

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：Privigen

學名：Intravenous Immune Globulin

事由：

1. 本案藥品 Privigen[®]主管機關核准適應症包含免疫疾病之替代療法，與多灶性運動神經病變等疾病之免疫調節治療。依據全民健康保險藥品給付規定，本案藥品已給付用於先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染、免疫血小板缺乏性紫斑症等疾病。
2. 本案經傑特貝林有限公司（以下簡稱建議者）於 112 年 1 月、11 月建議修訂本案藥品擴增給付於「多灶性運動神經病變」等疾病，於 113 年 6 月再次建議修訂本案藥品之給付規定以使用於「多灶性運動神經病變」。
3. 經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辦理醫療科技評估。基於本案藥品屬擴增給付規定，前已提供評估報告，故此次以補充報告格式，針對給付規定新增乙案進行醫療科技評估，以供後續健保審議相關事宜。
4. 本報告依據 113 年 11 月健保署藥品專家諮詢會議建議更新財務影響。

完成時間：民國 114 年 05 月 12 日

評估結論

一、療效評估

1. 療效參考品

本報告考量臨床治療指引、我國具藥品許可證藥品與健保給付規範後，認為本案藥品無合適之療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織建議

主要醫療科技評估組織	建議
加拿大 CDA-AMC	至 113 年 7 月 16 日止，未查尋到相關評估報告。
澳洲 MSAC	於 109 年 7 月，MSAC 在評估後建議澳洲政府繼續給付 ^a 免疫球蛋白用於治療多灶性運動神經病變。MSAC 認為免疫球蛋白用於治療 MMN 之療效證據尚稱充足，但 MSAC 也指出成本效益仍具不確定性；建議持續收集使用情形，做為日後檢視給付規定用。
英國 NICE	至 113 年 7 月 16 日止，查無相關評估報告。
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；	

^a 由澳洲國家血液管理局（National Blood Authority, NBA）出資（funding）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 澳洲醫療服務諮詢委員會的縮寫；
NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

3. 相對療效及安全性

本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 1 項系統性文獻回顧與 4 項隨機對照試驗提供 IVIG 與安慰劑比較之實證。

- (1) 相對療效：臨床試驗結果顯示，相較於安慰劑，靜脈注射免疫球蛋白（IVIG）可增加多灶性運動神經病變（MMN）病人的肌肉力量或握力、改善失能情形。根據系統性文獻回顧之研究，整體而言相較於使用安慰劑，使用 IVIG 之受試者在失能情形改善之風險比（risk ratio）為 3.00（95% CI: 0.89 to 10.12）；其研究者認為，治療 2 至 6 周後與基礎期相比，肌肉力量改善之風險比為 11.00（95% CI: 2.86 to 42.25）。此外，從臨床試驗結果中得知，對於抗 GM1 抗體變化指標可能沒有顯著差異，電生理學參數則沒有一致的顯著正向影響。另一項追蹤 52 週之單組試驗（Kuwabara et al. 2018）結果則顯示肌肉力量等指標改善後可維持至 52 週，提供較為長期之治療結果。整體而言，各項研究納入之受試者人數有限，且未能獲得更長追蹤時間的試驗；更長追蹤時間之實證則是來自追蹤持續治療病人的觀察性研究，詳見內文建議者提供資料段落。此外，各項比較性試驗進行時代距今至少 10 年以上，並不清楚試驗之 MMN 診斷與嚴重度判定標準是否與現今相同。

一項系統性文獻回顧暨統合分析（Keddie et al. 2022）研究納入上述研究結果，統合分析後結果認為 IVIG 可能改善上述肌肉力量與失能改善等指標，但因試驗納入受試者人數稀少，信心程度為低；另外認為停用 IVIG 可能會使病情惡化或復發，對此有中等程度信心。

- (2) 相對安全性：使用 IVIG 治療後多為輕微且短暫之局部不良反應，常見的不良事件為頭痛、皮疹等，仍有出現肺栓塞的嚴重不良事件通報病例。部分研究未提供療效與安全性之推論統計，且部分療效指標未達統計顯著，並無法得知 IVIG 與安慰劑之相對安全性之優勢，而使研究結果在解讀上須謹慎。

二、醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

三、財務影響評估

1. 建議者認為本品擴增給付於 MMN 後，臨床地位為部份取代 cyclophosphamide。建議者荷蘭 MMN 盛行率、我國人口中推估數、每年新增病人數(專家意見)及本品市占率(專家意見)推估未來五年用藥人數，並依臨床研究之 IVIG 反應率估算停藥人數。此外，建議者參考 106 至 109 年國民營養調查成人平均體重(65.5 公斤)、仿單用法用量、本次建議給付條件及本品現行健保支付價估算本品藥費。建議者另假設本品擴增給付前，多數病人使用健保支付之 cyclophosphamide；在擴增給付後，使用 IVIG 半年後反應不佳病人後續皆轉為使用 cyclophosphamide，並參考文獻中 cyclophosphamide 用法用量及現行健保支付價估算被取代品藥費。預估本品擴增給付後，本品使用人數在第一年 46 人至第五年 69 人，本品年度

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藥費在第一年約 0.58 億元至第五年約 0.87 億元，財務影響在第一年約 0.54 億元至第五年約 0.82 億元。

2. 本報告認為本品擴增給付後應為新增加取代關係，對原先自費使用 IVIG 之市場為新增關係，並將部分取代健保支付之 cyclophosphamide。本報告考量 MMN 好發年齡及男女發生率後，調整病人體重為 67.1 公斤，並校正原情境 cyclophosphamide 之誤植藥費、調整新情境 non-responder 轉為使用 cyclophosphamide 病人治療費用。經本報告調整後，本品使用人數在第一年 47 人至第五年 71 人，本品年度藥費在第一年約 0.61 億元至第五年約 0.91 億元，財務影響在第一年約 0.61 億元至第五年 0.91 億元。
3. 本報告認為 MMN 疾病盛行率及本品市占率具不確定性，故對此進行敏感度分析。敏感度分析結果顯示，MMN 疾病盛行率調高至 1.33/每 10 萬人後，財務影響在第一年約 1.26 億元至第五年約 1.81 億元；本品市占率調高為 50%至 80% 後，財務影響在第一年約 1.00 億元至第五年約 1.45 億元。
4. 建議者與本報告推估之財務影響結果彙整如後表。

項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	46人至69人	47人至71人
本品年度藥費	0.58億元至0.87億元	0.61億元至0.91億元
財務影響	0.54億元至0.82億元	0.61億元至0.91億元

健保署藥品專家諮詢會議更新後之財務影響

本案經 113 年 11 月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議擴增健保給付範圍。本報告依藥品專家諮詢會議建議之初核給付規定更新財務影響，預估本品年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 0.61 億元，財務影響約為第一年 0.41 億元至第五年 0.61 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

本案藥品 Privigen（瑞利勁人體免疫球蛋白靜脈注射液，以下簡稱本案藥品）為人類免疫球蛋白靜脈注射劑（intravenous immune globulin），我國衛生福利部核准適應症用於原發性免疫不全症、慢性淋巴性白血病、多發性骨髓瘤、異體造血幹細胞移植後、先天性愛滋病伴隨復發性細菌感染者之替代療法；另可作為免疫性血小板缺乏紫斑症、格林-巴利症候群、川崎氏症、慢性脫髓鞘多發性神經炎、多灶性運動神經病變、重症肌無力惡化、藍伯-伊頓肌無力症、僵體徵候群的免疫調節（詳見附錄一）。

依據全民健康保險藥品給付規定，本案藥品給付用於先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染、免疫血小板缺乏性紫斑症、先天性免疫不全症之預防性使用、川崎病、因感染誘發過度免疫機轉反應、腸病毒感染嚴重、急性發炎性去髓鞘多發性神經根病變，與慢性脫髓鞘多發性神經炎（如附錄二）。

本案經由傑特貝林有限公司（以下簡稱建議者）已於 2023 年 1 月、11 月建議修訂本案藥品擴增給付於「多灶性運動神經病變」等疾病；本次建議者於 2024 年 6 月再次建議修訂本案藥品之給付規定以使用於「多灶性運動神經病變」（如表一）。

表一 建議者建議新增之健保藥品給付規定

多灶性運動神經病變（Multifocal motor neuropathy, MMN）（限使用 Privigen）	
I.	限用於多灶性運動神經病且符合下列條件之病人：
i.	週邊神經有運動功能持續惡化症狀，且
ii.	ONLS（Overall Neuropathy Limitations Scale）≥2 分。
II.	限由區域醫院（含）以上教學醫院神經科專科醫師診斷及使用。
III.	需經事前審查核准後使用，每次申請半年三個療程，每年最多六個療程，需檢附病歷資料及治療前後的 ONLS 評估結果。
IV.	每療程最大劑量每公斤體重 2 公克。
V.	需檢附病歷資料及治療前後的 ONLS 量表評估結果。
VI.	如在開始三個療程後無 ONLS 1 分（含）以上之進步，則不再給予高單位免疫球蛋白。繼續使用者，需每半年評估一次，則以 ONLS 量表改善或穩定無惡化使得繼續使用。
VII.	經高單位免疫球蛋白治療滿 1 年未復發者（ONLS 分數進步 1 分或 1 分以上者），應停止治療；若停止治療後惡化（ONLS 增加 ≥1 分）的患者，可重新申請使用。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告以補充資料格式，綜整本案疾病特性、國內外指引主要醫療科技評估組織之給付建議，並針對此次建議新增擴增給付之「多灶性運動神經病變」更新臨床療效評估與財務影響，以供健保相關審議會議參考。

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

1. 疾病簡介

多灶性運動神經病變 (multifocal motor neuropathy, MMN) 是一種少見的神經病變，其特徵是疾病進程緩慢，並且有不對稱的、一處或以上的四肢無力，但沒有感覺喪失[1]。最常見的初發症狀是遠端上肢無力，造成手腕下垂和握力減弱等初始症狀，而肌肉萎縮的情形會隨著疾病進程愈趨嚴重[2]。大約 50% 的 MMN 病人在疾病後期會出現痙攣 (cramps) 和肌束震顫 (fasciculation) [3]，比起腿部而較常影響手臂[1]，過去研究[4]指出初期影響部位於遠端手臂、遠端腿部之無力症狀分別為 61% 和 34%，僅偶爾出現於上臂 (5%)^b。

MMN 的盛行率約每十萬人約 0.6 至 2 例[3-5]，在澳洲盛行率為每十萬人 0.65 例[6]，在日本之盛行率則為每十萬人 0.29 例[7]。MMN 較好發於男性，男性與女性大約為 2.7:1，發病年齡主要於 30 至 50 歲時診斷[8]，其平均約為 40 歲，且發病時間男性較女性早[2, 4, 8]。

2. 臨床診斷

MMN 屬於一種免疫介導的 (immune-mediated) 神經病變，30%-80% 的 MMN 病人有血清免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 的 GM1 抗體[1]^c，抗 GM1 抗體 (anti-GM1 antibodies) 可影響離子通道訊號，會形成細胞膜攻擊複合物 (membrane attack complex)，造成離子通道群的破壞，導致傳導阻滯 (conduction block, CB) 和軸突 (axon) 損傷的致病機轉，進而引起直接和間接的功能障礙[2, 9]，此免疫機制的影響可透過免疫調節治療達到反應[1, 9]；而傳導阻滯是 MMN 的電生理學 (electrophysiological) 特徵，雖不完全具有特異性，但被認為可能與肌肉無力的原因有關[2]，MMN 的電生理學與病理生理機轉尚未完全瞭解，根據研究顯示，蘭氏節 (Ranvier node) 發生超極化 (hyperpolarization)、去極化 (depolarization) 等功能損傷，可能導致動作電位 (action potential) 傳導失敗[9]。

^b 此研究採橫斷面描述性研究設計，納入 88 名確定或可能為 MMN 之病人進行分析。

^c 由於 GM1 可維持運動神經，但 MMN 病人的血清會破壞血神經屏障，比起感覺神經對於運動神經造成更大的影響[2]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

關於 MMN 的診斷，根據 2010 年歐洲神經科學聯合會/周邊神經學會 (European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society, EFNS / PNS) 聯合工作小組制定之多灶性運動神經病變臨床處置指引，MMN 的診斷乃基於臨床、實驗室和電生理學 (electrophysiological) 特徵以提供神經病變之診斷 [10]，其臨床診斷條件、傳導阻滯的電生理條件與支持性準則如表二所示。^d

根據表二相關條件及準則，分為(1)明確 MMN、(2)疑似 (probable) MMN 或 (3)可能 (possible) MMN，詳細說明如後：

(1) 明確 MMN

- 符合臨床條件 1、2，且一條神經符合傳導阻滯電生理學條件 1 和 3

(2) 疑似 (probable) MMN

- 符合臨床條件 1、2，且兩條神經符合傳導阻滯電生理條件 2 和 3
- 符合臨床條件 1、2，且一條神經符合傳導阻滯電生理條件 2 和 3，及支持性準則 1 至 4 至少 2 項

(3) 可能 (possible) MMN

- 符合臨床條件 1、2，且正常感覺神經傳導，並符合支持性準則 4
- 符合臨床條件 1 但臨床症狀只出現在一條神經、臨床條件 2，且一條神經符合傳導阻滯電生理條件 1 或 2 和 3

3. 功能評估量表：ONLS

ONLS (整體神經疾病局限量表, Overall Neuropathy Limitations Scale) 改良自整體失能總分 (Overall Disability Sum Score, ODSS)，ODSS 為一項病人報告量表，探討上肢和下肢功能，上肢介於 0 至 5 分，而下肢介於 0 至 7 分，總分為 0 至 12 分，分數越低表示沒有功能受限制，分數越高表示沒有自主地活動。由於考量到 ODSS 沒有評估病人是否有爬樓梯或跑步困難，為減少可能的天花板效應 (ceiling effect)，而修改此項目並發展成 ONLS[12]。

^d 另亦尋獲美國電診斷醫學協會(American Association of Electrodiagnostic Medicine, AAEM[於 2004 年已改制為美國神經肌肉與電診斷醫學協會 American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, AANEM])對於 MMN 的診斷提出共識之準則[11]，基於臨床症狀、臨床表現和電診斷結果特徵進行識別診斷，依據神經傳導特徵判別為明確的(definite)MMN 或疑似的(probable)MMN。然而此指引公告於 2003 年，目前未尋獲更新版本，且在近期相關文獻中較少引用該診斷準則。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表二 MMN 的臨床條件、傳導阻滯的電生理學條件及支持性準則

臨床條件	傳導阻滯的電生理學條件	支持性準則
核心條件（以下兩者都必須符合）： - 緩慢或階段性（stepwise）進展、局部性（focal）、不對稱性*四肢無力，即運動方面至少影響 2 條神經的運動神經分佈，持續時間超過 1 個月[†]。如果症狀和表徵只出現在一條神經的分佈區，則只能做出疑似 MMN 的診斷。 - 除了下肢有輕微震動（vibration）感覺異常外，沒有客觀感覺異常[‡]。	- 明確的運動傳導阻滯（CB）[Ⓢ]：無論神經段長度（正中神經、尺神經和腓神經），近端與遠端刺激的複合肌肉動作電位（compound motor action potential, CMAP）振幅負峰值面積減少至少 50%。運動 CB 節段遠端部分刺激的 CMAP 負峰值振幅必須大於正常下限的 20%且>1 mV，而近端到遠端 CMAP 負峰值持續時間的增加必須≤30%。 - 可能的運動 CB[Ⓢ]：在上肢神經的一個長段（手腕到手肘或手肘到腋窩）CMAP 負峰值面積減少至少 30%，伴隨著近端到遠端 CMAP 負峰值持續時間的增加≤30%；或 CMAP 負峰值面積減少至少 50%（與明確的相同），伴隨近端到遠端 CMAP 負峰值持續時間的增加>30%。 - CB 上肢節段感覺神經傳導正常。	- IgM 抗神經節苷脂（anti-ganglioside）GM1 抗體升高。 - 實驗室檢驗：腦脊髓液（cerebrospinal fluid）蛋白增加（<1 g/l）。 - 磁共振造影（magnetic resonance imaging）顯示 T2 加權影像訊號強度增加與臂神經叢（brachial plexus）瀰漫性神經腫脹相關。 - IVIG 治療後具客觀臨床改善。
支持性臨床條件： - 上肢影響為主[§]。 - 患肢肌腱反射減弱或消失[¶]。 - 沒有影響顱神經^{**}。 - 受影響的肢體出現痙攣和肌束震顫（fasciculations）。 - 失能或肌肉力量對免疫調節治療有反應。		
排除條件： - 上運動神經元出現表徵。 - 明顯影響延髓（bulbar）。 - 於下肢感覺受損比輕微震動感覺損失更明顯。 - 最初幾週出現瀰漫性對稱性無力（diffuse symmetric weakness）。		

*不對稱係指：若強度 MRC >3，則相差 1 個 MRC 等級；如果強度 MRC ≤3，則相差 2 個 MRC 等級。MRC 等級為醫學研究委員會（Medical Research Council）提出，其提供的強度評分可用於評估肌肉力量，共測試全身 6 組（共 12 個）關節活動功能與肌力強度。根據肌群收縮及自主活動的程度給予 0 至 5 分，其中 0 分表示完全沒有可見的肌肉收縮，5 分則表示關節活動完全正常。[13]

[†]通常會超過 6 個月。

[‡]在 MMN 過程中可能會出現感覺的表徵和症狀。

[§]發病時，近 10% 的病例以下肢受影響為主。

[¶]輕微增加肌腱反射，尤其是受影響的手臂，如果符合標準 8，亦不排除是 MMN 的診斷。

^{**}第十二神經麻痺已有報告。

[Ⓢ]必須在不同於常見神經壓迫症候群的部位找到傳導阻滯的證據。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

4. 臨床治療與治療指引

目前 MMN 最常被使用的臨床指引為 2010 年 EFNS / PNS 聯合工作小組制定之多灶性運動神經病變的臨床指引[10, 14, 15]，根據該指引，認為 MMN 的治療選擇有限，通常對類固醇或血漿置換治療沒有反應，在接受這些治療時甚至可能會惡化。過去多項未採用對照試驗的研究指出 cyclophosphamide、干擾素 beta 1a、cyclosporine、methotrexate、azathioprine 對於有些病人可能有效，rituximab 的效果則有爭議，另有部分專家認為 cyclophosphamide 因存有毒性且缺乏療效證據而不建議使用[10]。關於免疫球蛋白的使用，IVIG 是 MMN 的首選治療藥物，但也有研究指出皮下免疫球蛋白（subcutaneous immune globulin, SCIG）可能有效[1, 16]；其中有許多研究已經證實 IVIG 的療效，透過 IVIG 治療後可改善肌肉力量，並改善失能的狀況；IVIG 的反應可能和明確的 CB 相關，且抑制抗神經節苷脂 GM1 抗體而系統性降低經典途徑（classical pathway）^d的功能[9, 10]。在接受 IVIG 治療後，有約 70% 的病人需要重複長期輸注 IVIG 治療[10]。

關於 IVIG 的應用，美國神經肌肉與電診斷醫學協會（American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, AANEM）於 2023 年發表的共識聲明亦認為 IVIG 有明確的實證支持用於 MMN 的治療（Class I）^e [18]，EFNS / PNS 於 2010 年公告的指引認為 IVIG 為 MMN 的第一線治療[10]，且指出對於臨床實務治療 MMN 應採用的要點如下：

- (1) 當失能嚴重需要治療時，IVIG 應為第一線治療（2 g/kg 分為 2 至 5 天給予）。
- (2) 不建議使用皮質類固醇。
- (3) 如果 IVIG 之初始治療有效，特定病人應考慮進行 IVIG 重複治療。IVIG 維持治療的頻次應依據反應調整。典型的治療方案是每 2 至 4 週給予 1 g/kg 或每 1 至 2 個月給予 2 g/kg。
- (4) 如果 IVIG 效果不佳，則可以考慮免疫抑制治療。然而，目前沒有藥物在臨床試驗中顯示出效益，且在病例系列（case series）的數據是不一致的。
- (5) Cyclophosphamide 因為毒性而不是理想的選擇。

綜合兩項指引建議，IVIG 為 MMN 第一線建議治療藥品，另外兩項指引一致指出 cyclophosphamide 不是適當治療。

^d 經典補體途徑(classical complement pathway)的活化是由 IgM 和/或 IgG 抗體與抗原結合，並在潛在病原體表面形成抗原抗體複合物而啟動，與免疫作用有關。

^e 根據證據等級分為 Class I 至 Class IV 共 4 級，Class I 為最高證據等級，在具代表性的族群進行前瞻性、隨機、對照臨床試驗，且對試驗結果指標盲化；Class IV 則為最低證據等級，採非對照試驗、病例系列、病例報告或專家意見等研究。[17]

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Privigen 為一種人體免疫球蛋白靜脈注射液 (intravenous immune globulin)，可用於原發性免疫不全症等疾病之替代療法，以及多灶性運動神經病變等疾病的免疫調節治療 (詳見附錄一)。免疫球蛋白在 MMN 的作用機制尚不清楚，可能與以劑量依賴性 (dose-dependent) 的方式抑制抗 GM1 IgM 抗體介導的補體活化 (complement activation) 作用有關，透過減少膜攻擊複合物介導的損傷 (membrane attack complex-mediated damage)，進而改善肌肉力量[1]。於 MMN 治療建議根據體重給予劑量，起始劑量為 2 g/kg，在 2 至 5 天內分次給予；另維持劑量給予 0.4 至 2 g/kg，每 2 至 6 週給藥。

1. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

在衛生福利部食品藥物管理署之「西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢」網頁[19]，以本案相關適應症「多灶性運動神經病變」為關鍵字搜尋，除了本案藥品成分 immunoglobulin 之外，無其他藥品成分、劑型可用於本案之適應症。^f

2. WHO ATC 分類碼

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 之網頁[20]，查得本案藥品靜脈注射之免疫球蛋白屬「immunoglobulins, normal human, for intravascular adm.」，ATC 分類碼 J06BA02 相關之 ATC 分類碼前五碼為「J06BA」為人體免疫球蛋白製劑 (Immunoglobulins, normal human)，分類為 J06BA 之藥品除了本案藥品之外，另包含 1 項藥品，為靜脈外注射給藥之人類免疫球蛋白製劑 (immunoglobulins, normal human, for extravascular adm.)，其分類碼為 J06BA01。

3. 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2024 年 6 月 26 日公告之最新藥品給付規定內容[21]，目前尚無藥品之給付規定載明用於「多灶性運動神經病變」之藥物治療。

4. 具有相近治療地位之藥品(如表三)

綜合整理國際指引中提及之相關治療選擇，輔以我國藥品許可證、健保藥品給付規定之查詢，得知 cyclophosphamide、干擾素 beta 1a、cyclosporine、

^f 以多灶性運動神經病變(multifocal motor neuropathy)為適應症之關鍵字搜尋，除了本案藥品之外，另僅尋獲 Kiovig® 100 mg/ml Solution for Infusion，以及 Privigen® TW Solution for Intravenous Infusion，均為免疫球蛋白靜脈注射液。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

methotrexate、azathioprine、SCIG 對於有些病人可能有效，另 rituximab 的療效則不明確，英國 NHS 認為實證不足不建議例行使用[22]。而經我國臨床專家指出，基於健保目前臨床上 IVIG 尚未給付，多仍會採用藥品仿單標示外使用（off-label use）給予口服或注射之 cyclophosphamide，或自費使用 rituximab 治療，但不一定有效。因此本案藥品雖無合適的療效參考品，但 SCIG 與 cyclophosphamide 可能為潛在參考品^g。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（僅列出與本案相關適應症）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
J06BA02 Immunoglobulin Human 靜脈注射液 (本案藥品)	作為免疫調節 多灶性運動神經 病變 (Multifocal Motor Neuropathy, MMN)。(其餘省 略)	注 射 液劑	100 毫克/ 毫升	用於先天或後天性免疫球 蛋白低下症併發嚴重感染、 免疫血小板缺乏性紫斑症、 先天性免疫不全症之預防 性使用、川崎病、因感染誘 發過度免疫機轉反應、腸病 毒感染嚴重、急性發炎性去 髓鞘多發性神經根病變，與 慢性脫髓鞘多發性神經炎 (詳見附錄二)
J06BA01 Immunoglobulin Human 皮下注射液	免疫調節療法 (0- 18 歲): 作為慢性 脫髓鞘多發性神 經炎 (CIDP) 病人 的維持療法。(其 餘省略)	注 射 液劑	200 毫克/ 毫升	原發性免疫不全症之預防 性使用，需有醫學中心之診 斷證明。
L01AA01 cyclophosphamide	淋巴性白血病、散 發性腫瘤、慢性淋 巴性白血病、骨髓 性淋巴病、淋巴肉 芽腫及各種網狀 組織細胞增多症、 防止腫瘤復發。	注 射 劑	200、500 及 1000 毫克	已納入健保給付，無明列詳 細給付規定。
	防治癌症	糖 衣 錠	50 毫克	

^g 由於目前健保尚未有核可適應症用於 MMN 之治療，指引雖未支持 cyclophosphamide 之使用，但根據臨床專家表示，臨床上仍經常以 cyclophosphamide 為其治療選擇；另外，根據文獻回顧之結果，得知 SCIG 可能有相似的療效與安全性。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

(三) 療效評估報告（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/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 7 月 16 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 7 月 16 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。
NICE (英國)	至 2024 年 7 月 16 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 7 月 16 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。
建議者提供之資料	於 2024 年 7 月收訖療效評估文獻。

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 2024 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；SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

1. CDA-AMC (加拿大)

於加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 網站中[23]，查詢關於本案藥品的給付建議結果，截至 2024 年 7 月 16 日止未查獲評估報告可供參考。本報告另尋獲 1 篇於 2023 年 4 月公告之關於 MMN 使用 IVIG 的替代療法的快速回顧 (rapid review) 報告[24]。

該快速回顧報告係因為在 MMN 治療中，許多替代治療的效果仍不清楚或有爭議，而欲以實證方式找尋 IVIG 以外的替代療法之比較。但該報告查無系統性文獻回顧、其他 HTA 評估報告可供參考，亦無法提供替代治療選項制定適當的治療指引。最終，該報告指出對於 IVIG 以外的替代治療仍不清楚[24]。

2. PBAC/MSAC (澳洲)

經澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC) 公開網站[25]查詢關於本案藥品之醫療科技評估給付建議，於 2024 年 7 月 16 日搜尋，未尋獲 PBAC 對於本案藥品之評估報告。本報告另進一步搜尋澳洲對於本品的使用情形，尋獲 1 篇於 2020 年 3 月有關澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 對於免疫球蛋白應用於 MMN 的回顧報告[26]，以及 2023 年 11 月更新之澳洲免疫球蛋白臨床使用準則 (Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia) 第 3.1 版 (version 3.1) [27]。

(1) MSAC 再評估建議^h

MSAC 於 2020 年 7 月在考量臨床療效、成本效益、相對安全性後，建議應繼續給付免疫球蛋白用於治療 MMN。MSAC 認為免疫球蛋白用於治療 MMN 之療效證據尚稱充足，但 MSAC 也指出成本效益仍具不確定性，且當時仍不清楚 NBA 的給付規定是否可確保準確限制給付在 MMN 病人。此外，MSAC 也因為給付免疫球蛋白成本佔治療比例相當高，相對疾病人口數來說是嚴重財務負擔，建議 NBA 繼續分析使用情形。

MSAC 指出 MMN 的第一線和維持治療，以及在停止免疫球蛋白治療後六個月內復發之 MMN 病人，可依據「澳洲免疫球蛋白臨床使用準則」治療。該報告指出，整體而言，根據臨床實證，相較於最佳支持性照護未使用免疫球蛋白，IVIG 在肌肉力量和失能的改善有更優越的結果。在安全性方則認為 IVIG 的不良反應輕微，多為如頭痛、發燒、發寒等典型的輸注反應，雖仍有一項隨機對照試驗出現發生肺栓塞的病人，但整體而言很少有病人因不良反應而停止治療[26]。MSAC 認為臨床實證可支持免疫球蛋白的療效與安全性，也認為免疫球蛋白是可接受的標準照護，雖受限於臨床數據人數較少且追蹤期短，但未來仍難在此族群中進行與安慰劑的隨機對照試驗研究[26]。

(2) MSAC 對於免疫球蛋白用於 MMN 之回顧

MSAC 報告透過搜尋策略，探討相較於未使用免疫球蛋白或使用安慰劑者，IVIG 或免疫球蛋白應用於 MMN 族群之臨床療效、安全性與生活品質之結果，以評估 IVIG 應用於 MMN 之臨床療效。結果指出在安全性部分，多數不良事件為輕微且可逆的，但 IVIG 的安全性特性較安慰劑不佳；對於療效而言，基於臨床證據，認為 IVIG 相較於未使用免疫球蛋白或最佳支持性照護能更改善肌肉力量與失能情形。該報告指出，在當時 IVIG 已確立為治療 MMN 的角色，且依據澳洲免疫球蛋白臨床使用準則，是由澳洲國家血液管理局 (National Blood

^h

[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/909EC789A08F5731CA25845E000B5D42/\\$File/1590%20-%20Final%20PSD_Jul2020.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/909EC789A08F5731CA25845E000B5D42/$File/1590%20-%20Final%20PSD_Jul2020.pdf)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

Authority, NBA) 出資 (fund) 提供。在澳洲, MMN 的治療僅能以靜脈注射免疫球蛋白為標準照護療法, 雖然實證顯示 SCIG 和 IVIG 有相等的安全性與有效性, 但 SCIG 並未得到 NBA 的支付, 也沒有其他 NBA 或藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 的治療給付於 MMN。有關 MMN 治療使用免疫球蛋白相關的特定病情、資格準則、建議劑量是由 NBA 發展, 並建立澳洲免疫球蛋白臨床使用準則, IVIG 可以在門診或住院給藥, 但因部分病人需監測, 故主要仍在醫院進行[26]。

(3) 澳洲免疫球蛋白臨床使用準則

澳洲國家血液管理局對於免疫球蛋白應用於 MMN 的臨床使用準則於 2023 年 11 月更新至第 3.1 版[27], 擬定相關的使用規範及條件, 如表四所示。

表四、澳洲免疫球蛋白臨床使用準則

疾病狀態	多灶性運動神經病變 (MMN), 不論是否併有持續性傳導阻滯
免疫球蛋白治療適應症	- MMN 的第一線和維持治療 - MMN 病人在停止免疫球蛋白治療後六個月內復發
證據等級	明確有益的證據 (category 1)
證據類別理由	根據 Biotext (2004) 的回顧發現 IVIG 治療對這些病人可能有益。Frommer 和 Madronio (2006) 的系統性文獻回顧包含四項隨機對照試驗, 顯示接受 IVIG 治療在誘導肌肉力量改善方面優於安慰劑, 有降低失能的趨勢 ($p=0.08$)。Han et al. (2013) 的雙盲安慰劑對照研究將 IVIG 與安慰劑相比, IVIG 治療期間觀察到平均最大握力增加 3.75% 且有顯著差異 ($P = 0.005$)。Leger (2014) 的回顧納入 4 項樣本數中等至少之開放式作業, 長期追蹤研究, 證實 IVIG 是 MMN 起始和維持治療最有用的藥物。 共識聲明認為 IVIG 是唯一已證實對 MMN 有效的安全治療方法, 建議嚴重殘障者使用。IVIG 通常是維持治療且需長期使用; 儘管劑量和其監測與慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變 (CIDP) 相似, 但應找出每位患者的最低有效劑量。另外, 血漿置換和類固醇無效並可能導致病情惡化。根據國家指引資訊交換中心 (2011 年歐洲神經學處置手冊) 建議, IVIG 可作為明確 MMN 的一線治療, 但應經鑑別診斷排除其他疾病。
診斷要求	須由神經科醫師診斷。
免疫球蛋白治療的資格標準 [†]	A. MMN 的第一線和維持治療 此適應症適用於新病人和從未以免疫球蛋白治療的病人。對治療有反應而於停止免疫球蛋白治療後出現復發者, 需依照「MMN 在開始免疫球蛋白治療後六個月內復發」之適應症。 MMN, 具有典型的臨床表型, 通常伴有持續性運動傳導

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	阻滯，且 • 個別週邊神經的分佈顯示進行性運動無力，且 • 以神經病變評估量表（overall neuropathy limitations scale, ONLS）評分至少為 2 分以佐證失能狀況 B. 在開始免疫球蛋白治療後六個月內復發之 MMN 此適應症應用於免疫球蛋白治療開始後六個月內復發的 MMN 患者。對於新病人和從未以免疫球蛋白治療者，需依「MMN 的第一線和維持治療」之適應症。 • 在停止免疫球蛋白治療後，較先前穩定接受免疫球蛋白時的運動無力程度惡化，且 • 根據調整後的神經病變評估量表（ONLS）之失能程度增加，較上次評核的分數增加至少 1 分，且 • 給藥停止治療後復發
排除標準	• 有上運動神經元（upper motor neuron）病徵 • 明顯涉及延髓（bulbar） • 明顯的感覺損傷而沒有其他充分的解釋 • 最初幾週內瀰漫性對稱性無力（diffuse symmetric weakness）
評估使用療效之審查標準 [†]	A. MMN 的第一線和維持治療 初期核准審查期 • 改善先前較弱（非末期）肌肉的局部運動無力，且 • 根據調整後的 ONLS 測量的失能程度改善比合格分數低至少 1 分。 持續使用核准審查期 • 在先前的運動力量惡化後，無力可達改善或穩定（因病情穩定的病人可能會在數年內出現非常緩慢的惡化），且 • 與先前的評分相比，以調整後的 ONLS 評分測量失能達改善或穩定，且 • 對臨床穩定的病人應考慮進行免疫球蛋白漸進降低劑量或停藥之試驗，以確認病情緩解或提供不考慮試驗的原因。 B. 在開始免疫球蛋白治療後六個月內復發之 MMN 初期核准審查期 • 與復發資格評估時的肌肉力量相比，四個月免疫球蛋白治療後，達局部運動無力改善，且 • 與復發資格評估時相比，調整後的 ONLS 評分之失能程度達改善。 持續使用核准審查期 • 與上次審查評估中的局部肌肉力量相比，局部運動無力達改善或穩定，且 • 與先前的評分相比，調整後的 ONLS 評分之失能程度達

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	改善或穩定（數年內逐漸惡化一分為可接受的），且 • 每年應考慮對臨床穩定的病人進行免疫球蛋白漸進降低劑量或停藥之試驗，以確認病情緩解或提供有效的理由說明目前不考慮進行試驗或禁止進行試驗的原因。
劑量	A. 起始劑量 • 一線和維持治療：2 至 5 天內分次給予 2 g/kg • 復發者：2 至 5 天內分次給予 1 至 2 g/kg B. 維持劑量 • 每 2 至 6 週給予 0.4 至 1 g/kg。每次最大劑量應依據病人治療反應進行調整；最大劑量應為任何 4 週內給予 2 g/kg。 【應盡可能以最低劑量來達到臨床治療反應。】

[†] 在確定病人是否有達反應之前，IVIG 最多應使用四個月。如果治療後無效，則應放棄 IVIG 治療。治療後四個月內需要由神經科醫師進行審查，此後每年一次。必須要進行臨床療效記錄以持續 IVIG 之治療。對於維持治療達緩解的病人，應考慮嘗試漸進降低劑量至停藥。如果病人復發，他們可能符合 MMN 在開始免疫球蛋白治療後六個月內復發適應症的資格，而接受進一步的免疫球蛋白治療。再進行兩年的免疫球蛋白治療後，亦可能會考慮進行後續的脫離治療直到停藥。

3. NICE（英國）

透過英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）公開網站[28]查詢相關評估報告，關於本案藥品之醫療科技評估，於 2024 年 7 月 16 日止，尚無查獲相關評估報告可供參考。

本報告另於英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）網頁搜尋獲得 1 份公告於 2024 年 4 月公告之英國使用治療性免疫球蛋白的委託標準政策（Commissioning Criteria Policy for the use of therapeutic Immunoglobulin（Ig） in England）[29]，該文件用於說明治療性的免疫球蛋白建議做為特定適應症的治療選擇使用，其中有關 MMN 的治療屬於例行委用的適應症（routinely commissioned indication），有關 MMN 適用與排除條件、免疫球蛋白的治療地位、建議劑量、測量指標等可參閱表五。

表五 NHS 建議免疫球蛋白適用於 MMN 之治療說明

適用條件
經神經科醫師診斷為多灶性運動神經病變（不論是否伴隨持續性傳導阻滯），且有嚴重的功能障礙而影響正常的日常活動。
排除條件
無特定之排除條件，但具血栓症高度風險者須謹慎。
治療地位

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

無已知的替代療法。
建議劑量
- 一般起始治療方案可能包括： ■ 2 至 5 天內給予 2 g/kg，並在 6 週後重複給予。 ■ 最初給予 2 g/kg，3 週之後 1 g/kg，再 3 週後 1 g/kg。 - 起始方案給予最大 4 g/kg，分為至少兩次療程，每次療程 1 至 2 g/kg，並於 4 至 8 週內給藥完畢；在該療程結束時應進行評估。 - 若 3 劑免疫球蛋白治療後沒有達到顯著可測量與功能上有意義改善時，則應停止治療。
測量指標
以下任 3 項達臨床意義的改善： - MRC 得分 - 在 7 對特定肌肉的力量得分中，包含神經生理學上受影響最嚴重的 4 個肌肉群 - MMN 的 RODS[†] - 手部測力計（dynamometry） - ONLS 10 公尺步行（秒） - 其他經驗證的 MMN 失能標準
事前審查
- 短期治療以評估接受免疫球蛋白是否可達治療反應：不需事前審查； - 長期治療：需要事前審查。
[†] 為 Rasch 建立的 MMN 整體殘障量表（Rasch-built overall disability scale, RODS），用於檢測 MMN 病人的活動限制程度。

4. 其他實證資料

(1) SMC（蘇格蘭）

蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）：透過 SMC 公開網站[30]查詢相關評估報告，關於本案藥品之醫療科技評估給付建議，截至 2024 年 7 月 16 日尚無查獲評估報告可供參考。

(2) 電子資料庫相關文獻

A. 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：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Population	納入條件：多灶性運動神經病變（multifocal motor neuropathy）病人
Intervention	Intravenous immune globulin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機對照試驗（randomized controlled trial）、系統性回顧（systematic review）、統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 7 月 15 日止，以 multifocal motor neuropathy、intravenous immune globulin（或 immunoglobulin 或 immunoglobulin human）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

B. 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，在 PubMed 共尋獲 43 筆資料，在 Cochrane Library 共尋獲 39 筆，在 Embase 共尋獲 87 筆資料。經逐筆標題與摘要篩選，初步共納入 27 筆資料，以符合本報告訂定的 PICOS。後續經排除重複文獻，排除評論或未提供全文者，以及不符合本案評估主題者，再經全文閱讀後，故本報告最終納入 5 篇臨床研究文獻[31-35]，及 1 篇系統性文獻回顧[1]ⁱ。

(a) 臨床研究文獻[31-35]

在 5 篇臨床研究之文獻中，有 4 篇以安慰劑為對照組之臨床試驗，另 1 篇為 IVIG 與 SCIG 之療效對照試驗。可能受限於疾病盛行率，納入試驗的人數僅 6 名至 44 名不等，且實驗設計、給藥時間、給藥劑量各有不同（見表六）。此外，無法確認這幾項試驗所納入的病人是否符合 2010 年發布的歐洲神經科學聯合會/周邊神經學會診斷標準。

整體而言，臨床試驗的結果均顯示 IVIG 相較於安慰劑而言有較佳的療效，能提升肌肉力量、握力等指標，但對於生活品質、電生理學結果、抗 GM1 抗體等指標則無顯著差異。另外，IVIG 與 SCIG 相比時，則顯示其力量量測、神經傳導數據、生活品質無顯著差異。在安全性而言，有 4 篇研究提供安全性之結果，

ⁱ 共有 5 篇系統性文獻回顧之文章符合本報告之 PICOS，然而其中 4 篇回顧性文獻[36-39]年代較舊，且最新之系統性文獻回顧亦包含過去發表文獻所納入的臨床研究，為避免重複，本報告最終僅納入 1 篇系統性文獻回顧之文章。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

但均未包含 IVIG 與對照組之推論統計之分析結果。從結果顯示，使用 IVIG 發生之不良事件多為輕度至中度，常見的不良事件為頭痛、皮疹等。仍有案例因使用 IVIG 導致停藥、調降輸注速率之事件。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表六 IVIG 之臨床試驗整理

作者年代	Van den Berg 等人，1995[35]	Federico 等人，2000[34]	Léger 等人，2001[33]	Harbo 等人，2009[32]	Hahn 等人，2013[31]
研究簡介	雙盲、以安慰劑為對照組之試驗。	隨機、交叉設計、雙盲、以安慰劑為對照組之試驗。	隨機、雙盲、以安慰劑為對照組之試驗。	隨機、評估者盲性、交叉設計試驗。	隨機退出 (withdrawal)、雙盲、安慰劑為對照、隨機分派、交叉設計之第三期臨床試驗。
研究目的	檢視 IVIG 對於 MMN 的治療效果。	檢視 IVIG 對於 MMN 主客觀無力指標的治療效果。	比較 IVIG 與安慰劑間治療 MMN 之療效。	了解 SCIG 是否與 IVIG 療效、安全性相似且可行。	探討 IVIG 做為維持治療之療效與安全性。
出資者	Dammers Foundation for research into motor neuron disease and the Netherlands Organisation for Scientific Research.	Bayer-Canadian Red Cross Research and Development Fund and the Muscular Dystrophy Association of Canada	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Baxter AG (Vienna) for logistic and financial support, and by a BIOMED contract (INCAT) of the European Community, Brussels.	University of Aarhus	Baxter Healthcare Corporation
納入族群	納入 6 名經診斷 MMN 之病人，年齡 33 至 64 歲，男性 4 名。	納入 16 名 MMN 患者，年齡 26 至 68 歲，女性僅 1 名。無人接受過免疫治療 (immunotherapy)。	納入 19 名 MMN 患者，年齡 40 至 65 歲，13 名男性。MRC 評分 [§] 平均約為 113 至 118 分間。9 人曾接受過 IVIG 治療。	納入已接受 IVIG 維持治療的受試者。原有 10 名受試者，研究前期因 1 名對 IVIG 無反應，最終共 9 名 MMN 病人接受隨機分派，年齡 28 至 63 歲，共 5 名女性。受試者症狀持續時間在 2.9 年至 22.3 年間。	有 44 名根據美國電診斷醫學會之標準診斷為可能或確診 MMN 的成年病人；受試者需穩定接受 IVIG 治療至少 3 個月。受試者年齡在 31 至 72 歲；女性佔 27.3%，白種人佔 93.2%。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

作者年代	Van den Berg 等人，1995[35]	Federico 等人，2000[34]	Léger 等人，2001[33]	Harbo 等人，2009[32]	Hahn 等人，2013[31]
研究設計	病人先接受開放式 IVIG 治療（連續五天 0.4 g/kg），根據定義達反應者，後續進入雙盲安慰劑對照試驗，該試驗於病人恢復到治療前之狀態時開始。 有 4 名病人接受 IVIG 與安慰劑療程各 2 次，2 名病人接受 IVIG 與安慰劑療程各 1 次；兩次間隔時間至少 1 個月，且每次接受治療需住院 6 天。在住院第 1	所有受試者均接受 IVIG（0.4 g/kg/天，連續 5 天）與安慰劑（葡萄糖或鹽水）兩種治療，以雙盲隨機交叉設計分配治療，兩組基期特性相近。11 名先接受 IVIG，5 名先接受安慰劑，至少 28 天以上的沖洗期（wash-out period）將試驗區分為兩個 28 天週期，在治療第 1、5、28 天對患者進行神經學檢查。 主要療效指標是 IVIG 治療後第 28 天時 NDS⁴的變化。次要療效指標包含握力、受影響的神經傳導阻滯變化、28 天後力量和功能能力的主觀評估以及 5 天後的治療反應。	隨機分配接受連續 5 天 500 mg/kg/天的 IVIG 或安慰劑（1% 人體白蛋白），每月一次，持續 3 個月。 主要療效指標為基期與第 4 個月之間 MRC 評分[§]的差異；次要療效指標是神經系統自我評估量表[§]、電生理參數和抗 GM1 滴度（titre）方面基期與第 4 個月之間的差異。測量會持續至第 7 個月。 受試者另外再依先前是否接受過 IVIG 分為 2 群，未曾使用 IVIG 治療之第一群 10 人，1 人未完成追蹤；先前曾使用 IVIG 治療且有反應者為第二群，共 9 人，且其中 4 人曾接受過免疫抑制劑治療（1 名使用 chlorambucil，3 名使用 cyclophosphamide）；	採治療意向（intention to treat）設計。為確認病人對 IVIG 具有反應，在研究前期先給予最長達 10 週的無治療間隔，若病人相較於先前 2 次常規使用 IVIG 的基期而言，有一個以上的肌群力量下降 10% 以上時，則視為對 IVIG 具反應性。在確認具反應後，在進入主要試驗期之前給予 2 劑 IVIG 做為清除治療（wash-out）以恢復研究前期失去的力量。受試者隨機接受 IVIG 或 SCIG 治療，為期相當於三個 IVIG 治療間隔（18 至 56 天），之後轉換組別至另一治療，轉換組別期間定期輸注兩劑 IVIG 做為「清除」治療。醫師保持盲性下評估療效。主要療效指標為隨機分派前選定之關節、握力處的肌肉量測力量，以及 SF-36[®]之生活品質評分。治療使用 SCIG 每週 80	採治療意向（intention to treat）設計。研究前期以開放式作業給予 IVIG 共 12 週，以維持受試者疾病穩定。將受試者隨機分派為 2 組，IVIG 治療由每 5 週接受一次治療者改為每 4 週一次，劑量則相當於每週體重之劑量，每次治療被分成≤5 天以下的連續治療。試驗開始時，兩組分別進行 12 週的盲性 IVIG 或安慰劑治療，而後再使用開放式 IVIG 治療 12 週，然後在盲性下交叉使用安慰劑或 IVIG，試驗結束後再以開放式作業給予 IVIG 12 週。如果轉用開放式作業後基期之功能未恢復，則允許增加劑量和/或縮短給藥間隔做為救援，並且不再進行進一步的盲法治療。治療使用 IVIG 劑量為 0.4 至 2 g/kg，安慰劑為人體白蛋白。在每個盲性期最後一個治療週期之中點進行療效評估，並將其結果與最近一次開放式作業 IVIG 的結果

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

作者年代	Van den Berg 等人，1995[35]	Federico 等人，2000[34]	Léger 等人，2001[33]	Harbo 等人，2009[32]	Hahn 等人，2013[31]
	天和第 6 天檢查，且後續每週檢查肌肉療效、失能指標。		所有人皆完成追蹤。	至 155 mL (50 mg/ml)，IVIG 為 1.0 至 2.1g/kg。	進行比較，做為後續盲性治療的基期值。共同主要療效指標為較受影響一側的手之最大握力，以及由 GNDS 的上肢部分所認定之失能得分 ⁺ 。次要療效指標包含：加速換至開放式 IVIG 組的要求、受影響程度較大和受影響程度較小的手之握力下降 $\geq 30\%$ 、受影響程度較小的手之最大握力、總體失能總分 (ODSS) [*] 等。
相對療效	開放式作業期，治療後至少 2 處肌群的肌肉強度達改善，治療後 1-2 週觀察到最大的效果。在雙盲階段，有 5 名受試者在 IVIG 治療後達到肌肉強度改善，且在交叉至安慰劑輸注後維持狀況或惡化。另神經電圖顯示，僅有一名病人接	IVIG 治療後，9 名病人主觀功能改善評分為顯著或非常好，各有 1 名病人被評分為中度和輕度，5 名患者沒有改善。使用安慰劑則沒有改善。 治療組與安慰劑組在 NDS ⁶ ，分別為 $+6.7 \pm 3.3$ 和 -2.1 ± 3.0 ($p = 0.038$)；較弱一側的握力分別為 $+6.4 \pm 1.9$ 公斤和 -1.0 ± 0.8 公斤 ($p = 0.0021$)；傳導阻滯分別為 $+12.68 \pm 5.62\%$ 和 $-12.98 \pm 6.52\%$ ($p = 0.037$)。	接受 IVIG 治療比安慰劑者，與基期相比在第四個月 MRC 得分增加 2 分，但沒有顯著差異 (95% CI: -2 to 9)；自我評估量表差異減少 7 分，達顯著差異 (95% CI: -12 to -3)。 接受 IVIG 治療和接受安慰劑者的電生理學參數、抗 GM1 抗體變化沒有存在差異。	兩組的基期綜合測量力量相似。在分別以 SCIG 與 IVIG 治療後，配對之綜合測量力量結果相當，在 SCIG 和 IVIG 的治療期分別增加 3.6% 和 6.3%，沒有顯著差異 ($p=0.86$)。對於完全遵守治療的受試者，其 SCIG 的治療效果為 $6.2 \pm 6\%$ ($p=0.02$)，而 IVIG 治療雖呈改善趨勢之 $4.9 \pm 8\%$ 但未達顯著 ($p=0.11$)。其餘力量量測、神經傳導數據、生活品質在 SCIG 和 IVIG 亦無顯著差異。	IVIG 治療使受影響較大的手之最大握力平均增加 3.75%，而安慰劑組則顯著下降，平均達 -31.38% ($p=0.005$)。GNDS 上肢部分所認定之失能得分方面，對於 IVIG 和安慰劑也有顯著差異：42 名完成評估者當中有 35.7% 在安慰劑期間病情惡化，而 11.9% 在接受 IVIG 時惡化 ($p=0.021$)；另有 2 位受試者在這兩個時期內皆發生惡化，其餘受試者的 GNDS 得分沒有改變。在 IVIG 組與安慰劑組要求換組至開放式 IVIG 組的要求分別為 69%、2.4%。ODSS 至少增加一級的惡化方面，在使用安慰劑期間出現惡化者顯著較使用 IVIG 期間為多 (31% vs. 7.1%) ($p = 0.011$)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

作者年代	Van den Berg 等人，1995[35]	Federico 等人，2000[34]	Léger 等人，2001[33]	Harbo 等人，2009[32]	Hahn 等人，2013[31]
	受 IVIG 有效；而抗 GM1 抗體則無顯著變化。				
相對安全性	無安全性結果。	在 16 名接受隨機分派以 IVIG 治療的受試者中，有 13 名出現副作用，最常見的是頭痛、皮疹，1 名接受安慰劑治療者亦出現頭痛、發燒之不良事件。	多數不良事件發生在 IVIG 治療組，接受 IVIG 治療與安慰劑組通報之不良事件分別有 10 件和 1 件。	出現任何不良事件方面，SCIG 與 IVIG 治療的病例分別有 6 名與 3 名。其中使用 SCIG 治療的 9 名病人中有 6 名在注射部位出現輕微、短暫的副作用，以紅斑、壓痛較多、搔癢。此外，一名病人的注射部位持續出現紅斑和水腫，需要減少注射劑量數週。3 名接受 IVIG 治療的病人出現皮疹、靜脈炎或靜脈導管感染。	在盲性研究期間，每次輸注 IVIG 和安慰劑的不良反應率相似，IVIG 期間為 2.9%-15.2%，安慰劑期間為 5.9%-18.0%。研究期間使用 IVIG 者發生一件肺栓塞的嚴重（serious）且強烈（severe）不良反應。在 100 例 IVIG 非嚴重之不良反應中，69 例為輕度，20 例為中度，11 例為強烈（3 例為頭痛，1 例為反覆噁心而需要調降輸注速率）。頭痛是 IVIG 最常被通報的不良反應，發生率為 2.1%，而使用安慰劑的發生率為 2.3%。由 IVIG 轉為安慰劑的不良反應發生率自 2.9%轉為 5.9%；由安慰劑轉為 IVIG 的不良反應發生率自 18%轉為 15.2%。另有 2 名受試者在接受 IVIG 期間因不良事件而終止試驗。

^c神經功能障礙評分（neurologic disability scale, NDS）：評估 26 處肌群力量、四肢的感覺、肌腱反射、與顫抖（tremor）。

^s平均自我評估評分：評估 5 項日常運動活動功能，0 分為正常，5 分為無法完成，最多 25 分。

[§]MRC 評分：評估上之兩側 7 個肌群、下肢兩側 5 個肌群與頸部 4 處肌群，共 28 個肌群，0 分為正常，5 分為無法完成，最多 140 分。

^oSF-36 即 Short Form-36 之生活品質評估量表，主要測量身體功能與心理健康等層面。

[‡]Guy's Neurological Disability Score（GNDS）：範圍從 0（無上肢問題）到 5（無法使用任一手臂進行任何刻意的運動）。

^{*}總體失能總分（overall disability sum score, ODSS）：評估手臂與腿部功能的描述，範圍從 0（無失能的病徵）到 5（最嚴重的失能）。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(b) 系統性文獻回顧[1]

尋獲之系統性文獻回顧研究，以評估 IVIG 與 SCIG 對於 MMN 病人的療效與安全性為研究目的，共納入 6 篇隨機對照試驗，包含 90 名受試者。其中 5 項隨機對照試驗以 IVIG 與安慰劑比較，另 1 項試驗將 IVIG 與 SCIG 進行比較。有 4 項試驗納入未接受過 IVIG 的受試者 (IVIG-naive participants)，做為誘導治療；另外 2 項試驗，則是納入已知對於 IVIG 具反應者 (IVIG responders)，在基期時正接受 IVIG 作為維持治療，並接受隨機分派至接受 IVIG 或安慰劑做為維持治療；而另 1 項試驗則是將受試者隨機分派至接受 IVIG 或 SCIG 做為維持治療。

主要研究結果顯示，使用 IVIG 可以提升 MMN 病人的力量，也可能改善失能之情形，而停用免疫球蛋白後，失能情形與肌肉力量可能會發生惡化。整體而言，相較於使用安慰劑，受試者在失能情形改善之風險比 (risk ratio) 為 3.00 (95% CI: 0.89 to 10.12)；依研究者判定，治療 2 至 6 周後與基礎期相比，肌肉力量改善之風險比為 11.00 (95% CI: 2.86 to 42.25)；研究開始時未接受 IVIG 治療的受試者，以 MMC 計算平均肌肉力量變化之標準化平均差異為 1.13 (95% CI: -0.70 to 2.96)。作者對於前兩項指標之分析結果信心為低，原因主要為樣本數小以及偏差風險 (盲性) 較高。另外，原先使用 IVIG 轉為使用安慰劑，與持續使用 IVIG 治療，其失能的比例較高，風險比為 2.43 (95% CI: 1.13 to 5.24)^j；與使用安慰劑相比，持續使用 IVIG 在發生肌肉力量下降的風險則較低，風險比為 0.2 (95% CI: 0.07 to 0.54)。這兩項指標來自於一篇證據信心為中等的試驗，其因樣本數較小仍減損信心。

安全性方面，納入研究的 43 名病人，接受 IVIG 治療與安慰劑出現中度或重度不良反應的比率分別為 4.7% 與 23%。在納入統合分析的 2 項試驗中 (包含 21 名病人)，結果顯示接受 IVIG 與安慰劑發生不良事件的比率分別為 71% 與 4.8%，其風險比為 10.33 (95% CI: 2.15 to 49.77)。

總結來說，作者認為基於三項低證據等級的小型隨機對照試驗結果，認為 IVIG 用於治療 MMN 可改善其肌肉力量與失能情形，但對於失能改善的評估有較廣的信賴區間，因此宜進一步研究以確認其重要性；另根據中等證據信心的研究顯示，大多數 IVIG 達反應者在停藥後，肌肉力量與失能情形可能會惡化；而 SCIG 是否為 IVIG 有效的替代療法則需要更多研究以確認其療效。

(四) 建議者提供之資料

建議者提供有關 MMN 之文獻回顧之參考資料，以及 EFNS/PNS、NBA、

^j 此指標僅納入 Hahn et al. 2013 研究結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

AANEM 之治療指引或共識聲明，另提供以安慰劑為對照組之雙盲臨床試驗研究[33]、MMN 以 IVIG 長期治療之傳導阻滯之觀察性研究[40]、52 週開放式作業之 IVIG 維持治療之第三期臨床試驗[41]，與由梅約診所（Mayo Clinic）提出的識別 MMN 病人之實務指引（practical guide）各一份參考資料。

有關以安慰劑為對照組之雙盲臨床試驗研究[33]，同表六 Léger 等人之文獻，說明詳見表六。建議者另提供一篇關於長期使用 IVIG 對神經傳導阻滯的研究則是透過回溯性回顧 10 名經診斷伴有傳導阻滯的 MMN 病人之病歷，發現在接受每個療程約 2 g/kg（若有改善則逐漸降低至每四周給予 1.6 g/kg 維持治療）的 IVIG 治療，平均追蹤 7.25 年後得知，在接受 IVIG 治療期間以 MRC 評量之肌肉力量與以修訂版雷氏量表（modified Rankin disability）得分評估之功能障礙，均能獲得顯著且持續的改善，且傳導阻滯的改善，急性軸索退化（acute axonal degeneration）的減少亦達顯著[40]。另一項以開放式作業給予 MMN 病人 IVIG 治療 52 週之維持治療單組試驗（Kuwabara et al. 2018），欲探討每 3 週一次 IVIG（1.0 g/kg）的有效性和安全性，結果顯示 13 名 MMN 病人有 11 名完成研究，其在 IVIG 的治療後皆獲得 MRC 得分改善，由基期 85.6 ± 8.7 增加至第 52 週 90.6 ± 12.8 ，另有 2 名病人退出試驗，且 3 名病人出現動脈痙攣、吞嚥困難或腹股溝疝氣之嚴重不良事件，但作者認為與研究藥物無關，並認為每 3 週以 1.0 g/kg 給予 IVIg 的維持治療對於 MMN 病人持續 52 週治療是安全且有效[41]。以上回溯性病例研究與開放式作業之試驗，其作者均未提及研究限制，但由於非屬前瞻性隨機對照試驗，因此未能提供相對療效實證，須謹慎解讀其研究結果；但可知給藥後肌肉力量、握力、GNDS 可改善並持續至 52 週。

在建議者提供的資料中，提供有關本案疾病與 MMN 相關之指引，以及 IVIG 應用於 MMN 治療之臨床研究。建議者提供資料中僅有一項隨機對照試驗（Léger et al. 2001），但發表時間較早，僅包含 18 名病人完成該試驗，雖使用 IVIG 治療在自我評估量表顯著優於安慰劑，但在主要療效指標 MRC 得分中，使用 IVIG 與安慰劑自基期至第 4 個月的改善情形未達顯著，且 IVIG 治療之不良事件通報較安慰劑多（10 件 vs. 1 件）。此外並無提供其他與安慰劑或治療地位相近藥品之隨機對照試驗研究，以支持本案藥品在 MMN 使用的療效與安全性。

(五) 療效評估結論

1. 療效參考品

建議者對於本案藥品之藥品給付規定建議（如表一）提供明確的診斷標準，並且以 ONLS 量表做為評估準則^k。本報告綜合考量藥品許可證與適應症，及健

^k 針對停用與續用標準，本報告綜合考量第 VI 點、第 VII 點給付規定，認為第 VI 點後半應當是限

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

保給付規定，目前於 MMN 無合適的療效參考品¹。

2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 7 月 16 日止，加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 均未獲得本案藥品相關之醫療科技評估報告。為彌補資料不足，另提供 CDA-AMC 之快速回顧報告資料，以及並於澳洲 NBA 和英國 NHS 有關免疫球蛋白之使用規範。

澳洲 NBA 依照澳洲免疫球蛋白使用指引，出資提供免疫球蛋白用於治療 MMN，並制定病情標準、資格準則、建議劑量，IVIG 可以在門診或住院給藥。英國 NHS 則依據「英國使用治療性免疫球蛋白的委託標準政策」以說明治療性的免疫球蛋白建議做為特定適應症的治療選擇使用，並提供 MMN 適用與排除條件、免疫球蛋白的治療地位、建議劑量、測量指標等。

3. 相對療效與安全性

根據 5 篇隨機對照試驗、1 篇系統性文獻回顧之研究，可知 IVIG 相較於安慰劑之相對療效與安全性。然而，這幾項研究發表年代久遠，無法得知其病人診斷標準與目前是否相似；納入病人數偏少，是考量是需留意之處。

- (1) 相對療效：綜覽臨床試驗結果顯示，相較於安慰劑，IVIG 可增加 MMN 病人的肌肉力量或握力、改善失能情形。根據一項系統性文獻回顧之研究，整體而言，相較於使用安慰劑，使用 IVIG 之受試者在失能情形改善之風險比（risk ratio）為 3.00（95% CI: 0.89 to 10.12）；其研究者認為，治療 2 至 6 周後與基礎期相比，肌肉力量改善之風險比為 11.00（95% CI: 2.86 to 42.25）。此外，從臨床試驗結果中得知，對於抗 GM1 抗體變化指標可能沒有顯著差異，電生理學參數則沒有一致的顯著正向影響。
- (2) 相對安全性：使用 IVIG 治療後多為輕微且短暫之局部不良反應，但仍有出現肺栓塞的嚴重不良事件通報病例；但部分研究未提供療效與安全性之推論統計，且部分療效指標未達統計顯著，並無法得知 IVIG 與安慰劑之相對安全性之優勢，而使研究結果在解讀上須謹慎。

制在使用達半年時，病情應有改善且無惡化方能再使用半年；搭配第 VII 點則是要求當治療滿 1 年時，必須停藥。此規定與臨床指引建議應持續使用並不相符。

¹ Cyclophosphamide 在各項指引中並不建議使用，但本報告諮詢臨床專家表示在其臨床經驗中仍會嘗試處方該藥給病人治療；而 SCIG 同為免疫球蛋白，雖無適應症，但仍有試驗比較其與 IVIG 療效，且效果大致相似。綜上，本報告認為這兩項或可為潛在的療效參考品。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4. 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 疾病負擔

多灶性運動神經病變 (multifocal motor neuropathy, MMN) 盛行率約每 10 萬人為 0.6 至 2 人，男性發生率為女性的 2.7 倍，好發年齡介於 20 至 70 歲，平均發病年齡為 40 歲，由於無典型的疾病特徵導致此病症於臨床上可能難被正確診斷[2,15]。

(二) 財務影響

建議者提出一份財務影響分析，預估未來五年（2025 年至 2029 年）使用人數約為第一年 46 人至第五年 69 人，本品年度藥費約為第一年 0.58 億元至第五年 0.87 億元。扣除可取代的藥費後，推估對健保總額財務影響約為第一年 0.54 億元至第五年 0.82 億元。

1. 臨床地位

建議者根據臨床指引[10]，認為 MMN 治療之用藥選擇主要為 cyclophosphamide、rituximab 及 IVIG，預估本品納入健保給付用於 MMN 病人後，將取代 cyclophosphamide 及 rituximab 之部分市場。然而由於健保並未給付 rituximab 用於 MMN，故建議者未計算 rituximab 之取代藥費，實際計算時僅取代 cyclophosphamide。

2. 目標族群推估

由於缺乏 MMN 病人本土流行病學資料，建議者以 Cats 等人於 2010 年所發表之報告中荷蘭 MMN 疾病盛行率 0.6/每 10 萬人為依據[15]，以國家發展委員會 2022 年公布之中推估人口數 23,375,314 人為基礎^a，估計 2022 年全台 MMN 病人數為 140 人，並參考專家意見，設定每年全台僅新增 3 至 4 位 MMN 病人，推估未來五年（2025 年至 2029 年），MMN 病人數約為第一年 152 人至第五年 168 人。

3. 本品使用人數推估

建議者參考臨床專家意見，認為 MMN 病人 100% 皆需接受藥物治療，而由

^a 建議者在 MMN 病人數推估中所使用之 23,375,314 人應為國發會所公布 2021 年中推估人口數，故後續推估至未來五年 MMN 病人數為建議者誤植後結果。本報告此處暫呈現建議者提供之誤植結果，並於後續進行評論與校正。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

於 cyclophosphamide 之口服方便性及 rituximab 僅需住院一天施打，認為本品擴增健保給付後仍有病人會因方便性而選擇 cyclophosphamide 或 rituximab 進行治療，預估本品擴增健保給付用於 MMN 病人之未來五年市占率為 30%至 50%。

建議者於本次建議給付條件中提出本品於使用半年後需評估是否符合改善條件後始得續用。若為 non-responder 則假設使用本品半年後即停用（三個療程），而 responder 則會使用本品滿一年（六個療程）。後續年度則以 MMN 總人數與本品市占率相乘計算後，扣除前一年度為 non-responder 者，做為該年度之本品實際使用病人，並假設 non-responder 會轉為使用 cyclophosphamide。建議者參考臨床研究所觀察到之 MMN 病人接受 IVIG 反應率為 77.8%^[15]，設定每年度本品實際使用人數中，有 22.2%會因為對 IVIG 臨床反應不佳而在半年後停用^b。

經考量本品市占率及停用率，建議者推估未來五年本品實際使用人數為第一年 46 人至第五年 69 人。

4. 本品年度藥費

建議者參考仿單建議用法用量及本次建議之「每療程最大劑量每公斤體重 2 公克」給付條件，以 106-109 年國民營養健康調查之成人平均體重 65.5 公斤^[15]，假設每人每療程皆會使用 131 公克，並依本品現行健保支付價，估算每療程費用約 23.6 萬元。Responder 皆會使用本品滿一年（六個療程），若為 non-responder 則僅計算使用半年本品後停用（三個療程）。經考量本品市占率及停用率，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.58 億元至第五年 0.87 億元。

5. 被取代藥費

建議者認為除部分 MMN 病人會自費使用 IVIG 或 rituximab 外，多數病人會選用可由健保支付的 cyclophosphamide。根據 Iwasawa 等人於 2017 年所發表的研究^[42]，以口服 cyclophosphamide 每日 100 毫克計算使用劑量，且假設每人會用滿整年，而使用 IVIG 半年後反應不佳的病人皆會轉為使用 cyclophosphamide。以現行 cyclophosphamide（50 毫克/錠）健保支付價 11.9 元/錠計算，每人每年藥費為 8,687 元^c。依 cyclophosphamide 之用法用量及上述假設估計後，預估未來五年被取代藥費於第一年約為 406 萬元至第五年約為 454 萬元。

^b 建議者所提供之財務影響報告中，文字說明與評估模型所引用之參數略有出入，本報告主要以模型中實際所援引之參數進行評論。

^c 建議者提供之財務影響評估模型所代入之 cyclophosphamide 每人年度藥費（8,687 元/年），部分誤植為其所使用之血漿置換療程費用（62,375 元/療程），且於使用本品半年後反應不佳（non-responder）而轉為使用 cyclophosphamide 的病人的 cyclophosphamide 治療費用上，第一年度應僅需計算半年度之藥費，但建議者每年度皆算滿整年。本報告此處暫呈現建議者提供之誤植結果，並於後續進行評論與校正。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

6. 財務影響

建議者預估本品納入健保給付用於 MMN 後，預估未來五年之財務影響約為第一年 0.54 億元至第五年 0.82 億元。

7. 敏感度分析

建議者考量核准給付後之市占率具不確定性，故調整市占率進行敏感度分析，相關結果如表六所示。

表六、建議者財務影響基礎分析及敏感度分析結果

項目	基礎分析	高推估
市占率	30%至 50%	35%至 70%
本品使用人數	46 人至 69 人	53 人至 100 人
本品年度藥費	0.58 億元至 0.87 億元	0.66 億元至 1.26 億元
財務影響	0.54 億元至 0.82 億元	0.62 億元至 1.21 億元

本報告對建議者財務影響分析之評論及調整如下：

1. 臨床地位

根據臨床指引[43, 44]，MMN 治療除 IVIG 外無其他建議的一線治療，而目前台灣雖無任何藥品納入健保給付用於 MMN，臨床上仍有部分病人會標示外使用（off-label use）cyclophosphamide。Cyclophosphamide 雖無 MMN 之許可適應症，但由於 cyclophosphamide 無特殊健保給付規定且為臨床共識中對 MMN 可能具療效之藥品，經諮詢臨床專家，目前 MMN 病人所使用之 cyclophosphamide 確實可取得健保給付。

由於建議者在原情境中設定有部分病人自費使用 IVIG，故本報告認為本品納入健保給付用於 MMN 對健保應為新增加取代關係，對原先自費使用 IVIG 之市場為新增關係，並部分取代健保給付之 cyclophosphamide。

2. 目標族群推估

建議者根據過去荷蘭研究中 MMN 疾病盛行率為 0.6/每 10 萬人為基礎[4]，以病人數推估法計算台灣 MMN 病人數。針對 MMN 疾病盛行率，Park 等人於 2022 年所發表的一篇澳洲研究顯示 MMN 疾病盛行率為 1.33/每 10 萬人[45]，其結果與建議者所引用之數據略有差異。本報告經諮詢臨床專家，該專家認為由於 MMN 之疾病發生率不具種族差異，故建議者之推估方式可接受，惟因 MMN 疾

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

病本身不易被正確診斷，雖有明確之診斷定義（G61.82:Multifocal motor neuropathy），但此為近年新興之診斷碼，過往臨床研究所報告的盛行率多採病歷回溯而得，而多數研究多為醫學中心所報告之研究，可能存在低估診斷（under-diagnosis）的情況，此部分具不確定性。

最終，於 MMN 病人數推估上，本報告於基礎分析中依建議者之設定進行估算，未來五年（2025 至 2029 年）MMN 病人數為第一年 156 人至第五年 172 人，另以 Park 等人所報告之 MMN 盛行率進行敏感度分析。

3. 本品使用人數推估

建議者考量現有其他治療（cyclophosphamide 和病人自費之 rituximab）之用藥方便性後，認為本品擴增健保給付用於 MMN 病人之未來五年市占率為 30% 至 50%，然根據臨床指引[44]，IVIG 為目前 MMN 中唯一有效之治療方式，本報告所諮詢的臨床專家認為 IVIG 若納入健保給付用於 MMN，市占率應可達 80%，本報告認為此部分具不確定性。

針對本品停用率，本報告參考一篇整合四篇隨機對照試驗的統合分析結果顯示，MMN 病人接受 IVIG 反應率為 78%[1]，本報告另諮詢臨床專家，專家亦表示臨床所觀察到 MMN 病人對 IVIG 治療反應率約七至八成，故本報告認為建議者針對 IVIG 停用率為 22.2%之設定應屬合理。

綜上所述，本報告於基礎分析中依建議者之市占率設定進行估算，預估未來五年本品實際使用人數為第一年 47 人至第五年 71 人，另參考臨床專家意見將本品市占率調升為 50%至 80%進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費

文獻指出 MMN 平均好發年齡為 40 歲，且男性發生率為女性的 2.7 倍[44]，國民營養健康調查中 19 至 44 歲之全體國人平均體重為 67.1 公斤，考量 MMN 好發年齡及男女發生率，建議者以 65.5 公斤計算藥費可能略為低估本品使用量，故本報告暫先以 67.1 公斤體重計算本品使用量。

經考量本品市占率及停用率（non-responder 每年使用 3 療程、responder 每年使用 6 療程），以 67.1 公斤體重進行計算，本報告推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.61 億元至第五年 0.91 億元。

5. 被取代藥費

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本品納入健保給付用於 MMN 病人，可部分取代 cyclophosphamide 之市場。本報告依 cyclophosphamide 之用法用量進行估計，並將使用本品半年後反應不佳而轉為使用 cyclophosphamide 的病人之 cyclophosphamide 治療費用改以半年度計算，預估未來五年被取代藥費於第一年約為 2.6 萬元至第五年約 22.6 萬元。

6. 財務影響

本報告預估本品擴增給付用於 MMN 後，未來五年財務影響約為第一年 0.61 億元至第五年 0.91 億元。

7. 敏感度分析

由於 MMN 具潛在低估診斷（under-diagnosis）情形，故疾病盛行率具不確定性，本報告參考 2022 年 Park 等人發表的澳洲研究之 MMN 疾病粗盛行率 1.33/每 10 萬人[45]，估計未來五年財務影響約為第一年 1.26 億元至第五年 1.81 億元。

另外，由於 IVIG 為目前 MMN 病人唯一有效之治療方式，本報告參考臨床專家意見將本品市占率調升為 50%至 80%，重新估計未來五年財務影響，預估第一年約為 1 億元至第五年約為 1.45 億元。

四、經濟評估結論

- (一) 建議者預估未來五年本品使用人數約為第一年 46 人至第五年 69 人，本品年度藥費於第一年 0.58 億元至第五年 0.87 億元，整體財務影響於第一年 0.54 億元至第五年 0.82 億元。
- (二) 建議者之財務影響分析架構大致完整，惟於部分參數出現誤植或與文字說明略有出入之情況。本報告調整健保給付年度為 2025 年至 2029 年、校正原情境 cyclophosphamide 藥費並調整新情境 non-responder 病人轉換使用 cyclophosphamide 之被取代品藥費。經本報告調整後，未來五年本品使用人數約為第一年 47 人至第五年 71 人，本品年度藥費於第一年約 0.61 億元至第五年 0.91 億元，整體財務影響於第一年約 0.61 億元至第五年 0.91 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 2024 年 11 月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議擴增健保給付範圍。本報告依藥品專家諮詢會議建議之初核給付規定更新財務影響，預估本品年度藥費約為第一年 0.41 億元至第五年 0.61 億元，財務影響約為第一年 0.41 億元至第五年 0.61 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. Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, Brassington R, de Haan RJ, van Schaik IN. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1(1): Cd004429.
2. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(2): 140-148.
3. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 115(1): 4-18.
4. Cats EA, van der Pol W-L, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; 75(9): 818-825.
5. Beadon K, Léger J-M. Chapter 4 - Multifocal motor neuropathy. In: Rajabally YA, ed. *Dysimmune Neuropathies*: Academic Press; 2020:85-108.
6. Löscher WN, Oberreiter EM, Erdler M, et al. Multifocal motor neuropathy in Austria: a nationwide survey of clinical features and response to treatment. *J Neurol* 2018; 265(12): 2834-2840.
7. Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, et al. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan. *Muscle Nerve* 2014; 49(3): 357-361.
8. Hameed S, Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
9. Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, et al. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2011; 8(1): 48-58.
10. PNS JTFotEat. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(4): 295-301.
11. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV, Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27(1): 117-121.
12. Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(8):

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 973-976.
13. 蕭淑芬, 顏于惠, 游雅芳, 宗勝藍, 陳佳慧. 加護病房病人的重症系統性乏力. *護理雜誌* 2020; 67(3): 6-13.
 14. Doneddu PE, Gentile L, Cocito D, et al. Assessment of diagnostic criteria for multifocal motor neuropathy in patients included in the Italian database. *Eur J Neurol* 2024; 31(5): e16248.
 15. Allen JA, Clarke AE, Harbo T. A Practical Guide to Identify Patients With Multifocal Motor Neuropathy, a Treatable Immune-Mediated Neuropathy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2024; 8(1): 74-81.
 16. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle Nerve* 2017; 55(6): 802-809.
 17. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, 3rd, et al. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2009; 40(5): 890-900.
 18. Tavee J, Brannagan TH, 3rd, Lenihan MW, Muppidi S, Kellermeyer L, P DD. Updated consensus statement: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve* 2023; 68(4): 356-374.
 19. 食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化粧品許可證相關查詢. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 17, 2024.
 20. World Health Organization. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed August 7, 2024.
 21. 中央健康保險署. 最新版藥品給付規定內容. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024. Accessed July 11, 2024.
 22. Commissioning Policy: Rituximab for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy (MMN) and vasculitis of the peripheral nervous system (adults). National Health Service England. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/12/170026p-clinical-commissioning-policy-retuximab-for-cidp-v2.pdf>. Published 2021. Accessed July 12, 2024.
 23. CDA-AMC. Reimbursement Review Reports. <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>. Accessed July 16, 2024.
 24. CADTH. Alternative Therapies to Immunoglobulin for Multifocal Motor Neuropathy. <https://www.cadth.ca/alternative-therapies-immunoglobulin-multifocal-motor-neuropathy>. Published 2023. Accessed July 16, 2024.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

25. PBAC. Public Summary Documents by Product. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed July 16, 2024.
26. MSAC. Review of immunoglobulin use formultifocal motor neuropathy. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/909EC789A08F5731CA25845E000B5D42/\\$File/1590%20Final%20Public%20Consultation.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/909EC789A08F5731CA25845E000B5D42/$File/1590%20Final%20Public%20Consultation.pdf). Published 2020. Accessed July 17, 2024.
27. NBA. Criteria for Clinical Use of Immunoglobulin in Australia. <https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2680>. Published 2023. Accessed July 17, 2024.
28. NICE. Guidance, NICE advice and quality standards. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?sp=on>. Accessed July 16, 2024.
29. NHS. Clinical commissioning policy for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) England (2024). <https://www.england.nhs.uk/publication/commissioning-criteria-policy-for-the-use-of-therapeutic-immunoglobulin-ig-in-england-2021/>. Published 2024. Accessed July 18, 2024.
30. SMC. Medicines advice. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed July 16, 2024.
31. Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(4): 321-330.
32. Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009; 16(5): 631-638.
33. Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; 124(Pt 1): 145-153.
34. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: Randomized double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 55(9): 1256-1262.
35. Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995; 59(3): 248-252.
36. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005;

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

- 45(10): 1640-1657.
37. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): Cd003217.
 38. Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2012; 4: CD003217.
 39. Umapathi T, Hughes RAC, Nobile-Orazio E, Léger JM. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 2015(3).
 40. Vucic S, Black KR, Chong PS, Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004; 63(7): 1264-1269.
 41. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. *J Peripher Nerv Syst* 2018; 23(2): 115-119.
 42. Iwasawa E, Ohkubo T, Kanouchi T, Kanda T, Mizusawa H, Yokota T. Long-term Effects of Intravenous Cyclophosphamide in Combination with Mesna Provided Intravenously and via Bladder Perfusion in a Patient with Severe Multifocal Motor Neuropathy. *Intern Med* 2017; 56(14): 1893-1896.
 43. Koski CL. Treatment of multifocal motor neuropathy with intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol* 2014; 34 Suppl 1: S127-131.
 44. Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol* 2010; 63(4): 193-204.
 45. Park SB, Li T, Kiernan MC, et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy in two regions of Australia. *Muscle Nerve* 2022; 66(5): 576-582.

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

作為替代療法

- 原發性免疫不全症（Primary immunodeficiency syndromes，PID）如：
 - 先天性丙種免疫球蛋白缺乏症（congenital agammaglobulinemia）及丙種免疫球蛋白過低症（hypogammaglobulinemia）
 - 常見變異性免疫不全症（common variable immunodeficiency）
 - 嚴重複合型免疫不全症（severe combined immunodeficiency）
 - Wiskott-Aldrich 氏症候群
- 慢性淋巴性白血病引致丙種免疫球蛋白過低與復發性細菌感染，且預防性抗生素治療無效的病人。
- 多發性骨髓瘤穩定期（plateau phase）引致丙種免疫球蛋白過低與復發性細菌感染，且施打肺炎鏈球菌疫苗無效的病人。
- 異體造血幹細胞移植後引致丙種免疫球蛋白過低。
- 先天性愛滋病（AIDS）伴隨復發性細菌感染者。

作為免疫調節

- 免疫性血小板缺乏紫斑症（Immune thrombocytopenic purpura, ITP），且具高出血風險或用於手術前矯正血小板計數
- 格林-巴利症候群（Guillain-Barré Syndrome）
- 川崎氏症（Kawasaki Disease）（與乙醯水楊酸 acetylsalicylic acid 一起使用）
- 慢性脫髓鞘多發性神經炎（Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP），對孩童的使用經驗有限。
- 多灶性運動神經病變（Multifocal Motor Neuropathy, MMN）
- 重症肌無力惡化（Myasthenia Gravis exacerbations, MG）
- 藍伯 - 伊頓肌無力症（Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome）
- 僵體徵候群（Stiff Person Syndrome）

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、高單位免疫球蛋白之健保藥品給付規定

8.1.3. 高單位免疫球蛋白（111/2/1）：

限符合下列適應症病患檢附病歷摘要（註明診斷，相關檢查報告及數據，體重、年齡、性別、病史、曾否使用同一藥品及其療效...等）

1.靜脈注射劑：

- （1）先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時（需附六個月內免疫球蛋白檢查報告）
- （2）免疫血小板缺乏性紫斑症（ITP）經傳統治療效果不佳，若其血小板 $<80,000/\text{cumm}$ 且符合下列情況之一者：（108/6/1）
 - I.有嚴重出血。
 - II.需接受緊急手術治療者。（103/4/1）
- （3）免疫血小板缺乏性紫斑症（ITP）且於懷孕或分娩期間，或急性免疫血小板缺乏性紫斑症（ITP）18歲以下兒童。（107/4/1、108/6/1、111/2/1）
- （4）先天性免疫不全症之預防性使用，但需有醫學中心之診斷證明。
- （5）川崎病合乎美國疾病管制中心所訂之診斷標準
 - I.限由區域醫院（含）以上教學醫院實施或具有小兒心臟醫師證書之小兒科醫師，並有小兒心臟超音波儀器之醫院實施。（108/10/1）
 - II.需填寫「全民健康保險使用 Intravenous Immune Globulin（IVIG）治療川崎病」申請表（詳附表六）併當月份醫療費用申報。
- （6）因感染誘發過度免疫機轉反應，而致維生重要器官衰竭，有危及生命之慮者，限由區域醫院（含）以上有加護病房乙等級以上之教學醫院實施。（93/2/1）
- （7）腸病毒感染嚴重患者，且符合衛生福利部疾病管制署修訂之「腸病毒感染嚴重患者靜脈注射免疫球蛋白之適應症」。（97/5/9、102/7/23、105/8/1）
- （8）急性發炎性去髓鞘多發性神經根病變（Guillain Barré 症候群）：（107/12/1、111/2/1）
 - I.不得與血漿置換術併用。
 - II.使用於未滿 18 歲的病人
 - i.限無法自行走路的病童，自行走路指不需要他人扶助可以走路，前述只適用於發病前會自行走路的孩童，經小兒神經專科醫師或神經科醫師確定診斷。
 - ii.限由區域醫院（含）以上教學醫院實施。劑量為每公斤體重 2 公克，分成 2 天或 5 天給予。
 - III.使用於 18 歲以上病人（111/2/1）

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- i. 限發病兩週內有嚴重病況（呼吸衰竭或瀕臨呼吸衰竭）病人使用。
 - ii. 限經神經科醫師確定診斷，限由區域醫院（含）以上教學醫院實施。劑量為每公斤體重 2 公克，分成 5 天給予。
- (9) 慢性脫髓鞘多發性神經炎（Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP）（限使用 Privigen、Gamunex-C、Kiovig）：
（108/2/1、108/10/1、109/4/1、110/3/1、110/12/1、111/3/1）
- I. 限用於依歐洲神經醫學會聯合會（European Federation of Neurological Societies; EFNS）之診斷標準確診為慢性脫髓鞘多發性神經炎之 2 歲以上病患，且對於類固醇治療無效或無法耐受類固醇，臨床上仍產生急性惡化時使用。（110/12/1）
 - II. 前述類固醇治療無效定義，係指使用口服每日每公斤體重 1mg 或每日 60mg prednisolone 兩個月仍未有 INCAT（Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment）Disability scale 1 分（含）以上之進步。
 - III. 限由區域醫院（含）以上教學醫院神經科專科醫師診斷及使用。
 - IV. 需經事前審查核准後使用，每次申請半年兩個療程，每年最多四個療程，需檢附病歷資料及治療前後的 INCAT 評估結果。
 - V. 每月最大劑量每公斤體重 2 公克。
 - VI. 如在開始兩個療程後無 INCAT 1 分（含）以上之進步，則不再給予高單位免疫球蛋白。
 - VII. 經高單位免疫球蛋白治療滿 1 年未復發者（INCAT 分數進步 1 分或 1 分以上者），應停止治療；若停止治療後惡化（adjusted INCAT disability score change ≥ 1 ）的患者，可重新申請使用。
 - VIII. 2 歲以上至未滿 18 歲兒童限使用 Kiovig。（110/12/1、111/3/1）
2. 皮下注射劑：（108/2/1）
- 原發性免疫不全症之預防性使用，需有醫學中心之診斷證明。
- 註：川崎病診斷標準：
1. 發燒五天或五天以上且合併下列五項臨床症狀中至少四項。
 - （1）兩眼眼球結膜充血。
 - （2）嘴唇及口腔的變化：嘴唇紅、乾裂或草莓舌或咽喉泛紅。
 - （3）肢端病變：手（足）水腫或指（趾）尖脫皮。
 - （4）多形性皮疹。
 - （5）頸部淋巴腺腫。
 2. 排除其他可能引起類似臨床疾病。
 3. 或只符合三項臨床症狀，但心臟超音波檢查已發現有冠狀動脈病變。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄三、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 7 月 15 日止)		
#1	'multifocal motor neuropathy'	1,438
#2	'intravenous immune globulin' or 'immunoglobulin' or 'immunoglobulin human'	1,079,845
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,256,263
#4	#1 AND #2 AND #3	43
Cochrane (搜尋日期：2024 年 7 月 15 日止)		
#1	('multifocal motor neuropathy') :ti,ab,kw	78
#2	'intravenous immune globulin' or 'immunoglobulin' or 'immunoglobulin human':ti,ab,kw	15,786
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis':ti,ab,kw	1,119,914
#4	#1 AND #2 AND #3	39
Embase (搜尋日期：2024 年 7 月 15 日止)		
#1	'multifocal motor neuropathy'	1,530
#2	'intravenous immune globulin' or 'immunoglobulin' or 'immunoglobulin human'	926,657
#3	'randomized controlled trial' OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'	1,725,530
#4	#1 AND #2 AND #3	87