

# 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 Powder for Oral Solution, 0.75 mg/ml

學名：risdiplam

事由：

1. 羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將 Evrysdi<sup>®</sup>（以下簡稱本品）納入健保給付用於脊髓肌肉萎縮症一案，經民國 112 年 2 月份共同擬訂會議討論，結論為「建議納入給付並限縮給付條件於未滿 18 歲之病人」，此部分，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）已於同年 3 月 15 日公告並於 4 月 1 日生效。
2. 本次建議者提出修訂給付規定建議，放寬至「18 歲以上不適用脊髓腔注射病人」；健保署委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，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 04 月 12 日

---

### 評估結論

#### 一、療效評估

- (一) 除澳洲 PBAC 評估本案藥品在成人病人族群缺乏療效證據建議不納入給付外，加拿大 CADTH、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 均建議將 18 歲以上 SMA 病人納入給付範圍<sup>a</sup>。
- (二) JEWELFISH 試驗之期中分析結果顯示，受試者接受本案藥品治療 12 個月後，血中 SMN 蛋白質濃度中位數不分次族群均有增加且穩定維持濃度，但濃度分布範圍落差大。安全性結果則顯示不良事件發生率與事件類別與其他本案藥品之臨床試驗無統計上明顯差異。
- (三) 英國與西班牙的個案系列報告顯示病人在呼吸功能以及活動功能方面，有改善的趨勢但未達統計顯著，但兩項研究人數均有限，因此對於其結果仍需謹慎解讀。安全性方面，英國的文獻中，6 名病人均在接受本案藥品治療後發生皮膚光敏反應，其他則與臨床試驗結果類似。德國恩慈療法經驗中，有三名發生嚴重不良事件的病人，其中一名學齡前兒童的肺炎事件被判定為與治療相關。然而，在解讀上述結果時須留意，三項個案系列報告中雖有提供成人使用經驗，惟納入病人幾乎不符本案建議給付規定（RULM<sup>b</sup>分數皆未在 15 分以上）。

---

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> Revised Upper Limb Module，上肢運動功能模組修訂版。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 二、財務影響評估

- (一) 建議者本次提出給付範圍為「3 歲內確診發病，開始治療年齡滿 18 歲以上，臨床評估功能指標 RULM $\geq$ 15，經臨床判定不適合使用脊髓腔注射之 SMA 個案的病人」，估計本品納入給付後臨床地位為新增關係，並推估未來五年（112 年至 116 年）每年本品新增使用人數約為 18 人，本品年度藥費及財務影響約為每年增加 1.23 億元。
- (二) 本報告認為建議者之財務影響分析架構大致合理，惟建議者設定 SMA 盛行個案中為第三型的病人比例與過去相關報告有較大差異且有低估之可能性，本報告考量本品係用於無法接受脊髓腔注射的 SMA 病人，其估算架構和假設與健保已給付之脊髓腔注射 Spinraza 一致會較合適。故本報告調整以 112 年 2 月共同擬訂會議公開 Spinraza 評估報告推估之病人數，並沿用建議者不適用脊髓腔注射之假設，推估未來五年本品新增使用人數為第一年 38 人至第五年 36 人，本品年度藥費及財務影響約為第一年 2.6 億元至第五年 2.46 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

健保署於 2021 年 1 月曾委請查驗中心就羅氏大藥廠股份有限公司（以下簡稱建議者）建議新增 Evrysdi®（risdiplam）給付於「脊髓性肌肉萎縮症」一案，協助提供 HTA 評估資料，查驗中心已於 2021 年 3 月完成該案之醫療科技評估報告。

後該案陸續經過 2021 年 7 月與 2022 年 8 月之藥品專家諮詢會議討論，再經 2023 年 2 月之全民健保藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議（以下簡稱共擬會議）討論並獲得通過。在此期間，本中心亦分別於 2021 年 12 月與 2022 年 6 月提供評估報告作為研議參考。2023 年 2 月共擬會議決議通過給付後，該項給付與相關給付規定已於 2023 年 4 月 1 日生效。

建議者於 2023 年 3 月向健保署建議修訂 risdiplam 給付適應症範圍與給付條件，查驗中心結合已生效之給付規定整併如下：

| 建議修訂給付規定   | 現行給付規定  |
|--|---|
| 1.6.4 Nusinersen(如 Spinraza)、risdiplam (如 Evrysdi) : (109/7/1、109/10/1、112/4/1、○/○/1)<br>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)、(4)、(5)任何一個條件：(112/4/1)<br>(1) - (2) (略)<br>(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)<br>(4) (略)<br>(5) Risdiplam 限使用於起始治療年齡兩個月以上，未滿 18 歲之病患，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)<br><u>(6) Risdiplam 限使用於起始治療年齡 2 個月以上，開始治療年齡滿 18</u> | 1.6.4 Nusinersen(如 Spinraza)、risdiplam (如 Evrysdi) : (109/7/1、109/10/1、112/4/1)<br>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)、(4)、(5)任何一個條件：(112/4/1)<br>(1) - (2) (略)<br>(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)<br>(4) (略)<br>(5) Risdiplam 限使用於起始治療年齡兩個月以上，未滿 18 歲之病患，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) |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|  |                |
|--|----------------|
| <p><u>歲以上之病人，且臨床評估運動功能指標 RULM<math>\geq</math>15，經臨床判定不適合使用脊髓腔注射之個案。(○/○/1)</u></p> <p>2. (下略)</p> | <p>2. (下略)</p> |
|--|----------------|

健保署於 2023 年 3 月函文查驗中心，委請查驗中心於三週內就建議者提出之給付規定修訂建議及補充資料，再次進行醫療科技評估。基於查驗中心已於 2021 年 3 月完成一份完整評估報告，後續亦已提出相關補充報告，且本次建議對於給付條件範圍以及相關臨床療效實證具不確定性，本次將僅就建議者提出修訂給付範圍部分以補充報告格式呈現。

因本次建議修訂給付條件主要新增給付對象為針對 18 歲以上無法接受脊髓腔注射之 SMA 病人，本報告針對臨床上如何評估是否適合接受脊髓腔注射諮詢臨床專家。專家意見表示，SMA 病人由於肌肉功能退化，隨著年紀增長容易發生脊椎側彎或其他脊椎變形相關病症。當脊椎變形至一定程度，就可能必須接受手術治療，而脊椎側彎的手術因為需要在脊椎周圍植入固定物，會導致病人無法接受脊髓腔注射的治療方式。除此之外，專家指出呼吸功能退化、肥胖以及凝血功能不佳的病人，也都不建議接受脊髓腔注射治療。

### 二、療效評估

#### (一) 主要醫療科技評估組織評估報告

本報告於 2023 年 3 月 24 日止，搜尋主要醫療科技評估組織網站，搜尋結果顯示相關組織無更新本案藥品之評估報告，本報告將摘錄各組織過去發布之報告中與本次討論之給付規定相關論點。

#### 1. CADTH (加拿大) [1]

加拿大 CADTH 於 2021 年 8 月發布之評估報告中，提到雖然加拿大已給付 nusinersen 與 onasemnogene abeparvovec 兩種 SMA 治療藥品，但病人與臨床醫師均認為仍需要更多有效且安全的治療選項。特別是 nusinersen 的脊椎給藥途徑可能造成的注射反應風險，以及藥品分子若未順利抵達目標部位可能造成的延髓相關功能惡化。而 onasemnogene abeparvovec 則是不適用於晚發性 SMA 的病人族群。

委員會指出對於成人病人族群，目前仍缺乏 25 歲以上 SMA 病人的相關療效數據，且專家委員會發現 SUNFISH 試驗中，18 歲至 25 歲的病人接受 risdiplam

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的治療效果比年紀較輕的病人族群差，認為此族群之治療後獲得之效益可能較小。此外，SUNFISH 試驗還有兩項研究限制均與成人相關。第一為試驗納入的成人受試者人數占比低(12.2%)，且療效指標可能不是最適合用於評估成人病人的項目，使其結果的外推性較低；第二是受試者排除了可自主行走的病人族群，考量 SMA 具有不可逆損失 alpha 運動神經元的特性，活動功能較佳的病人體內的 alpha 運動神經元數量也可能較多，可自主行走病人的治療反應可能不同於無法自主行走的病人，因此 SUNFISH 第二部分研究結果之外推性具不確定性。

而仍在進行中的 JEWELFISH 試驗的受試者族群為曾接受其他 SMA 治療的 6 個月至 60 歲大病人，其研究結果將是首項可夠提供 25 歲以上 SMA 病人接受 risdiplam 治療的臨床證據。

### 2. PBAC (澳洲) [2]

澳洲 PBAC 於 2021 年 3 月發布之公開總結報告中，考量療效評估之主要證據來源為 SUNFISH 臨床試驗結果；而其結果顯示接受 risdiplam 治療的受試者活動功能指標評估結果與安慰劑組無統計上顯著差異，亦認為 SUNFISH 試驗中 18 歲以上的受試者次族群缺乏代表性。綜合以上原因，不建議給付 risdiplam 用於起始治療年齡 18 歲以上 SMA 病人。

### 3. NICE (英國) [3]

英國 NICE 於 2021 年 12 月發布之科技評議指引中有條件建議將 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。」，且廠商必須依照商業給付協議供應藥品並持續收集療效證據。

NICE 在報告中指出，對於曾接受過脊椎融合術治療而無法接受脊髓腔注射的 SMA 病人來說，nusinersen 的給藥方式是不可行的，這個病人族群就需要其他的治療選項。然而，NICE 並未在報告中討論不同年齡層 SMA 病人接受 risdiplam 治療的療效差異。

#### (二) 其他實證資料

### 1. SMC (蘇格蘭) [4]

蘇格蘭 SMC 於 2022 年 1 月發布給付建議報告，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可近性方案協議 (Patient Access Scheme)，或較協

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

議更低的價格供應藥品。

SMC 的臨床專家指出 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。然而，試驗中 18 歲至 25 歲病人人數偏低，且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，故現有證據難以評估 risdiplam 用於治療不同類型病人的效果。

### 2. 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：

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| <b>Population</b>   | 納入條件：SMA 病人<br>排除條件：病人族群以 18 歲以下病人為主 |
| <b>Intervention</b> | risdiplam                            |
| <b>Comparator</b>   | 不設限                                  |
| <b>Outcome</b>      | 不設限                                  |
| <b>Study design</b> | 個案系列報告、臨床試驗、系統性文獻回顧、統合分析             |

由於 SMA 屬於罕見疾病，病人數有限，以及本次建議案之給付規定主要針對無法耐受脊髓腔注射之成人 SMA 病人，因此放寬研究設計篩選標準。依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 24 日止，以 “spinal muscular atrophy”、“SMA” 以及 “risdiplam” 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

#### (2) 搜尋結果

在 PubMed、Embase、Cochrane library 等電子文獻資料庫搜尋，去除重複並

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

排除與本案藥品無關研究後，共獲得 123 篇文獻。進一步進行標題摘要與全文篩選後，本報告納入 1 篇 JEWELFISH 臨床試驗之期中分析結果以及 2 篇單中心個案系列報告，以下針對納入文獻進行摘述。

### A. JEWELFISH 期中分析結果[5]

JEWELFISH 為一項多中心探索性的開放式非對照性臨床試驗，以了解 risdiplam 用於曾接受過其他臨床試驗或已核准之藥物治療的兒童與成人 SMA 病人之藥物動力學、安全性與療效結果。此試驗由 F. Hoffmann-La Roche Ltd. 出資進行。受試者包括曾經參加 MOONFISH<sup>c</sup> 臨床試驗、曾接受 nusinersen 治療、曾接受過 olesoxime 治療或曾接受 onasemnogene abeparvovec 治療的 SMA 病人。試驗預計追蹤時間長度為 24 個月，主要試驗指標包括藥物安全性與病人耐受度，以及監測 risdiplam 與其代謝物的藥物動力學數值。次要療效指標包括藥物動力數值與藥效學之間的關聯。

至期中分析的臨床截止日期 2021 年 1 月 29 日止，JEWELFISH 試驗共有 174 人完成至少 12 個月的治療追蹤，其中 13 人來自 MOONFISH 試驗、71 人曾接受 olesoxime 治療、76 人曾接受 nusinersen 治療以及 14 人曾接受 onasemnogene abeparvovec 治療。整體病人篩選時年齡中位數為 14.0 歲（範圍 1 至 60 歲），18 歲以上受試者占 36%（63 人）。其中曾參與 MOONFISH 試驗者年齡中位數為 30.0 歲（16 至 58 歲），18 歲以上佔 85%（11 人）；以及曾使用 olesoxime 治療者 16.0 歲（11 至 36 歲），18 歲以上佔 44%（31 人）。整體族群特徵如表一。

表一、JEWELFISH 受試者族群特徵摘要

| 特徵              | 整體               | 先前接受的治療           |                   |                  |                |
|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------|
|                 |                  | MOONFISH          | Olesoxime         | Nusinersen       | ONA-ABE        |
| 人數              | 174              | 13                | 71                | 76               | 14             |
| 年齡中位數，歲<br>(範圍) | 14.0<br>(1 至 60) | 30.0<br>(16 至 58) | 16.0<br>(11 至 36) | 12.0<br>(1 至 60) | 2.0<br>(1 至 5) |
| 18 歲以上          | 63 (36%)         | 11 (85%)          | 31 (44%)          | 21 (28%)         | 0              |
| SMA 第二型         | 108 (62%)        | 5 (39%)           | 50 (70%)          | 43 (57%)         | 10 (71%)       |
| SMA 第三型         | 51 (29%)         | 8 (62%)           | 19 (27%)          | 24 (32%)         | 0              |
| SMN2 基因套數       |                  |                   |                   |                  |                |
| 1 套             | 1 (1%)           | 0                 | 0                 | 0                | 1 (7%)         |
| 2 套             | 12 (7%)          | 0                 | 0                 | 9 (12%)          | 3 (21%)        |

<sup>c</sup> 一項活性成分編號 RO6885247，針對兒童與成人 SMA 病人的臨床試驗，於 2015 年因安全性因素終止試驗。<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02240355>

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

| 特徵             | 整體              | 先前接受的治療        |                 |                 |               |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------|
|                |                 | MOONFISH       | Olesoxime       | Nusinersen      | ONA-ABE       |
| 3 套            | 136 (78%)       | 6 (46%)        | 64 (90%)        | 56 (74%)        | 10 (71%)      |
| 4 套            | 22 (13%)        | 6 (46%)        | 5 (7%)          | 11 (15%)        | 0             |
| 發病年齡中位數, 月(範圍) | 12<br>(0 至 258) | 9<br>(0 至 256) | 13<br>(0 至 258) | 12<br>(0 至 188) | 8<br>(0 至 10) |
| 活動能力           |                 |                |                 |                 |               |
| 無法維持坐姿         | 59 (34%)        | 7 (54%)        | 29 (41%)        | 21 (28%)        | 2 (14%)       |
| 可維持坐姿          | 99 (57%)        | 3 (23%)        | 42 (59%)        | 42 (55%)        | 12 (86%)      |
| 可行走            | 16 (9%)         | 3 (23%)        | 0               | 13 (17%)        | 0             |
| 脊椎側彎 > 40°     | 66 (39%)        | 3 (23%)        | 36 (51%)        | 27 (37%)        | 0             |
| 20 歲以上 BMI 範圍  |                 |                |                 |                 |               |
| 過重(25 至 30)    | 5 (9%)          | 1 (11%)        | 3 (11%)         | 1 (5%)          | 0             |
| 肥胖(30 以上)      | 5 (9%)          | 1 (11%)        | 0               | 4 (21%)         | 0             |

註：未標註單位者為 n (%)  
BMI, 身體質量指數(body mass index)；ONA-ABE, onasemnogene abeparvovec

試驗中不同受試者族群的 SMN 蛋白濃度中位數略有差異，曾進入 MOONFISH 試驗的族群最高為 3.55 ng/ml (範圍 2.1 至 8.16)，其他依序為曾接受 olesoxime (範圍 3.50 ng/ml, 1.43 至 6.39)、nusinersen (3.09 ng/ml, 範圍 1.01 至 6.91) 以及 onasemnogene abeparvovec (2.86 ng/ml, 範圍 0.53 至 5.53)。其他次族群結果分析第二型(3.30 ng/ml, 範圍 0.53 至 6.39)與第三型病人(4.02 ng/ml, 範圍 1.01 至 8.16)的濃度較第一型(2.02 ng/ml, 範圍 0.76 至 3.45)高。而 SMN2 基因套數較多的病人，其 SMN 蛋白質濃度基礎值也較高。期中分析顯示受試者接受一年 risdiplam 治療後的 SMN 蛋白質濃度中位數增加為兩倍，但數值分布範圍大。

由於一名受試者在接受 risdiplam 治療前即退出試驗，安全性分析共納入 173 人的追蹤結果。截至期中分析數據截止日期，治療期間平均為 17.0 個月 (標準差 7.1)，受試者皆至少接受 1 年治療；期間共有 8 人退出試驗，其中 5 人的退出原因為個人意願、1 人為病情改善幅度有限、1 人為 COVID-19 疫情考量以及 1 人因腸道激躁症與焦慮症發作退出。試驗期間曾發生至少一次不良事件的受試者人數為 159 人 (92%)，至少一次嚴重不良事件為 24 人 (14%)，無人死亡。安全性結果如表二。

表二、JEWELFISH 期中分析安全性結果摘要

|  | 整體 | MOONFISH | Olesoxime | Nusinersen | ONA-ABE |
|--|----|----------|-----------|------------|---------|
|--|----|----------|-----------|------------|---------|

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

|  |           |          |          |          |          |
|--|-----------|----------|----------|----------|----------|
| 人數   | 173       | 13       | 70       | 76       | 14       |
| 曾發生至少一次 AE 人數  | 159 (92%) | 12 (92%) | 63 (90%) | 71 (93%) | 13 (93%) |
| 曾發生至少一次 SAE 人數   | 24 (14%)  | 3 (23%)  | 8 (11%)  | 11 (15%) | 2 (14%)  |
| 治療相關 SAE   | 1 (1%)    | 0        | 1 (1%)   | 0        | 0        |
| SAE 致治療調整或暫停   | 6 (4%)    | 1 (8%)   | 2 (3%)   | 3 (4%)   | 0        |
| SAE 致退出試驗  | 1 (1%)    | 0        | 0        | 1 (1%)   | 0        |
| 常見 AE  |           |          |          |          |          |
| 上呼吸道感染   | 30 (17%)  | 0        | 14 (20%) | 14 (18%) | 2 (14%)  |
| 發燒   | 30 (17%)  | 1 (8%)   | 8 (11%)  | 17 (22%) | 4 (29%)  |
| 頭痛   | 28 (16%)  | 1 (8%)   | 12 (17%) | 15 (20%) | 0        |
| 噁心   | 20 (12%)  | 0        | 5 (7%)   | 14 (18%) | 1 (7%)   |
| 腹瀉   | 19 (11%)  | 0        | 4 (6%)   | 14 (18%) | 1 (7%)   |
| 常見 SAE   |           |          |          |          |          |
| 肺炎   | 4 (2%)    | 0        | 1 (1%)   | 2 (3%)   | 1 (7%)   |
| 上呼吸道感染   | 3 (2%)    | 0        | 2 (3%)   | 1 (1%)   | 0        |
| 下呼吸道感染   | 3 (2%)    | 0        | 0        | 3 (4%)   | 0        |
| 呼吸衰竭   | 3 (2%)    | 0        | 0        | 3 (4%)   | 0        |
| ONA-ABE, onasemnogene abeparvovec ; AE, adverse event, 不良事件 ; SAE, serious adverse event, 嚴重不良事件 |           |          |          |          |          |

### B. 北愛爾蘭個案系列報告[6]

此文獻為英國北愛爾蘭神經肌肉醫療服務 (Northern Ireland neuromuscular service) 透過 NHS 早期准入計畫 (Early Access to Medicine Scheme, EAMS) 以 risdiplam 治療第二型 SMA 成人病人之治療經驗。研究共納入 6 名未曾接受其他 SMA 藥物治療的成人病人，追蹤使用 risdiplam 治療 9 個月後的呼吸功能、生活品質與上肢活動功能。

6 名受試者的年齡中位數為 33 歲 (範圍 26 至 44 歲)，發病年齡介於 6 至 18 個月之間，所有人均無法自主活動，其中 4 人曾接受脊椎側彎手術治療；1 人接受氣切，3 人使用非侵襲性呼吸器。病人回報結果顯示，接受 risdiplam 治療後所有人均感到整體生活愉快感、整體力量與說話能力均有改善，另外半數以上病人回報改善的項目包括較不會疲勞 (3 人)、認知能力 (4 人)、手部靈活度 (3 人)、吞嚥能力 (3 人)、咳嗽力道 (3 人)、上肢活動度 (3 人) 以及整體生活品質 (5 人)。但檢測呼吸功能與上肢活動能力則無顯著差異，療效結果如表三。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表三、北愛爾蘭個案系列報告療效結果

|            | 基期平均  | 9 個月平均 | 改變量  | 95% CI       | p 值   |
|------------|-------|--------|------|--------------|-------|
| FEV1, %估計值 | 45.7% | 46.8%  | 1.1% | -32.5 至 5.45 | 0.521 |
| FVC, %估計值  | 44.8% | 48.3%  | 3.5% | -0.32 至 7.40 | 0.064 |
| RULM, 分    | 8.6   | 11.8   | 3.2  | -0.13 至 6.53 | 0.056 |

FEV1, 用力呼氣 1 秒量；FVC, 用力呼氣肺活量；RULM, 上肢活動功能量表修訂版

安全性方面，所有病人接受治療後皮膚均出現光敏反應，另肝轉化酶上升、腎結石以及腸胃不適均各有 1 例。

### C. 西班牙個案系列報告[7]

此文獻為西班牙瓦倫西亞地區一間醫院使用 risdiplam 治療 6 名 16 歲以上且無法維持坐姿之第二型 SMA 病人治療經驗。研究共納入 6 名病人，追蹤使用 risdiplam 治療 6 個月與 12 個月後的身體質量指數、用力肺活量、上肢活動能力與生活品質。

6 名病人的年齡介於 17 至 46 歲，SMN2 基因套數中位數為 3 套（範圍 1 至 4 套），5 人 BMI 偏低、4 人常態使用非侵入性呼吸輔助、2 人曾接受 nusinersen 治療。6 人的 RULM 基期分數中有 3 人為 0 分，另 3 人分別為 1 分、8 分與 10 分；生活品質量表 EK2<sup>d</sup> 分數中位數為 29.5 分。用力肺活量僅 3 人有紀錄，分別為 16%、18%與 34.4%。12 個月追蹤療效結果如表四。

表四、西班牙個案系列報告結果

| 病人編號      | 1   | 2   | 3    | 4    | 5    | 6    |
|-----------|-----|-----|------|------|------|------|
| 基期        |     |     |      |      |      |      |
| 年齡範圍      | 44  | 20  | 17   | 38   | 33   | 46   |
| SMN2 套數   | 3   | 3   | 3    | 1    | 3    | 4    |
| FVC, %    | NA  | NA  | NA   | 16   | 18   | 34.4 |
| 呼吸輔助      | NIV | NIV | NIV  | NIV  | 無    | 無    |
| BMI       | 8   | 6.6 | 16.6 | 17.9 | 17.4 | 26.3 |
| 其他 SMA 治療 | 無   | NUS | 無    | NUS  | 無    | 無    |
| RULM 分數   | 0   | 10  | 8    | 0    | 1    | 0    |
| EK2 分數    | 45  | 28  | 22   | 37   | 30   | 29   |
| 12 個月改變量  |     |     |      |      |      |      |

<sup>d</sup> Egen Klassifikation 2 量表用於評估無法自主活動的神經肌肉萎縮病人的活動能力，共有 10 個評估類別，總分為 51 分，分數越低表示功能越好。改變量 2 分以上可視為具有臨床意義。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|  |       |       |     |       |      |       |
|--|-------|-------|-----|-------|------|-------|
| ΔBMI, %  | -2.5% | 12.1% | 0   | -0.6% | 9.8% | -1.1% |
| ΔFVC, %  | NA    | NA    | NA  | 2     | -2   | 1.5   |
| ΔRULM  | 0     | 1.5   | 3.5 | 3     | 0    | 0     |
| ΔEK2   | 6     | 3     | 1   | 7     | 4    | 3     |
| BMI, 身體質量指數；EK2, Egen Klassification version 2；FVC, 用力肺活量；NA, 不適用；NIV, 非侵入性呼吸輔助；NUS, nusinersen；RULM, 上肢活動功能量表修訂版。 |       |       |     |       |      |       |

安全性方面，一名病人回報輕微腸胃道症狀與頭痛並於治療 10.5 個月後中止治療，但第 12 個月時又因活動功能惡化重新開始接受治療。6 名病人的實驗室檢驗數據則無明顯異常。

### (三) 建議者提供之資料

建議者本次共提供 6 篇療效相關文獻，其中包括 3 篇研討會投稿海報與摘要、1 篇德國恩慈療法的安全性追蹤結果、1 篇英國北愛爾蘭個案系列報告以及 1 篇西班牙瓦倫西亞個案系列報告；其中研討會海報與摘要由於未公開或無法搜尋到全文，因此本報告不納入或不予節錄。另有 2 篇完整文獻已於前段章節摘錄，不再於本章節重複摘錄。以下摘要德國恩慈療法安全性追蹤結果[8]。

德國自 2020 年 3 月 12 日開始提供第一型 SMA 病人 risdiplam 的恩慈療法計畫，並於 2020 年 7 月將第二型病人也納入計畫。此計畫於 2021 年 3 月 30 日歐洲藥物管理局通過核准 risdiplam 上市後終止。期間共有 134 名病人進入計畫（第一型 36 人；第二型 98 人），其中 111 名病人（第一型 31 人；第二型 80 人）曾接受至少一劑 risdiplam 治療。第一型病人的治療期間平均±標準差為(5.0±2.7)個月；第二型病人為(3.4±1.9)個月。病人族群特徵如表五。

表五、德國恩慈療法病人族群特徵

|                        | 第一型 SMA (n=31) | 第二型 SMA (n=80) |
|------------------------|----------------|----------------|
| 平均開始治療年齡               | 13.5±11.1      | 29.0±14.0      |
| 平均發病年齡                 | 2.65±2.18      | 11.1±4.4       |
| 平均體重                   | 25.8±9.84      | 46.3±19.4      |
| 曾接受 nusinersen 治療,人(%) | 23 (74.2)      | 37 (46.3)      |
| 平均 nusinersen 治療期間     | 28.6±15.7      | 23.9±11.3      |
| 未接受治療,人(%)             | 8 (25.8)       | 43 (53.8)      |
| 起始治療時活動能力, 人(%)        |                |                |
| 自主抬頭                   | 5 (16.1)       | 22 (27.5)      |
| 自主維持坐姿                 | 0              | 36 (45.0)      |
| 可爬行                    | 0              | 3 (3.8)        |

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

|        |           |           |
|--------|-----------|-----------|
| 非屬上述範圍 | 26 (83.9) | 19 (23.8) |
|--------|-----------|-----------|

計畫中亦針對醫師認為病人無法接受或停止 nusinersen 治療的原因進行調查統計（每人可有多於一項原因）。第一型病人（36 人）中，有 75% 提到脊椎側彎或安全性風險、77.8% 提到麻醉風險、2.8% 提到禁忌症因素過敏以及 30.6% 為失去治療效果；第二型病人（98 人）中，提到脊椎側彎或安全性風險者有 96.9%、63.3% 提到麻醉風險，禁忌症與失去治療效果分別有 1.0% 與 12.2%。

安全性結果方面，第一型病人有 11 人（36.7%）發生腸胃道不良事件、4 人（13.3%）發生感染事件以及 4 人（13.3%）發生其他傷害、中毒或處置併發症。第二型病人則有 40 人（40%）發生腸胃道不良事件、10 人（10%）發生神經系統事件、8 人（8.0%）發生整體性不適感以及 8 人（8.0%）發生肌肉骨骼或結締組織事件。嚴重不良事件方面，第一型與第二型病人分別有 2 人與 8 人回報相關事件，其中 5 件為腸胃道事件、4 件為感染事件以及 1 件整體不適感。三名發生嚴重不良事件的病人中，一名第二型病人因反覆發生腹瀉不適以及憩室炎（diverticulitis）而中止治療；另一名第二型兒童病人接受治療後發生持續性食道動力障礙導致無法進食；第三位病人為第一型學齡前兒童，接受 risdiplam 治療期間發生兩次肺炎，其中第二次被認定與 risdiplam 有關。

### 三、療效評估結論

#### （一）主要醫療科技評估組織之建議與考量

除澳洲 PBAC 評估本案藥品在成人病人族群缺乏療效證據建議不納入給付外，加拿大 CADTH、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 均未針對起始治療年齡設定上限。

主要醫療科技評估組織之評估報告中，臨床專家或病友團體亦均提到，對於不適用 onasemnogene abeparvovec 的 SMA 病人僅有 nusinersen 一種治療選項。若病人無法接受脊髓腔注射或因為其他因素無法接受 nusinersen 治療，則無其他治療選項，而脊椎側彎或異常是 SMA 病人隨著年齡增長常見的併發症，有一定比例的病人因為脊椎側彎或接受過脊椎手術治療而無法接受脊髓腔注射治療。

#### （二）相對療效與安全性

1. JEWELFISH 試驗納入曾接受其他 SMA 治療或臨床試驗的病人，不同受試者次族群的族群特徵差異很大。期中分析結果顯示，第二型與第三型受試者的血中 SMN 蛋白質濃度較第一型高，且 SMN 蛋白質濃度亦與病人的 SMN2 基因套數呈正相關。而受試者接受 risdiplam 治療 12 個月後，血中 SMN 蛋

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

白質濃度中位數較基礎值增加且穩定維持，但其濃度的分布範圍大。常見不良事件以呼吸道感染、發燒、頭痛以及噁心感為主，常見嚴重不良事件主要為呼吸道感染，與本案藥品其他臨床試驗比較無特殊差異。

2. 英國北愛爾蘭與西班牙瓦倫西亞分別發表一篇單中心個案系列報告，均納入6名病人。結果顯示病人在呼吸功能以及活動功能方面，有改善的趨勢但未達統計顯著。但兩項研究人數均很少，因此對於其結果仍需謹慎解讀。安全性方面，英國的文獻中，6名病人均在接受本案藥品治療後發生皮膚光敏反應，其他則與臨床試驗結果類似。
3. 德國恩慈療法經驗中，針對無法接受 nusinersen 的原因進行統計，其中原因為脊椎變形相關者在第一型與第二型病人均超過七成；因麻醉風險者則均超過六成。三名發生嚴重不良事件的病人中，一名學齡前兒童的肺炎事件被判定為與治療相關。

### (三) 醫療倫理

1. 本報告未搜尋到系統性醫療倫理文獻。
2. 臨床專家意見指出脊椎側彎或異常、曾接受脊椎手術治療、呼吸功能退化、肥胖以及凝血功能不佳的病人都屬於無法接受脊髓腔注射或可能具有高度風險的病人族群。這類病人若無法接受 nusinersen 治療，目前仍缺乏其他治療選項。

# 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) 建議者推估

建議者提供 Evrydi power oral solution 0.75 mg/ml (成分 risdiplam, 以下簡稱本品) 於給付規定修訂後之財務影響推估, 建議者認為給付規定修訂後本品臨床地位為新增關係, 推估未來五年 (2023 年至 2027 年) 每年本品新增使用人數約為 18 人, 本品年度藥費及財務影響每年皆增加約 1.23 億元。

##### 1. 臨床地位

建議者建議本品擴增給付於「3 歲內確診發病, 開始治療年齡滿 18 歲以上, 臨床評估功能指標 RULM $\geq$ 15, 經臨床判定不適合使用脊髓腔注射之 SMA 個案的病人」, 由於目前 18 歲以上不適用脊髓腔注射 (如 Spinraza) 的病人無其他治療選擇, 建議者認為本次擴增給付對健保而言屬於新增關係。

##### 2. 目標族群推估

建議者根據 2018 年至 2021 年國民健康署罕見疾病通報個案統計表 SMA 存活病人數, 以複合成長率推估未來五年 SMA 病人數約為第一年 420 人至第五年 452 人。建議者考量第一型病人運動功能較難達到 RULM $\geq$ 15 及存活至 18 歲, 故僅考量第二及第三型病人, 建議者根據國外研究[9]第二型及第三型病人數約占 SMA 之 41.1% 及 33.2%, 並參考專家意見設定第三 a 型約占第三型病人的 50%, 推估第二型及第三 a 型之病人數。

建議者進一步以國家發展委員會新生兒人數中推估結果及台灣新生兒篩檢研究[10], 以逐年累積方式計算未滿 18 歲病人數。運動功能部分, 建議者參考國外文獻[11]約 37.5% 第二型病人及 92.3% 第三型病人的 RULM $\geq$ 15 分。綜合以上, 建議者將未滿 18 歲病人扣除後結合 RULM $\geq$ 15 比例, 推估未來五年目標族群人數約為第一年 61 人至第五年 60 人。

##### 3. 本品使用人數推估

建議者根據臨床專家意見, 考量病人隨年齡增加其脊柱與骨骼變形程度會加重, 設定約 30% 病人不適用脊髓腔注射, 並假設本品於不適用脊髓腔注射病人中的市占率為 100%, 推估未來五年本品使用人數皆為每年 18 人。

##### 4. 本品年度藥費

建議者根據仿單建議用法用量, 本品用於 20 公斤以上病人每日劑量為 5mg,

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

推估每人每年約使用 31 瓶，結合本品使用人數及建議給付價格推估未來五年本品年度藥費皆約為 1.23 億元。

### 5. 財務影響

本品臨床地位為新增關係，藥費即為財務影響，建議者預估本品擴增給付後未來五年（2023 年至 2027 年）的財務影響為每年增加約 1.23 億元。

本報告認為建議者財務影響分析架構完整，且詳細說明參數依據及假設，然考量本品係用於無法接受脊髓腔注射的 SMA 病人，其估算架構和假設與健保已給付之脊髓腔注射 Spinraza 一致較合適，故本報告根據 2023 年 2 月共同擬訂會議公開之 Spinraza 評估報告[12]推估財務影響，詳細說明如下：

#### (二) 查驗中心推估

##### 1. 臨床地位

根據我國健保給付規定，開始治療年齡滿 18 歲以上 SMA 病人的治療選擇僅 Spinraza，若不適用脊髓腔注射的 SMA 病人目前無其他治療選擇，本報告認為建議者在擴增給付條件情況下，設定本品臨床使用地位為新增合理。

##### 2. 目標族群推估

根據 Spinraza 評估報告[12]第二型及第三 a 型 SMA 病人中 RULM $\geq$ 15 高推估之人數約為第一年 182 人至第五年 171 人。因開始治療年齡滿 18 歲以上病人數資料有限，本報告參考健保資料庫重大傷病檔 SMA 病人年齡分布推估未來五年目標族群人數約為第一年 127 人至第五年 120 人。

本報告經檢視各項參數後，認為本報告與建議者推估主要差異在於 SMA 盛行人數中各分型之病人比例。Spinraza 評估報告中係依據國內實際診療 SMA 個案之專家意見並參考 Spinraza 許可證持有廠商之設定來計算目標族群人數，由於第一型個案之預後較差，現行存活個案中應有較高比例為第三型，故本報告認為本案建議者設定第三型病人數僅有 33%有低估之可能，Spinraza 評估報告中引用之參數（45%）及推估結果應較合理，故本報告沿用 Spinraza 報告內容。

##### 3. 本品使用人數推估

建議者根據臨床專家意見假設約 30%病人不適用脊髓腔注射，並估計不適用脊髓腔注射病人中本品的市占率為 100%。經諮詢臨床專家，脊柱變形或脊椎側

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

彎嚴重、有麻醉風險、接受過脊椎融合術、肥胖、服用抗凝固藥物或血小板異常等因素皆可能使病人不適合接受脊髓腔注射，因此本報告認為建議者在本次擴增給付條件中假設 30% 病人不適用脊髓腔注射應屬合理，故依據建議者設定推估未來五年本品使用人數約為第一年 38 人至第五年 36 人。

#### 4. 本品年度藥費

建議者根據仿單建議用法用量估算藥費，本報告驗證後認為此部分推估方式合理，根據本品使用人數推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.6 億元至第五年 2.46 億元。

#### 5. 財務影響

本品藥費即為財務影響，本報告預估於 2023 至 2027 年本品納入給付後的財務影響約為第一年增加 2.6 億元至第五年 2.46 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. CADTH. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Evrysdi (risdiplam). <https://www.cadth.ca/risdiplam>. Published 2021. Accessed March 30, 2023.
2. PBAC. Public Summary Document - Risdiplam (Evrysdi®) March 2021 PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/risdiplam-powder-for-oral-solution-0-75-mg-per-1-ml-80-ml>. Published 2021. Accessed March 30, 2023.
3. NICE. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy [TA755]. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755>. Published 2021. Accessed March 30, 2023.
4. SMC. risdiplam 0.75mg/mL powder for oral solution (Evrysdi®); 2021 February 07, 2022.
5. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, et al. Risdiplam in Patients Previously Treated with Other Therapies for Spinal Muscular Atrophy: An Interim Analysis from the JEWELFISH Study. *Neurology and Therapy* 2023.
6. McCluskey G, Lamb S, Mason S, et al. Risdiplam for the treatment of adults with spinal muscular atrophy: Experience of the Northern Ireland neuromuscular service. *Muscle and Nerve* 2023; 67(2): 157-161.
7. Garzón NCÑ, Castellano IP, Sevilla T, Vázquez-Costa JF. Risdiplam in adult non-sitter patients with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, single centre, observational cohort study. In; 2022.
8. Hahn A, Günther R, Ludolph A, et al. Short-term safety results from compassionate use of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022; 17(1).
9. Viscidi E, Wang N, Li L, et al. Characteristics of a Prevalent SMA Population Drawn From a Patient Registry Network. 2021; Cure SMA Virtusl Research and Clinical Care Meeting June 9-11.
10. 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.
11. Coratti G, Pera MC, Montes J, et al. Different trajectories in upper limb and gross motor function in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2021; 64(5): 552-559.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

12. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 60 次會議討論案第 6 案 - Spinraza. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=8A0D86A04B3870F8&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=8A0D86A04B3870F8&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2023. Accessed April 7, 2023.

# 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 療效評估文獻搜尋策略

| 資料庫              | 搜尋日期       | # | 關鍵字   | 篇數        |
|------------------|------------|---|---|-----------|
| PubMed           | 2023/03/24 | 1 | spinal muscular atrophy   | 10,482    |
|                  |            | 2 | SMA   | 28,827    |
|                  |            | 3 | risdiplam   | 122       |
|                  |            | 4 | evrysdi   | 124       |
|                  |            | 5 | adult   | 8,620,924 |
|                  |            | 6 | (spinal muscular atrophy) OR (SMA)  | 35,554    |
|                  |            | 7 | (risdiplam) OR (evrysdi)  | 124       |
|                  |            | 8 | ((spinal muscular atrophy) OR (SMA)) AND ((risdiplam) OR (evrysdi)) AND (adult) | 27        |
| Embase           | 2023/03/24 | 1 | 'spinal muscular atrophy'   | 69,901    |
|                  |            | 2 | SMA   | 48,086    |
|                  |            | 3 | risdiplam   | 424       |
|                  |            | 4 | evrysdi   | 88        |
|                  |            | 5 | adult   | 9,803,718 |
|                  |            | 6 | #1 OR #2  | 112,024   |
|                  |            | 7 | #3 OR #4  | 427       |
|                  |            | 8 | #5 AND #6 AND #7  | 113       |
| Cochrane Library | 2023/03/24 | 1 | "spinal muscular atrophy" OR SMA  | 1,466     |
|                  |            | 2 | Risdiplam   | 45        |
|                  |            | 3 | Adult   | 736,834   |
|                  |            | 4 | #1 AND #2 AND #3  | 23        |
| 納入文獻             |            |   |   | <b>3</b>  |