



利伯瑞 (Raxone)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Raxone	成分	idebenone
建議者	台灣大昌華嘉股份有限公司。		
藥品許可證持有商	尚未取得藥品許可證。		
含量規格劑型	150 mg/ 膜衣錠		
主管機關許可適應症 ^a	【本案尚未取得藥品許可證，以下為罕見疾病藥品認定適應症】 Raxone 適用於治療 12 歲以上病人因雷伯氏遺傳性視神經病變 (Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON)造成之視力障礙。		
建議健保給付之適應症內容	同上。		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， 1. 使用於確定診斷為雷伯氏遺傳性視神經病變 (Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)患者，並符合下列條件： (1) 雷伯氏遺傳性視神經病變發病患者。 (2) 符合至少一項眼科症狀 A. 視力減退 (Visual acuity decreased) B. 視野缺損 (Visual field defect) (3) 眼底檢查 (Fundus examination)符合至少一項眼科徵兆 A. Disc swelling or hyperemia B. Peripapillary telangiectasia C. Disc atrophy D. Others (4) 24/30 度自動視野檢查呈現視野缺損 (scotoma) (5) 具雷伯氏遺傳性視神經病變 (LHON)相關致病基因變異，並檢附認證實驗室報告： A. 主要致病基因變異，mt3460G>A, mt11778G>A, mt14484T>C B. 其他致病基因變異，如 mt3635G>A 等，請檢附相關文獻報告		

^a 本案藥品經衛生福利部認定為適用『罕見疾病防治及藥物法』之藥物品項，惟目前尚未取得藥品許可證，故此為認定為罕藥之適應症內容。

	2. 須經事前審查核准後使用。 (1) 第一次申請以 12 個月為 1 個療程，初次療程結束後得再申請 12 個月的療程。 (2) 第一次申請時，需檢附三個月內之患眼最佳矯正視力、眼底彩色照片、視野檢查、OCT (optical coherence tomography) 及相關病歷紀錄資料。 (3) 提報病歷資料需註明各眼發病時間，最近之發病眼發病時間需在申請一年內。 (4) 第二次申請時，需檢附三個月內與第一次申請項目相同之各項檢查紀錄外，必要時得要求檢附相關資料。 3. 需停止治療應參照藥物仿單之禁忌情形，如果發生下列現象應停止治療： (1) 對藥物有無法克服之嚴重不良反應或嚴重過敏反應者。 (2) 初次療程治療效果不彰：矯正視力從“on-chart”退步到“off-chart”，或於“on-chart”視力退步至少 15 個字母以上。
建議療程	持續使用。
建議者自評是否屬突破創新新藥	☐ 非突破創新新藥 ☒ 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品建議者以突破創新新藥提出申請，若經認定其臨床價值足以成為突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，本報告考量臨床指引、WHO ATC code、我國具藥品許可證藥品、健保給付藥品與給付規定等，認為本案無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得一項第Ⅱ期、多國多中心、安慰劑對照、雙盲臨床試驗 RHODOS 臨床試驗。

(二) 相對療效

1. RHODOS 試驗主要納入 14 至 64 歲，具有 m.3460G>A、m.11778G>A 或

m.14484T>C 粒線體基因突變，且在 5 年內因 LHON 而使視力減損的病人。符合條件受試者依基因突變狀況與病史分層，以 2:1 將病人隨機分派至 idebenone 組（55 人）或安慰劑組（30 人）。

受試者特徵	病人年齡平均 33.7 歲，86%為男性，65%以上病人自發病時間已超過一年，近 9 成突變狀態為 m.11778 G>A、視力開始喪失經過時間平均為 23 個月、發病超過 1 年約有 65%；85%病人雙眼 logMAR ^b ≥ 1.0（多數國家定義為失明），單眼／雙眼無法使用視力測量工具測量視力人數分別有 14／38 人；並有 37%病人雙眼視力不對等 logMAR > 0.2（interocular acuity discordance）。	
療效指標		
主要指標—自基期至 24 周，平均最佳視力恢復程度 logMAR (95% CI)	idebenone 組 (n=53)	安慰劑組 (n=29)
	-0.135 (-0.216 to -0.054)	-0.071 (-0.176 to 0.034)
	差異-0.064 (-0.184 to 0.055)；P = 0.291	
30 周 logMAR 恢復程度差異(95% CI)	-0.175±0.101 (-0.375 to 0.024)；P = 0.0844	
次要指標—基期最佳視力眼與 24 周時最佳視力眼，平均視力改變程度 (logMAR) (95% CI)	-0.035 (-0.126 to 0.055)	+ 0.085 (-0.032 to 0.203)
	差異-0.120 (-0.255 to 0.014)；P = 0.078	
CI, confidence interval，信賴區間；。		

2. RHODOS 試驗 39 位有測量辨色能力受試者中，idebenone 組有 28 人，安慰劑組有 11 人。基礎其色覺正常病人僅有紅—綠色覺 2 人與藍—黃色覺 5 人。經 12 周治療，兩組辨色能力在藍—黃色覺方面有統計上顯著差異 -14.51% (95% CI -24.19 to -4.83；P = 0.004)；而紅—綠色覺則無統計上顯著差異。
3. 一項第 IV 期、開放式作業、單組 LEROS 試驗分析距離症狀發生時間 ≤ 1 年（亞急性/動態性）與 > 1 年（慢性期）LHON 病人，接受 idebenone 治療之長期療效與安全性；主要療效指標為亞急性/動態性病人在 12 個月時，兩組臨床相關益處（clinical relevant benefit, CRB）^c 反應率差異。另以自然病史研究結果作為外部對照組。此試驗納入 198 名病人進行安全性分析，196 名病人進行療效分析，並有 181 人符合配對條件；外部對照組經篩選符合配對條件後剩餘 372 人（731

^b logMAR 為對放大倍率（minimum angle of resolution, MAR）取對數之值；logMAR 值為 0 表示視力正常（小數視力 1.0），越小代表視力越好；logMAR 為 1 相當於小數視力 0.1。

^c CRB 定義涵蓋臨床相關療效維持（CRS）且／或臨床相關恢復率（CRR）。CRS 定義為某眼基期視力 logMAR < 1.0，後續此眼仍維持此狀態；CRR 定義為定義為視力從 off-chart 改善至可看到 ETDRS 表上 5 個字母，或進步到至少可以辨識兩行字母（即 10 個字母；0.2 logMAR）。

眼)。

(1) 亞急性/動態性病人的分析結果，自基期至治療 12 個月的 CRB 百分比在 idebenone 組顯著高於 NH 組 (42.3% [60/142] vs. 20.7% [40/193] [$p = 0.002$ ；勝算比 2.29；95% CI 1.35 to 3.88]；24 個月時兩組療效維持。

A. CRB 主要受到臨床相關療效維持 (clinical relevant stabilization, CRS) 百分比影響 (12 個月時 64.5% vs. 22.5% [$p < 0.001$]；24 個月時 66.7% vs. 46.2% [$p = 0.10$])；

B. 臨床相關恢復率 (clinical relevant recovery, CRR)^d兩組間雖未顯示統計顯著差異，但 idebenone 治療具有正向的治療趨勢 (12 個月時 33.1% vs. 18.1% [$p = 0.09$]；24 個月時 47.9% vs. 33.3% [$p = 0.07$])。

C. 臨床相關惡化率 (clinical relevant worsening, CRW) 在 idebenone 組顯著低於 NH 組 (12 個月時 29.1% vs. 58.5% [$p < 0.001$]；24 個月時 25.8% vs. 51.0% [$p = 0.005$])。

(2) 慢性病人分析結果自基期至治療 12 個月的 CRB 百分比在 idebenone 組顯著高於 NH 組 (50.3% vs. 38.6%, $p = 0.009$)，並且 24 個月時仍維持 (49.1% vs. 37.6%, $p = 0.02$)，

A. 主要是受到 CRR 的影響 (12 個月時 32.9% vs. 19.6% [$p = 0.003$]；24 個月時 31.9% vs. 16.1% [$p = 0.001$])；

B. CRW 在 idebenone 組顯著低於安慰劑組 (12 個月時 4.9% vs. 16.9% [$p = 0.006$]；24 個月時 2.9% vs. 20.0% [$p < 0.001$])。

(3) 整體來說，此研究仍有明顯限制：使用外部對照組，而很可能無法滿足以校正修飾因子與預後因子假設；試驗設計無法提供標準化視力測量標準等。除了第IV期試驗主要指標外，其餘分析皆屬探索性質，不具統計效力。

4. 一項納入恩慈計劃病人之回溯性研究納入 87 名歐美、紐澳地區病人，分析這些病人在追蹤期間視力達到臨床改善 (CRR) 或臨床穩定 (CRS) 的情形。由於此研究未提供比較性結果，詳閱內文說明。

(三) 相對安全性

RHODOS 試驗共 85 位病人納入安全性分析，試驗期間共 7 人終止治療 (idebenone 組 3 位，安慰劑組 4 位)，其中各有 1 位因不良事件終止治療。兩組各有 1 件嚴重不良事件，分別是 idebenone 組 1 位感染性表皮囊腫 (infected epidermal cyst) 和安慰劑組 1 位流鼻血 (epistaxis)，兩件嚴重不良事件皆判斷與

^d CRR：定義為視力從 off-chart (使用視力測量工具也無法測量視力) 改善至可看到 ETDRS 表上 5 個字母，或進步到至少可以辨識兩行字母 (即 10 個字母；0.2 logMAR)。CRS：定義為任一隻眼基期視力 logMAR <1.0，後續此眼仍維持此狀態。

治療藥品無關。

四、醫療倫理：無系統性文獻搜尋結果可供參考；為彌補不足之處，以下摘述英國 NICE 和蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中之病友意見，以及健保署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到的意見如下。

(一) 主要醫療科技評估組織收集到之病友意見

1. 病人專家表示快速的視力惡化和喪失對於病人的獨立性、教育、工作能力和選擇、社交生活以及日常生活能力有顯著的影響。
2. 病人專家解釋大部分 LHON 病人需要持續的家人或其他照顧者的支持和照顧，兒童的診斷對家長的心理和生理健康有重大的影響，可能會影響照顧者的生活品質，尤其是在年輕病人照顧方面。
3. Idebenone 可能可以減少焦慮和憂鬱、增加社交和日常生活獨立性、改善心理健康，重建自信並且有較佳的教育和就業機會。

(二) 健保署《新藥及新特材病友意見分享平台》收集到之病友意見

1. 至 114 年 3 月 13 日為止，共收集到 1 筆由「雷伯遺傳性視神經病變(LHON)病友聯誼會」收集 9 位病友的意見。
2. 在本品使用經驗方面，4 位病人曾接受過本品或 idebenone 印度學名藥治療，均表示沒有發生副作用。2 位病友服用數個月不等後出現視力改善或維持，在停用後仍可以維持改善幅度或維持治療時的視力；但也有 2 位病友分別使用本品 6 個月和 18 個月，但未感受到有療效。
3. 未使用本品的病人中，有 2 位曾使用食品級 idebenone，未出現副作用；其中 1 名病人服用後半年後視力有部分恢復，而使生活可以自理。另有 1 位病友接受 Q10，但因皮膚變差而減少用量，目前視力維持。另有 2 位病人未接受任何治療，雙眼視力均為 0.01 或以下；1 位病人配戴輔具後可在極近距離辨識物體，但另一位視野模糊且缺乏變色能力。
4. 在生活品質方面，病友均有視力嚴重下降，部分病友有中央或周邊視野缺損、變色差等失能情形，甚至全盲僅剩光感。這導致病人難以自我照護，各方面均需依賴他人協助，也對病人求學、就職、人際交往產生影響，以及心理負擔。由於病人外表正常，可能會因此遭受誤解或霸凌。
照護者需要幫忙病人處理日常生活，開導、陪伴病人因歧視或霸凌造成的心理問題如沮喪、焦慮。
5. 病友希望新治療可以恢復視力與視覺功能，使病人可自理生活；也希望有機會在國內可參加基因療法或幹細胞治療試驗。

五、成本效益：

英國 NICE 於 113 年 4 月公告一份建議草案，廠商推估 idebenone 相較於標

準治療的 ICER 低於 20,000 英鎊/QALY gained，但證據評估小組在調整模型假設後推估的 ICER 值為超過 100,000 英鎊/QALY gained。NICE 認為模型中的 idebenone 及標準治療的長期效果、不同健康狀態間的轉移機率、治療持續時間等存在不確定性，以致成本效益估計值尚不明確，故暫不同意給付，需再進一步執行療效研究及經濟分析。但 NICE 亦提及考量到 LHON 疾病的罕見性，證據生成較為困難，認為可接受的 ICER 值可設定在成本效益閾值的上限（30,000 英鎊/QALY gained）。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入給付後臨床地位為新增關係，其表示罕見疾病藥品在獲得給付後會促使病人就醫及家屬基因篩檢，若引用本品上市前的 LHON 通報人數（110 年底為 2 人，111 年底為 7 人，112 年底為 8 人），會低估未來潛在用藥人數，因此建議者根據臨床專家意見，設定 LHON 每年發生人數為 30 人，並將給付前一年的新發病人納入估算；另外，由於建議給付條件為使用本品 24 個月，建議者設定病人於隔年之續用率為 90%，據此推估本品使用人數及藥費，並另外計算眼科相關檢查之費用。
2. 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，但認為 LHON 未來的新發人數有較大的不確定性，本報告經搜尋相關文獻並諮詢臨床專家後，認為建議者設定每年新發人數為 30 人尚可接受，惟臨床專家表示每年篩檢出 LHON 基因變異之人數介於 2 至 30 人之間，其取決於病人家屬是否接受篩檢，若本品納入給付則目標病人數可能會更多，故本報告針對 LHON 每年新發人數進行高推估敏感度分析。另外參考臨床試驗之不良反應率，調整病人於隔年之續用率為 92%。
3. 建議者與本報告未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估	
		基礎分析	敏感度分析
本品使用人數	第一年 45 人至 第五年 57 人	第一年 45 人至 第五年 58 人	第一年 54 人至 第五年 69 人
本品年度藥費	第一年 0.87 億元至 第五年 1.10 億元	第一年 0.87 億元至 第五年 1.12 億元	第一年 1.04 億元至 第五年 1.33 億元
財務影響	第一年 0.87 億元至 第五年 1.10 億元	第一年 0.87 億元至 第五年 1.12 億元	第一年 1.04 億元至 第五年 1.33 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 114 年 1 月健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議給付本品。本報告依據建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 45 人至第五年 58 人，本品年度藥費為第一年 0.74 億元至第五年約 0.95 億元，而對健保的藥費財務影響為第一年 0.74 億元至第五年約 0.95 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Raxone	無合適參考品
主成分/含量	idebenone 150 mg	-
劑型/包裝	膜衣錠/ 瓶裝	-
WHO/ATC 碼	N06BX13	-
主管機關許可適應症 ^e	【本案尚未取得藥品許可證，以下為罕見疾病藥品認定適應症】 Raxone 適用於治療 12 歲以上病人因雷伯氏遺傳性視神經病變 (Leber's Hereditary Optic Neuropathy, LHON) 造成之視力障礙。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法 ^f	每天 900 mg（每天 3 次，每次 300 mg）	-
療程	24 個月 ^g 。	-
每療程花費	擬訂中	-
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		
具間接比較（indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若

^e 此為罕藥認定之適應症內容，核准適應症以主管機關核定為準。

^f 此為建議者提供仿單擬稿所載建議劑量，正式用法以主管機關核定為準。

^g 未建議療程時間；仿單擬稿中說明目前已有連續治療 24 個月的臨床試驗數據。

審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 9 月 25 日止，查無資料。
PBAC(澳洲)	至民國 113 年 9 月 25 日止，查無資料。
NICE (英國)	於民國 113 年 4 月公告指引草案，英國 NICE 考量 idebenone 的臨床療效具不確定性，因而反映成本效益估算中的不確定性，初步不建議給付。 【考量要點】 目前英國雷伯氏遺傳性視神經病變的治療有未滿足的醫療需求。實證資料部分主要參考 idebenone 與標準治療的直接比較試驗 RHODOS，結果顯示 idebenone 無法更有效改善視力，但試驗病人數少且追蹤時間較短，試驗結果具有不確定性；其他長期追蹤試驗雖然顯示 idebenone 能改善視力，但未和標準治療比較；而間接比較研究的長期追蹤結果顯示 idebenone 無法改善視力。考量以上，英國 NICE 認為尚無法確定 idebenone 相較於標準治療是否有效，仍需更多研究以證實 idebenone 療效。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

【利伯瑞】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 04 月 15 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引伸為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況

雷伯氏遺傳性視神經病變（Leber's hereditary optic neuropathy, 以下簡稱 LHON）是一種因母親粒腺體基因突變遺傳給下一代的罕見疾病，導因於 *ND1*、*ND4* 和 *ND6* 基因突變，常見突變位置包括 m.11778G>A、m.14484T>C 及 m.3460 G>A；在一項以英格蘭東北部的研究中發現是以 m.11778G>A 最為常見，約佔 LHON 病例 50 至 70%。然而，本土數據指出 m.11778G>A 突變約佔台灣 LHON 病人 92%^[1]。這些基因轉譯粒線體中 NADH 去氫酶的蛋白組成^h，若發生突變將導致 NADH 去氫酶功能異常，影響粒線體電子傳遞鏈，減少粒線體內 ATP 的產生，進而產生過多的活性氧化物（reactive oxygen species, ROS），破壞視網膜神經節細胞（retinal ganglion cells），導致病人視覺功能缺損^[2, 3]。

LHON 好發於青少年至青年階段的男性，疾病盛行率約兩萬五千分之一ⁱ^[4]，而依據 2024 年 8 月衛生福利部公告國民健康署公告之罕見疾病人數統計，我國

^h 1,4-Dihydropyridine adenine dinucleotide (NADH) dehydrogenase protein (complex I)。

ⁱ 英國地區資料。

有 11 例罕病通報個案[5]。

由於粒線體多存在中樞神經系統、視覺神經、視網膜色素上皮層，LHON 發病時通常出現視力減損，為無痛的、亞急性的、快速且嚴重的症狀，發病時大約有 25% 病人兩眼出現症狀，其餘病人則在其中一眼視力減退的一年內出現另一眼視力下降，部分病人視力會自發性恢復^j，其他症狀包括辨色能力下降和中央視野出現缺損（somatoma）等；而眼睛以外（extra-ocular）可能出現的症狀包括心臟傳導缺陷、周邊神經炎、肌肉痙攣（dystonia）和心肌炎（myopathy）[2, 3]。視力在一年內會快速惡化至小數視力 0.1（美國 20/200）以下。並非所有粒線體基因突變病人都會發病，病理生理機轉尚不清楚，可能受到細胞核內基因或環境等原因影響，相關風險因子包括男性、年齡、過度吸菸或飲酒、毒性物質暴露和營養缺乏等，皆可能促使 LHON 發病[3]。

LHON 視力缺損情形因人而異，但造成差異的原因尚不清楚。一份集合北美與歐洲專家之國際提出，臨床上依症狀可分為以下四個疾病階段[6]：

疾病階段	定義
無症狀 asymptomatic	突變帶原者
亞急性期 subacute	自發病 6 個月內
動態期 dynamic	發病後 6 至 12 個月
慢性 chronic	發病後 12 個月以上

其他次分類包括依疾病進程快慢、小兒疾病（12 歲以下）和晚發性（45 歲以上發病）。若 LHON 病人同時出現神經性、精神性、心臟傳導異常等眼睛外的症狀，臨床上稱「LHON Plus」[2, 6]。

診斷 LHON 重要的檢查包括視力^k（visual acuity）、辨色能力（color vision）、眼底檢查（fundus examination）、視野檢查（visual field perimetry）和眼科光學斷層掃描（optical coherence tomography, OCT）；另外配合粒線體 DNA 檢測可做為診斷 LHON 的參考依據。在粒線體基因檢測方面，2017 年發表之國際治療共識不建議 LHON 的病人家族成員全面接受基因檢測，但建議接受其他眼科相關臨床篩檢，並且接受生活型態調整諮詢[6]。

LHON 的治療目標為恢復視力，目前治療 LHON 的方式僅支持性治療，包括生活型態調整和維生素的補充。藥物方面若為亞急性的病人則可以考慮 idebenone 治療；國際治療共識中建議依疾病分期給予不同治療劑量，若為亞急性期及動態期，建議每天服用 900 毫克至少治療一年，直到治療反應達到穩定

^j 常見突變位置以 m.14484T>C 視力自發恢復比例最高，m.17788 G>A 自發恢復比例最低。

^k 通常以 Snellen chart 做為檢查工具，病人尚可辨識視力表字母為「on-chart」，無法辨識時為「off-chart」。

(plateau) 或症狀有所改善，並於達到疾病穩定後再治療一年。維持治療期間建議追蹤病人最佳改善視力及視野檢查，若為治療反應不佳的病人仍建議接受每天 300 毫克 idebenone 治療[6]。此外，目標治療 LHON 早期病人的 lenadogene nolpharvovec 玻璃體內注射 (intravitreal injection) 基因治療正在發展中[7]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Raxone，成份 idebenone，為 ubiquinone (即 coenzyme Q10) 的合成類似物，是一種抗氧化物，能穿過血腦障壁 (blood-brain barrier)，減少粒線體內活性氧化物的產生，增加 ATP 的形成，進而保護脂質膜 (lipid membrane) 並且避免粒線體免受氧化損傷。

本案藥品目前尚未取得我國衛生福利部食品藥物管理署正式的藥品許可證，但已於 2023 年 4 月 25 日取得罕病認定，認定之適應症為「治療十二歲以上病人因雷伯氏遺傳性視神經病變(Leber's hereditary optic neuropathy；LHON)造成之視力障礙」[8]。

(一) WHO ATC 分類碼查詢[9]

本案藥品 idebenone 之 ATC 碼為 N06BX13，屬於 N Nervous System 神經系統/N06 Psycho analeptics 神經精神興奮劑/N06B Psychostimulants, Agents Used for ADHD and Nootropics 注意力不足過動症與促智神經刺激劑/ N06BX Other Psychostimulants and Nootropics 神經刺激與促智藥品之分類，同屬此分類藥品尚有其他 12 項成份，經逐一查詢衛生福利部食品藥物管理署的藥品許可證查詢網頁，各成份皆未於我國取得「雷伯氏遺傳性視神經病變」相關許可適應症。

(二) 藥品許可證查詢[10]

以適應症關鍵字「雷伯氏遺傳性視神經病變」、「Leber」查詢「未註銷」之藥品，查獲 voretigene neparvovec 一項成分，惟此成分未取得「雷伯氏遺傳性視神經病變」相關藥品許可適應症。

由於「雷伯氏遺傳性視神經病變」為我國核定的罕見疾病，本報告另外查詢衛生福利部食品藥物管理署公告的罕藥名單[8]，除本案藥品外，無其他藥品成分取得「雷伯氏遺傳性視神經病變」相關罕藥認定。

(三) 健保藥品及藥品給付規定查詢[11]

以關鍵字「雷伯氏遺傳性視神經病變」、「Leber」搜尋藥品健保給付規定(2024 年 8 月 20 日版)，未查獲與本案相關藥品給付規定。

(四) 相近臨床地位藥品

綜合上述查詢並參考國際治療共識，目前針對「雷伯氏遺傳性視神經病變」僅有支持性治療，無建議治療藥品，故本報告認為目前我國尚未有與本案藥品相近臨床地位的藥品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、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 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
CDA-AMC（加拿大）	至 2024 年 9 月 25 日止，查無相關資料。
PBAC（澳洲）	至 2024 年 9 月 25 日止，查無相關資料。
NICE（英國）	於 2024 年 4 月 24 日公告指引草案。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 9 月收訖。

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

(一) CDA-AMC（加拿大）

截至 2024 年 9 月 25 日止，加拿大 CDA-AMC 網站無相關公開評估報告[12]。

(二) PBAC（澳洲）

截至 2024 年 9 月 25 日止，澳洲 PBAC 網站無相關公開評估報告[13]。

(三) NICE（英國）

於 2024 年 9 月 25 日查詢英國 NICE 公開網頁，查獲一筆 idebenone 用於治療 12 歲以上雷伯氏遺傳性視神經病變之醫療科技評議指引正在審議中[14]，預計 2025 年 4 月公告正式決議，本報告以下摘述英國 NICE 初步討論結果。

1. 委員會初步決議

英國 NICE 於 2024 年 4 月 24 日公告指引草案，暫不建議給付 idebenone 治療 12 歲(含)以上雷伯氏遺傳性視神經病變病人的視力減損(visual impairment)。預計於 2025 年 2 月進行第二次審議會議。

2. 初步決議理由

LHON 的標準治療包括營養素補充、遺傳諮詢 (genetic counseling) 和生活型態改變，尚無核可的治療藥品，LHON 的治療有未滿足的醫療需求。

實證資料來自 idebenone 與標準治療的直接比較試驗，結果顯示 idebenone 無法更有效改善視力，但試驗僅納入為數不多的病人且追蹤時間較短，試驗結果具有不確定性；其他長期追蹤試驗雖然顯示 idebenone 能改善視力，但未和標準照護比較。另外參考間接比較研究，idebenone 和標準照護相比，長期追蹤結果顯示 idebenone 無法改善視力。綜合以上，尚無法確定 idebenone 相較於標準治療是否有效，仍需更多研究以證實 idebenone 療效。

Idebenone 的臨床療效的不確定性也反映在經濟模型中，因此尚不清楚 idebenone 最符合成本效益的估算，故暫不建議給付。

3. 其他考量

- (1) 目前 LHON 治療複雜且個別化，僅有最佳支持療法，包括定期的神經眼科門診追蹤、轉介低視能服務 (low-vision services)、生活型態調整建議和遺傳諮詢。LHON 病人可服用 ubiquinone (即輔酶 Q10) 和其他保健品改善粒線體功能，減少活性氧化壓力，提供替代的 ATP 能量來源，但因為 ubiquinone 無法通過血腦障壁 (blood-brain barrier)，對 LHON 病人可能療效不彰。因此，委員會認為本案比較對象應為最佳標準照護，而可與本案藥品合併給予病人。
- (2) 目前 LHON 沒有適合的治療藥品，不同病人可能有不同疾病狀態，且病情經常進展快速、疾病治療有未滿足醫療需求。
- (3) 自發性視力恢復可能與年齡相關，較年輕的病人可能有較高的機會自發恢復，臨床醫師表示臨床上自發性視力恢復比例比文獻統計低。
- (4) 主要實證資料來自臨床試驗 RHODOS 及 RHODOS 的觀察性追蹤結果¹，委員會認同 RHODOS 是品質良好的隨機對照試驗，但納入人數較少且長期療效結果有限，而 24 週的比較 idebenone 和標準治療最佳視力結果未達統計顯著差異。

¹ 觀察性追蹤結果中，病人自完成 RHODOS 試驗 (治療 24 週) 至追蹤分析 (30 個月) 期間未接受 idebenone 治療。

- (5) 英國廠商利用恩慈計畫病人和 CaRS 疾病自然史研究的病人進行間接比較研究，但 NICE 實證評議小組 (evidence appraisal group, EAG) 注意到兩研究中病人基礎期特徵比例不同；廠商另外利用第II期 LEROS 試驗、CaRS1 和 CaRS2 納入病人進行傾向分數配對分析(propensity-score matching analysis, PSM)，病人基礎特徵略有不同^m，間接比較結果顯示 idebenone 治療 24 個月可改善病人視力 ($-0.02 \log\text{MAR}$)，相較標準照護稍有療效，但不具統計顯著差異。委員會認為間接比較結果仍具有不確定性。
- (6) 委員會瞭解進行 RHODOS 臨床試驗時，對 LHON 的疾病自然進程缺乏了解，也不清楚最佳治療時程，因此納入非隨機對照之 EAP 及 LEROS 研究結果做為參考，兩項研究的分析結果顯示 idebenone 組的視力稍有改善，委員會據此認為 idebenone 可能在改善視力以及預防 LHON 疾病惡化和進程有部分益處。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

於 2024 年 9 月 25 日查詢蘇格蘭 SMC 公開網頁，查獲一筆 idebenone 用於治療青少年和成年雷伯氏遺傳性視神經病變病人之醫療科技評估報告[15]，摘述如下。

蘇格蘭 SMC 於 2017 年 5 月 8 日公告 idebenone 醫療科技評估一份，有條件建議 idebenone 治療 LHON 青少年及成人，限制治療未失明病人 (定義為不符合英國「嚴重視力損傷」條件)。委員會認同在為期 24 週的 RHODOS 隨機分派、安慰劑對照試驗中，接受 idebenone 治療的病人相較於安慰劑組病人的視力僅在數值上有所改善。委員會也在面臨 idebenone 高成本效益比 (high cost-effectiveness ratios) 時，將 idebenone 益處納入作為 SMC 決策調整因子 (modifiers)，同時因 idebenone 為 SMC 認定的極罕見藥物 (ultra-orphan medicine)，SMC 願意接受 idebenone 較高不確定性的經濟估算，故決議有條件給付 idebenone。

SMC 認為對於 LHON 病人並無其他治療方式，故比較對象為最佳支持性療法。除了臨床試驗結果明顯顯示未達到主要與次要指標之外，委員會也指出在試驗中有改善視力並不一定會繼而測量到生活品質有所改善。另一方面，委員會參考歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 審查意見，認為超過六個月的治療具有不確定性，並建議蒐集長期上市後的數據，也注意到整體治療趨勢顯示，視力改善出現於有較短病史的病人。此外，RHODOS 試驗納入病人特徵

^m 年齡在標準照護族群較年輕，m.11448 T>C 突變比例在 idebenone 族群較高。

多元，包括急性、晚期疾病進展和不同視力喪失程度，病人異質性可能讓試驗結果的解讀變得複雜，而 LHON 自然病程中自發性的視力恢復也是一個干擾因子（confounding factor），可能干擾約三分之二的病人治療結果。

委員會指出 RHODOS 試驗有幾個明顯限制，包含追蹤時間短（24 週）而沒有長期結果；病人群體混雜，有急性期也有病情較嚴重者，且視力損失情形不一。此外，在分析主要指標時，當兩隻眼睛都沒有改善時的測量判定方式，會使用與基礎期相比，惡化程度較低的那隻眼的變化量；但當視力較差的眼已經超過測量工具可測的程度，即無法再惡化時，則此眼的惡化程度變化量會視為惡化程度最低者，而忽略視力較佳的另一眼結果。

2. 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：雷伯氏遺傳性視神經病變病人 排除條件：未限制
Intervention	idebenone
Comparator	未限制
Outcome	未限制
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/ PubMed/ Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 4 日，以「Leber's hereditary optic neuropathy」、「idebenone」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

經電子資料庫搜尋，分別於 Cochrane Library、PubMed 及 Embase 查獲 25 筆、27 筆及 5 筆資料，透過標題和摘要篩選，排除不符合本案 PICOS、重複文

獻、臨床試驗登錄資訊與已有發表文獻之研討會摘要，本報告納入 3 筆文獻ⁿ，其中包含 3 篇 RHODOS 臨床試驗相關文獻[18-20]（其中 RHODOS 長期追蹤數據來自一篇「致編輯的信」[Letter to the Editor]）和 1 篇常見突變 m.11778 G>A 比較不同治療間差異[21]，摘述如下。

A. 第II期臨床試驗 RHODOS[18-20]

RHODOS 試驗由 Santhera Pharmaceuticals 出資進行，納入 5 年內診斷為 LHON、未失明的 14 至 64 歲青少年與成年病人，試驗依基因突變狀況與病史分層，以 2:1 將病人隨機分派至 idebenone 組（55 人）或安慰劑組（30 人），比較病人治療 24 週與基期的視力差異，主要療效指標為兩組自基期最佳視力改變量差異。試驗資訊如表三。

表三、主要參考之臨床試驗與相關研究資訊

試驗名稱	RHODOS ^o (NCT00747487) [19]	
試驗設計	多國多中心、第II期、安慰劑對照、雙盲	
納入條件	• 14 至 64 歲； • 具有 m.3460G>A、m.11778G>A 或 m.14484T>C 粒線體基因突變； • 5 年內因 LHON 損失視力； • 沒有其他潛在造成視力衰退原因； • 體重≥45 公斤。	
排除條件	• 一個月內曾接受 idebenone 或輔酶 Q10 治療； • 每週酒精攝取男性超過 35 單位，女性超過 24 單位； • 當前有藥物濫用情況。	
試驗介入	每日三次、每次口服 idebenone 300 mg	安慰劑
主要試驗指標	左眼或右眼治療 24 週相較於基期的最佳視力改善程度，取恢復較多者；雙眼皆未改善者，選取惡化較少那眼的變化程度作為評估。視力變化是以 logMAR ^p 評估 ^q ：意圖分析族群（intention-to-treat, ITT）共 82 人。	

ⁿ 文獻搜尋結果亦查獲 2 篇恩慈計畫（Expanded Access Program, EAP）病人使用分析[16, 17]，惟不符合文獻搜尋之研究設計條件，故未於文獻搜尋段落加以陳述，相關恩慈計畫內容於建議者提供資料段落呈現。

^o Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study。

^p logMAR 為對放大倍率（minimum angle of resolution, MAR）取對數之值；logMAR 值為 0 表示視力正常，越小代表視力越好；logMAR 為 1 相當於小數視力 0.1。

^q 若病人僅能數手指、辨認手部活動或僅能判斷光亮，logMAR 分別訂為 2.0、2.3 或 2.6。

試驗名稱	RHODOS ^o (NCT00747487) [19]
次要試驗指標	- 主要的次要療效指標：24 週相較於基期的最佳視力改善，以 logMAR 評估 - 視力較佳眼自基期的視力改善程度 - 雙眼視力改善程度 - 中央視野缺陷改變情形 - 兩眼視力改善情形
事先規劃分析族群	- 對治療有反應者：定義治療前後 logMAR 變化量≥ 0.2（即可辨識 ETDRS 表上≥ 10 個字母）為達反應者 - 網膜神經纖維層（retinal nerve fiber layer, RNFL）的厚度評估：41 位病人 - 色彩對比敏感度^r（color contrast sensitivity）：39 位 - 整體治療印象變化（Clinical Global Impression of Change, GCIC）^s
MAR Maximum angle resolution 最大可視角辨認能力；ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study	

RHODOS 試驗病人基期特徵如表四。納入病人平均年齡 33.7 歲，85%為男性，65%以上病人自發病時間已超過一年，85%病人雙眼 logMAR ≥ 1.0 （多數國家定義為失明），並有 37%病人雙眼視力不對等 logMAR > 0.2 （interocular acuity discordance）。Idebenone 組受試者有 3 人退出試驗（2 人放棄同意、1 人不良事件），安慰劑組則有 4 人退出（1 人放棄同意、1 人不良事件、2 人失去追蹤）；最終，意圖分析群體共 82 人（在 idebenone 組為 53 人、安慰劑組為 29 人^t）。

表四、RHODOS 試驗病人基期特徵

分組	idebenone 組 n=55	安慰劑組 n=30	所有病人 n=85
年齡中位數，歲(範圍)	33.8 $\pm$ 14.8 (14 to 63)	33.6 $\pm$ 14.6 (14 to 66)	33.7 $\pm$ 14.6 (14 to 66)
性別，人(%)			
男	47 (85.5)	26 (86.7)	73 (85.9)
女	8 (14.5)	4 (13.3)	12 (14.1)
突變基因，人(%)			
m.11778 G>A	37 (67.3)	20 (66.7)	57 (67.1)

^r 評估病人紅-綠 (protan) 及藍-黃 (tritan) 辨色能力。利用電腦圖像技術 (computer graphic technique) 進行評估。

^s 量表由 1 至 7 分，分數越低代表改善，分數越高則為惡化。

^t 所有接受隨機分派且至少接受 1 劑治療的受試者。另外排除 idebenone 組 2 人及安慰劑組 1 人，分別是因為未於基礎期，或是 24 周時準確測量視力。

分組	idebenone 組 n=55	安慰劑組 n=30	所有病人 n=85
m.14484 T>C	11 (20)	6 (20)	17 (20.0)
m.3460 G>A	7 (12.7)	4 (13.3)	11 (12.9)
身體質量指數，平均±SD(範圍)	24.2±4.4; (16.1 to 37.0)	24.9±4.4 (18.9 to 35.1)	24.5±4.4 (16.1 to 37.0)
視力開始喪失經過時間，平均月(範圍)	22.8±16.2 (3 to 62)	23.7±16.4 (2 to 57)	23.1±16.2 (2 to 62)
發病超過 1 年人數，人(%)	36 (65.5)	19 (63.3)	55 (64.7)
logMAR≥1.0 單眼/雙眼，人 (%)	5 (9.4)/ 45 (84.9)	2 (6.9)/ 25 (86.2)	7 (8.5)/ 70 (85.4)
雙眼 logMAR<1.0	3 (5.7)	2 (6.9)	5 (6.1)
單眼/雙眼 off-chart，人數 (%)	11 (20.8)/ 25 (47.2)	3 (10.3)/ 13 (44.8)	14 (17.1)/ 38 (46.3)
平均 logMAR，平均±SD(眼睛數)			
最佳視力眼	1.61±0.64 (53)	1.57±0.61 (29)	1.59±0.62 (82)
最差視力眼	1.89±0.49 (53)	1.79±0.44 (29)	1.86±0.47 (82)
兩眼	1.75±0.58 (106)	1.68±0.54 (58)	1.73±0.57 (164)
SD standard deviation 標準差；MAR Maximum angle resolution 最大辨認能力			

(a) 療效指標分析結果

主要療效指標分析是以意圖分析群體進行，結果顯示，idebenone 組和安慰劑組在 24 週時相較基期視力皆有改善，idebenone 組 logMAR 降低 0.135，安慰劑組降低 0.071，idebenone 組視力改善幅度較大，但兩組改變量的差異未達統計顯著性（兩組差異-0.064，95% CI -0.176 to 0.034；P=0.291）；次要療效指標自基期最佳視力改變量 idebenone 組數值上優於安慰劑組，但相較於安慰劑組也未達統計上顯著差異，最佳視力隨治療時間有逐漸改善的趨勢。相關數據如表五。

表五、RHODOS 療效指標分析結果[18, 19]

療效指標		ITT 族群		
		idebenone 組 (n=53)	安慰劑組 (n=29)	兩組差異
主要療效指標	自基期至 24 周，最佳視力恢復程度 logMAR(平均[95% CI])			
	ITT 群體 治療 24 週	-0.135 (-0.216 to -0.054)	-0.071 (-0.176 to 0.034)	-0.064 (-0.184 to 0.055) P = 0.291

	排除突變病人 m.14484 T>C ^u 治療 24 週	-	-	-0.092 (-0.229 to 0.045) P = 0.187
	追蹤 30 個月 ^v	-	-	-0.175±0.101 (-0.375 to 0.024) P = 0.0844
次要療效指標	主要的次要指標：基期最佳視力眼與 24 周時最佳視力眼，視力改變程度 (logMAR) (平均[95% CI])	-0.035 (-0.126 to 0.055)	+ 0.085 (-0.032 to 0.203)	-0.120 (-0.255 to 0.014) P = 0.078
	基礎期最佳視力眼，至 24 周時該眼視力改變程度 (logMAR) (平均[95% CI])	-0.030 (-0.120 to 0.060)	+ 0.098; (-0.020 to 0.215)	-0.128 (-0.262 to 0.006) P = 0.061
CI, confidence interval; logMAR, logarithm of the maximum angle resolution				

(b) 預先規劃分析族群分析[19]

試驗中預先規劃分析的族群，定義對治療有反應者為 logMAR 改變 ≥ 0.2 的病人，分析最佳視力恢復及最佳視力改變結果如表六，分析結果顯示，數值方面 idebenone 組改善人數及眼睛數皆高於安慰劑組，但兩組之間皆不具統計顯著差異。

表六、預先規劃，logMAR 改變 ≥ 0.2 族群分析結果[19]

療效指標	對治療有反應者 (ITT 族群)		
	idebenone 組	安慰劑組	兩組差異 (p 值)
自基期最佳視力恢復 logMAR (95% CI) ，人數 (%)	20/53 (37.7)	7/29 (24.1)	0.231
自基期最佳視力改變 logMAR (95% CI) ，人數 (%)	14/53 (26.4)	5/29 (17.2)	0.420

^u m.14484 T>C 為發生自發性視力恢復比例最高的突變位置，試驗另將此群病人排除後分析。^v RHODOS-OFU 病人自 24 週完成治療後至 30 個月追蹤期間未用藥。

所有眼睛最佳視力改善 logMAR (95% CI) ，眼睛數 (%)	30/106 (28.3)	10/58 (17.2)	0.131
所有眼睛最佳視力惡化 logMAR (95% CI) ，眼睛數 (%)	18/106 (17.0)	17/58 (29.3)	0.075

(c) 事後分析[19]

試驗另進行事後 (post hoc) 次族群分析，探討 idebenone 治療在視覺不對等方面 (discordant visual acuity)^w改善效益。共分析 30 位視覺不對等的病人，idebenone 組 20 位，安慰劑組 10 位。分析指標與預先規劃次族群療效指標相同，結果顯示此視覺不對等病人的事後分析中，idebenone 組在最佳視力恢復以及視力改善兩項指標，在統計上顯著優於安慰劑組，數據如表七，而在最佳視力改善及視力惡化眼睛數方面，idebenone 組數值優於安慰劑組，但兩組間不具統計上顯著差異。

表七、事後分析次族群分析結果

療效指標	對治療有反應者 (視覺不對等族群 n=30)		
	idebenone 組	安慰劑組	兩組差異 (p 值)
自基期最佳視力恢復 logMAR (95% CI) ，人數 (%)	11/20 (55.0)	1/10 (10.0)	0.024
自基期最佳視力改變 logMAR (95% CI) ，人數 (%)	6/20 (30.0)	0/10 (0.0)	0.074
所有眼睛最佳視力改善 logMAR (95% CI) ，眼睛數 (%)	15/40 (37.5)	1/20 (5.0)	0.011
所有眼睛最佳視力惡化 logMAR (95% CI) ，眼睛數 (%)	8/40 (20.0)	9/20 (45.0)	0.067

(d) 安全性分析

共 85 位病人納入安全性分析，試驗期間共 7 人終止治療 (idebenone 組 3 位，安慰劑組 4 位)，其中各有 1 位因不良事件終止治療。兩組各有 1 件嚴重不良事件，分別是 idebenone 組 1 位感染性表皮囊腫 (infected epidermal cyst) 和安慰劑組 1 位流鼻血 (epistaxis)，兩件嚴重不良事件皆判斷與治療藥品無關。

(e) 辨色能力分析結果[20]

^w 定義為兩眼視差 logMAR > 0.2。

以 idebenone 治療 LHON 的辨色能力方面，Rudolph 等人取得 RHODOS 試驗中 39 位病人的顏色敏感度資料 (color contrast data)，以進一步了解病人年齡、病史和視力與色覺辨視障礙之間的相關性，以及 idebenone 對病人彩色視覺 (color vision) 的治療益處。Idebenone 組有 28 人，而安慰劑組有 11 人。

39 位試驗病人平均年齡 28.1 歲，34 人為男性，30 人帶有 m.11778 G>A 突變基因，病人平均已發病兩年，中位數為 19.4 個月。基期時紅-綠色覺與藍-黃色覺正常的病人僅有 2 位 (2.6%) 與 5 位 (6.4%)，色覺混亂的病人中有較多 25 歲以下和發病時間 <1 年的病人。

治療 12 週時，idebenone 組在藍-黃色覺相較於安慰劑組有統計上顯著改善，兩組間差異 -14.51% (95% CI -24.19 to -4.83; P = 0.004)；經過 24 週治療，idebenone 組相較於安慰劑組在藍-黃色覺異常改善亦有統計上顯著差異，兩組間差異 -13.63% (-23.61 to -3.66; p=0.0008)；而紅-綠色覺異常兩組間差異相近。然而，此指標分析並非試驗預先訂定之統計檢定，故此結果應視為探索性分析。

B. LHON 之 m.11778G>A 突變病人治療選擇統合分析[研討會摘要][21]

此統合分析探討具有 m.11778G>A 突變的 LHON 未接受治療(疾病自然史)、口服 idebenone 治療及 lenadogene nolparvovec 眼內注射基因療法對病人視力的治療差異。預先規劃之療效評估指標為臨床相關視力恢復 (clinical relevant recovery, CRR)，CRR 定義為 on-chart 病人自測量到之最差視力狀態增加至少 10 個字母辨識或 off-chart 病人恢復至 on-chart。

此研究納入的未接受治療定人與接受 idebenone 治療病人皆以個別及整合數據進行分析，共納入 5 項未接受治療 (n=173) 及 6 項接受 idebenone 治療 (n=201) 研究；lenadogene nolparvovec 治療則採用第 III 期臨床試驗數據^x (n=174)。

此研究利用變異數倒數加權 (inverse variance-weighted method) 進行統合分析。分析結果顯示，80% 以上病人為男性，約在 30 歲時出現視力喪失，自測量到之最差視力狀態至 CRR 分別發生於 19% (95%CI 9% to 32%)、30% (95%CI 20% to 41%) 與 58% (95%CI 52% to 63%) 病人，此視力恢復梯度 (gradient of recovery) 在個別病人數據分析中相似 (未呈現數據)。作者以這三項統合分析結果進行單純比較，認為基因療法優於 idebenone 治療，而基因療法與 idebenone 又優於未接受治療為結論。

(五) 建議者提供之資料

^x 包含試驗 RESCUE、REVERSE、RESTORE 及 REFLECT。

建議者提供與療效評估文獻共 10 筆，其中包含 LHON 國際專家共識 1 筆、LHON 疾病背景 2 筆、LHON 流行病學文獻 3 筆（包含台灣與中國病人 LHON 突變分布資料各 1 筆）、非隨機分派之 LERO 臨床試驗 1 筆、真實世界數據文獻 1 筆與 RHODOS 隨機分派臨床試驗文獻 2 筆。本報告透過系統性文獻搜尋，已摘述建議者提供之 RHODOS 隨機對照試驗及其長期追蹤分析結果，以下簡要提供建議者提供之真實世界數據文獻內容，以及建議者證明突破創新新藥之療效顯著性所執行之系統性文獻搜尋結果。

1. 恩慈計劃（Expanded Access Program, EAP）病人使用分析結果^y[22]

此研究納入的病人皆加入指定病人藥物使用計畫（Named Patient Regulations）^z，為恩慈計劃的一部分，接受 idebenone 300 mg 一天三次治療並定期臨床追蹤，目標評估臨床相關視力恢復（clinical relevant recovery, 以下簡稱 CRR），定義為視力自 ETDRS 表 off-chart（測量中視力最差狀態）恢復至能辨識表上 5 個字母的病人百分比，收案病人共 87 位，173 隻眼睛納入分析，病人來自 10 個國家共 38 個收案單位，多數為歐洲（n=27），其次為美國（n=6）及紐澳（n=5）。研究資訊如表八。

表八、恩慈計劃資訊

試驗名稱	恩慈計劃病人使用分析
試驗設計	開放作業、多中心、回溯性、非對照分析
納入條件	具有粒線體基因突變診斷為 LHON 的病人
介入治療	Idebenone 900 mg/天
主要試驗指標	- 臨床改善（CRR）[¶]：定義為視力從 off-chart 改善至可看到 ETDRS 表上 5 個字母，或進步到至少可以辨識兩行字母（即 10 個字母；0.2 logMAR）。 - 臨床穩定（CRS）[§]：定義為任一隻眼基期視力 logMAR <1.0，後續此眼仍維持此狀態。
次要試驗指標	- 左眼和右眼最佳視力改善或維持，以 logMAR 評估。 - Idebenone 治療安全性。
[¶] Clinically relevant recovery (CRR) [§] Clinically relevant stabilization (CRS)	

納入之病人皆為一年內發病（平均發病時間 4.6 個月）的 LHON 病人，82% 為男性，發病年齡平均為 31.4 歲，有 3 位病人在基期時視力未受損。在基期時，

^y 因本報告透過系統性文獻搜尋查獲之恩慈計畫相關資訊為 2018 年之研討會摘要，此處摘述之數據為建議者提供之 2020 年發表文獻數據。

^z 即我國「專案進口藥品」，與恩慈療法（compassionate use）相似，皆幫助嚴重且有醫療需求的病人提早使用尚未取的許可證之藥品，不同的是指定病人使用計畫受不同國家法規規範，而因藥品使用無須經過倫理審查，故整體而言相較恩慈療法能縮短讓病人使用到藥品的時間。

24 位病人視力在 logMAR 1.0 以下，17 位病人視力為 off-chart(即 >1.68 logMAR)。

截至 2018 年 6 月，分析時追蹤平均時間為 25.6 個月，納入的 87 位病人中，最後一次回診追蹤有 50% 於基期視力 1.0 logMAR 以下的病人未發生視力惡化 (CRS)。病人達到 CRR 平均時間為 9.5 個月 (範圍 2.5 個月至 26.5 個月)，CRR 開始時平均改善 0.45 logMAR，經持續治療至最後一次測量平均可改善 0.72 logMAR，最終有 40 位 (46.0%) 達到 CRR。

87 位病人的 173 隻眼睛視力分析結果，基期時有 86 隻眼睛 (49.7%) off-chart，76 隻眼睛 (43.9%) 視力介於 1.0 至 1.68 logMAR，11 隻眼睛 (6.4%) 視力在 1.0 logMAR 以下。經追蹤後達到 CRR 的眼睛數比例，在 off-chart 的眼睛有 24.4%，視力介於 1.0 至 1.68 logMAR 有 53.9%，視力在 1.0 logMAR 以下有 45.5%。

研究期間有 65 件不良事件，以腸胃道相關不良事件最為常見，有 9 位病人發生嚴重不良事件，其中有 3 件死亡事件，皆判斷與研究用藥無關；有 9 位病人因不良事件停止 idebenone 治療。安全性分析結果與過去研究一致。

此 EAP 研究結果主張因 LHON 病人接受 idebenone 治療後約半數能達到視力恢復，惟可能僅發生於發病後兩年內，而 idebenone 治療可能提高視力恢復的可能性和恢復程度，建議接受至少 18 至 24 個月治療。據國際治療共識，建議 LHON 病人接受 idebenone 治療一年後，若具臨床療效可再接受一年治療[6]，本報告經諮詢臨床醫師意見並參考臨床試驗資訊，認為目前 idebenone 治療時長尚未有足夠的實證支持。

2. LEROS 非隨機對照研究

建議者提供一篇開放作業 (open-label) 的非隨機對照試驗 LEROS[23]，比較亞急性 (subacute)、動態性 (dynamic) 及慢性 LHON，以 idebenone 治療的病人對照外部歷史對照病人 (external historical control)，以了解 idebenone 長期療效與安全性。受試者為 12 歲以上，未曾接受過治療的病人；且基礎期距離發生症狀的時間在 5 年以內。

LEROS 進行期間為 2016 年至 2021 年，研究安全性分析共納入 198 位至少接受過 1 個 idebenone 治療劑量的病人，其中可取得的 196 位病人後基期 (post-baseline) 視力資料為 ITT 分析族群，另以具有常見的三種突變基因 (m.11778G>A in *MT-ND4*, m.3460G>A in *MT-ND1*, and m.14484T>C in *MT-ND6*) 的病人做為調整的 mITT 分析族群，與歷史對照組進行間接比較分析。病人在基期時距離已發病的時間若為一年內為亞急性/動態性，一年以上則為慢性。

歷史對照組是自兩項多國多中心回溯性病歷調查 (CRS-1、CRS-2) 形成，

原始共有 592 人，經篩選符合配對條件後剩餘 372 人（731 眼）；所有符合配對條件的病人追蹤時間中位數為 47.9 個月（範圍 0.1 個月至 514.1 個月），發病至第一次就診平均時間為 0.4 年，並且有超過 90% 病人發病後一年內就醫。

配對條件主要為自發生症狀至基礎期時間^{aa}。納入配對的病人包括 LEROS 試驗中，接受 idebenone 治療 181 位以及歷史對照組（natural historical, 簡稱 NH 組）372 位。即使經過配對，在亞急性/活動性（自發生症狀到基礎期≤1 年）及慢性 LHON（>1 年）的比較組之間在突變基因、性別、年齡以及視力分類顯示具有差異，但其他包括特徵出現症狀時間也相似。在配對後，亞急性/動態性 12 個月測量結果兩組分別有 142 眼和 193 眼、24 個月兩組分別有 121 眼和 75 眼；慢性期 12 個月則有 143 眼和 153 眼、24 個月時則有 116 眼和 93 眼。

亞急性/動態性病人的分析結果，自基期至治療 12 個月的臨床相關益處（clinical relevant benefit, CRB）^{bb}百分比在 idebenone 組顯著高於 NH 組（42.3% [60/142] vs. 20.7% [40/193] [p = 0.002；勝算比 2.29；95% CI 1.35 to 3.88]；24 個月時兩組療效維持，主要受到臨床相關療效維持（clinical relevant stabilization, CRS）百分比影響（12 個月時 64.5% vs. 22.5% [p < 0.001]；24 個月時 66.7% vs. 46.2% [p = 0.10]）；臨床相關恢復率（clinical relevant recovery, CRR）兩組間雖未顯示統計顯著差異，但 idebenone 治療具有正向的治療趨勢（12 個月時 33.1% vs. 18.1% [p = 0.09]；24 個月時 47.9% vs. 33.3% [p = 0.07]）。此外，臨床相關惡化率（clinical relevant worsening, CRW）^{cc}在 idebenone 組顯著低於 NH 組（12 個月時 29.1% vs. 58.5% [p < 0.001]；24 個月時 25.8% vs. 51.0% [p = 0.005]）。

慢性病人分析結果自基期至治療 12 個月的 CRB 百分比在 idebenone 組顯著高於 NH 組（50.3% vs. 38.6%, p = 0.009），並且 24 個月時仍維持（49.1% vs. 37.6%, p = 0.02），主要是受到 CRR 的影響（12 個月時 32.9% vs. 19.6% [p = 0.003]；24 個月時 31.9% vs. 16.1% [p = 0.001]）；CRW 在 idebenone 組顯著低於安慰劑組（12 個月時 4.9% vs. 16.9% [p = 0.006]；24 個月時 2.9% vs. 20.0% [p < 0.001]）。

安全性方面，所有的不良事件如作者預期，沒有發生新的不良反應，共有 891 件治療相關不良事件（treatment-related adverse event, TEAE）。有 49 位（24.7%）由試驗主持人判斷發生與治療相關的不良事件，27 位（13.6%）病人發生嚴重不良事件，嚴重不良事件中，1 位因酒精性肝衰竭死亡但判斷與治療藥品無關。最常見的治療相關不良事件為頭痛和咽喉炎。

亞急性/活動期 LHON 病人在 LEROS 研究和 EAP 分析結果在 CRR 相似(24

^{aa} 亞急性/動態性病人的時間定義為病人第二隻眼發生症狀至基礎期（開始治療）的平均時間；在 NH 組則為症狀發生後，任何時間點皆可做為基礎期並往後追蹤 12/24 個月。

^{bb} 定義涵蓋 CRS 且／或 CRR。CRS 與 CRR 定義則與前述恩慈計劃研究相同。

^{cc} 定義為從 on-chart 惡化至 off-chart，或是當基礎期 on-chart 但後續視力（logMAR）惡化>0.2。

個月時 47.9%與 46%)，CRS 在 LEROS 較高 (24 個月時 66.7%與 50%)，LEROS 研究亦提供 LHON 慢性期的療效資料，idebenone 治療顯示相較 NH 組有較高的 CRR，在 RHODOS 事後分析中慢性期病人 6 個月 CRR 為 23.5%，LEROS 為 25.5%並在 24 個月時增加至 31.9%；而 RHODOS 試驗的安慰劑組 6 個月 CRR 為 5.3%，低於 LEROS 研究 NH 組的 15.2%，其他資料時間 RHODOS 安慰劑組 CRR 皆低於 LEROS 的 NH 組。

LEROS 研究雖然能提供 idebenone 更多的實證支持，但仍有其研究限制，包括使用外部對照病人資料、受限試驗設計而缺乏標準化的視力測量標準、缺失資料以及不一致的追蹤時間，也無法得知這些限制對研究結果的影響程度，此外，NH 組中可能有較高的病眼比例已無法透過治療恢復，對於研究結果仍需謹慎解讀。

3. 突破創新新藥之療效顯著性

建議者自評本案藥品 idebenone 為突破創新新藥，在建議書中提供系統性文獻回顧結果。建議者透過單一電子資料庫 PubMed，利用關鍵字「Leber's hereditary optic neuropathy」、「LHON」及「idebenone」，搜尋相關臨床試驗、統合分析、系統性文獻回顧及隨機對照試驗，並限制搜尋條件「human」及語言為「英語」，搜尋結果有 7 篇文獻符合尋條件，最終做為療效顯著性評估參考之文獻 1 篇，此外也提供 3 篇文獻做為支持性資料。建議者另針對主要參考之文獻進行偏差風險評估，自評試驗屬於低偏差風險，並揭露試驗贊助方為 Santhera Pharmaceuticals。整體來說，此系統性文獻回顧方法說明清楚，但僅搜尋一個電子資料庫(PubMed)，建議至少再搜尋一個其他電子資料庫，以增強搜尋廣泛程度，確保獲得可得之所有實證資料，以支持廠商論述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Raxone，成份 idebenone，為 ubiquinone (即 Coenzyme Q10) 的合成類似物，是一種能穿過血腦障壁 (blood-brain barrier) 的抗氧化物，減少粒線體內活性氧化物的產生，增加 ATP 的形成，進而保護脂質膜 (lipid membrane) 並且避免粒線體免受氧化損傷。

本報告查詢我國藥品許可適應症、健保給付品項與衛福部食藥署公告之罕藥名單，我國用於治療僅查獲治療「因雷伯氏遺傳性視神經病變(LHON)造成之視力障礙」之藥品，僅有本案之 idebenone，本報告同時參考國際治療共識，目前針對「雷伯氏遺傳性視神經病變」，除了本品外，僅有支持性治療，無其他建議治

療藥品，故本報告認為目前我國尚未有本案藥品合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

於 2024 年 9 月 25 日查詢加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁，僅於英國 NICE 公開網頁查獲一筆 idebenone 用於治療 12 歲以上雷伯氏遺傳性視神經病變之醫療科技評議指引正在審議中，預計 2025 年 4 月公告正式決議，本報告參考英國 NICE 於 2024 年 4 月公告的指引草案作為評估參考。

目前英國 LHON 的標準治療包括營養素補充、遺傳諮詢(genetic counseling)和生活型態改變，尚無核可的治療藥品，因此 LHON 的治療有未滿足的醫療需求。英國 NICE 在相關實證資料部分主要參考 idebenone 與標準治療的直接比較試驗 RHODOS，結果顯示 idebenone 無法更有效改善視力，但試驗病人數少且追蹤時間較短，試驗結果具有不確定性；其他長期追蹤試驗雖然顯示 idebenone 能改善視力，但未和標準治療比較；而間接比較研究的長期追蹤結果顯示 idebenone 無法改善視力。所以英國 NICE 認為尚無法確定 idebenone 相較於標準治療是否有效，仍需更多研究以證實 idebenone 療效。據此，英國 NICE 因 idebenone 的臨床療效具不確定性，因而反映成本效益估算中的不確定性，暫不建議給付。

(三) 相對療效與安全性

本報告經系統性文獻搜尋，主要納入 idebenone 隨機對照試驗 RHODOS 及 RHDOS 長期追蹤文獻做為療效評估參考。

1. 第II 期臨床試驗 RHODOS

RHODOS 試驗納入 5 年內診斷為 LHON、未失明的 14 至 64 歲青少年與成年病人，試驗以 2：1 將病人隨機分派至 idebenone 組（55 人）或安慰劑組（30 人），比較病人治療 24 週與基期的視力差異，主要療效指標為兩組自基期最佳視力改變量差異。

主要療效指標分析結果顯示，idebenone 組和安慰劑組 ITT 族群在 24 週時相較基期視力皆有改善，idebenone 組 logMAR 降低 0.135，安慰劑組降低 0.071，idebenone 組視力改善幅度較大，但兩組改變量的差異未達統計顯著性($P=0.291$)；次要療效指標自基期最佳視力改變量 idebenone 組數值上優於安慰劑組，但相較於安慰劑組也未達統計上顯著差異；次族群分析結果顯示，數值方面 idebenone 組改善人數及眼睛數皆高於安慰劑組，但兩組之間皆不具統計顯著差異。辨色能力方面，idebenone 組在藍-黃色覺相較於安慰劑組有統計上顯著改善，紅-綠色覺在兩組間則相似。

納入安全性分析的 85 位病人共 7 人終止治療 (idebenone 組 3 位，安慰劑組 4 位)，兩組各有 1 位因不良事件終止治療。兩組各有 1 件嚴重不良事件，分別是 idebenone 組 1 位感染性表皮囊腫和安慰劑組 1 位流鼻血，皆判斷與治療藥品無關。

2. 其他支持性實證資料

恩慈計畫真實世界研究 (EAP) 納入接受 idebenone 300 mg 一天三次治療的病人，目標評估臨床相關視力恢復 (CRR)^{dd} 病人及眼睛數百分比。收案病人共 87 位，173 隻眼睛納入分析。

追蹤平均時間 25.6 個月時，納入的 87 位病人平均 CRR 起始時間為 9.5 個月，CRR 開始時平均視力 0.45 logMAR，經持續治療可恢復至 0.72 logMAR (相當於辨識 ETDRS 表 7 行以上字母)，最終有 40 位 (46.0%) 達到 CRR。在 173 隻眼睛視力分析結果，達到 CRR 的眼睛數比例，在 off-chart 的眼睛有 24.4%，視力介於 1.0 至 1.68 logMAR 有 53.9%，視力在 1.0 logMAR 以下有 45.5%。安全性分析方面，研究期間有 65 件不良事件，以腸胃道相關不良事件最為常見，有 9 位病人發生嚴重不良事件，其中有 3 件死亡事件，皆判斷與研究用藥無關；有 9 位病人因不良事件停止 idebenone 治療。安全性分析結果與過去研究一致。

值得注意的是，EAP 研究建議 idebenone 應持續治療 18 至 24 個月，而本報告經了解，目前 idebenone 的使用是基於國際專家共識，藥品建議持續治療時間尚缺乏實證資料支持，參考臨床醫師治療經驗，若病人接受治療時為 nadir 階段療效不彰，反之視力恢復機會較高。

另一方面，LEROS 研究以外部歷史對照病人 (NH 組) 與 idebenone 治療比較，已發病一年為界，將病人分為亞急性/活動期，以及慢性期進行配對分析，結果顯示，無論是亞急性/活動期病人或慢性期病人，研究結果 idebenone 組和 NH 組的分析結果和臨床試驗 RHODOS 的 idebenone 組和安慰劑組數值上相似，且在臨床相關的疾病恢復 (CRR)、治療益處 (CRB)、療效維持 (CRS) 或疾病惡化 (CRW) idebenone 皆顯示優於 NH 組的趨勢，但仍需考量研究為非隨機對照的限制，並且以配對方式進行分析，對於研究結果須謹慎解讀。

(四) 醫療倫理

本品無系統性文獻搜尋結果可供參考，以下摘述英國 NICE 和蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中之病友意見如下：

^{dd} CRR 定義為視力自無法使用 ETDRS 表測量視力 (追蹤中最差視力狀態) 恢復至能辨識表上 5 個字母的病人百分比。

- 臨床專家和病人專家表示快速的視力惡化和喪失對於病人的獨立性、教育、工作能力和選擇、社交生活以及日常生活能力有顯著的影響。
- 臨床專家和病人專家解釋大部分 LHON 病人需要持續的家人或其他照顧者的支持和照顧，兒童的診斷對家長的心理和生理健康有重大的影響，可能會影響照顧者的生活品質，尤其是在年輕病人照顧方面。
- Idebenone 可能可以減少焦慮和憂鬱、增加社交和日常生活獨立性、改善心理健康，重建自信並且有較佳的教育和就業機會。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、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 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	截至 2024 年 10 月 7 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	截至 2024 年 10 月 7 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2024 年 4 月公告一份建議草稿，預計 2025 年 4 月公告最終報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告: 於 2017 年 4 月公告
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供相關資料。

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大)

截至 2024 年 10 月 7 日止，查無加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada’s Drug Agency, CDA-AMC)針對 Raxone® (idebenone)用於 12 歲及以上雷伯氏遺傳性視神經病變病人之相關評估資料。

2. PBAC (澳洲)

截至 2024 年 10 月 7 日止，查無澳洲藥品給付諮詢委員會(Pharmaceutical

benefits advisory committee, PBAC)針對 Raxone® (idebenone)用於 12 歲及以上雷伯氏遺傳性視神經病變病人之相關評估資料。

3. NICE (英國) [14]

英國 NICE 於 2024 年 4 月公告一份建議草案，並預計於 2025 年 4 月公告最終報告。在 2024 年 4 月的建議草案中，NICE 不建議使用 idebenone 用於治療 12 歲及以上具視力損害的雷伯氏遺傳性視神經病變病人(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)。不建議理由為 idebenone 的臨床效益相較於標準治療具有不確定性，同時此臨床不確定性亦存在於經濟模型中。因此，對於 idebenone 的成本效益評估結果尚不清楚，需要進一步執行療效研究及經濟模型分析。

廠商經濟模型使用馬可夫狀態轉移模型(Markov state transition model)，將 idebenone 與標準治療進行比較。模型包含 8 個以 LogMAR 表示視力(visual acuity, VA)的健康狀態和死亡狀態(absorbing death state)。健康狀態區分為 LogMAR 小於 0.3, LogMAR 0.3-0.6, LogMAR 0.6-1.0, LogMAR 1.0-1.3 及 LogMAR 1.3-1.7, 並計入手指數數(counting fingers)、手部運動(hand movement)及光感(light perception)。模型評估時間為 66 年，評估週期為 3 個月，並依據 RHODOS 臨床試驗的平均年齡 34 歲設定起始年齡。

外部評估小組(External Assessment Group, EAG)針對廠商基礎模型有以下建議：

EAG 認為健康相關的生活品質並不能完全對應於視力的獲得或喪失。廠商模型存在缺陷，其缺乏足夠的病人數據來插補模型中大量健康狀態之間的轉換機率。因此，EAG 更傾向於使用一個簡化的模型，該模型設定較少的健康狀態，包含有限視力受損(limited visual impairment)、中度視力受損(moderate visual impairment)、視力受損[on-chart]和視力受損[off-chart])。然而，病人與臨床專家一致認為廠商模型的健康狀態設定更全面地反映實際健康狀態，並不同意 EAG 提出的簡化健康狀態設定，特別是對於低視力(VA)狀態缺乏細部區分，例如能夠數手指與只能看到手部運動之間存在顯著的功能差異。

委員會認同健康狀態多但觀察到的轉換機率有限之下，會增加模型結構的不確定性。同時也指出從數手指的狀態轉換到較高視力的狀態會帶來顯著的益處，而這種益處在一個較不敏感的模型中可能無法反映。委員會要求進一步分析，包含在較低視力狀態的情況下模型對轉換機率的敏感性，以及探討兩種模型結構中轉換機率的穩健性。

■ Ideneone 長期療效推估

廠商使用 RHODOS 臨床試驗中提供的 idebenone 和標準治療在 6 個月內的治療效果數據，並指出公司更傾向於使用 EAP(擴展可用性計劃)的真實世界證據來推導 RHODOS 試驗後 idebenone 的長期治療效果。並列舉其使用 EAP 而非 LEROS 試驗原因，包含：

- EAP 內的異質性較小且研究持續時間更長
- EAP 中的男性比例和基因分佈與 RHODOS 試驗相比更為一致
- RHODOS 試驗和 EAP 的結果也較相近。在 RHODOS 試驗中，接受試驗之後治療的病人中有 30.2%在 6 個月內達到臨床相關視力恢復(Clinically Relevant Recovery, CRR)，而在 EAP 的比例為 46.0%。

EAG 不認為 CRR 是改善健康相關生活品質的相關指標，因 CRR 無法區分視力恢復和功能性視力恢復的差異。EAG 更傾向於使用 LEROS 試驗來確定 RHODOS 試驗後 idebenone 的治療效果。其原因包含：

- 與 EAP 相比，LEROS 的數據更接近 RHODOS，且在 LEROS 中達到 CRR 的人數比 EAP 和 RHODOS 少。
- LEROS 包含的參與者有 196 人，而 EAP 僅有 87 人，LEROS 有更多的數據可以支持健康狀態之間的轉換。
- EAP 納入的病人是發病 1 年內的人，而 LEROS 納入的是發病 5 年內的病人，這與 RHODOS 更一致。
- 在 LEROS 中，44%的病人症狀發作已超過 1 年。因此在低谷期(nadir)後的自發性改善(spontaneous improvement)更可能於 EAP 中觀察而得。

委員會結論，使用 LEROS 數據作為 idebenone 長期治療的經濟模型設定對於決策制定更為合適

■ 標準治療的長期治療效果推估

廠商使用 Natural history CaRS 1 數據補充 RHODOS 試驗標準治療 6 個月後缺失的數據。CaRS 1 數據中病人基礎特徵，包含年齡、性別和基因變異皆與 RHODOS 試驗人群相似。另外，廠商亦針對 RHODOS 和 CaRS 1 中在 6 個月時達到 CRR 的病人比例進行比較，其中 RHODOS 中接受安慰劑的病人比例為 10.3%，而 CaRS 1 中則為 8.1%。

EAG 指出，廠商使用最後觀察值推估(last observation carried forward, LOCF)的方法來處理缺失數據。EAG 注意到，使用更大規模的 CaRS 2 研究或 CaRS 1 和 CaRS 2 的組合可以減少所需的缺失數據填補程度，將提供更穩健的標準治療治療效果估計。EAG 指出，在廠商的基礎分析中，幾乎 50%的標準治療觀察數據在 6 個月時是基於 LOCF 進行的，而在 21 個月時比例則達到 90%。考量標準

治療效果可能被低估且具高度不確定，因此，EAG 要求公司進行以下情境分析：

- 使用所有可用的 CaRS 1 和 CaRS 2 觀察數據
- 使用 CaRS 自然歷史數據與 LEROS 試驗族群進行配對
- 僅使用 RHODOS-OFU(RHODOS Observational Follow-Up Study)進行長期治療效果建模

然而，廠商未提供所要求的情境分析。因此，EAG 提供了一個替代情境，使用 LEROS 中的 idebenone 轉換機率來建模 RHODOS 試驗後的標準治療。其源自於在 RHODOS 結束(6 個月)到 RHODOS-OFU 結束(30 個月)期間，idebenone 和標準治療之間在 LogMAR 變化上的差異持續存在。因此，使用 LEROS 轉換機率情境下的標準治療 LogMAR 平均變化與 RHODOS-OFU 結果之間的吻合度比廠商的基礎分析更為接近。

委員會結論，無論是使用廠商的方法還是 EAG 的方法來建模標準治療都存在一定的局限性，且這種不確定性並未在可用的敏感性分析中得到充分探討。因此，委員會要求進一步的情境分析，使用替代假設，以全面了解所有可用的視力變化證據來源。並認為多重插補方法更適合處理缺失數據。同時指出，廠商模型缺乏功能性的探索其機率分析中相對治療效果的不確定性，應進行更廣泛的敏感性分析。

■ 治療時間

無論廠商還是 EAG 都假設病人會使用 idebenone 治療最多達 3 年。病人專家預期 idebenone 會使用到 LHON 穩定，而臨床專家認為若 LHON 有反應，會使用 idebenone 最多 2 年，或者直到 LHON 穩定為止。委員會結論，idebenone 的治療時間存在不確定性，需透過可用的臨床數據假設其穩定性，進行敏感性分析。

■ 健康相關的生活品質

在 RHODOS 研究中，健康相關的生活質量數據是通過視覺功能指數(VF-14)、臨床醫師總體印象-變化及能量層級(Clinicians Global Impression of Change and energy levels)來收集的。廠商表示沒有可用的已發表算法可以將 RHODOS 中收集的 VF-14 轉換至 EQ-5D。因此，其使用了 Brown 等人(1999 年)研究的健康狀態效用值，這些數據是通過對 325 名患有各種玻璃體視網膜疾病導致視力喪失的病人使用時間交換法(time trade-off)估計而得。大多數病人患有老年性黃斑部病變(33%)或糖尿病視網膜病變(33%)。

委員會指出，廠商亦提供了使用 Lawrence 等人(2023 年)、Czoski-Murray 等人(2009 年)和 Rentz 等人(2014 年)研究所確定的替代效用值的情境分析。然而，

EAG 認為 Brown 等人(1999 年)研究的效用值並不是基於 EQ-5D-3L，且研究族群的平均年齡高於 LHON 病人。因此，EAG 在其基礎分析中更傾向於使用 Lawrence 等人(2023 年)研究的效用值，因其提供英國的 LHON 病人(平均年齡為 46.5 歲)的 EQ-5D 數據，為更合適的效用值來源，且對成本效益結果的影響最小。委員會補充，期望看到進一步使用不同效用值，且可反映手指指數健康狀態的情境分析。

■ 照護者的效用損失

廠商為所有 LogMAR 大於 1.0 的病人設定了 0.04 的負效用值，以代表 LHON 照護者在健康相關生活品質上的效用損失。此負效用值設定與 NICE 針對治療由 RPE65 基因變異引起的遺傳性視網膜營養不良的 voretigene neparvovec 的高度專門技術指引一致。然而，委員會指出此份指引為對失明兒童的父母應用照護者的效用損失，並不適用於成年人。因此，委員會認為 EAG 排除成人病人照護者效用損失值的做法更為合適，但若能提供更多 LHON 成人病人或其他導致失明的疾病照護者的定量證據，則可以考慮包括成人病人照護者效用損失的情境分析。

■ 健康狀態資源使用

廠商納入每個健康狀態的資源成本，並基於 Mead 等人(2003 年)研究來假設與失明相關的成本。這些成本包括住院(假定因跌倒受傷而住院)、門診(獲取低視力輔助設備和康復治療)、失明註冊、支持性生活、65 歲及以上的居家照護以及抑鬱症。失明註冊和抑鬱症被假定為第一年的一次性成本，而其他成本則假設每個週期發生一次。另考量 Meads 等人研究並非專門針對 LHON 病人，並且參與者年齡較大，且被分類為失明，因此報告的資源使用不完全適用於 LHON 病人群體。因此，廠商針對 3 位國際眼科醫生進行訪問，根據 LogMAR 值估算不同健康狀態下的資源利用，並且由 5 位英國臨床專家驗證估算的數據。

EAG 指出專家提供的估算數據具不確定性，如許多資源類別的最高和最低估算之間有較大差異。EAG 亦指出，在臨床實踐中，會產生醫療資源成本的病人通常是臨床上視力受損 LogMAR 值在 1.0 到 1.3 之間的病人。因此，EAG 僅將資源成本應用於 LogMAR 值超過 1 的病人，且僅有抑鬱症成本被假設適用於所有健康狀態。臨床專家預期 LogMAR 值低於 1 的病人會需要低視力輔助設備和康復治療的門診成本。

委員會指出，儘管廠商和 EAG 在健康狀態資源利用方面的做法存在顯著差異，但對成本效益結果的影響較小。並認為將門診(獲取低視力輔助設備和康復治療)的資源成本應用於 LogMAR 值低於 1 的健康狀態是適當的。

廠商的決定性基礎分析的成本效益結果顯示，與標準治療相比，idebenone 的

遞增成本效果比值(ICER)低於 20,000 英鎊/QALY gained。而在 EAG 對廠商的基礎分析進行多項調整下, idebenone 的 ICER 值則超過 100,000 英鎊/QALY gained。委員會了解在證據生成特別困難的情況下(如罕見疾病), 可能會接受更高的不確定性。考量 LHON 的罕見性為影響幾個關鍵的不確定性因素, 包括 idebenone 有限的長期效果證據, 以及用於推估標準治療效果的假設。因此, 英國 NICE 認為可接受的 ICER 值可設在成本效益閾值範圍的上限(約 30,000 英鎊/QALY gained)。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, SMC)於 2024 年 4 月發布一份關於 Raxone® (idebenone)的醫療科技評估報告。SMC 建議使 idebenone 用於治療 12 歲及以上具視力損害的雷伯氏遺傳性視神經病變病人(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)。建議理由為考量病人用藥可近性方案(patient access schemes, PAS)可提高 idebenone 的成本效益。然此建議的前提為, PAS 在蘇格蘭國民健康服務(NHS Scotland)中的持續可用性, 或提供相等或更低的定價。

廠商提出一份成本效用分析(cost utility analysis), 針對尚未失明(logMAR < 1.0)的 LHON 病人接受 idebenone 或標準治療(BSC)進行比較。經濟模型使用世代馬可夫模型(Cohort Markov model)。評估時間為 66 年。模型中使用的健康狀態包括: logMAR < 0.3、logMAR ≥ 0.3 - 0.6、logMAR ≥ 0.6 - <1.0、logMAR ≥ 1.0 - 1.3、logMAR ≥ 1.3 - 1.7、手指數數(counting fingers)、手部運動(hand motion)和光感(light perception)及死亡狀態(absorbing death state)。評估週期為三個月, 並進行中期校正(mid-cycle correction)。成本和效益的折現率均為 3.5%。廠商亦提出一份病人用藥可近性方案(PAS), 並提供折扣。

不同健康狀態之間的轉移機率是根據 RHODOS 臨床試驗、一項前瞻性擴展可及性計劃研究(EAP)及一項針對未治療病人的回顧性臨床研究(CRS)數據估算而得。參數推導如下:

- idebenone 病人在 0-3 個月和 3-6 個月期間的轉移數據來自 RHODOS 研究
- idebenone 病人在 6 到 36 個月的週期中的轉移數據來自 EAP 研究
- BSC 病人在 0-3 個月和 3-6 個月期間的轉移數據來自 RHODOS 研究的安慰劑病人數據
- BSC 病人在 6 到 36 個月的週期中的轉移數據來自 CRS 研究

模型中共使用了 1536 個轉移機率。然而因觀察數據有限, 使得許多轉移機率為 0%或 100%。在有限的 36 個月數據和預期自然病史的支持下, 在經歷一段惡化過程後, 視力仍會穩定。因此, 一項重要假設為病患會在模型剩餘的時間維

持在第三年所處的視力狀態。

使用 idebenone 的健康效益是基於病人在接受治療後比未接受治療的情況下有更長時間處於較好的視力(VA)健康狀態。應用了 VA 狀態效用權重(utility weight)來衡量 VA 狀態分佈轉變對於生活品質調整生命年(QALYs)的益處。效用權重則取於一項包括 325 名至少一眼視力損傷達到 20/40 或更差且有各種視力受損病症者的研究。雖 RHODOS 研究提供了使用疾病特異性指標的生活品質數據，但因無法轉換至效用權重量表而未被採納。另外廠商亦假設，效用值不會因不良事件而下降。

資源使用包括藥物、監測訪視以及與失明相關的健康和社會照護資源使用。用藥時間中位數為兩年，並假設所有病人在三年後停止治療。由於缺乏有關 LHON 病人長期資源使用的直接數據，與失明相關的醫療資源使用取自於針對患有與年齡相關的黃斑部病變病人的文獻。

採用 PAS 後之經濟評估結果顯示，相較 BSC，idebenone 增加 5.38 個 QALY、遞增成本為 60,632 英鎊，ICER 值為 11,262 英鎊/QALY gained。情境分析包含調整折現率、評估期間、臨床療效的數據來源以及假設社會觀點。單因子敏感度分析顯示模型對效用權重值和 idebenone 的治療時間估計值具有敏感性。當單一效用權重值變化時，ICER 值約在 9,500 英鎊至 13,500 英鎊之間；而改變持續治療參數產生的 ICER 範圍約在 8,500 英鎊至 13,500 英鎊之間。

SMC 另要求針對模型中所有狀態病人向更差視力狀態(VA 狀態)轉變的比例，以基礎值進行上下 20%的變動。在 idebenone 治療效果的上下限範圍內，ICER 值分別為 11,507 英鎊和 10,833 英鎊；而 BSC 治療效果的上下限範圍內產生的 ICER 值分別為 10,102 英鎊和 13,884 英鎊。

SMC 指出經濟模型的主要弱點為：

- 觀察樣本數小，導致基礎估計存在高度不確定性。
- 針對 idebenone 和 BSC 之間 VA 狀態轉移機率的敏感性分析有限，可能未能充分捕捉治療效果的不確定性。
- 失明成本的文獻已過時且為不同病人族群(老年性黃斑部病變)。由於缺乏 LHON 病人特定的成本研究，估計的資源使用和單位成本可能無法很好地適用於當前的 LHON 病人。隨著醫療實踐變化和成本通貨膨脹差異的出現，這些估計可能不再準確。

最終，委員會認為 idebenone 是一種超罕見藥物，SMC 可以接受經濟模型中的不確定性。在考慮所有可用證據、PACE 流程的結果以及應用適當的 SMC 校正因素後，委員會接受 idebenone 在 NHS 蘇格蘭下有條件地使用。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：LHON, Leber Hereditary Optic Neuropathy 排除條件：無
Intervention	idebenone
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 7 日止，以“idebenone”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略如附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、Embase、CRD 等電子資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，並未查找到與 idebenone 用於治療雷伯氏遺傳性視神經病變之相關經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他相關成本效益資料。

六、 疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部國民健康署最新公告之罕病通報資料顯示[24]，累計至 2024 年 9 月雷伯氏遺傳性視神經病變個案數為 11 人，死亡人數為 0 人。

(二) 核價參考品之建議

本品建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議本品屬突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品不屬於突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險及支付標準，提出核價參考品之建議，相關考量說明如下。

經查本案藥品(idebenone)在 WHO ATC/DDD Index 2024[9]編碼為 N06BX13，屬「N06B PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS USED FOR ADHD AND NOOTROPICS」的「N06BX Other psychostimulants and nootropics」，同屬此分類的藥品成分共 20 項，其中 meclofenoxate 和 piracetam 藥品取得我國上市核可，然其核准適應症範圍皆與本品不同。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[10]，以本案藥品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「雷伯氏遺傳性視神經病變」、「Leber's hereditary optic neuropathy」以及「LHON」為適應症關鍵字進行查詢，並無查詢相關可用於雷伯氏遺傳性視神經病變之藥品。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行直接比較(head-to-head)之臨床對照試驗等選取原則，本報告認為 idebenone 無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者預估本品納入健保給付後，臨床地位為新增關係。推估未來五年 (2025 至 2029 年) 本品使用人數約為第一年 45 人至第五年 57 人，本品年度藥費約為第一年 0.87 億元至第五年 1.10 億元。本品對健保財務影響約為第一年增加 0.87 億元至第五年增加 1.10 億元。

1. 臨床使用地位

建議者申請建議給付條件為「發病時間一年內且具雷伯氏遺傳性視神經病變(LHON)相關致病基因變異之確診病人」。建議者考量本品為第一個獲准用於治療雷伯氏遺傳性視神經病變(LHON)的藥物，目前對此類病人多為提供支持性療法，

並無具體之治療方式改善視力或延緩視力惡化，且尚無健保給付藥物可使用。若本品納入健保給付後為新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者考量現行國際上缺乏 LHON 發生率的相關資料，且依據以往罕見疾病用藥經驗，治療藥品在獲得健保給付後，會促使病人積極就醫的動力，並鼓勵其家庭成員主動進行疾病或基因篩檢。因此，在上市前若使用過往罕病通報人數估算未來潛在用藥人數，將導致低估的可能性。據此，建議者諮詢數位臨床專家，預估每間醫學中心每年平均新增 1 至 2 名 LHON 確診病人，全台每年預估新增 30 名 LHON 確診病人。考量建議給付規定限制本品須於發病一年內申請，因此預估每年新增 LHON 確診病人數即為每年適用本品之目標人數。另，建議者將給付前一年之新發病人數及各年度前一年尚未用藥的新發病人數，納入目標人數估算。綜上，推估未來五年符合給付規定之病人數為第一年 60 人至第五年 30 人。

3. 本品使用人數

建議者預估本品未來五年市佔率約 75%至 100%，另考量本品建議給付規定註明「第一次申請以 12 個月為 1 個療程，初次療程結束後得再申請 12 個月的療程」，即每一病人僅得使用本品治療兩年。其參考臨床專家會議意見，預估約 90% 病人會符合第二年繼續使用本品的申請規範。合計每年新發人數及第二年續用本品之人數，預估未來五年本品使用人數約為第一年 45 人、第二年 82 人後降至第五年 57 人。

4. 本品年度藥費

本品仿單用法用量為每日 3 次、每次 300 mg (每日共 900 mg)。本品每錠 150 mg，每日須使用 6 錠，每年使用 365 天，推估每人每年藥費約 190 萬元。依上述人數推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.87 億元、第二年 1.58 億元後降至第五年 1.10 億元。

5. 其他醫療費用

建議者考量本品建議給付規定中明列申請事前審查時，需檢附三個月內之患眼最佳矯正視力、眼底彩色照片、視野檢查、OCT(optical coherence tomography)及相關病歷紀錄資料。其經諮詢臨床醫師，分別納入每年各一次使用電腦自動視野儀檢查-Threshold (23609C；每次 862 點)及眼底彩色攝影(23502C；每張 43 點)檢查。第一年接受檢查的病人數為接受本品治療一年之人數，而第二年接受檢查的病人數則以前一年已接受 Raxone 治療之病人數計算。在結合兩年、兩項眼科檢查費用後，推估未來五年與本品相關之其他醫療費用第一年約 4.1 萬元至第五

年約 5.7 萬元。

6. 財務影響

綜上所述，本品屬新增關係，本品年度藥費即為財務影響，推估未來五年之財務影響約為第一年增加 0.87 億元至第五年增加 1.10 億元。若納入眼科檢查費用以總額觀點進行考量，推估未來五年之財務影響約為第一年增加 0.87 億元至第五年增加 1.10 億元。

7. 敏感度分析

建議者針對本品使用人數分別進行低推估及最低推估之敏感度分析。在低推估中，建議者參考一篇日本 LHON 流行病學調查文獻之發生率[25]並以台灣人口推估(2018 至 2065)之中推估數據計算每年約新增 13 名 LHON 確診病人[26]。在最低推估中，建議者採用衛生福利部國民健康署之罕見疾病通報歷年案例，以每年新增 4 名 LHON 確診病人推估未來五年本品使用人數，相關結果如後表。

項目	基礎分析	低推估	最低推估
LHON 每年新發人數	每年 30 名新發病例	每年 13 名新發病例	每年 4 名新發病例
本品使用人數	第一年 45 人至第五年 57 人	第一年 20 人至第五年 25 人	第一年 6 人至第五年 8 人
本品年度藥費	第一年 0.87 億元至第五年 1.10 億元	第一年 0.39 億元至第五年 0.48 億元	第一年 0.12 億元至第五年 0.15 億元
財務影響	第一年增加 0.87 億元至第五年增加 1.10 億元	第一年增加 0.39 億元至第五年增加 0.48 億元	第一年增加 0.12 億元至第五年增加 0.15 億元

本報告認為建議者之財務分析架構大致合理，主要針對較具不確定性的本品目標人數及第二年續用比例，進行參數微調與敏感度分析。本報告之評論與估算如下：

1. 臨床使用地位

建議者提出之建議給付條件為「發病時間一年內且具雷伯氏遺傳性視神經病變 (LHON) 相關致病基因變異之確診病人」。考量現行雷伯氏遺傳性視神經病變病人尚無具體治療藥物可供使用，本報告認為本品臨床地位屬新增關係為合理。

2. 目標族群人數推估

建議者考量無合適 LHON 發生率相關資料可供參考，且依據以往罕見疾病用藥經驗，治療藥品在獲得健保給付後，進而鼓勵病人就醫篩檢，使用藥人數大幅上升。因此，建議者經諮詢臨床專家後，推估未來五年每年新增 LHON 確診病人約 30 人。本報告亦經諮詢臨床專家，考量臨床專家自身研究及臨床經驗，該醫學中心每年篩檢出 LHON 基因變異之人數介於 2 至 30 人，其取決於病人之家屬是否接受篩檢，本品若納入健保給付，預估本品目標族群每年可能達 20 至 30 人，甚至超過 30 人。因此，本報告認為廠商假設每年新增 30 名 LHON 確診病人尚可以接受，並沿用此設定。另考量建議給付規定限制用藥時間須於發病一年內，故本報告亦同意每年新增 LHON 確診病人數即為該年適用本品之病人數，並將前一年尚未用藥的新發病人數，納入後續年度目標人數估算之中。

綜上，推估未來五年符合給付規定之病人數為第一年 60 人至第五年 30 人。然考量目標族群具不確定性高，本報告另進行敏感度分析。

3. 本品使用人數

建議者預估本品市佔率約 75%至 100%，並考量建議給付規定每一病人至多使用本品治療兩年，參考臨床專家會議預估約 90%的病人會於第二年續用本品。本報告經諮詢臨床醫師，考量本品導致嚴重副作用比例甚低，並參考一篇本品擴大使用方案(Expanded Access Program)文獻[22]，約 8%的參與者因不良反應停止試驗。據此微調第二年續用比例為 92%。合計每年新發人數及第二年續用本品之人數，預估未來五年本品使用人數約為第一年 45 人、第二年 82 人後逐年降至第五年 58 人。

4. 本品年度藥費

參考本品仿單用法用量為每日 3 次、每次 300 mg (每日共 900 mg)。本品每錠 150 mg，每日須使用 6 錠，每年使用 365 天，推估每人每年藥費約 190 萬元。依上述人數推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.87 億元、第二年 1.58 億元後逐年降至第五年 1.12 億元。

5. 其他醫療費用

建議者考量使用本品於事前審查時，須檢附三個月相關眼科檢查，並假設每人每年各一次使用電腦自動視野儀檢查-Threshold (23609C)及眼底彩色攝影(23502C)檢查，並假設第二年接受檢查的病人數為前一年已接受本品治療之病人數計算。本報告認為此假設應屬合理，惟建議者在計算第一年眼科檢查費用時，誤用本品總使用人數為第一年檢查人數。本報告將此進行校正，差異微小。在合併兩年、兩項眼科檢查費用後，推估未來五年與本品相關之其他醫療費用第一年約 4.1 萬元至第五年約 5.4 萬元。

6. 財務影響

綜上，本品屬新增關係，本品年度藥費即為財務影響，推估未來五年之財務影響約為第一年增加 0.87 億元至第五年增加 1.12 億元。若納入眼科檢查費用以總額觀點進行考量，推估未來五年之財務影響同樣約為第一年增加 0.87 億元至第五年增加 1.12 億元。

7. 敏感度分析

本報告考量本品目標人數具不確定性，參考一篇 2019 年日本文獻中 LHON 發生率 (69/126,167,000) [25]，以國家發展委員會-人口推計 (2024 至 2070 年)數據計算推估台灣每年 LHON 新發人數約為 12 人[27]，據此進行低推估分析。另依臨床醫師建議，未來潛在用藥人數可能超過 30 人，故依上述推估之每年新發人數，假設 3 倍為約 36 人，據此進行高推估分析，結果如後表。

項目	基礎分析	低推估	高推估
LHON 每年新發人數	每年 30 名新發病例	每年 12 名新發病例	每年 36 名新發病例
本品使用人數	第一年 45 人至第五年 58 人	第一年 18 人至第五年 23 人	第一年 54 人至第五年 69 人
本品年度藥費	第一年 0.87 億元至第五年 1.12 億元	第一年 0.35 億元至第五年 0.44 億元	第一年 1.04 億元至第五年 1.33 億元
財務影響	第一年新增 0.87 億元至第五年新增 1.12 億元	第一年新增 0.35 億元至第五年新增 0.44 億元	第一年新增 1.04 億元至第五年新增 1.33 億元

七、經濟評估結論

(一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 英國 NICE 於 2024 年 4 月公告建議草案，此份草案不建議給付 idebenone 用於治療 12 歲及以上具視力損害的 LHON。理由為 idebenone 的臨床效益相較於標準治療具有不確定性，同時此臨床不確定性亦存在於經濟模型中。因此，對於 idebenone 的成本效益推估結果尚不清楚，需要進一步執行療效研究及經濟模型分析。另預計於 2025 年 4 月公告最終報告。
2. 蘇格蘭 SMC 考量病人用藥可近性方案可提高 idebenone 的成本效益，建議

使用 idebenone 用於治療 12 歲及以上具視力損害的 LHON。廠商推估在採用病人用藥可近性方案下，idebenone 相較 BSC，增加 5.38 個 QALY、遞增成本為 60,632 英鎊，ICER 值為 11,262 英鎊/QALY gained。

(三) 財務影響推估

1. 建議者設定本品之臨床地位屬新增關係，經諮詢臨床專家推估每年新發人數，並考量建議給付規定，推估第二年續用本品人數、本品年度藥費及其他醫療費用。推估未來五年 (2025 至 2029 年) 本品使用人數約為第一年 45 人至第五年 57 人，本品年度藥費約為第一年 0.87 億元至第五年 1.10 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。
2. 本報告認為建議者的臨床地位設定、整體財務分析架構大致合理，惟針對第二年續用比例及眼科檢查人數進行微調，推估未來五年本品使用人數約為第一年 45 人、第二年 82 人後逐年降至第五年 58 人，本品年度藥費約為第一年 0.87 億元、第二年 1.58 億元後逐年降至第五年 1.12 億元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。
3. 本報告考量本品為罕見疾病用藥、無可取代藥品且缺乏本土發生率數據。若本品納入健保給付，目標族群具有極大之不確定性，故依日本 LHON 發生率推估台灣每年新發病人 12 名作為低推估，另以其 3 倍(新發病人 36 名)作為高推估敏感度分析。在低推估下，未來五年本品使用人數約為第一年 18 人至第五年 23 人，本品年度藥費約為第一年 0.35 億元至第五年 0.44 億元。在高推估下，未來五年本品使用人數約為第一年 54 人至第五年 69 人，本品年度藥費約為第一年 1.04 億元至第五年 1.33 億元。基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2025 年 1 月健保藥品專家諮詢會議討論，會議結論建議給付本品。本報告依據建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 45 人至第五年 58 人，本品年度藥費為第一年 0.74 億元至第五年約 0.95 億元，對健保的藥費財務影響為第一年 0.74 億元至第五年約 0.95 億元。

參考資料

1. Lin H-Z, Pang C-Y, Chen S-P, Tsai R-K. Vision improvement in a Taiwanese (Han Chinese) family with Leber's hereditary optic neuropathy. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2012; 28(12): 679-682.
2. Shemesh A, Sood G, Blair K, et al. Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) [Updated 2024 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482499/>. Accessed Sep 25, 2024.
3. Yang YP, Foustine S, Hsiao YJ, et al. The pathological mechanisms and novel therapeutics for Leber's hereditary optic neuropathy. *J Chin Med Assoc* 2023; 86(6): 539-541.
4. Yu-Wai-Man P, Turnbull DM, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 2002; 39(3): 162-169.
5. 113 年 8 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4810&pid=18412>. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
6. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2017; 37(4): 371-381.
7. Hu JL, Hsu CC, Hsiao YJ, et al. Leber's hereditary optic neuropathy: Update on the novel genes and therapeutic options. *J Chin Med Assoc* 2024; 87(1): 12-16.
8. 罕藥名單_113 年 5 月 16 日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=10757&id=46684>. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
9. WHO ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
10. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
11. 藥品給付規定 (1130926 版). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024. Accessed Sep 26, 2024.
12. Canada's Drug Agency. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/>. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
13. Public Summary Documents by Product. Department of Health and Aged Care

- Pharmaceutical Benefits Scheme.
<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
14. Idebenone for treating visual impairment in Leber's hereditary optic neuropathy in people 12 years and over [ID547]. National Institute for Health and Care Excellence.
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11288>. Published 2024. Accessed Sep 25, 2024.
 15. Medicines advice -idebenone (Raxone)[SMC ID: SMC1226/17]. Scottish Medicines Consortium.
<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/idebenone-raxone-fullsubmission-122617/>. Published 2017. Accessed Sep 25, 2024.
 16. Lloria X, Silva M, Rudolph G, et al. Long-term maintenance of visual acuity in patients with Leber's hereditary optic neuropathy treated with idebenone. *Acta Ophthalmologica* 2018; 96: 74.
 17. Lloria X, Silva M, Rudolph G, et al. Maintenance of Idebenone Treatment after an Initial Visual Recovery Results in Continued Improvement in LHON Patients. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2018; 59(9).
 18. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2013; 136(Pt 2): e230.
 19. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134(Pt 9): 2677-2686.
 20. Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2013; 33(1): 30-36.
 21. Newman N, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Treatment Options for Acute/Subacute Patients with m.11778G>A MT-ND4 Leber Hereditary Optic Neuropathy: A Meta-analysis. *Neurology* 2024; 102(17).
 22. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2020; 40(4): 558-565.
 23. Yu-Wai-Man P, Carelli V, Newman NJ, et al. Therapeutic benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: The LEROS nonrandomized controlled trial. *Cell Reports Medicine* 2024; 5(3): 101437.
 24. 113 年 9 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4810&pid=18484>.

Published 2024. Accessed Oct 07, 2024.

25. Takano F, Ueda K, Godefrooij DA, et al. Incidence of Leber hereditary optic neuropathy in 2019 in Japan: a second nationwide questionnaire survey. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 319.
26. 國家發展委員會．人口推計 (2018 至 2065 年).
https://www.ndc.gov.tw/Content_List.aspx?n=84223C65B6F94D72 Accessed Oct 22, 2024.
27. 國家發展委員會．人口推計 (2024 至 2070 年).
<https://pop-proj.ndc.gov.tw/News.aspx?n=3&sms=10347>. Published 2024.
Accessed Oct 22, 2024.

附錄

附錄一、療效評估搜尋策略

電子資料庫	日期	關鍵字		篇數
PubMed	2024/10/4	#1	idebenone	765
		#2	(Leber's hereditary optic neuropathy) OR (LHON)	2,262
		#3	#1 AND #2	144
		#4	#3, Filter: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	5
Embase	2024/10/4	#1	idebenone	2,056
		#2	(Leber's hereditary optic neuropathy) OR (LHON)	3,310
		#3	#1 AND #2	403
		#4	#3, Study type: comparative study, comparative effectiveness, randomized controlled trial, systematic review	27
Cochrane library	2024/10/4	#1	idebenone	185
		#2	(Leber's hereditary optic neuropathy) OR (LHON)	76
		#3	#1 AND #2	25

附錄二、經濟評估搜尋策略

電子資料庫	日期	關鍵字		篇數
PubMed	2024/10/9	#1	"LHON" OR "Leber Hereditary Optic Neuropathy"	1650
		#2	"Idebenone"	766
		#3	#1 AND #2	124
		#4	#3 AND "cost"	1
Embase	2024/10/9	#1	"LHON" OR "Leber Hereditary Optic Neuropathy"	3323
		#2	"Idebenone"	2063
		#3	#1 AND #2	408
		#4	#3 AND "cost"	5
Cochrane library	2024/10/9	#1	"LHON" OR "Leber Hereditary Optic Neuropathy"	74
		#2	"Idebenone"	6
		#3	#1 AND #2	23
		#4	#3 AND "cost"	0