因此二單位均建議在設定給付條件以及簽署相關藥品給付協議的前提下將 risdiplam 納入給付。

二、財務影響

- (一) 建議者本次提出之給付範圍為「2 個月以上至未滿 13 歲之第一型至第三型 SMA 病人」，預期本品用於「12 個月內發病確診^c且開始治療年齡未滿 7 歲之病人」將取代 nusinersen，並同時擴增使用於「12 個月內發病確診且為 7 歲至未滿 13 歲之病人」及「未滿 13 歲之第二 b 型、第三型病人」。
- (二) 由於建議者送審資料中有多個財務影響版本數據，以其中一個版本為例^d，建議者根據國內新生兒人數及 SMA 發生率，推估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數為第一年 35 人至第五年 54 人，本品年度藥費約第一年 2.22 億元至第五年 3.40 億元，取代 nusinersen 藥費後之財務影響約第一年 1.42 億元至第五年 1.71 億元。
- (三) 本報告對於建議者財務影響推估之主要疑慮為第三型病人數的推估，本報告認為若排除 4 套 SMN2 拷貝數病人可能會低估發生率；另外建議者將不耐受 nusinersen 而轉換接受本品者之臨床地位設定為取代 nusinersen，本報告亦對此存有疑慮。
- (四) 本報告經調整病人數估計方式，並假設轉換治療族群為新增關係後，推估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數為第一年 62 人至第五年 87 人，本品年度藥費約第一年 3.88 億元至第五年 5.49 億元，取代 nusinersen 藥費後之財務影響約第一年 3.59 億元至第五年 4.53 億元。

三、醫療倫理

本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 112 年 2 月 4 日止，收集到的 18 筆病友意見；其中 2 筆為病友團體（社團法人台灣生命之窗慈

^c 為第一型、第二 a 型 SMA

^d 111 年 3 月 29 日發文（字號：羅市字第 220029 號）內容第 4-2 頁

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

善協會)提供,1筆為以焦點團體訪談100位病友與200位照顧者,另1筆則來自70個SMA病友家庭意見。病友意見摘要整理如後:

- (一)在本品使用經驗方面,約40位病友是透過恩慈療法使用本品。病友用藥後包含腸胃道問題、咀嚼及吞嚥能力及肢體功能皆有進步,常見副作用為腸胃道問題及皮疹,但多數病友持續使用藥物後,副作用皆逐漸消失。個別曾使用過之病友表示用藥後腸胃道、肢體、吞嚥、咀嚼等肌肉功能皆有不同程度進步;另有病友表示可自行咳痰,不須咳痰機輔助,手指移動控制功能有所恢復,亦可久坐。整體而言用藥後可改善生活品質,並使病友對未來保持希望。
- (二)在醫療現況方面,根據病友團體描述,目前近40位病友獲得nusinersen治療,另約有40位病友以恩慈療法方式接受本品治療,皆有持續進步。多名病友目前未能接受藥物治療,僅能定期追蹤肌力、肺功能和脊椎側彎的變化,輔以物理治療或復健減緩肌肉萎縮和疾病惡化速度。病人必須面對症狀持續惡化,失去肌力,甚至無法自主呼吸。
- (三)在生活品質方面,兒童病友完全無生活自理能力,須由照護者或家人協助照顧,包含翻身、坐立、移動、飲食、如廁、洗澡等等。較輕微者走路容易跌倒,無法走遠;較嚴重病人大多時間僅能臥床;嚴重病人睡覺時亦須佩戴呼吸器,經常嗆到,需要咳痰機等,造成病童與照顧者非常大不便與壓力。照顧者或家人亦因需全心全意照顧病童而無法休息、工作精神不濟、心力交瘁,甚至無法工作。
多名成年病友原先可自理生活,但隨疾病惡化,逐漸失去自我照顧能力,無法自行行走、睡覺時無法自行翻身,生活需仰賴他人協助;此外,症狀逐漸惡化,必須持續接受他人照顧,病友也對此感到壓力,難以樂觀面對未來人生。照顧者除了需照顧病人、包容病人情緒的壓力之外,亦經常需要面臨工作、家庭兩頭燒。
- (四)在新治療期待方面,病友皆期待用藥後可停止或延緩惡化,增強肌肉力量,提升自我照顧能力與行動力。兒童病友照顧者大多表示期待可減少手腳無力、易跌倒,或脫離呼吸器;成年病友則期待可恢復工作,減少依賴輪椅,甚至計畫生兒育女。

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

本案後續經 112 年 2 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議將本品納入給付，與 Spinraza (nusinersen) 同時給付於「3 歲內發病確診」及「開始治療年齡滿 7 歲且臨床評估運動功能指標 RULM \geq 15」之 SMA 個案，惟本品另限用於治療年齡兩個月以上、未滿 18 歲之病人。本報告根據建議給付範圍、初核支付價格並調整評估年度為 112 年至 116 年後更新財務影響。

若本品與 Spinraza 同時給付，且本品未限制用於未滿 18 歲病人，推估未來五年本品使用人數為第一年 92 人至第五年 91 人，本品年度藥費約為第一年 6.24 億元至第五年 6.07 億元，對健保之財務影響約為第一年增加 6.12 億元至第五年增加 5.71 億元。

若本品限用於未滿 18 歲病人，則未來五年本品使用人數為第一年 28 人至第五年 31 人，本品年度藥費約為第一年 1.86 億元至第五年 1.97 億元，對健保之財務影響約為第一年增加 1.74 億元至第五年增加 1.6 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

羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2021 年 1 月向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議將 Evrysdi power oral solution 0.75 mg/ml（risdiplam，以下簡稱本品）納入健保給付用於脊髓肌肉萎縮症（spinal muscular atrophy, SMA）病人之治療，其申請給付範圍為「出生 18 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」。財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於同年 2 月完成醫療科技評估報告，該案經同年 5 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付且限縮給付範圍為「出生後 12 個月內發病，且開始治療年齡為 2 個月以上至未滿 7 歲之 SMA 病人」。

建議者於同年 11 月再次提出申請，擴增建議給付範圍至「出生後發病且開始治療年齡 2 個月以上至未滿 25 歲，經基因確診之第一、二、三型脊髓性肌肉萎縮症病人」。健保署函請查驗中心就建議者調整之給付規定進行評估，查驗中心於同年 12 月完成補充報告一份。

本次，建議者於 2022 年 3 月再次函文健保署，調整建議給付規定為「2 個月以上至未滿 13 歲之第一型至第三型 SMA 病人」，並更新國際主要醫療科技評估組織評估報告與財務影響推估資料。因此，健保署於同年 4 月再次函請查驗中心針對建議者更新之資料提供相關評估意見，以供後續會議研議參考。

二、療效評估

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。其中加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 之評估報告已於 2021 年 12 月完成之補充報告摘述，本報告將摘述英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 分別於 2021 年 12 月 16 日與 2022 年 1 月 14 日發布之評估報告內容。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	2021 年 8 月 26 日發布評估報告。
PBAC (澳洲)	2021 年 3 月發布評估報告。
NICE (英國)	2021 年 12 月發布評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：2022 年 1 月 22 日發布評估報告

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

其中加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 之評估報告已於 2021 年 12 月完成之補充報告摘述，本報告將摘述英國 NICE 與蘇格蘭 SMC 分別於 2021 年 12 月 16 日與 2022 年 1 月 14 日發布之評估報告內容。

(一) 英國 NICE[1]

NICE 於 2021 年 12 月 16 日針對 risdiplam 發布科技評議指引，建議將 risdiplam 用於治療「年齡 2 個月以上，且臨床診斷為第 1 至 3 型 SMA 或具有 SMN2 基因 1 至 4 套的病人」，且廠商必須依照藥品給付協議供應藥品並持續收集療效證據。

管理准入協議中的給付條件如下：

1. 病人須符合其中一項條件：
 - (1) 臨床診斷為第 1、2 或 3 型 SMA，或
 - (2) 未發病但 SMN2 基因 1 至 4 套。
2. Risdiplam 只能單用。
3. 未以 onasemnogene abeparvovec 治療成功^c。
4. 不須接受永久性呼吸輔助^d或氣切。
5. 開始服用 risdiplam 前已依照協議收集相關臨床指標數據；在此協議發布前已開始接受治療者且前 6 個月內已收集數據評估者可免重覆收集與評估。
6. 病人或照護者必須簽署協議同意書。
7. 醫師保證定期上傳數據，並確保病人了解各種 SMA 治療選項以及治療後病人持續透過治療獲得效益。

且若符合以下任一條件應考慮停藥：

1. 病人確診其他可能縮短存活時間的惡化性疾病如末期癌症或嚴重腦部創傷，使 risdiplam 無法提供病人長期臨床效益。
2. 病人選用其他 SMA 的治療性藥物。
3. 病人或照護者拒絕管理准入協議中配合治療或療效數據收集的要求。
4. 經醫師評估 risdiplam 無法使病人獲得臨床效益。

^c 失敗定義包含活動能力下降且／或呼吸功能退化。前者定義為水平踢腳功能下降兩分或 HINE 量表中自主抓握以外的其他指標下降一分、CHOP-INTEND 分數下降 4 分、RHS 量表下降 3 分，三項中須有兩項在連續兩次測量中惡化。後者定義為夜間呼吸輔助的需求增加，且／或非因吸入性因素或肺部疾病引起的呼吸道感染，需要接受住院治療。

^d 在沒有急性可治療的感染症下，連續 21 天需要每日 16 小時以上的呼吸輔助治療。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

NICE 的建議乃考量到 SMA 為罕見基因疾病，且目前缺乏有效的治療選項來延緩病情惡化。Risdiplam 的臨床證據顯示能夠改善 SMA 第 1 型至第 3 型病人的運動功能且對於第 1 型病人具有延長生命的效果，此外少量證據指出 risdiplam 可能對於尚未發病的 SMN 基因缺陷病人有效。然而，目前尚未有與一般治療的直接對照研究，且雖然 risdiplam 可能具有長期的臨床效益，但尚未有足夠證據證實，因此仍具有不確定性。

1. 臨床需求

SMA 是一種罕見但會持續惡化的神經肌肉疾病，主要可依照發病年齡與最高活動能力分為第 0 至 4 型，其中第 0 型常在胎兒階段就出現並在出生數週內死亡，而第 4 型常在成人階段發病但症狀輕微，因此這兩者在英國很少被診斷發現。較常見的病人集中在年齡 6 個月以內發病的第 1 型、7 至 18 個月發病的第 2 型以及 18 個月至 18 歲發病的第 3 型，越晚發病者神經肌肉功能喪失或退化的情形越輕微，但整體而言 SMA 發病後病人的活動功能會持續退化，使日常生活的各個面向都受到影響。

委員會理解到 SMA 第 0 至 4 型的分級標準一開始並非為了定義分配接受治療的族群而設置，因此存在模糊與主觀判斷的問題，也無法完整反應病人的疾病進展，但目前此分級標準仍是用於適應症核准以及判斷臨床療效證據判斷的依據。

臨床專家與病友均指出 SMA 病人常需要全職照護以及移動或活動上之生理支持，並且往往導致病人與照護者睡眠減少、持續性心理壓力以及對於活動功能喪失的恐懼。委員會也同意 SMA 會對病人及家庭造成身心以及財務負擔，並且嚴重影響病人、照護者和家人的生活品質。

2. 參考品選擇

根據 NICE 已發佈的評議指引，nusinersen 是此次評估開始時在英國唯一有條件給付的 SMA 治療藥品。病友與臨床專家指出，雖然 nusinersen 已經給付，但是脊椎注射的給藥方式使許多因脊椎病變必須接受脊椎融合術(spinal fusion)治療的 SMA 病人，無法接受 nusinersen 治療；而英格蘭 NHS 的資料也顯示 nusinersen 並未常規用於 SMA 病人的治療，因此多數病人仍是接受以症狀控制並盡可能維持活動功能的支持性療法，但支持性療法並無法影響疾病進程，病人也遲早必須依賴家人與照護者維持生活機能。

此外，雖然 onasemnogene abeparvovec 用於治療第 1 型 SMA 病人的科技評議指引略早於 risdiplam 發布，但晚於此次評議開始時，因此不列為參考品選項。NHS England 聘僱之專家說明若 risdiplam 後續納入給付，將與 nusinersen 以及

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

onasemnogene abeparvovec 一起作為 SMA 的治療選項；並表示僅有在關係到生育或副作用的特殊狀況之下才有可能讓病人在不同藥物間轉換使用。

委員會同意目前英格蘭 NHS 給付的 SMA 治療選項仍然很有限，且有尚未被滿足的醫療需求。考量目前 SMA 在英國的主要治療模式，委員會認為支持性療法是有現治療選項中最適當的參考品。

3. 臨床證據

NICE 參考的臨床療效證據主要來自兩項臨床試驗：

第二期多中心隨機分派雙盲安慰劑對照試驗 SUNFISH 在其第二部分研究中納入 180 名 2 至 25 歲第二或第三型 SMA 病人。主要排除條件為可自主走動的第三型，或曾接受其他可改善疾病進展療法的病人。

單臂試驗 FIREFISH 納入 41 名年齡介於 1 至 7 個月大，具有 2 套 SMN2 基因的第 1 型 SMA 病人。主要排除條件為需要長期接受呼吸輔助，或是曾接受其他可改善疾病進展療法的病人。

此外，risdiplam 尚有兩個進行中的臨床試驗，分別是針對年齡 6 週以下基因確診 SMA 但尚未發病嬰兒的第二期單臂臨床試驗 RAINBOWFISH 試驗，以及 JEWELFISH 試驗。JEWELFISH 試驗則是針對曾接受過 nusinersen、onasemnogene abeparvovec、olesoxime 治療或參與過 MOONFISH 試驗、年齡 6 個月至 60 歲的第 1 至 3 型 SMA 病人。證據評估小組和委員會提到 SUNFISH 試驗雖然排除了可以自主行走的第 3 型 SMA 病人，但這一個病人族群僅占整體族群中的少數；而兩個試驗設定亦設定年齡限制，而排除部分病人。儘管如此，臨床專家認為現有兩個臨床試驗的資料足以代表目前英格蘭 NHS 服務區域中的第 1 至 3 型 SMA 病人族群，委員會也同意此意見。

廠商提供的 JEWELFISH 試驗期中分析資料中共納入 174 名病人的數據，其中 76 人曾使用 nusinersen 治療。其主要療效指標為安全性與藥物動力學結果，但亦納入 32 項活動功能評估 (32-item Motor Function Measure, MFM32) 作為探索性指標。追蹤 12 個月的期中分析結果顯示曾接受 nusinersen 治療的病人在接受 risdiplam 治療期間的停藥率很低，且能夠維持體內的 SMN 蛋白濃度與活動功能。委員會認為曾使用過其他藥物如 nusinersen 後，再使用 risdiplam 治療應能維持治療效果且同意將此結果納入評估考量。

廠商提供的 RAINBOWFISH 試驗期中分析資料包含 5 名追蹤至少 12 個月的未發病病人，其 12 個月追蹤結果顯示病人在 CHOP-INTEND 與 HINE-2 量表

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

兩項活動功能評估指標均能達到滿分。廠商認為此結果相較於自然病史研究具有顯著的療效意義，且 SUNFISH 與 FIREFISH 兩項試驗的次族群分析亦顯示越早接受治療的病人其活動功能越佳。委員會認為 RAINBOWFISH 的期中分析結果具有正向意義且同意將此結果納入評估考量。

根據廠商提供 SUNFISH 和 FIREFISH 的臨床試驗數據以及 MAIC 分析結果，委員會認為 risdiplam 在兩項臨床試驗中呈現的活動功能改善是具有臨床顯著意義的。病友分享用藥經驗也強調服用 risdiplam 能夠改善活動功能、肺活量以及疲勞狀況，且對於病友而言，任何微小的活動功能或上肢功能改善，甚至僅維持現有功能並且不繼續惡化都具有很高的療效價值。長期療效證據方面，SUNFISH 和 FIREFISH 試驗仍在進行中，經過討論後廠商提供追蹤 24 個月時的數據，結果顯示整體而言接受 risdiplam 治療的病人多能夠持續發展或維持活動功能。委員會在結論中同意與安慰劑相比之經配對校正間接比較（matching-adjusted indirect comparison, MAIC）證據顯示 risdiplam 能夠顯著改善各項活動功能，但是僅對第 1 型 SMA 病人出現整體存活期的改善；而雖然 risdiplam 可能可為病人提供長期臨床效益，其效益程度仍具有高度不確定性。

4. 停藥規則

根據委員會與廠商討論結果，第 1 型與第 2、3 型 SMA 病人使用 risdiplam 治療 66 個月與 26 個月後會達到治療高原期，即預期病人不會有更佳的活動功能；因此廠商建議病人在高原期後出現健康惡化的狀態時應考慮停藥。臨床與病人代表認為此停藥規則與 nusinersen 不完全相同，但 nusinersen 更新版評議（TA588）所設定的是新停藥規則是先前根據相關利害關係人共同討論得到的結論，且給予醫師及病人在評估治療效果時有較大的彈性。證據評估小組與委員會認為目前沒有證據顯示停用 risdiplam 後的病人仍能夠維持停藥時的活動功能，且廠商建議之停藥規則實務上很可能無法執行；而 nusinersen 之評議（TA588）中所設定之停藥規則在廠商的評估模型無法設定。最終，委員會認為廠商建議的停藥規則無法應用於決策。

5. 生命終期療法

根據廠商提供的模型估計，接受支持療法的第 1 型 SMA 病人平均餘命可達 4.88 年，但目前相關自然病史的文獻僅 9 至 13 個月。委員會指出雖然通常評估時會採用模型估計的結果，但是在此案中模型估計有其限制，因此以現有文獻為準。而委員會指出雖然目前難以評估接受 risdiplam 治療後的第 1 型 SMA 病人平均餘命長度，但 risdiplam 應可以符合顯著延長短平均餘命的條件；此外，考量 nusinersen 同樣在具此不確定性的狀況下獲認定為符合生命終期療法，risdiplam

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

用於治療第 1 型 SMA 病人應符合 NICE 對生命終期療法的要求。但由於第 2、3 型 SMA 病人的平均餘命大多都超過 2 年以上，因此在這部分的適應症則不符合生命終期療法的條件。

6. 其他考量

廠商與 NHS England、病友、臨床專家以及 NICE 共同擬定了 risdiplam 的管理准入協議，內容包括 risdiplam 的給付條件、停藥規則以及治療數據收集要求。委員會認為管理准入協議有助於降低不確定性風險，且後續的療效證據收集有助於降低未來對於療效不確定性的疑慮。

委員會收集廠商、病友以及臨床專家意見並整合證據評估小組的結論後指出，risdiplam 具有改善治療便利程度的創新性，且其治療產生的任何效果，即使微小都對於病人及照護者有很大的意義。因此委員會認為在現有的資料中，risdiplam 在研發創新和療效改善的效益可能尚未在評估模型中完全呈現。

7. 結論

委員會了解 risdiplam 的成本效益分析結果高於 NICE 通常會認為具有效益的閾值，且其療效與成本效益仍具有高度不確定性。但經過收集病友與專家意見，將相關臨床療效與經濟評估結果進行整體考量，並評估 risdiplam 可能為已接受過其他治療或尚未發病的 SMA 病人帶來治療效益，且其效益可能尚未在現有模型中完整呈現，委員會建議依照管理准入協議與商業協議，將 risdiplam 納入給付用於治療未發病以及第 1、2 與 3 型 SMA 病人。但廠商後續仍必須依照協議提供療效追蹤結果以及更新成本效益評估模型。

(二) 蘇格蘭 SMC[2]

SMC 於 2022 年 1 月 14 日針對 risdiplam 發布給付建議報告，建議將 risdiplam 用於治療「年齡 2 個月以上，且臨床診斷為第 1 至 3 型 SMA 或具有 SMN 2 基因 1 至 4 套的病人」，且廠商必須依照病人用藥可近性方案協議 (Patient Access Scheme)，或較協議更低的價格供應藥品。

Risdiplam 在蘇格蘭取得的適應症為「用於治療年齡 2 個月以上，1、2 或 3 型 5q 型脊髓性肌肉萎縮症病人或具有 1 至 4 套 SMN2 基因之病人」。

SMC 在此次評估中選用的參考品為 nusinersen，評估的療效證據主要來自 FIREFISH 與 SUNFISH 兩項臨床試驗中療效確認的部分。此外，廠商亦提供與 nusinersen 的間接比較證據。針對第 1 型 SMA 病人，廠商使用 FIREFISH 的研究

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

數據與 nusinersen 的 ENDEAR 試驗結果進行未鍵結 (unanchored) MAIC 以及無校正間接治療比較 (naïve indirect treatment comparison, ITC)。結果顯示, risdiplam 在無事件存活、整體存活、運動功能等結果優於 nusinersen。針對第 2 與第 3 型 SMA 病人, 廠商使用 SUNFISH 試驗結果與 nusinersen 的 CHERISH 試驗結果提供一項有鍵結 (anchored) MAIC 以及一項網絡統合分析; 分析結果顯示除 HFMSE 總分改變量外, 兩者並無統計上顯著差異。

SMC 評估蘇格蘭地區能夠用於治療 SMA 的選項很有限, 僅有需要經脊髓注射的 nusinersen 可用於治療第 1 型 SMA 病人, 以及透過極度罕見疾病條件用於治療第 2 與第 3 型 SMA 病人, 並且在取得更多長期證據前有 3 年的治療期限。而 onasemnogene abeparvovec 雖已於 2021 年 2 月納入給付用於治療第 1 型 SMA 病人或 3 套 SMN2 基因以內之未發病病人, 但依照評估流程規範不應採用為參考品選項。

SMC 臨床專家指出, 在現有的治療選項與情境下, 臨床上難以用現行的 SMA 分級標準區分 SMA 病人類型, 特別是第 2 型與第 3 型的病人。而 risdiplam 相較於必須透過脊髓注射的 nusinersen 具有口服途徑的便利性優勢, 且對於因為併發症或其他原因無法接受脊髓注射的病人是潛在替代選項。此外, risdiplam 符合 SMC 的孤兒藥要件。

SMC 評估認為 risdiplam 的主要優勢如下：

- FIREFISH 試驗中, 接受 risdiplam 治療 12 個月的第 1 型 SMA 病人有 29% 時能夠達到在無輔助的狀況下自主維持坐姿 5 秒的活動里程碑, 且此數據在治療 24 個月後的比例更高。加上神經肌肉功能與整體存活率等次要療效指標結果, risdiplam 有助於減緩疾病惡化並且使病人的活動功能持續發展。
- SUNFISH 試驗中, 接受 risdiplam 治療 12 個月的第 2 型與無法自主走動的第 3 型 SMA 病人, 在主要療效指標 (MFM32) 與 2 項關鍵次要療效指標結果均顯著優於接受安慰劑治療的病人。
- 歐洲藥品管理局指出臨床證據顯示在第 2 型與無法自主走動的第 3 型 SMA 病人之活動功能以及第 1 型 SMA 病人的活動功能里程碑指標, risdiplam 都能夠提供病人在強度與時間長度具有臨床意義的顯著效果。

主要不確定性疑慮如下：

- 尚缺乏 risdiplam 與現有治療選項 nusinersen 的直接比較結果。廠商提供的間接比較結果雖然展現 risdiplam 在第 1 型 SMA 病人的存活率效

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果可能優於 nusinersen，但未反映在所有的活動功能指標。且因為小樣本數、無法校正至完全相符的病人族群特徵、缺乏共同對照組進行鏈結 MAIC 以及不同的主要療效指標設定等因素，廠商提供之間接比較結果具有高度不確定性。

- FIREFISH 試驗受到其開放性單臂試驗的研究設計限制以及僅與自然病程研究結果比較影響，療效結果難稱成熟，且仍待長期研究結果的產出。
- FIREFISH 試驗排除了需要氣切或侵入性呼吸輔助以及接受招募前曾因肺部疾病住院的第 1 型 SMA 病人，因此雖然 SMC 認為此試驗的受試者具有族群代表性，他仍然排除了病人族群中嚴重度較高的病人。
- SUNFISH 試驗中，雖然主要療效指標達到統計顯著意義，但是其絕對差異並不大（滿分 100 分的量表中相差 1.55 分），且其第 3 個次要療效指標（HFMSE 量表改變程度）未達統計顯著影響後續檢定分析，使得 risdiplam 用於第 2 型與無法自主走動的第 3 型 SMA 病人的臨床療效更具不確定性。次族群分析結果顯示 risdiplam 用於 18 至 25 歲的病人缺乏治療效果，SMA 也認為需要更多長期追蹤結果。
- SUNFISH 試驗的受試者類型分布廣泛，與治療現場相近。試驗中 71% 為第 2 型病人，80% 病人具有 3 套 SMN2 基因，進入試驗的年齡中位數為 9 歲而 18 至 25 歲的受試者僅 22 人。雖然分布廣泛的受試者類型較能夠類比臨床治療現場，但在病人數不多的狀況下難以評估 risdiplam 用於治療不同類型病人的效果。
- Risdiplam 取得的許可適應症並未明定治療線別，而 FIREFISH 與 SUNFISH 試驗未納入曾接受過其他治療的病人。目前有另一個進行中的試驗 JEWELFISH 評估曾接受過其他治療的病人接受 risdiplam 治療的效果。
- SUNFISH 試驗納入的受試者為第 2 型與無法自主走動的第 3 型 SMA 病人，但許可適應症未針對活動能力進行限制，因此目前缺乏 risdiplam 用於具有自主走動能力的第 3 型 SMA 病人的臨床療效證據。
- 許可適應症有納入 SMN2 基因 1 至 4 套的病人，這一類病人有可能尚未發病。目前尚缺乏 risdiplam 用於治療未發病病人的臨床療效與安全性證據，有一項進行中的臨床試驗 RAINBOWFISH 針對此類病人族群進行研究。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響評估

建議者本次提出之申請資料內容紊亂，如本次調整之給付規定於其送件資料第2頁及第9頁有不同之情形；財務影響分析結果同樣有不前後不一致之狀況，如在送件資料第4-2頁與內容第26頁為一個版本，在第27頁表15中為第二個版本^c，於財務影響附件資料之財務影響計算表格又出現第三個版本；以本品年度藥費為例，三個版本呈現的數值分別為第一年約為2.22億元至第五年約為3.40億元（版本一）；第一年約為2.04億元至第五年約為3.04億元（版本二）；第一年約為2.15億元至第五年約為3.33億元（版本三）。因此，本報告認為建議者估計之財務影響具不確定性，並僅就建議者大致之估算邏輯進行說明，另就各參數推估結果呈現三個版本的數值範圍。

1. 臨床地位

建議者本次申請本品用於「2個月以上至未滿13歲之第一型至第三型 SMA 病人」，對於健保而言同時存在取代及新增關係。其中包括取代現行 nusinersen 用於12個月內發病確診且未滿7歲即接受治療之病人；而本品用於7歲至未滿13歲之病人，對於健保則為新增關係。此外，建議者假設 nusinersen 會有部分病人因不良事件而轉換接受本品治療，且此族群對於健保而言會為取代關係，並會取代 nusinersen 之使用。

2. 目標族群及本品使用人數估計

建議者之推估方式與初次送件時之推估邏輯相同，採國發會人口估計之新生兒人數[3]，並以我國研究之 SMA 發生率推估每年新發生人數[4]，再以逐年累積方式計算未滿13歲且已發病之人數作為目標族群，並分為新生兒族群、轉換治療族群及7歲至未滿13歲之新增族群。

首先，建議者於第一型至第三型之每年新診斷病人數係依據我國研究估計之發生率[4]，假設2套 SMN2 拷貝數病人為第一型，3套 SMN2 拷貝數為第二型或第三型病人，並排除4套 SMN2 之 SMA 病人。其中，第一型病人在2020年以前，由於 nusinersen 尚未納入健保給付，故依據我國文獻研究假設病人會於第四年死亡[5]，而在2020年以後只要符合 nusinersen 給付規定之病人，則皆會接受 nusinersen 治療。而第二型與第三型病人則依據專家意見假設各為一半，再依據專家意見假設第二型病人中屬於第二 a 型（發病時間為年齡6至12個月大）及第二 b 型（發病時間為年齡12至18個月大）同樣各占一半。

建議者依據每年新診斷 SMA 病人數估計結果，將當年度為新診斷且符合 nusinersen 給付規定之病人設定為新生兒族群；另以累積新診斷為 SMA 病人方

^c 建議者於申請資料中，並未針對版本二說明計算依據為何。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

式，計算過去已接受 nusinersen 治療族群，並假設此族群為未來可能轉換治療之族群基數；再累積過去新診斷為 SMA 病人，且不符合 nusinersen 現行給付規定，但符合本品申請給付規定之族群，並假設為新增族群。

建議者假設未來五年本品於新生兒族群之市占率為 30%，其設定依據係考量本品需用於 2 個月以上發病族群，而 nusinersen 並無此限制，故多數病人為避免病況快速惡化，會先以 nusinersen 進行治療；轉換治療族群則假設為 16%，其設定係依據 ENDEAR 試驗結果，接受 nusinersen 治療之病人約有 16% 病人會因不良事件而中止治療[6]；而於新增族群之本品市占率則假設為 100%。

建議者以此估計未來五年本品累積使用人數於第一年約介於 34 人與 35 人之間至第五年約介於 53 人與 54 人之間，其中新生兒族群之累積使用人數於第一年約為 2 人至第五年約為 10 人；轉換治療族群之累積使用人數於第一年約為 7 人至第五年約為 11 人；新增族群累積使用人數於第一年約介於 25 人與 26 人之間至第五年約介於 32 人與 33 人之間。

3. 本品年度藥費

建議者於本品藥費計算上係依其建議價格計算，並參考仿單用法用量依不同年齡及體重計算藥費。依據仿單用法用量顯示，SMA 病人在 2 個月至小於 2 歲族群之用法用量為每日每公斤 0.2 毫克；在 2 歲以上且體重小於 20 公斤族群之用法用量為每日每公斤 0.25 毫克；在 2 歲以上且體重 20 公斤以上族群之用法用量為每日 5 毫克。而後，建議者參考衛生福利部國民健康署（以下簡稱國健署）公布之生長曲線資料分別計算不同年齡層之藥費。經上述估計後，預估本品之每人每年藥費約介於 166 萬元至 735 萬元之間。

建議者於新生兒族群藥費即依據上述不同年齡及增長之藥費計算；於轉換治療族群部分則依據病人年齡分布之加權平均藥費計算；新增族群同樣依據上述不同年齡及增長之藥費計算。

建議者依其估計之年度藥費及本品使用人數，預估未來五年本品年度藥費於第一年約介於 2.04 億元與 2.22 億元之間至第五年約介於 3.04 億元與 3.40 億元之間。其中，新生兒族群之年度藥費於第一年約為 0.03 億元至第五年約為 0.42 億元；轉換治療族群之年度藥費於第一年約為 0.42 億元至第五年約為 0.71 億元；新增族群之年度藥費於第一年約介於 1.70 億元與 1.77 億元之間至第五年約介於 2.20 億元與 2.27 億元之間。

4. 被取代藥費

由於 nusinersen 已納入健保給付用於「開始治療年齡未滿 7 歲之第一型、第二 a 型」病人，故建議者預期本品用於此族群會取代現行 nusinersen 之使用，並

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依據仿單用法用量計算第一年會接受 6 劑治療，後續則每年會接受 3 劑治療，以此估計年度藥費分別為 1,470 萬元與 735 萬元。推估未來五年被取代藥費於第一年約為 0.81 億元至第五年約介於 1.54 億元與 1.69 億元之間。

5. 財務影響

依據建議者提出之健保給付範圍，經計算本品使用人數與年度藥費及被取代藥費後，估計未來五年本品納入健保給付後之財務影響於第一年約介於 1.23 億元與 1.42 億元之間至第五年約介於 1.50 億元與 1.71 億元之間。

本報告認為建議者提出之資料內容紊亂，但估算架構大致合宜，惟相關參數之使用與計算過程仍有部分具不確定性之情況，本報告對建議者提供之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位

本報告認為建議者設定本品納入健保給付對健保為合併關係之假設應屬合理，惟對 nusinersen 不耐受而轉換接受本品治療之族群是否為取代關係，本報告對此存有疑慮。

2. 目標族群與本品使用人數估計

建議者依據國發會新生兒人口推估資料，並參考國內文獻設定發生率，且考量 nusinersen 納入健保給付前，第一型病人之存活情況，本報告認為估算架構應屬合理，然而，本報告對建議者之參數使用及計算過程仍有所疑慮。首先，建議者於 SMA 發生率計算上以 SMN2 拷貝數作為型別分類依據，本報告認為有不確定性，且建議者於第二型及第三型病人發生率計算上排除 4 套 SMN2 拷貝數之族群，本報告依據相關研究，認為第三型 SMA 病人仍可能具有 4 套或以上之 SMN2 拷貝數[7]，若將其排除，恐低估發生率；其次，建議者雖依據我國研究之第一型 SMA 病人平均死亡時間設定過去新診斷病人於第四年仍可接受 nusinersen 治療，但該研究之平均死亡時間約在 31.9 個月，故應設定在第三年較為合理；再者，建議者於附件資料中係以 2019 年作為 nusinersen 納入健保給付之時間點，經查詢健保給付規定，nusinersen 係於 2020 年 7 月納入健保給付，如此計算會高估使用 nusinersen 之第一型 SMA 族群；另外，建議者於第三型 SMA 病人數估計是從 2 歲至 3 歲之族群開始估計，然第三型 SMA 病人應從 1.5 歲開始算起，建議者如此估計有低估藥費之可能；最後，建議者在估算第三型 SMA 病人時，係以當年度診斷可能為第三型之病人數推估，但第三型 SMA 病人之發病年紀約在 18 個月以上，故應於隔年度計算此人數，而非當年度。

本報告最終依據我國研究結果調整過去病人之死亡時間、參考健保給付規定調整 nusinersen 納入健保給付時間為 2020 年及重新調整第三型 SMA 病人計算方

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

式後，並依據建議者設定之市占率進行估計，預估未來五年使用本品累積人數於第一年為 62 人至第五年為 87 人。其中新生兒族群之累積使用人數於第一年為 2 人至第五年為 11 人；轉換治療族群之累積使用人數於第一年為 8 人至第五年為 12 人；新增族群累積使用人數於第一年 52 人之間至第五年 64 人。

3. 本品年度藥費

建議者依其申請價格，並參考仿單用法用量及國健署公告之生長曲線標準體重計算藥費。本報告認為生長曲線為標準體重，未考量可能之體重變異，但以此方式計算仍可接受，故建議者於新生兒族群與新增族群之藥費計算尚可接受。但因建議者設定 nusinersen 納入健保給付時間有誤，故於轉換治療族群之加權藥費會有高估情形。

本報告經調整本品使用人數及轉換治療族群之加權藥費，並將 1.5 歲至 2 歲之本品藥費以半年計算後，估計未來五年本品年度藥費於第一年約為 3.88 億元至第五年約為 5.49 億元，其中，新生兒族群於第一年約為 0.03 億元至第五年約為 0.47 億元；轉換治療族群於第一年約為 0.42 億元至第五年約為 0.71 億元；新增族群於第一年約為 3.43 億元至第五年約為 4.31 億元。

4. 被取代藥費

建議者預期本品用於新生兒族群會取代現行 nusinersen 之使用，且對 nusinersen 不耐受之族群同樣會有取代效果，並依據 nusinersen 之健保支付價格與用法用量計算其藥費。本報告認為建議者於藥費估算方式應屬合理，惟建議者引用 ENDEAR 試驗之 16% 為因不良事件而停止治療比例，此類病人在現有情境下即不會再接受 nusinersen 治療，故以此比例計算所代表之意義為不會取代 nusinersen。因此，本報告於基礎分析中以新增關係計算轉換治療族群，未計算被取代藥費。以此估計未來五年被取代藥費於第一年約為 0.29 億元至第五年約為 0.96 億元。

5. 財務影響

本報告經調整病人數估計方式，並假設轉換治療族群為新增關係重新計算財務影響，依據建議者設定之市占率進行估計，預估未來五年本品納入健保給付後之財務影響於第一年約為 3.59 億元至第五年約為 4.53 億元。

6. 敏感度分析與情境分析

本報告考量第二型與第三型 SMA 發生率對財務影響程度較高，故依據建議者所設定之發生率進行敏感度分析，預估未來五年本品納入健保給付後之財務影響於第一年約為 1.73 億元至第五年約為 2.32 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

另，本報告考量對 nusinersen 不耐受而轉換接受本品治療之族群是否為取代關係具不確定性，故以情境分析方式假設若為取代關係之情境下，預估未來五年本品納入健保給付後之財務影響於第一年約為 3.00 億元至第五年約為 3.58 億元，且若同時依據建議者設定之發生率進行敏感度分析，則未來五年財務影響於第一年約為 1.37 億元至第五年約為 1.59 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 2023 年 2 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議將本品納入給付，與 Spinraza (nusinersen) 同時給付於「3 歲內發病確診」及「開始治療年齡滿 7 歲且臨床評估運動功能指標 RULM \geq 15」之 SMA 個案，惟本品另限用於治療年齡兩個月以上、未滿 18 歲之病人。本報告根據建議給付範圍、初核支付價格並調整評估年度為 2023 年至 2027 年後更新財務影響。

若本品與 Spinraza (nusinersen) 同時給付，且本品未限制用於未滿 18 歲病人，推估未來五年本品使用人數為第一年 92 人至第五年 91 人，本品年度藥費約為第一年 6.24 億元至第五年 6.07 億元，對健保之財務影響約為第一年增加 6.12 億元至第五年增加 5.71 億元。

若本品再限用於未滿 18 歲病人，則未來五年本品使用人數為第一年 28 人至第五年 31 人，本品年度藥費約為第一年 1.86 億元至第五年 1.97 億元，對健保之財務影響約為第一年增加 1.74 億元至第五年增加 1.6 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. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy [TA755]. In. UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
2. Risdiplam 0.75mg/mL powder for oral solution (Evrysdi®). In. Scotland, UK: Scottish Medicines Consortium; 2022.
3. 國家發展委員會 . 人口推估查詢系統 . <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch2.aspx?uid=3109&pid=59>. Accessed Jun 27, 2022.
4. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* 2017; 190: 124-129.e121.
5. Ou SF, Ho CS, Lee WT, Lin KL, Jones CC, Jong YJ. Natural history in spinal muscular atrophy Type I in Taiwanese population: A longitudinal study. *Brain & development* 2021; 43(1): 127-134.
6. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* 2017; 377(18): 1723-1732.
7. Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular disorders : NMD* 2018; 28(3): 208-215.