

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：Mavenclad

學名：cladribine

事由：

有關台灣默克股份有限公司（以下簡稱建議者）再次建議擴增 cladribine 成分藥品（Mavenclad[®]，以下簡稱本品）給付規定用於復發型多發性硬化症之第一線治療一案，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進行醫療科技評估，以供後續會議研議參考。

完成時間：民國 114 年 12 月 15 日

評估結論

一、指引對於第一線治療相關建議

綜合美國神經醫學會、加拿大多發性硬化症工作小組、歐洲神經內科學會多發性硬化症治療與研究委員會之建議，各指引分別針對高度疾病活躍、快速惡化、預後不佳的復發緩解型多發性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS），建議應盡早使用強效藥品。然而，各指引皆未提出具體「高度活躍性疾病」定義。對於強效藥品，加拿大多發性硬化症工作小組於 2020 年說明「強效藥品」包含 natalizumab、ocrelizumab、alemtuzumab、fingolimod、cladribine；而美國神經醫學會 2018 年指引則認為高度活躍性病人應使用 alemtuzumab、fingolimod、natalizumab。

二、療效參考品

本報告考量現行指引、WHO ATC code、具有我國藥品許可證與適應症、健保給付規定後，儘管指引並未建議預後不佳或高疾病活躍病人使用下列藥品治療，但因目前健保給付第一線治療為上述藥品，認為 interferon beta-1a、teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、interferon beta-1b、glatiramer acetate、ozanimod 皆為可能的療效參考品。

三、主要醫療科技評估組織給付建議

相較於本中心於 108 年 5 月完成的醫療科技評估報告，加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE^a 相關更新資料彙整如後。主要醫療科技評估組織皆建議給付 cladribine 用於治療 RRMS，但僅澳洲 PBAC 與英國 NICE 建議用於第一線，而加拿

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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

大 CDA-AMC 目前正在針對第一線治療進行評估。建議給付之對象彙整如下表：

主要 HTA 組織	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE	
前線治療限制	無法耐受前一線治療或無反應	未限制	未限制	對 DMT 反應不佳之復發緩解型多發性硬化症，
復發與 MRI 檢查情形	前一年內至少有一次復發之病人	建議用於過去兩年內有兩次復發之病人，且病人行走功能正常	嚴重快速進展的復發緩解型多發性硬化症的病人，即前一年至少 2 次復發，且基期 MRI 檢查證實疾病活性。	前一年有 1 次復發且經 MRI 檢查證實疾病活躍。

四、相對療效及安全性

本報告節錄本中心於 108 年 5 月完成的醫療科技評估報告（以樞紐試驗 CLARITY 試驗為主），以及 112 年 2 月完成之報告摘錄內容。根據樞紐試驗 CLARITY 試驗，cladribine 在前一年內曾有至少一次復發病人中，以 cladribine 治療兩年時，兩年內年畫復發率顯著低於安慰劑組（0.14 vs. 0.33, $p < 0.001$ ）。此試驗中有約 3 成病人先前曾接受過改善病程進展的治療（Disease-modifying therapy, DMT）。

8 篇網絡統合分析中，6 篇分析療效指標，2 篇為安全性指標。整體而言，本案藥品 cladribine 的年化復發率優於「interferon beta-1a 每周三次，每次 44 μg 」、teriflunomide、dimethyl fumarate、「interferon beta-1b 250 μg 每日一次，每次 250 μg 」、glatiramer acetate；安全性則傾向劣於上述第一線藥品，但亦無統計上顯著差異。然而，Śladowska et al. 2022 研究結果顯示 cladribine 在發生任何不良事件方面風險較 ozanimod 高（勝算比 1.79，95%信賴區間 1.13 to 2.83）；Bose et al. 2022 研究比較 cladribine 與 peginterferon beta-1a 時，則顯示 MRI 測量之 T2 病灶結果可能較差，與 glatiramer acetate 相比則無統計上顯著差異，與其他研究結果指標並不一致。上述比較需注意各研究間收納文獻、統計方式、相對療效與安全性指標定義各有所異，導致結果可能不一致，並具有不確定性。

針對第一線強效 DMT 治療，建議者提供 4 篇系統性文獻回顧暨統合分析以及 2 篇觀察性研究，結果詳見內文說明。兩項回溯性研究具有研究方法上限制，且本報

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

告未評估其品質；另建議者未進行系統性文獻回顧而直接提出研究，因此未能確認其提供文獻已可代表目前完整觀察性研究實證狀況。因此，解讀相關結果時應持謹慎態度。

五、醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告節錄主要醫療科技評估組織所收集的病人意見。病友表示，多發性硬化症復發後仍有殘疾，導致生活品質下降，影響工作、社交以及家庭，且現有的治療多需頻繁往返醫院與監測，干擾病人生活。病友認為 Cladribine 具有口服、療程短、減少監測負擔與對醫療機構的依賴，對病人以及家屬均有正面的效益。

六、成本效益

1. 加拿大 CDA-AMC 建議在 cladribine 降價的條件下給付於復發緩解型多發性硬化症之第二線以上治療；而 cladribine 用於高度活躍型多發性硬化症第一線治療之評估尚在進行中，故暫無符合本案擴增範圍之成本效益資訊可供參考。
2. 澳洲 PBAC 評估報告指出，廠商曾向 PBAC 提出以 cladribine 使用兩年（後續兩年不治療）相比於 fingolimod 使用四年做為等效劑量（equi-effective doses），並據此進行最低成本分析；然而 PBAC 認為並無充分證據可支持此比較方式的不劣性，故未同意，最終 PBAC 係基於 cladribine 使用兩年與 fingolimod 使用兩年的最低成本分析結果，建議給付 cladribine，且未限制治療線別。
3. 英國 NICE 於 113 年 5 月更新給付建議，NICE 評估 cladribine 相較於 fingolimod 和 natalizumab，cladribine 的效益較佳且成本較低；而相較於 alemtuzumab，cladribine 則成本較低且效益較差。NICE 認為 cladribine 相較於其他治療的花費較低、不需要頻繁服藥及監測，且能符合成本效益，故建議給付。

七、財務影響

1. 建議者預期本品擴增給付規定用於「高度活躍型復發型多發性硬化症（前一年有兩次或兩次以上復發情形）第一線治療」，將取代一線口服藥物 dimethyl fumarate、teriflunomide 及 ozanimod。建議者參考健保署公告之藥品使用量，以仿單建議用法推算一線、二線口服治療人數，並以高度活躍型病人比例（8.5%）推估本品一線治療之使用人數，另假設會減少部分病人於二線使用本品。藥費部分設定每人使用本品 2 年，其他一線口服治療以仿單建議及健保給付價計算。
2. 本報告認為建議者的推估架構大致合宜，惟建議者在 Plegridy® 使用量數據有引用錯誤情形，以及未說明二線治療改用其他藥品比例的假設依據，因此本報告主要調整 Plegridy® 申報量數據，並以相關參數計算二線治療改用其他藥品之病人比例，重新進行推估。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. 建議者與本報告之未來五年（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
本品一線治療人數	32 人至 105 人	32 人至 112 人
本品一線增加藥費(A)	1,526 萬元至 5,008 萬元	1,526 萬元至 5,342 萬元
本品二線藥費變化(B)	節省 2,745 萬元至 節省 4,922 萬元	節省 2,553 萬元至 節省 3,488 萬元
取代現有治療藥費(C)	1,057 萬元至 1,415 萬元	1,057 萬元至 1,951 萬元
修訂後本品藥費變化 (=A+B)	第一年節省 1,219 萬元至 第五年增加 86 萬元	第一年節省 1,027 萬元至 第五年增加 1,854 萬元
財務影響 (=A+B-C)	第一年節省 2,276 萬元至 第五年節省 1,329 萬元	第一年節省 2,084 萬元至 第五年節省 97 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據健保署藥品專家諮詢會議建議，及本品最新價格資訊更新財務影響推估，預估未來五年（115 年至 119 年）本品一線治療人數約為第一年 37 人至第五年 118 人，本品一線增加藥費約為第一年 1,437 萬元至第五年 4,584 萬元，本品二線節省藥費約為第一年節省 4,161 萬元至第五年節省 5,529 萬元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年節省 3,960 萬元至第五年節省 2,988 萬元。

一、背景

本案藥品 Mavenclad® (主成分 cladribine, 以下簡稱本品) 於 2019 年 5 月 22 日取得我國罕藥上市許可證, 核准適應症為「復發型多發性硬化症(臨床上有發作, 且前二年有二次復發者)」, 且於 2020 年 1 月 1 日納入健保, 給付於已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療, 相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active relapsing-remitting multiple sclerosis, 即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)。

台灣默克股份有限公司 (以下簡稱建議者) 曾於 2022 年 12 月向衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 提出擴增給付申請, 建議修訂本品用於復發型多發性硬化症之第一線治療, 財團法人醫藥品查驗中心曾於 2023 年 2 月完成評估報告一份。後經健保署藥品專家諮詢會議討論, 建議擴增 cladribine 給付至第一線治療, 並調降支付價; 爾後廠商撤案, 未提至全民健康保險藥物給付規定及支付標準共同擬訂會議討論。

建議者於 2024 年 9 月再次向健保署提出擴增給付申請, 其建議給付規定與先前一致; 爰此, 本報告將綜整前份報告內容, 並更新療效新事證, 以供後續研議參考。建議的擴增給付規定與目前的給付規定如下所示。

建議修訂之給付條文	現行給付條文
<p>8.2.3.多發性硬化症治療藥品</p> <p>8.2.3.1.Interferon beta-1a (如Rebif) 、teriflunomide 14mg (如Aubagio) 、dimethyl fumarate(如Tecfidera) 、peginterferon beta-1a (如Plegridy) 、ozanimod (如Zeposia) 、cladribine(如Mavenclad) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 限用於復發型多發性硬化症。 初次使用teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、ozanimod及cladribine時需經事前審查核准後使用。 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO), 包括: <ol style="list-style-type: none"> 有視神經及脊髓發作。 出現下列2種以上症狀: <ol style="list-style-type: none"> 脊髓侵犯大於3節。 	<p>8.2.3.多發性硬化症治療藥品</p> <p>8.2.3.1.Interferon beta-1a (如Rebif) 、teriflunomide 14mg (如Aubagio) 、dimethyl fumarate (如Tecfidera) 、peginterferon beta-1a (如Plegridy) 、ozanimod (如Zeposia) :</p> <ol style="list-style-type: none"> 限用於復發型多發性硬化症。 初次使用teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a及ozanimod時需經事前審查核准後使用。 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO), 包括: <ol style="list-style-type: none"> 有視神經及脊髓發作。 出現下列2種以上症狀: <ol style="list-style-type: none"> iv. 脊髓侵犯大於 3 節。 v. NMO-IgG or Aquaporin-4

<p>ii. NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。</p> <p>iii. 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。</p> <p>4. Ozanimod每日限用1粒，若治療無效，第二線治療藥物不得使用 fingolimod。</p> <p>5. <u>Cladribine不適用EDSS(Expanded Disability Status Scale) 大於5.5之患者。</u></p> <p>6. <u>Cladribine限給付兩年，須符合下列任一條件：</u></p> <p><u>(1)未使用DMT藥物，但前一年有兩次發作，且MRI檢查至少有T1-gadolinium enhancing病灶或T2病灶惡化。</u></p> <p><u>(2) 使用其他DMT (disease-modifying therapies)藥物後，一年仍有一次復發且經MRI檢查確認疾病活躍。</u></p> <p>7. <u>Interferon beta-1a、teriflunomide 14mg、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、ozanimod及cladribine不得合併使用</u></p> <p>8.2.3.5.Fingolimod(如Gilenya)：</p> <p>1. 限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active relapsing– remitting multiple sclerosis即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：</p> <p>(1) EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於5.5之患者。</p> <p>(2) 視神經脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)，包括：</p> <p>I. 有視神經及脊髓發作。</p>	<p>抗體陽性。</p> <p>vi. 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。</p> <p>4. Ozanimod每日限用1粒，若治療無效，第二線治療藥物不得使用 fingolimod。</p> <p>5. Interferon beta-1a、teriflunomide 14mg、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、ozanimod僅得擇一使用。</p> <p>8.2.3.5.Fingolimod(如Gilenya)、cladribine(如Mavenclad)：</p> <p>1. 限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年度復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人 (highly active relapsing– remitting multiple sclerosis即前一年有一次以上復發或是前兩年有兩次以上復發)，但排除使用於：</p> <p>(1) EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於5.5之患者。</p> <p>(2) 視神經脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)，包括：</p> <p>I. 有視神經及脊髓發作。</p> <p>II. 出現下列2種以上症狀：</p> <p>i. 脊髓侵犯大於3節；</p> <p>ii. NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性；</p> <p>iii. 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。</p> <p>2. 須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間的復發情形。</p> <p>3. Cladribine限給付兩年。</p> <p>4. Fingolimod使用兩年後，年度復發率</p>
--	---

<p>II. 出現下列2種以上症狀：</p> <ol style="list-style-type: none"> i. 脊髓侵犯大於3節； ii. NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性； iii. 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。 <p>2. 須經事前審查核准後使用，每年需重新申請，併應提出整個用藥期間的復發情形。</p> <p>3. Fingolimod使用兩年後，年度復發率(average annual relapse)無法減少※時應停止本藥品之治療。 註：年度復發率無法減少之定義為：採計使用fingolimod藥物後一年至兩年復發次數之數據(以最近一年或兩年之復發次數除以1或2來計算)，較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。</p> <p>4. 個案在停藥觀察期間復發且為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing– remitting multiple sclerosis)可再申請並經事前審查核准後使用。</p>	<p>(average annual relapse)無法減少※時應停止本藥品之治療。 註：年度復發率無法減少之定義為：採計使用fingolimod藥物後一年至兩年復發次數之數據(以最近一年或兩年之復發次數除以1或2來計算)，較諸更先前一年或兩年之年復發率皆無再減少時。</p> <p>5. 個案在停藥觀察期間復發且為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing– remitting multiple sclerosis)可再申請並經事前審查核准後使用。</p>
--	--

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

多發性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)是一種自體免疫導致的中樞神經系統脫髓鞘疾病，男女發病比約1:2，平均發病年齡約落在28至31歲[1]。台灣的流行病學研究指出2015年的發生率約1.34/100,000人年、盛行率約6.69/100,000人，較其他西方國家低[2]。常見的臨床症狀包含四肢感覺異常、視神經炎(optic neuritis)、四肢癱瘓(paraplegia)、複視(diplopia)、步態不穩[3]。

MS可依臨床表現主要分為臨床單一症狀(clinically isolated syndrome, CIS)、影像學單一症狀(radiologically isolated syndrome, RIS)、復發緩解型(relapsing-remitting MS, RRMS)、原發進展型(primary progressive MS, PPMS)

與續發進展型（secondary progressive MS, SPMS）[4]，各病程表現整理如表一。

表一 多發性硬化症病程表現

分類	病程表現
臨床單一症狀 (CIS)	第一次發生 MS 的症狀，症狀持續數小時至數天後緩解。
影像學單一症狀 (RIS)	偶然間發現 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 有 MS 的病灶，但無症狀或發作史。
復發緩解型 (RRMS)	最常見的 MS 類型，約佔 85-90%。有明確的發作次數，發作後完全緩解或部分緩解。
原發進展型 (PPMS)	約佔 10% 病人。自疾病發作後便持續惡化，通常約在 40 歲發病。
次發進展型 (SPMS)	RRMS 的病人隨時間漸漸惡化，通常在 RRMS 診斷後的 10 至 20 年發生。

復發緩解型病人需使用改善病程進展的治療 (Disease-modifying therapy, DMT)，以下摘述美國、加拿大與歐洲相關指引，呈現第一線治療相關內容。

1. 美國神經醫學會 (American Academy of Neurology, AAN) [5]

2018 年 AAN 指引建議，復發緩解型病人若有 MRI^b病灶或是近期復發，應接受 DMT 治療 (LEVEL B)^c。在高度活躍性 (highly active multiple sclerosis) 病人上，應使用藥品如 alemtuzumab、fingolimod 或 natalizumab (LEVEL B)^d。惟指引內容並未對高度活躍性給予明確定義，僅說明高度活躍性之定義可包含復發活動程度與 MRI 病灶數量^e。此指引考量美國僅核准 cladribine 之注射劑型，但有證據顯示 cladribine 之臨床效益，因此在無法取得其他 DMT 的治療下，亦可建議 (may recommend) 用於復發緩解型之病人 (LEVEL C)。

2. 加拿大多發性硬化症工作小組 (Canadian Multiple Sclerosis Working Group, CMSWG) [6]

2020 年指引建議所有復發緩解型多發性硬化症病人盡早使用 DMT 治療，以減少後續失能與改善預後。DMT 的選擇應考慮疾病活躍度、嚴重度與共病症，並參考病人喜好與耐受程度。此外，指引認為有五種藥品是強效藥品，包含三個

^b magnetic resonance imaging, 磁振造影。

^c 指引將建議等級依證據信任度與利弊風險分為 A、B、C 三級。A 為強烈建議，B 為中度建議，C 為弱建議。

^d 這裡並未提到本案藥品 cladribine 的可能原因為 cladribine 口服劑型於 2019 年才在美國上市，在此之前僅有注射劑型。

^e 例如以釷增強 (gadolinium-enhanced) MRI 病灶。

生物製劑(natalizumab、ocrelizumab 與 alemtuzumab)與兩個口服藥品(fingolimod 與本案藥品 cladribine)。儘管實務上這些強效藥品通常仍會保留給基本治療藥品(base therapy)療效不佳或不耐受的病人,但在高疾病活躍與快速惡化的病人中可考慮在第一線即給予治療;惟指引內容並未對高疾病活躍與快速惡化給予明確定義。指引說明目前並未有第三期試驗比較強效 DMT,故選擇上應視利弊而定,並考量當疾病進一步惡化時,後線適合使用的藥品。當需要更換治療藥品時,指引認為可考量以不同機轉藥品為主,且 cladribine、ocrelizumb、alemtuzumab 可能是較為適合接續在其他基礎治療之後的選擇。

3. 歐洲神經內科學會多發性硬化症治療與研究委員會(European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis and the European Academy of Neurology,ECTRIMS/EAN) [7]

2018 年指引建議,復發緩解型多發性硬化症病人若有症狀復發或 MRI 病灶惡化,應及早使用 DMT 治療(強烈建議)^f。這群病人有很多藥品可選擇,選擇時應跟病人溝通,考量病人共病、疾病嚴重程度、藥物副作用特性與藥品可近性(專家意見共識)^g。根據 2022 年於 EAN 會議報告中發表之指引更新內容摘要^h,建議在預後不佳的病人族群盡早使用強效 DMT,後續不論任何原因停藥,應換成其他強效 DMT 繼續治療,但對預後不佳並無明確定義[8]。

(二) 疾病治療藥品於我國之收載現況

依建議者建議的給付規定,與本案藥品具有相近治療地位的藥品整理如表二。健保給付規定[9]則如附錄一。

表二 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型/單位	健保現 行給付 規定
L03AB07 Interferon beta-la	復發型多發性硬化症	22、44、 66、132 µg/syringe 注射劑	請參閱 附錄一 之說明
L04AK02 Teriflunomide	<ul style="list-style-type: none"> 治療成人復發-緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 	14 mg 錠劑	

^f 指引團隊主要根據 GRADE 證據等級與臨床利弊寫出建議內容,並與方法學家開會決定建議等級,分為強烈建議或弱建議。

^g 若證據不足以支持這項建議,則歸類為專家意見共識。

^h 惟該更新目前尚未公開發表,須以後續正式指引發布為主。

	<ul style="list-style-type: none"> 疑似多發性硬化症之成人臨床單一症候群(clinically isolated syndrome, CIS) 成人活動性次發進展型多發性硬化症 (active secondary progressive multiple sclerosis, active SPMS) 		
L04AX07 Dimethyl fumarate	復發-緩解型多發性硬化 (relapse-remission multiple sclerosis)成人病人之治療(前一年有一次或一次以上復發者)	120、240 mg 膠囊	
L03AB13 Peginterferon beta-1a	治療復發型-緩解型多發性硬化症	63、94、125 mg/syringe 注射劑	
L03AB08 Interferon beta-1b	<ul style="list-style-type: none"> 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度 降低續發型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis)復發的頻率及嚴重度 發生單一臨床症狀(Clinically Isolated Syndrome)疑似多發性硬化症的病患，可延緩其惡化成多發性硬化症 	0.3 mg/vial 凍晶注射劑	
L03AX13 Glatiramer acetate	<ul style="list-style-type: none"> Copaxone用於治療首次出現臨床症狀且有MRI為佐證之多發性硬化症病人 復發型多發性硬化症Copaxone，用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率 	20、40 mg/syringe 注射劑	
L04AE02 Ozanimod	成人復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)的治療	0.23、0.46、0.92 mg 膠囊	
L04AA40 Cladribine	復發型多發性硬化症(臨床上有發作，且前二年有二次復發者)	10 mg 錠劑	給付規定修訂中

(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 NICEⁱ之醫療科技評估報告及建議者

ⁱ 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；

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)	於 2018 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 12 月公告，並於 2024 年 5 月更新建議文字。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告於：2018 年 1 月公告。
	Cochrane/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。

1. CDA-AMC (加拿大)

本報告於 2024 年 9 月 30 日止，搜尋 CDA-AMC 網頁，發現三筆與本案有關之相關報告紀錄。一筆為 2018 年 10 月公布，cladribine 的給付建議報告 (reimbursement review)[10]，建議給付於第二線復發緩解型多發性硬化症；另一筆為 2024 年公布，針對 alemtuzumab、cladribine、fingolimod、natalizumab 作為高度活躍型復發緩解之多發性硬化症第一線治療之醫療科技評估 (health technology review)[11]；最後一筆為 cladribine 以及 natalizumab 用於高度活躍復發緩解型多發性硬化症第一線治療之給付建議報告[12]，目前仍在進行中，未訂正式報告發布日期。儘管前兩筆報告與本次評估的目標族群及目的，並不完全符合，但所評估的試驗是相同的，故以下簡要呈現已公佈的兩份文件內容。

(1) Cladribine 給付建議報告

A. 委員會最終決議

加拿大藥物專家委員會建議給付 cladribine 單獨用於成人復發緩解型多發性硬化症，以降低發作頻率與延緩失能惡化，惟須符合以下條件：

- a. 病人無法耐受前一線治療或前一線治療反應不佳，以及前 12 個月內有一次復發；
- b. 病人需在有診斷與臨床處置經驗的專家追蹤；
- c. 藥品價格調降。

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。

B. 建議理由

- a. 在一項雙盲、隨機對照試驗中（CLARITY試驗），納入1326位試驗前12個月內有至少一次復發，且先前未接受兩種以上DMT。結果顯示cladribine相較於安慰劑能顯著降低年度復發率^j（annualized relapse rate），RR^k為0.43（95% CI^l 0.34 to 0.54, p<0.001），與持續3個月之失能惡化^m（HR 0.67, 95%CI 0.48 to 0.93, p=0.018）。
- b. Cladribine為DMT中的新選擇。相對其他治療，cladribine亦有其獨特的安全性特色。
- c. 因CLARITY試驗中的比較對象為安慰劑，目前仍無足夠證顯示cladribine相比其他DMT有更多的臨床益處。此外，建議者提供的間接比較結果亦無法明確地證實cladribine的相對療效以及安全性。

(2) Cladribine 用於多發性硬化症第一線治療之醫療科技評估

近期對於具高度活躍之 RRMS 病人治療有新趨勢，即在發炎早期即使用高效治療來保護神經功能，故加拿大各省藥物給付主管單位委託加拿大 CDA-AMC 進行此系統性文獻回顧，旨在系統性的評估 alemtuzumab、natalizumab、cladribine、fingolimod、rituximab 用於第一線高度活躍復發緩解型多發性硬化症的臨床療效及安全性。

就 cladribine 而言，證據僅來自 CLARITY 試驗，高度活躍次族群（N=187）定義為未經治療、最近一年內復發兩次以上、1 個 T1 gadolinium-enhancing 病灶或 9 個 T2 病灶以上。與安慰劑相比，cladribine 統計上顯著降低年度復發率（rate ratio [RR] 0.26, 95%信賴區間[confidence interval, CI] 0.16 to 0.42）、持續 3 個月之失能惡化（hazard ratio [HR] 0.29, 95% CI 0.14 to 0.63）以及新的 T1 gadolinium-enhancing 病灶發生（RR 0.11, 95% CI 0.06 to 0.20）。

此研究並未發現有臨床試驗比較上述任何納入研究之治療選擇。研究結論認為，事後的次族群分析顯示相較於安慰劑，cladribine 可能改善年度復發率、失能惡化以及影像學上的病灶，並具有臨床意義，然而，受限於高偏差風險以及樣本數較小，證據具有不確定性。考量高度活躍病人有及早治療的臨床需求，各省

^j 復發的定義為 EDSS 分數(The Kurtzke Expanded Disability Status Scale)中，一個以上的功能系統上升超過兩級，或兩個以上的功能系統上升超過一級，並且沒有發燒、持續超過 24 小時、30 天後維持穩定或進步。EDSS 分數是一個評估多發性硬化症患者之運動失常及疾病發展程度的評估方法。針對視覺功能、感覺功能、腦幹功能、大腦功能、錐體功能、腸道泌尿功能、小腦功能、其他功能加以評估，總分落在 0 到 10 分，越高分失能越嚴重。

^k Rate ratio，復發率比。

^l Confidence interval，信賴區間。

^m Confirmed disease progression sustained for three months。失能惡化定義為 EDSS 分數上升超過 1 分，或當初始 EDSS 分數為 0 時，EDSS 分數上升超過 1.5 分。

可重新考量 alemtuzumab、natalizumab、cladribine、fingolimod 用於第一線高度活躍病人的給付規定。

2. PBAC (澳洲)

本報告於 2024 年 9 月 30 日止，搜尋 PBS 網站後，獲得 6 筆與本案有關之相關報告紀錄，其中，2011 年 3 月[13]、2017 年 11 月[14]、2018 年 3 月[15]三次報告皆不建議給付本案藥品，直至 2018 年 7 月[16]審議會議決議建議給付。另 2021 年 11 月[17]及 2023 年 11 月[18]會議之報告則是討論本案藥品提高價格之申請。

(1) 最新建議

PBAC 於 2018 年 7 月決議，建議給付本案藥品 cladribine 用於治療復發緩解型多發性硬化症的病人，惟需符合下表條件。

初始治療	<ul style="list-style-type: none"> • MRI 診斷為復發緩解型多發性硬化症，或臨床上症狀明確但無法接受 MRI 檢查。 • 單獨使用，不可與其他 DMT 並用。 • 過去兩年有兩次復發。 • 病人行走功能正常，無須輔助。
持續治療	<ul style="list-style-type: none"> • 單獨使用，不可與其他 DMT 並用。 • 服藥期間無疾病惡化。 • 病人需耐受並具服藥配合度。

建議理由主要基於兩年 cladribine 療效不劣於兩年 fingolimod 的前提下，利用最小成本法得出 cladribine 符合成本效益。PBAC 認為 cladribine 治療兩年與 fingolimod 治療兩年兩者之間，療效不劣性仍不明確，然而此次建議者提出的降價能妥善彌平成本效益的不確定性。PBAC 也意識到臨床醫師與病人期待新的治療藥品，了解醫師與病人認為 cladribine 具相對安全性、較低的監測負擔與較優的治療療程。同時，PBAC 注意到 cladribine 與腫瘤或淋巴球低下有關，但整體而言 PBAC 認為本案藥品耐受性良好。

(2) 比較品

2017年11月PBAC會議結論即認為fingolimod是合適的比較品。然而PBAC也考量到cladribine可能取代其他DMT（如interferon beta、dimethyl fumarate以及teriflunomide），因此若cladribine比其他DMT昂貴，僅在cladribine有更優異的療效與安全性的情況下才給付。

(3) 證據考量

2011年3月 cladribine 曾於 PBAC 會議討論，當時認為 cladribine 選擇的比較品 (natalizumab) 不當、相對療效與安全性具不確定性，故不建議給付。

2017年11月，澳洲廠商以 CLARITY 試驗與兩項 fingolimod 延伸試驗數據，提交了一份間接比較，聲稱不論2年或4年，cladribine 的療效均不劣於 fingolimod。建議者認為在兩年期間，年度復發率最小臨床重要差異 (minimal clinical important difference) 為 1.46 的前提下，年度復發率、無復發病人比例、無持續3個月之失能惡化與無持續6個月之失能惡化病人比例，在特定時間長度下 (數據遭遮蔽)，cladribine 均不劣於 fingolimod。然而 PBAC 認為小臨床重要差異的標準來源並沒有解釋清楚，因此結果具不確定性。以治療四年期間來說，PBAC 認為 CLARITY 延伸試驗與原本的 CLARITY 試驗的族群有所不同，存在選擇性偏差，且在療效終點上可能檢力不足。另外在實務上，若病人使用 cladribine 並在四年內復發，難以保證病人不會使用其他 DMT，且對 fingolimod 的服藥配合度假設也有疑慮，因此財務分析不確定，故不建議納入給付。

2018年3月澳洲廠商再次提交申請，提出藥價折扣方案，並針對最小臨床重要差異討論，然而此次申請並沒有新的臨床證據證實 cladribine 的療效不劣於 fingolimod，仍不建議給付。

2021年11月，澳洲廠商認為 cladribine 治療兩年不劣於 fingolimod 治療四年，欲提高價格。PBAC 認為該證據主要基於延伸試驗與真實世界證據，缺乏直接比較，證據力不足，並在 CLARITY 延伸試驗可能存在選擇性偏差，故不建議提高價格。

2023年11月，澳洲廠商檢附一登錄資料研究做為新療效事證，宣稱 cladribine 兩年治療以及兩年無治療，與 fingolimod 四年治療具有相等療效，而欲以此為基礎，再次提高價格。PBAC 認為該研究以傾向分數配對 cladribine 組跟 fingolimod 組時，未合適校正干擾因子，且僅少部分病人追蹤滿四年，因此難以支持四年間 cladribine 跟 fingolimod 的相對療效。最終，PBAC 不建議改變兩者等效劑量。

(4) 消費者觀點

2018年7月，PBAC 收到病人、醫療專家以及學會的意見，表達了 cladribine 的優點，包含較短的療程、能延緩失能惡化、較少的監測、能忍受的副作用以及緩解多發性硬化症的症狀。

3. NICE (英國)

本報告於 2024 年 9 月 30 日，搜尋 NICE 網站後，查獲 2 筆相關報告紀錄，1 筆為 cladribine 用於高度活躍復發緩解型多發性硬化症[19]，內容如下所述；另一筆為 cladribine 用於復發型多發性硬化症[20]，預計 2025 年 2 月發布正式評估報告。

(1) 建議給付條件

NICE 於 2017 年 12 月公佈醫療科技評估報告，建議給付本案藥品 cladribine 於高度活躍性多發性硬化症，並於 2019 年 12 月及 2024 年 5 月更新給付規定，病人須符合以下任一條件：(1)嚴重快速進展的復發緩解型多發性硬化症的病人，即前一年至少 2 次復發，且基期 MRI 檢查證實疾病活性ⁿ；(2)對 DMT 反應不佳的復發緩解型多發性硬化症，定義為前一年有 1 次復發且經 MRI 檢查證實疾病活躍。

(2) 建議原因

高度活躍性多發性硬化症目前治療為 alemtuzumab、fingolimod 或 natalizumab，此評議著重在上述兩次族群（即嚴重快速進展以及對 DMT 反應不佳次族群）的評估。臨床試驗結果顯示 cladribine 可延緩復發緩解型多發性硬化症惡化，因此推測上述兩次族群亦有相同效果。根據間接比較結果，目前無法評估 cladribine 相較於其他藥品療效上是否具優劣性，因此委員會視 cladribine 與其他藥品療效相當。利用 MRI 診斷嚴重快速進展的復發緩解型多發性硬化症的標準已隨時間更新，現臨床醫師可依據「與過去 MRI 相比 T2 病灶惡化」來診斷此類病人。Cladribine 相較於其他藥品花費、所需劑量與追蹤次數較低，符合成本效益。

(3) 臨床需求與病人觀點

病人專家表示此疾病復發後仍有殘疾，導致生活品質下降，影響工作、社交以及家庭，且現有的治療多需頻繁往返醫院與監測，干擾病人生活。本案藥品為口服且兩年內兩次短期治療，或許可解決目前病人狀況。

(4) 治療族群

英國廠商將高度活躍性多發性硬化症定義為上述兩種次族群，但英國廠商建議的定義遺漏一年前復發兩次以上，於 MRI 影像學上卻無 T1 病灶的病人。臨床專家表示這樣的病人，因無 MRI 檢查證實疾病活躍，儘管復發仍難以符合對 DMT 反應不佳的定義。然而，專家也表示這兩種次族群包含了多數嚴重多發性硬化症

ⁿ 該條件並未限制先前是否接受治療。2024 年 5 月，臨床學會與建議者反應，原先的條件造成診斷及監測資源的負擔，故將「MRI 檢查至少發現 T1 gadolinium-enhancing 病灶或與過去 MRI 相比 T2 病灶惡化」改成「基期 MRI 檢查證實疾病活性」。

的病人，因此委員會認為這樣的次族群分類是合適的，涵蓋了需要cladribine的病人。

(5) 比較品

根據NICE的指引，委員會認為的合適比較品為：

- 對於嚴重快速進展的多發性硬化症的病人，比較品應為alemtuzumab以及natalizumab。
- 對DMT反應不佳的多發性硬化症的病人，比較品應為alemtuzumab以及fingolimod。

(6) 直接比較試驗：CLARITY試驗

英國廠商提供一項本案藥品相關之隨機分派、雙盲設計樞紐試驗，共納入1,326位復發緩解型多發性硬化症病人，比較兩種cladribine劑量(3.5 mg/kg N=433, 5.25 mg/kg N=456)與安慰劑(N=437)之療效與安全性。主要評估指標為年度復發率(annualized relapse rate)，另一項重要指標為事後分析之延緩持續6個月之失能惡化時間(time to confirmed 6-month disability progression)，以下表為整理結果^o。

結果	治療意向族群(433位接受cladribine 3.5 mg/kg治療)	整體高度活躍性病人群(140位接受cladribine治療)
年度復發率 (RR [95% CI])	0.42 (0.33 to 0.53)	0.35 (0.24 to 0.50)
持續6個月之失能惡化 (HR [95% CI])	0.53 (0.36 to 0.78)	0.18 (0.08 to 0.44)
縮寫: CI, confidence interval, 信賴區間; HR, hazard ratio, 風險比; RR, rate ratio, 發生率比。		

在嚴重快速進展的次族群中，cladribine可降低年度復發率以及延緩失能惡化，但在延緩失能惡化未達統計上顯著^p。在對DMT反應不佳的次族群中，cladribine雖有較低的年度復發率，但未達顯著，延緩失能惡化的部分由於人數太少，無法評估效果^q。儘管如此，委員會認為未達統計顯著可能是受限於樣本數，且在整體高度活躍性多發性硬化症病人群(包含嚴重快速進展以及對DMT反應不佳次族群)中，cladribine仍具有統計上顯著的療效，因此認為cladribine在嚴重快速進展或對DMT反應不佳的多發性硬化症仍比安慰劑有效。

^o 因3.5 mg/kg為核准劑量，故僅呈現該組結果。

^p 數值機密未公布

^q 數值機密未公布

(7) 間接比較

英國廠商提供一份網絡統合分析，旨在比較cladribine與其他DMT（如interferon beta）在不同次族群的療效。英國廠商假設cladribine之CLARITY試驗測量復發之指標是相似的，但ERG^r認為與其他試驗有所不同；最終委員會認為該結果測量在各試驗間大致上相似。其次，委員會認為CLARITY試驗次族群分析之定義雖然與其他試驗有異，但由於定義的方式是使用相似的放射線攝影與臨床標準，故接受CLARITY試驗之次族群標準是與NICE其他指引設定的相似。然而，整體而言，委員會認為該結果證據力不足，無法證實cladribine與alemtuzumab、fingolimod或natalizumab相比具療效差異。

英國廠商針對失能惡化結果提供了一份綜合迴歸分析（meta-regression），比較cladribine、alemtuzumab、fingolimod、natalizumab與安慰劑在失能惡化的差異，以加強網絡統合分析結果。Cladribine於快速進展的病人群，綜合迴歸分析與網絡統合分析療效結論相似；然而alemtuzumab的療效於綜合迴歸分析與網絡統合分析相比，結果出現不一致性。雖然英國廠商提出可能是因不同試驗間基礎風險不一致，但委員會認為儘管綜合迴歸分析可校正基礎期風險，提供效應估計值（estimates for effect size）結果大小，仍不足證明cladribine與其他藥品如alemtuzumab、fingolimod以及natalizumab的療效差異。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織

A. SMC（蘇格蘭）[21]

蘇格蘭於2018年1月公佈一份評估報告，建議有條件收載cladribine治療以影像學或臨床診斷之高度活躍性復發緩解型多發性硬化症（high disease activity relapsing-remitting multiple sclerosis）成人。條件如下：(1)嚴重快速進展的復發緩解型多發性硬化症，定義為病人在前一年有2次以上復發，且有至少一個T1 gadolinium-enhancing病灶^s；(2)療效不佳的復發緩解型多發性硬化症，定義為在DMT治療下，過去一年有1次以上復發，加上至少一個T1 gadolinium-enhancing病灶或九個T2病灶。

SMC主要是依據一項第三期試驗顯示，cladribine相較於安慰劑，可減少高度活躍性復發緩解型多發性硬化症之年度復發率。

a. 臨床議題

^r Evidence review group，實證資料審查小組。

^s 該條件並未限制先前是否接受治療。

委員會認為CLARITY試驗的限制包含EDSS分數[†]未評估腸胃與膀胱功能受損、兩組基本特性如EDSS分數、自首次發作的時間與先前接受DMT治療比例有差異。CLARITY延伸試驗的限制包含選擇性偏差，未收入不耐受cladribine或對cladribine療效不佳的病人、沒有安慰劑組、與CLARITY試驗間隔期間能接受其他藥物治療等，因此應謹慎解釋結果。

諮詢的臨床專家認為，cladribine為口服使用，可減少病人的就醫負擔並提高遵醫囑性，且安全性良好，可視為fingolimod、alemtuzumab、natalizumab以及daclizumab的另一選項。

b. 病人與照護者觀點

蘇格蘭SMC共接到3個病友團體意見回饋，Multiple Sclerosis Trust、MS Society以及Revive MS Support。此三個團體皆接受藥廠贊助，近兩年之贊助比例為MS Trust 5.8%（包括建議者所屬機構）、Revive MS Support 3.4%（未曾接受建議者所屬機構贊助）以及MS Society 0.5%（包括建議者所屬機構）。

病友團體皆表示本案藥品具有口服、療程短、減少監測負擔與對醫療機構的依賴，對病人以及家屬均有正面的效益。

(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：

Population	納入條件：relapsing remitting multiple sclerosis
Intervention	Oral cladribine
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Randomized controlled trials, systematic review, meta-analysis

[†] 分數自 0 至 10 分，愈高分表示失能程度愈高。

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 1 日止，以 (relapsing remitting multiple sclerosis、cladribine) 做為關鍵字進行搜尋，且由於本中心先前已於 2023 年 2 月完成評估報告一份，因此，限縮發表年份為 2023 至 2024 年，搜尋策略請見附錄二。

B. 搜尋結果

於 PubMed 搜尋到 5 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 2 筆文獻；於 Embase 搜尋到 24 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 2 筆文獻；於 Cochrane 搜尋到 14 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 2 筆文獻。經全文閱讀後，納入 2 篇 Cochrane 統合分析。以下摘錄 2019 年完成評估報告[22]、2023 年完成報告中所摘述的文獻整理以表三、表四呈現，另考量本次搜得的統合分析為 Cochrane 團隊執行，故將其內容獨立呈現。

a. 樞紐試驗[23-25]

CLARITY 試驗納入試驗前 12 個月內有一次復發的 RRMS 病人，排除曾接受 ≥ 2 種 DMT 治療者。病人隨機分派至 cladribine 3.5 mg/kg、cladribine 5.25 mg/kg 以及安慰劑組，由於目前我國仿單核准的劑量為兩年間累積 3.5 mg/kg，故以下摘錄內容均為 cladribine 3.5 mg/kg 組的結果。整體受試者中約有 3 成病人先前曾接受過 DMT。結果顯示，cladribine 3.5 mg/kg 相較於安慰劑，有較低的年化復發率 (0.14 vs. 0.33, $p < 0.001$)、較高的無復發病人比例 (79.7% vs. 60.9%, $p < 0.001$) 以及較低的持續 3 個月之失能惡化風險 (HR^u 0.67, 95% CI 0.48 to 0.93)。

CLARITY 延伸試驗納入完成 CLARITY 試驗，且在首次接受 cladribine 治療時沒有血液檢查異常的病人。由於延伸試驗並非預先計畫的研究，因此病人在納入延伸試驗前有一段中位數 40.3 周的空檔期 (gap period)，若病人在空檔期間有接受 interferon beta 或 glatiramer acetate 治療，需在延伸試驗前至少 3 個月停止藥物治療。延伸試驗結果顯示，CP 組相較於 CC 組或 PC 組^v，在年度復發率、無復發病人比例以及持續 3 個月之失能惡化風險並未有統計上顯著差異。

表三 樞紐試驗 CLARITY 及延伸試驗資訊彙整

研究設計	為期 96 週的雙盲隨機第三期試驗
病人納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 診斷為 RRMS，且 MRI 影像上有病灶 • 納入試驗前 12 個月內有一次復發 • EDSS 分數不大於 5.5

^u Hazard ratio，風險比。

^v 延伸試驗中，CP 組為在 CLARITY 接受 3.5 mg/kg 的 cladribine，而在延伸試驗中接受安慰劑；CC 組為在 CLARITY 接受 3.5 mg/kg 的 cladribine，而在延伸試驗中再接受 3.5 mg/kg 的 cladribine；PC 組為在 CLARITY 接受安慰劑，而在延伸試驗中接受 3.5 mg/kg 的 cladribine。

病人排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 納入試驗前曾接受≥ 2種DMT治療，或前3個月內接受過其他免疫抑制劑藥物、細胞激素藥物、靜脈注射免疫球蛋白、血漿置換術 • 納入試驗前28天出現血液檢查異常、任何可能影響免疫系統的疾病、或是復發 		
介入 (N=433)	<ul style="list-style-type: none"> • 每個療程為期 28 天，在療程一開始的第 4 或 5 天給予 1 至 2 錠 10 mg cladribine 錠劑 • 病人於 96 週的總累積劑量為 3.5 mg/kg • 前 48 週：第 1、第 5 周接受 cladribine 治療，第 9、第 13 周接受安慰劑。 • 後 48 週：第 48、第 52 周接受 cladribine 治療。 		
比較對象 (N=437)	<ul style="list-style-type: none"> • 前 48 週：第 1、第 5、第 9、第 13 周接受安慰劑。 • 後 48 週：第 48、第 52 周接受安慰劑。 		
主要療效指標		Cladribine	安慰劑
	年化復發率(95% CI)	0.14 (0.12 to 0.17)	0.33 (0.29 to 0.38)
	年化復發率降低比例 (%)	57.6	-
	P 值	<0.001	-
關鍵次要療效指標		Cladribine	安慰劑
	無復發病人數(%)	345 (79.7)	266 (60.9)
	勝算比(95% CI)	2.53 (1.87 to 3.43)	-
	至持續 3 個月之失能惡化風險比(95% CI)	0.67 (0.48 to 0.93)	-
高度活躍性 [‡] 次族群 (N=261)		Cladribine vs. 安慰劑	
	至持續 6 個月之失能惡化風險比(95% CI)	0.18 (0.08 to 0.44)	
	年度復發率比值	0.32 (0.22 to 0.47) 交互作用 p=0.00683	
高度活躍性加治療時疾病仍處高度活躍性 [§] 的次族群 (N=289)		Cladribine vs. 安慰劑	
	至持續 6 個月之失能惡化風險比(95% CI)	0.18 (0.07 to 0.43)	
	年度復發率比值	0.33 (0.23 to 0.48) 交互作用 p=0.1062	
安全性摘要	(%)	Cladribine	安慰劑
	任何不良事件	347 (80.7)	319 (79.3)
	頭痛	104 (24.2)	75 (17.2)
	淋巴球低下	93 (21.6)	8 (1.8)
	鼻咽炎	62 (14.4)	56 (12.9)

	上呼吸道感染	54 (12.6)	42 (9.7)
	噁心	43 (10.0)	39 (9.0)
	任何嚴重不良事件	36 (8.4)	28 (6.4)
	感染	10 (2.3)	7 (1.6)
	腫瘤	6 (1.4)	0
	死亡	2 (0.5)	2 (0.5)
延伸試驗結果			
	CP (N=98)	CC (N=186)	PC (N=244)
年度復發率(95% CI)	0.15 (0.09 to 0.21)	0.10 (0.06 to 0.13)	0.10 (0.07 to 0.13)
相對風險(97.5% CI)	-	0.65 (0.39 to 1.08)	0.68 (0.42 to 1.11)*
無復發病人數(%)	68 (75.6)	134 (81.2)	180 (79.6)
勝算比(97.5% CI)	-	1.41 (0.69 to 2.88)	1.27 (0.65 to 2.47)*
沒有發生持續 3 個月之失能惡化人數(%)	71 (72.4)	144 (77.4)	185 (75.8)
風險比(97.5% CI)	-	0.62 (0.30 to 1.27)	0.91 (1.48 to 1.71)*
CI 為 confidence interval, 信賴區間。 ‡高度活躍性定義為納入試驗前一年復發 2 次以上。 §治療時疾病仍處高度活躍性定義為納入試驗前一年接受 DMT 治療時有 ≥1 次復發。 *此為 CP vs. PC 的結果。			

b. 統合分析

I. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review)[26]

本研究於 2023 年由 Gonzalez-Lorenzo 等人發表，為 Cochrane 團隊執行的網絡統合分析，旨在比較各種多發性硬化症藥物於 RRMS 病人的療效及安全性。研究搜尋了 CENTRAL、MEDLINE、Embase 以及 2 個試驗登記網站，納入文獻條件為成人 RRMS 病人；隨機對照試驗；比較對象為單用免疫調節劑、免疫抑制劑或是安慰劑。

在 24 個月的復發率上，共納入 28 篇研究，與安慰劑相比，cladribine 統計上顯著降低 24 個月的復發率 (RR 0.53, 95% CrI^w 0.44 to 0.64)，證據信心 (certainty of the evidence) 為高；在 24 個月的失能惡化上，共納入 31 篇研究，與安慰劑相比，cladribine 統計上顯著降低 24 個月的失能惡化 (RR 0.72, 95% CI 0.56 to 0.91)，證據信心為低；在因不良事件停止治療上，共納入 43 篇研究，與安慰劑相比，cladribine 未顯著提高停止治療風險 (OR^x1.38, 95% CrI 0.46 to

^w Credible interval, 可信區間。

^x Odds ratio, 勝算比。

4.15) , 證據信心為低; 在嚴重不良事件上, 共納入 35 篇研究, 與安慰劑相比, cladribine 未顯著提高嚴重不良事件 (OR 1.39, 95% CrI 0.80 to 2.40) , 證據信心為非常低。

作者結論認為, 當以安慰劑作為比較對象時, 兩年的 natalizumab、cladribine, alemtuzumab 治療比其他 DMT 更有效的降低復發率, 且對此具高度信心。目前各種 DMT 在兩年以上的療效及安全性證據不足, 未來研究應著重在 DMT 之間直接比較、更長期的追蹤以及評估生活品質及認知狀態等病人相關結果。

II. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review)[27]

本研究於 2023 年由 Tramacere 等人發表, 為 Cochrane 團隊執行的網絡統合分析, 旨在比較各種免疫療法在多發性硬化症或臨床單一症狀病人的不良事件。研究搜尋了 CENTRAL、PubMed、Embase、2 個其他資料庫以及試驗登記網站, 納入文獻條件為成人、隨機對照試驗, 排除比較相同藥品但不同療程的研究。

在嚴重不良事件上, 共納入 84 篇研究, 與安慰劑相比, cladribine 的危險比為 1.10 (95% CI 0.79 to 1.52) , 證據信心為低, 由於結果並不精確, 作者認為未能宣稱 cladribine 在嚴重不良事件上不劣於安慰劑; 在因不良事件停止治療上, 共納入 105 篇研究, 與安慰劑相比, cladribine 的危險比為 1.80 (95% CI 0.89 to 3.62) , 證據信心為非常低, 同樣由於結果並不精確, 作者認為未能宣稱 cladribine 在因不良事件停止治療上不劣於安慰劑。在 p score 排名上, 沒有任何藥物在嚴重不良事件及因不良事件停止治療上優於其他藥物。

作者結論認為, 各種 DMT 在嚴重不良事件上, 與安慰劑相比, 沒有重要差異。

表四 本案相關統合分析資訊彙整

作者 (年分) 出資單位	納入研 究篇數	Cladribine 對比我國第一線 DMT 結果	研究結論/結果解釋
Siddiqui (2018)[28] Merck KGaA, Darmstadt, Germany	49	年化復發率(Cladribine vs.)	不論是一般 RRMS 或是高度活躍性族群，cladribine 與其他 DMT 療效及安全性相當。
		<ul style="list-style-type: none"> DMF (RR 0.78, 95% CrI 0.57 to 1.07) TFM (RR 0.62, 95% CrI 0.46 to 0.84) GLA (RR 0.64, 95% CrI 0.48 to 0.85) IFN beta-1a (RR 0.63, 95% CrI 0.47 to 0.84) IFN beta-1b (RR 0.62, 95% CrI 0.47 to 0.83) PEG IFN beta-1a (RR 0.64, 95% CrI 0.44 to 0.92) 	
		至 24 個月時，發生持續 6 個月之失能惡化(Cladribine vs.)	
		<ul style="list-style-type: none"> DMF (HR 0.85, 95% CrI 0.41 to 1.81) TFM 14 mg QD (HR 0.66, 95% CrI 0.31 to 1.38) IFN beta-1a (HR 0.76, 95% CrI 0.35 to 1.61) IFN beta-1b (HR 1.79, 95% CrI 0.65 to 4.73) 	
Bartosik-Psujek (2021)[29] Merck Sp z o.o., Warsaw, Poland; a affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany	6	2 年無疾病活躍證據 [†] (Cladribine vs.)	Cladribine 在無疾病活躍證據上，統計顯著優於 DMF 與 TFM，與 fingolimod 相當。

Liu (2021)[30] 作者宣稱未接受資助。	21	年化復發率	<ul style="list-style-type: none"> Ofatumumab 、 alemtuzumab 、 natalizumab 有較佳的療效及遵醫囑性，然而須更多研究證實 DMT 的長期療效。 就年度復發率而言，cladribine 顯著優於 TFM、GLA、IFN beta-1a、IFN beta-1b，SUCRA 值在 24 個治療組合中排名第 6。
		vs. Cladribine	
		<ul style="list-style-type: none"> GLA (HR 1.58, 95% CrI 1.17 to 2.12) IFN beta-1a (HR 1.61, 95% CrI 1.19 to 2.17) IFN beta-1b (HR 1.6, 95% CrI 1.14 to 2.2) 	
		Cladribine vs.	
		<ul style="list-style-type: none"> DMF (HR 0.84, 95% CrI 0.63 to 1.14) TFM (HR 0.62, 95% CrI 0.45 to 0.85) OZN (HR 0.93, 95% CrI 0.64 to 1.35) 	
Samjoo (2021)[31] Novartis Pharma AG.	32	年化復發率比(Cladribine vs.)	Cladribine 有 85.8%的機率歸在強效 DMT，14%的機率歸在中效 DMT [†] 。
		<ul style="list-style-type: none"> 安慰劑 (RR 0.42, 95% CrI 0.31 to 0.58) 	
Bose (2022)[32] 作者未聲明研究資金來源。	26	T1 病灶數平均差異(Cladribine vs.)	<ul style="list-style-type: none"> Ocrelizumab、dimethyl fumarate 以及 natalizumab 有較佳的 MRI 影像學結果。 就 T1 病灶數而言，cladribine 在 18 種治療組合中的平均排名為 13.4；就 T2 病灶數而言，cladribine 在 18 種治療組合中的平均排名為 16.3。
		<ul style="list-style-type: none"> DMF (MD 0.70, 95% CI 0.29 to 1.12) TFM (MD 0.28, 95% CI -0.27 to 0.83) OZN (MD 0.27, 95% CI -0.17 to 0.71) GLA (MD 0.05, 95% CI -0.35 to 0.46) IFN beta-1a (MD 0.21, 95% CI -0.26 to 0.68) IFN beta-1b (MD 0.35, 95% CI -0.14 to 0.84) 	
		T2 病灶數平均差異(Cladribine vs.)	
		<ul style="list-style-type: none"> DMF (MD 10.91, 95% CI 7.37 to 14.44) OZN (MD 6.03, 95% CI 2.07 to 9.98) GLA (MD 9.89, 95% CI 6.35 to 13.43) 	

		<ul style="list-style-type: none"> • IFN beta-1a (MD 3.79, 95%CI 0.09 to 7.49) • IFN beta-1b (MD 4.73, 95%CI 0.41 to 9.06) 	
Lucchetta (2019)[33] Institutional Development Support Programme of the National Health System (Proadi-SUS) and Hospital Alemão Oswaldo Cruz.	47	因不良事件停藥	<ul style="list-style-type: none"> • 由於較少研究探討安全性議題，難以形成穩健的結果。 • Cladribine 相比 DMF、GLA、IFN beta-1a，並未有較高的因不良事件停藥風險以及嚴重不良事件風險。
		vs. Cladribine	
		<ul style="list-style-type: none"> • DMF (RR 1.28, 95% CI 0.57 to 2.98) • GLA (RR 1.39, 95% CI 0.57 to 3.36) • 安慰劑 (RR 1.54, 95% CI 0.72 to 3.49) 	
		Cladribine vs.	
		嚴重不良事件	
		vs. Cladribine	
		<ul style="list-style-type: none"> • DMF (RR 1.54, 95% CrI 0.93 to 2.58) • GLA (RR 1.55, 95% CrI 0.91 to 2.71) • 安慰劑 (RR 1.25, 95% CrI 0.79 to 2.04) 	
Śladowska (2022)[34] Jagiellonian University	33	任何不良事件(Cladribine vs.)	<ul style="list-style-type: none"> • 強效 DMT 的安全性結果大致相似，其中 natalizumab 及 ocrelizumab 似乎是最安全的。 • Cladribine 相比於 OZN，有較高的任何不良事件發生。
		<ul style="list-style-type: none"> • OZN (OR 1.79, 95% CI 1.13 to 2.83) • 安慰劑 (OR 1.52, 95% CI 1.10 to 2.09) 	
		嚴重不良事件(Cladribine vs.)	
		<ul style="list-style-type: none"> • OZN (OR 1.82, 95% CI 0.87 to 3.81) • 安慰劑 (OR 1.33, 95% CI 0.80 to 2.22) 	
		因不良事件停藥(Cladribine vs.)	
		<ul style="list-style-type: none"> • OZN (OR 1.67, 95% CI 0.47 to 5.90) 	

		• 安慰劑 (OR 1.71, 95% CI 0.64 to 4.57)	
<p>DMF 為 dimethyl fumarate 每日兩次，每次 240 mg、TFM 為 teriflunomide 每日一次，每次 14 mg、OZN 為 ozanimod 每日一次，每次 1 mg、GLA 為 glatiramer acetate 每日一次，每次 20 mg、IFN beta-1a 為 interferon beta-1a 每周三次，每次 44 µg、IFN beta-1b 為 interferon beta-1b 每日一次，每次 250 µg、PEG IFN beta-1a 為 peginterferon beta-1a 每兩週一次，每次 125 µg。</p> <p>RR 為 risk ratio、HR 為 hazard ratio、OR 為 odds ratio、CI 為 confidence interval、CrI 為 credible interval。</p> <p>[†]NEDA-3，無疾病活躍證據，包含無新 MRI 病灶、無新復發、EDSS 未惡化。</p> <p>[‡]作者參考 Association of British Neurologists 2015 年發表指引，定義若與安慰劑相比，年度復發率比低於 0.5 時認為是強效 DMT。</p>			

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

5. 建議者提供之資料

針對cladribine與我國第一線多發性硬化症藥品的比較，建議者提供了4篇系統性文獻回顧暨統合分析以及2篇觀察性研究，4篇統合分析的結果已於前面段落呈現，於表五呈現2篇觀察性研究的資訊，整體而言，cladribine相比於interferon、glatiramer acetate、dimethyl fumarate、teriflunomide，有較佳的療效結果。若建議者可透過系統性文獻回顧步驟完整呈現相關實證，則應可進一步增強整體證據完整性。

表五 建議者提供之觀察性研究

	Signori et al. 2020[35]	Spelman et al. 2023[36]
研究資金來源	Merck Serono S.p.A., Rome, Italy; an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.	EMD Serono Research & Development Institute, Inc., Billerica, MA, USA, an affiliate of Merck KGaA
資料來源	CLARITY 試驗以及涵蓋義大利 24 家 MS 治療中心的資料庫	MSBase 登錄國際資料庫
研究期間	2010 至 2018	2018 至 2021
納入條件	16 歲以上、診斷為 RRMS、2010/1 至 2017/6 開始接受 DMT 治療	18 歲以上、追蹤超過 6 個月、開始治療前有 12 個月以上的資料
暴露組	Cladribine	Cladribine
對照組 [‡]	Interferon、glatiramer acetate、dimethyl fumarate	Dimethyl fumarate、teriflunomide
結果	校正後年化復發率 (cladribine vs.)	更換治療 (vs. cladribine)
	Interferon (RR 0.48, 95% CI 0.41 to 0.57) Glatiramer acetate (RR 0.49, 95% CI 0.36 to 0.68) Dimethyl fumarate (RR 0.60, 95% CI 0.41 to 0.89)	Dimethyl fumarate (HR 7.04, 95% CI 4.16 to 11.93) Teriflunomide (HR 6.52, 95% CI 3.79 to 11.22) 年化復發率 (cladribine vs.) Dimethyl fumarate (0.10 vs. 0.15, p=0.031) Teriflunomide (0.09 vs. 0.17, p<0.001)
結論	Cladribine 與 interferon、glatiramer acetate、dimethyl	真實世界情境下，Cladribine 有顯著較佳的治療持續性

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	fumarate 相比，有較低的年化復發率。	(treatment persistence) 以及復發表現。
限制	非隨機對照研究，具潛在干擾因子，如針劑的遵醫囑性。	未能校正潛在干擾因子，如 MRI 病灶數；追蹤時間短，不到 1/4 病人有追蹤至少兩年；部分病人未完成 cladribine 兩年療程。
RR 為 risk ratio、HR 為 hazard ratio、CI 為 confidence interval。		
‡僅擷取我國第一線治療藥品。		

(四) 療效評估結論

1. 療效參考品

依建議者建議的給付規定，考量指引建議、我國藥品許可證與適應症、健保給付規定，與本案藥品 cladribine 具相近治療地位的第一線 RRMS 治療藥品有 interferon beta-1a、teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、interferon beta-1b、glatiramer acetate、ozanimod。

儘管上述藥品均給付於第一線 RRMS，但本案藥品此次建議給付於「未使用 DMT 藥物，但前一年有兩次發作，且 MRI 檢查至少有 T1-gadolinium enhancing 病灶或 T2 病灶惡化」，而 2022 年歐洲的更新指引認為預後不佳的病人族群盡早使用強效 DMT 治療，因此，目前與本案藥品具相近治療地位的藥品應未獲指引建議用於本次目標族群。然而，考量上述藥品健保均給付於第一線 RRMS，可作為相對療效的比較對象，故 interferon beta-1a、teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、interferon beta-1b、glatiramer acetate、ozanimod 皆為本案藥品可能的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織給付建議

加拿大 CDA-AMC 於 2018 年 10 月建議給付 cladribine 單獨用於成人復發緩解型多發性硬化症，以降低發作頻率與延緩失能惡化，惟須符合以下條件：(1) 病人無法耐受前一線治療或前一線治療反應不佳，以及前 12 個月內有一次復發；(2) 病人需在有診斷與臨床處置經驗的專家追蹤；(3) 藥品價格調降。

澳洲 PBAC 於 2018 年 11 月建議給付 cladribine 用於治療復發緩解型多發性硬化症的病人，惟需符合以下條件：(1) MRI 診斷為復發緩解型多發性硬化症，或臨床上症狀明確但無法接受 MRI 檢查；(2) 單獨使用，不可與其他 DMT 並用；(3) 過去兩年有兩次復發；(4) 病人行走功能正常，無須輔助。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

英國NICE於2024年5月更新醫療科技評估報告，建議給付cladribine於高度活躍性多發性硬化症，同時病人必須符合以下任一條件：(1)嚴重快速進展的復發緩解型多發性硬化症的病人，即前一年至少2次復發，且基期MRI檢查證實疾病活躍；(2)對DMT反應不佳的復發緩解型多發性硬化症，定義為前一年有1次復發且經MRI檢查證實疾病活躍。

目前，建議者所建議的給付規定與NICE的給付條件大致相同，而加拿大CDA-AMC正在評估cladribine用於高度活躍性多發性硬化症第一線治療，NICE也正在評估cladribine用於復發型多發性硬化症。

3. 相對療效及安全性

樞紐試驗 CLARITY 納入試驗前 12 個月內有一次復發的 RRMS 病人，排除曾接受 ≥ 2 種 DMT 治療者。結果顯示，cladribine 3.5 mg/kg 相較於安慰劑，有較低的年度復發率、較高的無復發病人比例以及較低的持續 3 個月之失能惡化風險。CLARITY 延伸試驗結果顯示，CP 組相較於 CC 組或 PC 組，在年度復發率、無復發病人比例以及持續 3 個月之失能惡化風險並未有顯著差異。

綜合 6 篇研究療效指標的網絡統合分析，研究結果顯示 cladribine 原則上與我國健保一線治療相比有較佳的結果，但仍有少數研究針對不同指標有不一致的結果。然而研究間收納文獻、療效指標定義與統計方法各有所異，且沒有 cladribine 與其他 DMT 的直接比較試驗，導致結果可能不一致，應謹慎解讀。

綜合 3 篇研究安全性指標的網絡統合分析，cladribine 與我國健保第一線治療相似。受限於各試驗間副作用發生人數相對較少，難以對特定副作用逐一探討，亦增加了結果的不確定性。

4. 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告彙整主要醫療科技評估組織所收集的病人意見以供參考。澳洲 PBAC 所收集到的病友意見表示多發性硬化症復發後仍有殘疾，導致生活品質下降，影響工作、社交以及家庭，且現有的治療多需頻繁往返醫院與監測，干擾病人生活。Cladribine 具有口服、療程短、減少監測負擔與對醫療機構的依賴，對病人以及家屬均有正面的效益。

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) 醫療科技評估組織報告

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，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2018 年 10 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2018 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2019 年 12 月公告，並於 2024 年 5 月更新建議。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告： 於 2018 年 1 月公告。

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 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC。

1. CDA-AMC (加拿大) [10, 12]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canada's Drug Agency) 於 2018 年 10 月發布一份關於 cladribine (Mavenclad) 用於第二線以上治療的醫療科技評估報告，建議有條件收載 cladribine 單獨使用於復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis) 成人病人。

須符合之條件如後：

- 使用於對前一藥物治療無法耐受或治療反應不佳的復發緩解型多發性硬化症病人，且其在過去一年內有至少一次復發情形。
- 病人須經由具有復發緩解型多發性硬化症診斷及治療經驗的專科醫師照護。
- 調降藥品價格。

委員會提出此建議的理由為，根據一項隨機對照試驗，在前一年曾有至少一次復發情形的復發緩解型多發性硬化症病人中，cladribine 相較於安慰劑更能降低年復發率及延緩疾病進程。對病人而言，cladribine 提供另一種治療選擇及不同於其他藥物的安全性特性。然而，無論是在整體復發緩解型多發性硬化症病人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

中或是特定次族群中，cladribine 與 fingolimod 相比皆不太可能符合成本效益。另外，根據廠商提供之間接比較研究，審查小組無法針對 cladribine 在療效及安全性上是否優於其他改善病程進展的治療（disease modifying therapy, DMT）有明確的結論。綜合上述考量，最終委員會建議有條件收載 cladribine 單獨使用於復發緩解型多發性硬化症成人病人。

而與本案較相關的第一線治療部分，CDA-AMC 於 2024 年 8 月公告將針對是否建議給付 cladribine 用於高度活躍型多發性硬化症（highly active multiple sclerosis）成人病人作為第一線治療藥物進行評估，目前尚在審查階段，尚未發布最終建議結果。

2. PBAC（澳洲）[14-18]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）曾於 2017 年 11 月及 2018 年 3 月發布關於 cladribine（Mavenclad）的醫療科技評估報告，結論皆為不建議收載。最終，PBAC 於 2018 年 7 月發布一份評估報告，建議收載 cladribine 用於過去兩年間發生至少兩次以上復發情形的復發緩解型多發性硬化症病人^y。

委員會做出建議收載的原因是基於成本效益評估顯示，若根據一項使用 cladribine 兩年的療效與使用 fingolimod 兩年的療效相比具不劣性的聲稱，將 cladribine 與 fingolimod 進行最低成本（cost-minimised）比較，則 cladribine 的成本效益可能是可以接受的。

廠商於後續兩次再次提交申請，請求 PBAC 能根據 cladribine 與 fingolimod 間修正後之等效劑量（equi-effective doses），調高 cladribine 的藥品價格。前段提及，PBAC 在 2018 年 7 月做出建議收載決定主要基於，在兩年治療期間，cladribine 與 fingolimod 相比的最低成本分析（cost-minimization analysis）；而調高藥品價格的請求主要是基於，接受兩年 cladribine 治療（後續兩年不治療）與接受四年 fingolimod 治療相比的最低成本分析（cost-minimization analysis）。

PBAC 分別於 2021 年 11 月及 2023 年 11 月發布兩份評估報告，最終 PBAC 不建議修正現行 cladribine 與 fingolimod 間的等效劑量，不建議原因為，廠商提供之主要臨床證據可能存在干擾因素且持續治療四年之病人樣本數少，無法充分證明 cladribine 治療兩年（後續兩年不需治療）的療效與 fingolimod 治療四年的療效相比具不劣性。

^y PBAC 建議之給付條件未限制治療線別。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

3. NICE (英國) [19]

英國國家健康暨照護卓越研究所 (National institute for health and care excellence, NICE) 最初於 2017 年 12 月發布一份關於 cladribine (Mavenclad) 的醫療科技評估報告，並於 2019 年 12 月及 2024 年 5 月更新收載建議。NICE 建議有條件收載 cladribine (Mavenclad) 使用於符合下列任一條件之高度活躍型多發性硬化症 (highly active multiple sclerosis) 成人病人。

適用條件如下：

- 符合快速進展之嚴重復發緩解型多發性硬化症 (rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis) 之病人：在過去一年內有兩次或兩次以上復發情形，且經磁共振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 檢查有疾病活躍的證據。
- 對改善病程進展的治療 (disease modifying therapy, DMT) 反應不佳之復發緩解型多發性硬化症病人：在過去一年仍有至少一次復發情形，且經 MRI 檢查有疾病活躍的證據。

委員會建議的理由為，臨床試驗結果顯示，在復發緩解型多發性硬化症病人中，cladribine 相較於安慰劑能降低復發情形並延緩失能 (disability) 進程。雖然 cladribine 對治療快速進展之嚴重或治療效果不佳之復發緩解型多發性硬化症的療效沒有被證實，但其效果可能優於安慰劑。此外，相較於其他治療，cladribine 花費較低、不需要頻繁的服藥及監測，且符合成本效益，因此建議給付於「快速進展之嚴重復發緩解型多發性硬化症」及「對治療藥物反應不佳之復發緩解型多發性硬化症」。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [21]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2018 年 1 月發布一份關於 cladribine (Mavenclad) 的醫療科技評估報告，建議有條件收載 cladribine (Mavenclad) 用於經由臨床診斷或影像特徵認定之高度活躍型復發型多發性硬化症 (highly active relapsing multiple sclerosis) 成人病人。

須符合下列任一條件：

- 快速進展之嚴重復發緩解型多發性硬化症 (rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis) 病人：無論是否正在接受藥物治療，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在過去一年內有兩次或兩次以上復發情形，且出現至少 1 處 T1 鈆增強病灶 (T1 gadolinium-enhancing lesions)

- 治療效果不佳之復發緩解型多發性硬化症病人：當接受 DMT 後，在過去一年仍有一次或一次以上復發情形，且出現至少 1 處 T1 鈆增強病灶或 9 處 T2 病灶。

SMC 建議收載原因為，在一項三期試驗中，對於高度活躍型復發緩解型多發性硬化症病人而言，使用 cladribine 相較於安慰劑在減少年復發率上有較好的表現。

(二) 財務影響

建議者財務影響推估

建議者建議放寬 Mavenclad® 給付規定用於「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症 (前一年有兩次或兩次以上復發情形) 第一線治療」，並調降本品健保給付價格。依建議者提供之財務影響評估結果，推估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品年度藥費變化約為第一年節省 1,219 萬元至第五年增加 86 萬元，整體財務影響約為第一年節省 2,276 萬元至第五年節省 1,329 萬元。

建議者之推估過程說明如後：

(1) 臨床地位設定

建議者此次建議擴增給付範圍為「用於復發緩解型多發性硬化症第一線治療」，且病人須符合前一年有兩次或兩次以上復發，並且經 MRI 檢查至少有 T1 鈆增強病灶或 T2 病灶惡化情形，若病人 EDSS (Expanded Disability Status Scale) 大於 5.5 則不適用 cladribine；第二線治療給付規定與現行規定相同，維持不變。

建議者預期 Mavenclad® 將取代目前已給付之復發緩解型多發性硬化症第一線口服治療藥物，包含 Tecfidera® (dimethyl fumarate)、Aubagio® (teriflunomide) 及 Zeposia® (ozanimod)，因此本品臨床地位設定為「取代關係」。

(2) 目標族群人數

接受第一線口服藥物治療目標族群

- 接受第一線藥物治療 (包含口服及針劑) 復發緩解型多發性硬化症人數

建議者根據 2016 年至 2022 年健保署提供之藥品申報量 [36]，統計各類第一

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

線復發緩解型多發性硬化症治療藥物^z的使用總量，並參考仿單建議用法用量(詳見附錄三)計算每人每年應使用量[37]，以此估算接受第一線藥物治療復發緩解型多發性硬化症的病人數，再以線性迴歸推估未來五年「接受第一線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」的病人數約為第一年 766 人至第五年 934 人。

■ 接受第一線口服藥物治療復發緩解型多發性硬化症人數

由於第一線口服用藥人數占比自 2020 年起呈現快速增長趨勢，建議者認為若直接以線性迴歸推估未來五年口服藥品使用人數可能有高估的疑慮^{aa}，因此使用「接受第一線藥物治療人數」、「接受第一線口服藥物治療人數」及「口服藥物使用佔比」來估算未來五年接受第一線口服藥物治療的總人數。

建議者先以線性迴歸推估未來五年「接受第一線藥物治療總人數」及「接受第一線口服藥物治療人數」，以此計算各年口服藥物治療的占比。建議者預估口服藥物佔比最高上升至 90% 後即維持穩定，不會成長至 100%，因此預估口服藥物佔比為第一年 82.8% 至第五年 90%，再以此推估未來五年「接受第一線口服藥物治療復發緩解型多發性硬化症」人數為第一年 634 人至第五年 841 人。

■ 接受第一線口服藥物治療且符合高度活躍型復發緩解型多發性硬化症人數

關於高度活躍型(一年內有兩次或兩次以上復發情形)復發緩解型多發性硬化症佔整體復發緩解型多發性硬化症病人的比例，由於臺灣無相關參考文獻，建議者參考一篇「探討高疾病活躍型(high disease activity)在整體復發緩解型多發性硬化症中之發生率」的德國流行病學研究[38]，將比例設定為 8.5%，以此推估未來五年「接受第一線口服藥物治療且符合高度活躍型復發緩解型多發性硬化症」人數為第一年 54 人至第五年 71 人。

接受第二線藥物治療目標族群

建議者根據 2016 年至 2022 年健保署提供之藥品申報量[36]，統計各類第二線復發緩解型多發性硬化症治療藥物^{bb}的使用總量，並參考仿單建議用法用量(詳見附錄三)計算每人每年應使用量[37]，以此估算接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症的病人數後，再以年均複合成長率 5%，推估未來五年「接受

^z 目前我國已納入給付之第一線治療藥物主要分為注射劑型及口服劑型兩大類，注射劑型藥品包含 interferon beta 1a、interferon beta 1b、peginterferon beta 1a 及 glatiramer acetate；口服劑型藥品包含 dimethyl fumarate、ozanimod 及 teriflunomide。

^{aa} 2028 年及 2029 年推估之第一線口服用藥人數將會大於使用第一線藥物治療人數。

^{bb} 第二線治療藥物包含 cladribine (口服劑型)、fingolimod (口服劑型) 及 natalizumab (注射劑型)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」人數約為第一年 287 人至第五年 349 人。

■ 第二線使用 Mavenclad®治療人數及使用其他二線治療藥品人數

建議者進一步將接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症的病人區分為使用 Mavenclad®治療或其他二線藥品。建議者依據 2020 至 2022 年資料，採用年均複合成長率（12%）推估未來五年「第二線使用 Mavenclad®治療」的人數為第一年 85 人至第五年 133 人。

使用其他二線治療藥品人數之估算方式為，「接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」人數減去「第二線使用 Mavenclad®治療」人數，推估未來五年「使用其他二線治療藥品」人數為第一年 202 人至第五年 216 人。

(3) 原情境年度藥費

在原情境下，建議者推估 Mavenclad®年度總藥費約為第一年 1.02 億元至第五年 1.60 億元；其他藥品年度總藥費約為第一年 1.59 億元至第五年 1.75 億元；原情境年度藥費合計約為第一年 2.61 億元至第五年 3.35 億元。

詳細推估過程如下：

■ 第一線口服治療藥物年度藥費

在原情境下，Mavenclad®尚未給付於第一線治療高度活躍型復發緩解型多發性硬化症，第一線口服藥物可選擇 dimethyl fumarate (Tecfidera®)、ozanimod (Zeposia®) 及 teriflunomide (Aubagio®)。建議者參考各藥品仿單建議用法用量（詳見附錄三）估算每人每年總使用量[37]，再與公告之健保支付價格相乘，計算得到上述藥品每人每年藥費約為 32 萬元至 33 萬元。為計算整體第一線口服藥物加權後之每年藥費，建議者參考 2022 年藥品申報量[36]，估算各藥品在第一線口服藥品市場之市佔率，將「各別藥品每年治療藥費」乘上「各別藥品之市佔率」，計算出「整體第一線口服藥物加權後之每人每年藥費」約為 33 萬元。

依照上述設定，建議者推估未來五年第一線口服治療藥物年度藥費約為第一年 1,787 萬元至第五年 2,369 萬元。

■ 第二線治療藥物年度藥費

在原情境下，根據 Mavenclad®既有給付規定可用於第二線治療，第二線治

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

療共有 cladribine(Mavenclad®)、fingolimod(Gilenya®)及 natalizumab(Tysabri®)三種藥品可選擇。建議者參考各藥品仿單建議用法用量(詳見附錄三)估算每人每年總使用量[37]，再與公告之健保支付價格相乘，計算得到上述藥品每人每年治療藥費，其中 Mavenclad®每人每年治療藥費約為 65 萬元。為計算其他第二線治療藥品(fingolimod 及 natalizumab)加權後之每年藥費，建議者採用與前段第一線口服治療藥物相同之計算方式，計算出「其他第二線治療藥品加權後之每人每年藥費」約為 70 萬元。

建議者假設 Mavenclad®病人服藥遵從性為 95%，以此估算第二年持續用藥之人次為第一年 72 人至第五年 113 人。因此，建議者推估未來五年 Mavenclad 總用藥人次約為第一年 157 人至第五年 246 人。

依照上述設定，建議者推估未來五年 Mavenclad®年度藥費約為第一年 1.02 億元至第五年 1.60 億元；未來五年其他第二線治療藥品年度藥費約為第一年 1.41 億元至第五年 1.51 億元。

(4) 新情境年度藥費

在新情境下，建議者推估 Mavenclad®年度總藥費約為第一年 9,014 萬元至第五年 1.61 億元；其他藥品年度總藥費約為第一年 1.49 億元至第五年 1.61 億元；新情境年度藥費合計約為第一年 2.39 億元至第五年 3.22 億元。

詳細推估過程如下：

第一線口服治療藥物年度藥費

■ 本品第一線用藥人次

在新情境下，Mavenclad®可給付於高度活躍型復發緩解型多發性硬化症第一線治療，因此第一線口服治療藥品共有 dimethyl fumarate (Tecfidera®)、ozanimod (Zeposia®)、teriflunomide (Aubagio®) 及 cladribine (Mavenclad®) 四種藥品可選擇。建議者假設 Mavenclad®未來五年市佔率為第一年 60%至第五年 80%，第二年持續用藥之服藥遵醫囑率假設為 95%，依此推估未來五年本品第一線用藥人次約為第一年 32 人至第五年 105 人。

■ 本品一線治療年度藥費

建議者參考仿單建議用法用量(每年給予 1.75 毫克/公斤為一次療程，在完成兩次療程之後，第三及第四年不用再給予 cladribine 治療)[37]，並依照 112

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

年 Mavenclad®醫療科技評估報告建議，設定多發性硬化症病人平均體重為 58.2 公斤，估算每人每年總使用量為 10 錠，再根據本次建議之調降後價格，計算本品每人每年治療藥費約為 48 萬元。依照上述設定，建議者推估未來五年第一線本品一線治療年度藥費約為第一年 1,526 萬元至第五年 5,008 萬元。

■ 其他一線口服藥品年度藥費

建議者預估 Mavenclad®進入市場後，現有一線口服藥品整體市占率將降低為第一年 40%至第五年 20%，其他第一線口服藥物加權後之每人每年藥費則與原情境推估方式相同。依照上述設定，推估未來五年其他一線口服藥品年度藥費約為第一年 729 萬元至第五年 464 萬元。

第二線治療藥物年度藥費

■ 本品二線治療年度藥費

在新情境下，由於部分病人將在第一線治療即使用本品，因此建議者估計第三年至第五年，每年將有 5%病人於第二線治療改用其他藥品，並且假設第二年持續用藥的服藥遵醫囑率為 95%。依照上述假設，建議者推估未來五年本品用藥總人次約為第一年 157 人至第五年 233 人。

以新情境下本品每人每年藥費 48 萬元，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 7,488 萬元至第五年 1.11 億元。

■ 其他二線藥品年度藥費

在新情境下，建議者採用「接受第二線藥物治療之目標族群人數」減去「新情境本品二線使用人數」估算其他二線藥品使用人數，推估未來五年其他二線藥品使用人數約為第一年 202 人至第五年 223 人。

其他第二線治療藥品加權後之每人每年藥費與原情境推估方式相同約為 70 萬元，依照上述設定，建議者推估未來五年其他二線藥品年度藥費約為第一年 1.41 億元至第五年 1.56 億元。

(5) 財務影響

從健保預算觀點，建議者推估若本品放寬給付規定用於「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症（前一年有兩次或兩次以上復發情形）第一線治療」，未來五年的財務影響為第一年節省 2,276 萬元至第五年節省 1,329 萬元；未來五年本品

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

年度藥費變化約為第一年節省 1,219 萬元至第五年增加 86 萬元。

查驗中心評論與校正

本報告認為建議者的財務影響架構大致合宜，惟建議者在 2022 年 Plegridy® (peginterferon beta 1a) 申報量數據引用錯誤以及未說明「第一線接受本品治療者，於第二線治療改用其他藥品比例」的假設依據，此外在「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症佔整體病人比例」部分使財務影響具有不確定性，本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

(1) 臨床地位

建議者預期本品將取代目前已給付之復發緩解型多發性硬化症第一線口服治療藥物之部分市場，包含 Tecfidera® (dimethyl fumarate)、Aubagio® (teriflunomide) 及 Zeposia® (ozanimod)。本報告經查詢健保藥品給付規定[39]，上述三種藥品為現行已給付之所有第一線口服藥品，故認為建議者設定本品臨床地位為「取代關係」係為合理。

(2) 目標族群人數

接受第一線口服藥物治療目標族群

■ 接受第一線藥物治療（包含口服及針劑）復發緩解型多發性硬化症人數

建議者利用 2016 年至 2022 年藥品申報量，並參考仿單建議用法用量（詳見附錄三）計算每人年使用量，估算接受第一線藥物治療復發緩解型多發性硬化症的病人數。此推估方式應屬合理，惟建議者在 2022 年 Plegridy® (peginterferon beta 1a) 申報量數據引用錯誤，經修正為正確申報量後，重新計算未來五年「接受第一線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」的病人數應為第一年 804 人至第五年 993 人。

■ 接受第一線口服藥物治療復發緩解型多發性硬化症人數

建議者使用「接受第一線藥物治療人數」、「接受第一線口服藥物治療人數」及「口服藥物使用佔比」估算未來五年接受第一線口服藥物治療的總人數，並預估第一線口服藥物佔比到達 90% 後即維持穩定。經諮詢臨床專家意見，目前新發病人已較少選擇針劑藥品，但若有懷孕需求或是考量針劑藥品安全性相對較高等因素，仍有少部分病人會選擇此類藥品，因此本報告認為廠商設定針劑仍有 10% 佔比的假設尚屬合理，重新計算後，推估未來五年「接受第一線口服藥物治療復

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

發緩解型多發性硬化症」人數為第一年 634 人至第五年 894 人。

■ 接受第一線口服藥物治療且符合高度活躍型復發緩解型多發性硬化症人數

建議者參考一篇「探討高疾病活躍型 (high disease activity) 在整體復發緩解型多發性硬化症中之發生率」的德國流行病學研究[38]，設定高度活躍型復發緩解型多發性硬化症比例為 8.5%。經文獻查詢，本報告無搜尋到相關本土研究及其他合適文獻，經諮詢臨床專家意見，臺灣高度活躍型病人約佔整體病人的 5%至 10%，因此本報告認為廠商設定尚屬合理，故沿用廠商假設，然考量到此參數具有不確定性，後續針對「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症佔整體病人的比例」之設定，參考臨床專家意見進行敏感度分析。

依據上述假設，經重新計算後，推估未來五年「接受第一線口服藥物治療且符合高度活躍型復發緩解型多發性硬化症」人數為第一年 54 人至第五年 76 人。

接受第二線藥物治療目標族群

建議者根據藥品申報量，並參考仿單建議用法用量(詳見附錄三)，估算接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症的病人數，並採用年均複合成長率推估未來五年「接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」的病人數。建議者在推估「接受第一線藥物治療總人數」及「接受第一線口服藥物治療人數」人數時，採用線性迴歸推估未來五年人數，然而此處以年均複合成長率進行推估，且未說明改以年均複合成長率推估人數的理由，本報告認為為維持推估之一致性，應以線性迴歸方式進行推估，惟考量兩種方式之推估結果僅有些微落差，故認為建議者採用的推估方式尚可接受，沿用廠商推估方式，推估未來五年「接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」的病人數約為第一年 287 人至第五年 349 人。

■ 第二線使用 Mavenclad®治療人數及使用其他二線治療藥品人數

建議者採用年均複合成長率推估未來五年「第二線使用 Mavenclad®治療」的人數；再以「接受第二線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」人數減去「第二線使用 Mavenclad®治療」人數推估未來五年「使用其他二線治療藥品」人數。考量Mavenclad®在2020年1月納入健保給付，目前僅有三年藥品使用人數資料，本報告認為以短期人數估算之複合成長率有較大的不確定性，如前段所述，為維持推估之一致性，本報告改採用線性迴歸推估「第二線使用 Mavenclad®治療」的人數，「使用其他二線治療藥品」人數推估則沿用建議者計算方式。

經重新計算後，推估未來五年「第二線使用 Mavenclad®治療」的人數為第一年 78 人至第五年 103 人；未來五年「使用其他二線治療藥品」人數為第一年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

209 人至第五年 246 人。

(2) 原情境年度藥費

本報告推估在原情境下，Mavenclad®年度總藥費（僅有二線）約為第一年 9,516 萬元至第五年 1.26 億元；其他藥品年度總藥費約為第一年 1.64 億元至第五年 1.97 億元；原情境年度藥費合計約為第一年 2.59 億元至第五年 3.24 億元。

■ 第一線口服治療藥物年度藥費

建議者參考各藥品仿單建議用法用量、健保支付價格，計算各項第一線口服藥品每年治療藥費，並依據各藥品之市場占有率，計算「整體第一線口服藥物加權後之每年藥費」作為年度藥費之估算依據。本報告認為應屬合理，故沿用建議者計算方式，推估未來五年第一線口服治療藥物年度藥費約為第一年 1,787 萬元至第五年 2,518 萬元。

■ 第二線治療藥物年度藥費

建議者採用與前述「第一線口服治療藥物年度藥費」相同計算方式，計算得到「本品每人每年治療藥費」及「其他第二線治療藥品加權後之每人每年藥費」，並假設使用本品病人之服藥遵從性為 95%，以此估算第二年持續使用本品之人次，本報告認為上述設定應屬合理，故沿用建議者設定。

本報告推估未來五年本品總用藥人次約為第一年 146 人至第五年 194 人；未來五年 Mavenclad®年度藥費約為第一年 9,516 萬元至第五年 1.26 億元；未來五年其他第二線治療藥品年度藥費約為第一年 1.46 億元至第五年 1.72 億元。

(3) 新情境年度藥費

本報告推估在新情境下，Mavenclad®年度總藥費（包含一線及二線）約為第一年 8,490 萬元至第五年 1.45 億元；其他藥品年度總藥費約為第一年 1.53 億元至第五年 1.78 億元；新情境年度藥費合計約為第一年 2.38 億元至第五年 3.23 億元。

第一線口服治療藥物年度藥費

■ 本品第一線用藥人次

建議者假設 Mavenclad®未來五年的市占率為第一年 60%至第五年 80%，第二年持續用藥之服藥遵醫囑率為 95%。本報告認為應屬合理，故沿用建議者假設，

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估未來五年本品第一線用藥人次約為第一年 32 人至第五年 112 人。

■ 本品一線治療年度藥費

建議者參考仿單建議用法用量、本次建議之調降後價格，計算本品每人每年治療藥費。本報告認為應屬合理，故沿用建議者設定，推估未來五年本品一線治療年度藥費約為第一年 1,526 萬元至第五年 5,342 萬元。

■ 其他一線口服藥品年度藥費

建議者假設現有一線口服藥品整體市占率將降低為第一年 40%至第五年 20%，其他一線口服藥物加權後之藥費與原情境推估方式相同。本報告認為上述假設應屬合理，故沿用建議者假設，推估未來五年其他一線口服藥品年度藥費約為第一年 729 萬元至第五年 497 萬元。

第二線治療藥物年度藥費

■ 本品二線治療年度藥費

建議者假設在新情境下，由於部分病人在第一線治療即使用本品，因此估計在第三年至第五年，每年將有 5%病人於第二線治療改用其他藥品，並且假設第二年持續用藥的服藥遵醫囑率為 95%。然而建議者未說明第二線治療改用其他藥品比例設定之依據為何，本報告改使用高度活躍型復發緩解型多發性硬化症比例（8.5%）、建議者假設之本品未來五年市佔率（60%至 80%）及「接受第一線本品治療後，仍須接受二線治療之比例」估計二線改用其他藥品之比例，根據臨床專家意見，約有 10%接受 Mavenclad®治療的病人，仍須接受其他後線藥物治療，因此本報告假設「接受第一線本品治療後，仍須接受二線治療之比例」為 10%，估計第二線治療改用其他藥品的比例約為第三年 0.51%至第五年 0.64%。依照上述設定，推估未來五年本品用藥總人次約為第一年 146 人至第五年 192 人。

以新情境下本品每人每年藥費約為 48 萬元，經重新計算後，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 6,963 萬元至第五年 9,157 萬元。

■ 其他二線藥品年度藥費

建議者採用「接受第二線藥物治療之目標族群人數」減去「新情境本品二線使用人數」估算其他二線藥品使用人數。本報告認為合理，故沿用建議者估算方式，推估未來五年其他二線藥品使用人數約為第一年 209 人至第五年 247 人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

其他第二線治療藥品加權後之每人每年藥費與原情境推估方式相同約為 70 萬元。依照上述設定，本報告推估未來五年其他二線藥品年度藥費約為第一年 1.46 億元至第五年 1.73 億元。

(4) 財務影響

從健保預算觀點，本報告推估若本品放寬給付規定用於「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症（前一年有兩次或兩次以上復發情形）第一線治療」，未來五年的財務影響為第一年節省 2,084 萬元至第五年節省 97 萬元；未來五年本品年度藥費變化約為第一年節省 1,027 萬元至第五年增加 1,854 萬元。

(5) 敏感度分析

考量本品市佔率具不確定性，本報告針對此參數進行敏感度分析，分析結果如後表：

調整參數		健保藥費財務影響	
本品市佔率	基礎分析	60%至 80%	節省 2,084 萬元至節省 97 萬元
	低推估(-10%)	50%至 70%	節省 2,157 萬元至節省 500 萬元
	高推估(+10%)	70%至 90%	節省 1,997 萬元至增加 386 萬元
高度活躍型 病人比例	基礎分析	8.5%	節省 2,084 萬元至節省 97 萬元
	低推估	5%	節省 2,267 萬元至節省 1,428 萬元
	高推估	10%	節省 2,014 萬元至增加 512 萬元

四、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 建議有條件收載 cladribine 單獨使用於第二線治療復發緩解型多發性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis）成人病人，且病人須符合對前一藥物治療無法耐受或治療反應不佳，並在過去一年內有至少一次復發情形。與本案較相關的第一線治療部分，意即是否建議給付 cladribine 用於高度活躍型多發性硬化症（highly active multiple sclerosis）成人病人作為第一線治療藥物，目前尚在審查階段，尚未發布最終建議結果。
2. 澳洲 PBAC 建議收載 cladribine 用於在過去兩年間發生至少兩次以上復發情形的復發緩解型多發性硬化症病人，且未限制治療線別。廠商於後續兩次再次提交申請，請求 PBAC 能根據 cladribine 與 fingolimod 間修正後之等效劑量（equi-effective doses），調高 cladribine 的藥品價格，最終 PBAC 不建議

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

修正現行 cladribine 與 fingolimod 間的等效劑量，不建議原因為，廠商提供之主要臨床證據無法充分證明 cladribine 治療兩年（後續兩年不需治療）的療效與 fingolimod 治療四年的療效相比具不劣性，故最終基於 cladribine 使用兩年與 fingolimod 使用兩年的最低成本分析結果，而建議給付 cladribine。

3. 英國 NICE 建議有條件收載 cladribine 使用於符合「快速進展之嚴重復發緩解型多發性硬化症」或「對改善病程進展的治療（disease modifying therapy, DMT）反應不佳之復發緩解型多發性硬化症」定義的高度活躍型多發性硬化症（highly active multiple sclerosis）成人病人。相較於其他治療，cladribine 花費較低、不需要頻繁的服藥及監測，且符合成本效益。
4. 蘇格蘭 SMC 建議有條件收載 cladribine 用於經由臨床診斷或影像特徵認定之高度活躍型復發型多發性硬化症（highly active relapsing multiple sclerosis）成人病人，符合條件的病人包括「快速進展之嚴重復發緩解型多發性硬化症病人」或「治療效果不佳之復發緩解型多發性硬化症病人」。

(二) 財務影響

1. 建議者推估若放寬 Mavenclad®給付規定用於「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症（前一年有兩次或兩次以上復發情形）第一線治療」，推估未來五年（2025 年至 2029 年），本品年度藥費變化約為第一年節省 1,219 萬元至第五年增加 86 萬元，整體財務影響約為第一年節省 2,276 萬元至第五年節省 1,329 萬元。
2. 本報告認為建議者的財務影響架構大致合宜，惟建議者在 2022 年 Plegridy®（peginterferon beta 1a）申報量數據引用錯誤以及未說明「第一線接受本品治療者，於第二線治療改用其他藥品比例」的假設依據，此外在「高度活躍型復發緩解型多發性硬化症佔整體病人比例」，缺乏本土相關資料，具有不確定性。
3. 本報告修正 2022 年 Plegridy®（peginterferon beta 1a）申報量數據後，重新計算未來五年「接受第一線藥物治療復發緩解型多發性硬化症」病人數；改採用線性迴歸推估未來五年「第二線使用 Mavenclad®治療」的人數；並使用高度活躍型復發緩解型多發性硬化症比例、未來五年市佔率及「接受第一線本品治療後，仍須接受二線治療之比例」估計本品第二線治療改用其他藥品之比例。推估未來五年（2025 年至 2029 年），本品年度藥費變化約為第一年節省 1,027 萬元至第五年增加 1,854 萬元，財務影響約為第一年節省 2,084 萬元至第五年節省 97 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，本報告調整推估年度(調整為 2026 年至 2030 年)，並依據健保署所提供之本品價格資訊更新財務影響推估，預估未來五年本品一線治療人數約為第一年 37 人至第五年 118 人，本品一線增加藥費約為第一年 1,437 萬元至第五年 4,584 萬元，本品二線節省藥費約為第一年節省 4,161 萬元至第五年節省 5,529 萬元，扣除取代藥費後，財務影響約為第一年節省 3,960 萬元至第五年節省 2,988 萬元。

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. Michael J Olek EM. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis>. Published 2023. Accessed Jan.17, 2023.
2. Fang CW, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lin WS. Epidemiology and comorbidities of adult multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Taiwan, 2001-2015. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020; 45: 102425.
3. Michael J Olek RNN, Elliot M Frohman, Teresa C Frohman. Manifestations of multiple sclerosis in adults. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/manifestations-of-multiple-sclerosis-in-adults>. Published 2022. Accessed Jan. 17, 2023.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278-286.
5. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(17): 777-788.
6. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2020; 47(4): 437-455.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2018; 24(2): 96-120.
8. Amato MP. EAN Congress 2022 Conference Reports-Updated EAN-ECTRIMS guideline on pharmacological MS treatment. Medicom.
https://conferences.medicom-publishers.com/wp-content/uploads/2022/08/E_MCR-EAN-2022.pdf. Published 2022. Accessed February 5, 2023.
9. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定 第 8 節 免疫製劑
Immunologic agents.
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-55682-0edce502618d4d309195db2577c9319b-1.pdf>. Published 2024. Accessed Oct. 11, 2024.
10. CADTH Canadian Drug Expert Committee

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- Recommendation-Cladribine(Mavenclad). Canada's Drug Agency. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0546-Mavenclad_Oct-26-18.pdf. Published 2018. Accessed Jan. 17, 2023.
11. Alemtuzumab, Cladribine, Fingolimod, and Natalizumab as First-Line Treatments in Adult Patients With Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis. Canada's Drug Agency <https://www.cda-amc.ca/alemtuzumab-cladribine-fingolimod-and-natalizumab-first-line-treatments-adult-patients-highly>. Published 2024. Accessed Oct. 11, 2024.
 12. Cladribine and Natalizumab for Highly Active Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/cladribine-and-natalizumab-highly-active-relapsing-r-emitting-multiple-sclerosis>. Published 2024. Accessed Oct. 11, 2024.
 13. Public Summary Document-Cladribine(Mavenclad)-March 2011 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/Cladribine_MOVECTRO_Merck_Serono_5-1_2011-03_PSD_FINAL.pdf. Published 2011. Accessed Jan. 17, 2023.
 14. Public Summary Document-Cladribine(Mavenclad)-November 2017 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/cladribine-psd-november-2017.pdf>. Published 2017. Accessed Jan. 17, 2023.
 15. Public Summary Document-Cladribine(Mavenclad)-March 2018 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/cladribine-psd-march-2018.pdf>. Published 2018. Accessed Jan. 17, 2023.
 16. Public Summary Document-Cladribine(Mavenclad)-July 2018 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/cladribine-psd-july-2018.pdf>. Published 2018. Accessed Jan. 17, 2023.
 17. Public Summary Document-Cladribine(Mavenclad)-November 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/cladribine-psd-nov-2021.pdf>. Published 2021. Accessed Jan. 17, 2023.
 18. Public Summary Document-Cladribine(Mavenclad)-November 2023 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/cladribine-psd-nov-2023.pdf>. Published 2023. Accessed Oct. 11, 2024.
19. Cladribine for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta616>. Published 2024. Accessed Oct. 11, 2024.
 20. Cladribine for treating relapsing multiple sclerosis [ID6263]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11293>. Published 2024. Accessed Oct. 11, 2024.
 21. Medicines advice-cladribine 10mg tablet (Mavenclad)[SMC ID:1300/18]. Scottish Medicines Consortium. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3097/cladribine_mavenclad_final_jan_2018_amended_070218_for_website.pdf. Published 2018. Accessed Jan.17, 2023.
 22. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010; 362(5): 416-426.
 23. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2018; 24(12): 1594-1604.
 24. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2019; 25(6): 819-827.
 25. Gonzalez-Lorenzo M, Ridley B, Minozzi S, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 1(1): Cd011381.
 26. Tramacere I, Virgili G, Perduca V, et al. Adverse effects of immunotherapies for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 11(11): Cd012186.
 27. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Current medical research and opinion* 2018; 34(8): 1361-1371.
 28. Bartosik-Psujek H, Kaczyński Ł, Górecka M, et al. Cladribine tablets versus

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- other disease-modifying oral drugs in achieving no evidence of disease activity (NEDA) in multiple sclerosis-A systematic review and network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2021; 49: 102769.
29. Liu Z, Liao Q, Wen H, Zhang Y. Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2021; 20(6).
 30. Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *Journal of comparative effectiveness research* 2021; 10(6): 495-507.
 31. Bose D, Ravi R, Maurya M, Pushparajan L, Konwar M. Impact of disease-modifying therapies on MRI outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2022; 61.
 32. Lucchetta RC, Leonart LP, Becker J, Pontarolo R, Fernandez-Llimós F, Wiens A. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2019; 35: 7-15.
 33. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurological Sciences* 2022; 43(9): 5479-5500.
 34. Signori A, Saccà F, Lanzillo R, et al. Cladribine vs other drugs in MS: Merging randomized trial with real-life data. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(6).
 35. Spelman T, Ozakbas S, Alroughani R, et al. Comparative effectiveness of cladribine tablets versus other oral disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Results from MSBase registry. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2023; 29(2): 221-235.
 36. 藥品申報量 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Published 2024. Accessed September 30, 2024.
 37. 藥品仿單查詢平台. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://mcp.fda.gov.tw/>. Accessed October 9, 2024.
 38. Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, et al. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. *PLoS One* 2020; 15(5): e0231846.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

39. 最新版藥品給付規定內容. 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf>. Published 2024. Accessed September 30, 2024.

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 我國目前第一線多發性硬化症治療藥品現行健保給付規定

8.2.3.1 Interferon beta-1a (如 Rebif) 、teriflunomide 14mg (如 Aubagio) 、dimethyl fumarate(如 Tecfidera)、peginterferon beta-1a (如 Plegridy)、ozanimod(如 Zeposia) :

1. 限用於復發型多發性硬化症。
2. 初次使用 teriflunomide 、dimethyl fumarate 、peginterferon beta-1a 及 ozanimod 時需經事前審查核准後使用。
3. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica,NMO) , 包括 :
 - (1) 有視神經及脊髓發作。
 - (2) 出現下列 2 種以上症狀 :
 - i 脊髓侵犯大於 3 節。
 - ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。
 - iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。
4. Ozanimod 每日限用 1 粒, 若治療無效, 第二線治療藥物不得使用 fingolimod。
5. Interferon beta-1a、teriflunomide 14mg、dimethyl fumarate、peginterferon beta-1a、ozanimod 僅得擇一使用。

8.2.3.2 Interferon beta-1b (如 Betaferon 8MIU) :

限用於 :

1. 降低反覆發作型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。
2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。
3. 發生單一臨床症狀 (Clinically Isolated Syndrome) 疑似多發性硬化症的病患。
使用時需符合下列規定 :
限神經科醫師申請使用, 申請時必須附病歷及具 2 個以上 MS-like 病灶點之 MRI 影像, 以確認符合 Clinical Isolated Syndrome (CIS)。
4. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) , 包括 :
 - (1)有視神經及脊髓發作。
 - (2)出現下列 2 種以上症狀 :
 - i 脊髓侵犯大於 3 節。
 - ii NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性。
 - iii 腦部磁振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

8.2.3.3 Glatiramer acetate (如 Copaxone injection) :

限用於復發型多發性硬化症, Copaxone 用於減少復發型多發性硬化症病人的復發頻率。

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 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed (搜尋日期：2024/10/01)		
#1	cladribine	2,665
#2	relapsing remitting multiple sclerosis	15,374
#3	#1 AND #2 Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2023 - 2024	5
Embase (搜尋日期：2024/10/01)		
#1	'cladribine'/exp OR cladribine	10,113
#2	relapsing AND remitting AND multiple AND sclerosis	25,016
#3	#1 AND #2	836
#4	#3 AND (2023:py OR 2024:py) AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	24
Cochrane library (搜尋日期：2024/10/01)		
#1	(Cladribine) AND (relapsing remitting multiple sclerosis) (Word variations have been searched)	135
#2	#1 AND Year Custom Range: 2023 to 2024	14

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 各藥品仿單建議用法用量

藥品名稱	建議用法用量
本品	
Mavenclad (cladribine)	<p>每年給予 1.75 毫克/公斤為一次療程，在完成兩次療程之後，第 3 及第 4 年不用再給予 cladribine 治療。</p> <p>每次療程包括 2 個治療週，一個在第一個月的開始，一個在對應治療年份第二個月的開始。每個治療週為期 4 或 5 天，病人需依體重服用單日劑量 10 毫克或 20 毫克(一錠或兩錠)。</p>
第一線注射藥品	
Rebif (interferon beta 1a)	每次 44 微克，每週皮下注射三次
Betaferon (interferon beta 1b)	每次 0.25 毫克，每隔一天皮下注射一次
Plegridy (peginterferon beta 1a)	每次 125 微克，每兩週皮下注射一次
Copaxone (glatiramer acetate)	每次 20 毫克，每日皮下注射一次
第一線口服藥品	
Zeposia	每日一次口服 0.92 毫克
Tecfidera	每次 240 毫克，一天兩次
Aubagio	每次 7 毫克或 14 毫克，一天一次
第二線治療藥品	
Gilenya	每日口服一顆 0.5 毫克
Tysabri	每次 300 毫克，每四週靜脈輸注一次