

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：修訂 Privigen(人類免疫球蛋白靜脈注射劑)擴增於「僵體症後群」給付案

學名：immunoglobulin

事由：

有關傑特貝林有限公司（以下簡稱建議者）建議擴增給付 Privigen（human immunoglobulin，以下簡稱本品）用於「僵體症候群（stiff person syndrome, SPS）」一案，衛生福利部中央健康保險署於 112 年 4 月函請財團法人醫藥品查驗中心進行評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 05 月 26 日

評估結論

一、療效評估

1. 參考品：

綜整疾病治療現況、WHO ATC 分類、核准適應症、臨床試驗、健保收載現況，以及臨床專家諮詢結果，本報告認為本案藥品 IVIG^a適當之療效參考治療可為血漿置換術。

2. 主要醫療科技評估組織建議：

截至 112 年 5 月 4 日止，本報告於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE^b等主要醫療科技評估組織網站中，未查詢到與本案有關之公開醫療科技評估報告。

3. 相對療效與安全性：

- (1) 本報告經搜尋電子資料庫後，未能發現與血漿置換術比較之研究。
- (2) 本案藥品實證來自一項雙盲、安慰劑對照隨機交叉試驗。此試驗納入 16 位曾接受過治療但仍無法痊癒的僵體症候群病人，以本案藥品與安慰劑進行交叉設計。此研究設計方式是以 IVIG 與安慰劑交叉給予。先給予 IVIG 組在起始第一階段給予 IVIG 方式為每個月給予 2 g/kg；在給藥三次（三個月）後，暫停一次給藥進入 1 個月洗除期（washout period），再改為安慰劑；先給予安慰劑組則反之。試驗結果顯示僵硬分數有明顯之殘餘效應（carryover effect）；但在兩組受試者接受 IVIG 後，僵硬分數^c皆較基礎期有統計上顯著

^a Intravenous immunoglobulin，靜脈注射之人類免疫球蛋白。

^b CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；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。

^c 分數為 0 至 6 分，分數越高代表病人身體之僵硬區域越多、面積越大。6 個項目分別包含軀幹下部（lower trunk）、軀幹上部（upper trunk）、雙腳、雙手、顏面、肚子與背，每個項目皆為 1 分。由臨床醫師每個月紀錄一次。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

下降。其次，heightened sensitivity scale 痙攣分數^d在單一時間點對比時，皆未達統計差異，但在直接治療效應分析中則有達統計上顯著差異，惟文獻中未說明此指標殘餘效應是否顯著。此外，9.1 公尺步行時間測試結果仍有明顯一階與二階殘餘效應，故雖直接效應分析則顯示有明顯差異，解讀時須留意仍有不確定性。整體而言，此試驗設計未經嚴謹樣本數計算，其分析結果可能仍較屬於探索性質。在安全性與病人後續追蹤方面，有 2 人在試驗後死亡，其中一位為胃出血死亡（完成試驗後一年），另外一位為心搏停止（完成試驗後兩年）；這兩位在試驗後都有繼續接受 IVIG 治療。

二、醫療倫理

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 SPS 後可取代血漿置換，其依據罕見疾病通報資料推估病人數，並假設其中 70%屬嚴重型須接受 IVIG，再進一步設定停藥率計算各年度實際使用 IVIG 的病人數，本品藥費則以病人體重 60 公斤進行估算。
2. 本報告認為建議者之推估架構尚合宜，然經諮詢臨床專家後，考量可能存在未通報罕病之潛在 SPS 個案使罕病通報人數有低估的可能性，故另以健保資料庫中符合 SPS 診斷且使用肌肉鬆弛劑、口服類固醇及免疫抑制劑任兩種用藥的人數做為推估基礎；在病人體重部分，本報告依 SPS 病人之性別年齡分布校正體重為 65 公斤；另外，本報告於敏感度分析中假設 SPS 病人接受 IVIG 可有長期療效反應，故僅於治療初期考慮停藥率，據此保守估計本品之藥費。
3. 建議者與本報告推估之財務影響結果如後表。

項目	建議者推估 (113 至 117 年)	查驗中心推估 (113 至 117 年)
本品使用人數	第一年 15 人至第五年 9 人	第一年 27 人至第五年 18 人
本品年度藥費 (藥費財務影響)	第一年 0.18 億元至 第五年 0.11 億元	第一年 0.35 億元至 第五年 0.23 億元
整體財務影響	第一年 0.17 億元至 第五年 0.10 億元	第一年 0.33 億元至 第五年 0.22 億元
敏感度分析之	調整病人體重：	假設病人有長期療效反應：

^d 分數為 0 至 7 分，分數越高代表越嚴重。此分數為病人對於刺激所產生之肌肉痙攣、頻率及敏感性評估。觸發或增加肌肉僵硬之刺激包含開放空間、焦慮、人群、未預期的噪音、接近的汽車、匆忙的感覺都被記錄下來。跌倒的頻率也被記錄下來。病人之對於各類敏感度的刺激產生僵硬或痙攣等表現。根據這個量表，有不同項目之評分，包含 7 個項目，分別為 1.噪音 2.視覺刺激 3.體感刺激 (somatosensory stimuli) 4.志願活動(voluntary activities) 5.情緒不安或壓力 6.未觸發(untriggered) 7.夜間痙攣引起的覺醒。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

整體財務影響	第一年 0.18 億元至 第五年 0.11 億元	第一年 0.33 億元至 第五年 0.42 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

Privigen Human normal immunoglobulin solution for infusion (10%) 100 MG/ML (“貝靈”瑞利勁人體免疫球蛋白靜脈注射液 10%) 之有效成分為人體免疫球蛋白 (immunoglobulin, 以下簡稱本品), 目前經我國衛生福利部核准及健保給付之適應症如後表所示:

類別	適應症
替代療法*	<ol style="list-style-type: none"> 1. 原發性免疫不全症的替代療法 (PID) 2. 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病人; 多發性骨髓瘤穩定期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; 先天性愛滋病 (AIDS) 伴隨復發性細菌感染者的替代療法。 3. 繼發性免疫缺乏疾病 4. 異體造血幹細胞移植後引致丙種免疫球蛋白過低
免疫調節	<ol style="list-style-type: none"> 1. 免疫性血小板缺乏紫斑症 (ITP) 2. 格林-巴利症候群 (Guillain-Barre Syndrome) (如果復發, 可以重複給藥) 3. 川崎氏症 (Kawasaki Disease) 4. 慢性脫鞘性多發性神經炎 (CIDP) 5. 多灶性運動神經病變 6. 重症肌無力惡化 7. 藍伯-伊頓肌無力症 8. 僵體徵候群

*灰底粗黑體字為健保給付之適應症, 其中在替代療法的健保給付內容為「先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染」、「先天性免疫不全症之預防性使用」、「因感染誘發過度免疫機轉反應」、「腸病毒感染嚴重患者」。

傑特貝林有限公司 (以下簡稱建議者) 先前於 2023 年 1 月向衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 建議「慢性脫鞘性多發性神經炎」療程次數修訂及擴增給付於「多灶性運動神經病變」及「重症肌無力惡化」之提案, 健保署於 2023 年 2 月函請查驗中心進行評估; 此次建議者應健保署於健保審字 1120051918 號函建議, 「依照仿單適應症擴增給付用於罕見疾病『僵體症候群』」, 於 3 月向健保署提案擴增用於僵體症候群。爰此, 健保署於 2023 年 4 月再次函請查驗中心進行評估, 以供後續研議參考。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

(一) 疾病介紹[1]

僵體症候群 (Stiff-person syndrome, 簡稱 SPS) 屬於罕見之自體免疫疾病，於我國屬於罕見疾病，盛行率每百萬人約有 1 人[2]。病人年齡分布於 20 至 50 歲，女性多於男性。根據衛生福利部國民健康署 2023 年 4 月之罕見疾病通報個案統計表顯示[3]，僵體症候群之累計個案數為 23 位，其中有 5 位之死亡個案數。目前，衛生福利部國民健康署所公告之罕見疾病認定表中，並未針對僵體症候群訂有認定標準。

疾病之特徵為肢體僵硬及肌肉痙攣，疾病常開始於中軸肌群(axial muscles)：包含頸部、軀幹、四肢近端肌肉群，並慢慢往四肢延伸。疾病可能之成因為病人體內之抗體，造成麩胺酸脫羧酶 glutamic acid decarboxylase (GAD)之抑制，而 GAD 為麩胺酸代謝為 γ -aminobutyric acid (GABA) 之重要酵素，進而造成體內缺乏 GABA 這類中樞神經抑制劑，產生肌肉不正常之收縮與活化。在僵體症候群之病人中，約有 70%的病人具有 GAD 抗體，另外，僵體症候群之病人因為與第一型糖尿病之致病機轉有部分相似之處，因此，約 30%的 SPS 病人也同時為第一型糖尿病病人。

在疾病症狀與診斷方面，主要為：

- (1) 頸部、軀幹、四肢近端肌肉群有陣發性緊縮、疼痛現象。
- (2) 因刺激（例如突發動作、噪音、情緒激動）而引起疊加性的疼痛痙攣。
- (3) 對於給予口服 diazepam 有治療效果，或肌電圖之持續性動作電位反應可因靜脈注射 diazepam 而消除。
- (4) 肌電圖 (electromyographic) 顯示即使在休息時，仍可測得持續性的動作電位。
- (5) 於患者之血液及腦脊髓液可測得 GAD 抗體，然而因為第一型糖尿病病人也存在 GAD 上升的情形，因此，仍需其他診斷協助評估。

(二) 疾病治療現況

有鑑於 SPS 屬於罕見疾病，在缺乏國際治療指引之情況下，本報告綜整 SPS 藥品相關治療之系統性文獻回顧研究[4]、美國約翰霍普金斯醫院官方網站疾病與治療介紹[5]、美國梅約診所研究^d[6]及 UpToDate 等主題評論式[1]，並且輔以

^d 為了解 SPS 之疾病特徵與用藥情形；梅約診所之研究共納入 99 位 SPS 病人（1984 年至 2008 年）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

各國相關學會對於靜脈注射人類免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)用於治療神經疾病之建議作為論述基礎。

SPS 之治療主要包含症狀治療及免疫調節療法(immune modulating therapy)。當診斷為是 SPS 時，症狀治療藥物 benzodiazepines 為常見之初始治療選擇，如口服 diazepam 20 至 80 mg/day 或口服 clonazepam 1 至 3 mg/day；經過幾週之治療後，如果無法獲得症狀上的改善，則建議嘗試更短效之藥物如 oxazepam 或 lorazepam。當病人對於 benzodiazepines 藥物無效時，可以選擇同樣具有 GABA 作用的藥物如 baclofen (GABA 衍生物)或是一些同樣具有刺激 GABA 效果之抗癲癇藥物如 levetiracetam、pregabalin 及 valproic acid 等抗癲癇藥物。此外，botulinum toxin 有時亦可用於緩解肌肉痙攣或緊繃處。

在上述症狀治療仍無法有效改善疾病所造成之日常活動功能影響之病人，建議採取免疫調節療法。

免疫調節療法包含：

- (1) 靜脈或皮下注射人類免疫球蛋白 (immunoglobulin)；
- (2) 血漿置換 (plasma exchange, PE)；
- (3) 免疫抑制劑：rituximab、mycophenolate mofetil、azathioprine 及類固醇等。

然而，以上之治療建議及證據等級多屬於 grade 2C，屬於薄弱之建議等級，以及研究證據多來自觀察性研究、非系統性臨床經驗^e，因此，任何的估計結果多存在不確定性，因此，仍須以個別病人之反應進行用藥調整。

在預後方面，SPS 病人普遍之預後都不佳，根據一項 57 位 SPS 病人之長期 (8 年) 追蹤研究[7]，約 80% 之病人最終失去獨立行走的能力儘管已使用症狀治療藥物。

另外，搜尋如歐洲神經醫學會 (European Federation of the Neurological Societies, EFNS)、美國神經學學會 (American Academy of Neurology, AAN) 及澳洲血液主管機構 (National Blood Authority) 官方網站，AAN 無相關指引，歐洲及澳洲結論條列如後：

1. EFNS：於 2008 年發表一份靜脈注射人類免疫球蛋白 (IVIG) 於神經相關疾病之治療指引[8]，其中在 SPS 部分，根據 class I 證據^f及 class IV

^e 此建議及證據分級為來自 UpToDate。

^f 1 篇隨機、雙盲、安慰劑控制、交叉試驗及 5 篇收錄前瞻性隨機臨床試驗之系統性文獻回顧文

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

證據，EFNS 對於 diazepam 及/或 baclofen 反應不全以及因為頻繁跌倒或肌肉僵硬需要輔助行走器具的病人，建議使用 IVIG (2 g/kg 在 2 至 5 天分次給予) (建議等級為 level A，證據等級為 class I^g)。

2. 澳洲血液主管機構：澳洲血液主管機構根據 1 篇隨機、雙盲、安慰劑對照、交叉試驗，經評估為 category 2a 之證據等級^h，基於 SPS 疾病或持續進展並造成失能，並且經過專家共識決議，對於 benzodiazepines、baclofen 及 gabapentin 無療效反應者，可給予 IVIG 治療。建議 IVIG 之反應評估需於給藥後 6 個月，如果 6 個月後病人無效益，則須停止使用 IVIG，如果有反應，則至少每年評估一次[11]。

獻。

^g EFNS 證據等級評分系統[9]

證據等級	
Class I	前瞻性、族群廣泛、用 gold standard 作為 case 定義以及盲性的評估
Class II	前瞻性族群限縮或設計良好的回溯性研究
Class III	回溯性族群限縮研究
Class IV	任何無盲性或證據僅來自專家觀點或描述性案例系列
建議等級	
Level A	至少一篇 class I 研究或至少兩篇結果一致之 class II 研究
Level B	至少一篇 class II 研究或幾乎都是 class III 研究
Level C	至少兩篇 class III 研究

^h 澳洲免疫球蛋白臨床應用標準[10]

分類	研究類型	證據等級
1	高品質隨機對照試驗	明確效益證據
2a	隨機對照或案例研究	可能具有效益→需更多研究
2b	隨機對照或案例研究	可能不具有效益→需更多研究
2c	高品質隨機對照試驗並且存在相衝突的結果	效益結果存在衝突
3	高品質隨機對照試驗	明確無效證據
4a	小規模案例研究	證據不充足
4b	無相關研究	

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Privigen (immunoglobulin) 為一種人類 IgG 免疫球蛋白，在替代療法中，適量的 Privigen 能夠將 IgG 濃度恢復至正常範圍從而有助於抵抗感染；除替代療法，用於其他適應症的機轉尚未完全了解，但具有免疫調節效果[12]。

本品經主管機關核可之適應症分為替代療法及免疫調節兩大類。替代療法的適應症分別為「原發性免疫不全症的替代療法 (PID)」、「慢性淋巴性白血球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病人；多發性骨髓瘤穩定期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；先天性愛滋病 (AIDS) 伴隨復發性細菌感染者的替代療法」、「繼發性免疫缺乏疾病」、「異體造血幹細胞移植後引致丙種免疫球蛋白過低的替代療法。免疫調節的適應症分別為「免疫性血小板缺乏紫斑症 (ITP)」、「格林-巴利症候群 (Guillain-Barre Syndrome)」、「川崎氏症 (Kawasaki Disease)」、「慢性脫鞘性多發性神經炎 (CIDP)」、「多灶性運動神經病變」、「重症肌無力惡化」、「藍伯-伊頓肌無力症」及「僵體徵候群」。

本案藥品用於僵體徵候群之用法用量首先為起始劑量，每公斤體重給予 2 g，並於 2 至 5 天內分次給予；後續每 4 至 6 週給予維持劑量每公斤體重 1 至 2 g。

本案藥品現行之健保藥品給付規定為「先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染」、「免疫性血小板缺乏紫斑症 (ITP)」、「先天性免疫不全症之預防性使用」、「川崎氏症」、「因感染誘發過度免疫機轉反應」、「腸病毒感染嚴重患者」、「急性發炎性去髓鞘多發性神經根病變 (Guillain Barré 症候群)」、「慢性脫髓鞘多發性神經炎」，詳如附錄一所示。

此次建議者建議本品納入健保給付之適應症為：

1. 限用於僵體症候群，六個月內至少接受肌肉鬆弛劑、口服類固醇及免疫抑制劑任兩種無效，且達 Modified Rankin Scale (MRS) ⁱ ≥ 3 分或

i

分類	特徵
0	無任何症狀。
1	有症狀但無明顯殘障，不影響日常生活及工作能力。
2	輕度殘障：影響工作能力，但日常生活起居能完全自理。
3	中度殘障：日常生活起居需要他人協助，但能自行走動。
4	中重度殘障：日常生活起居和走動完全需要他人協助。
5	重度殘障：臥床、大小便失禁、完全需要他人料理。
6	死亡。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Distribution of Stiffness (DOS) index^j ≥1 分。

2. 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。
3. 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：
 - (1) 病歷資料；
 - (2) 治療前後 MRS 或 DOS 評估結果；
 - (3) 初次使用需檢附 GAD-65/GAD-67 抗體報告或肌電圖（electromyography）檢測報告。
4. 每療程最大劑量每公斤體重 2 公克
5. 如在開始三個療程後無 MRS 或 DOS 1 分（含）以上之進步，則不再給予高單位免疫球蛋白。

(一) WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 網頁 [13]，本案藥品 immunoglobulin 之 ATC 分類碼為「J06BA02」，而 ATC 分類碼前 5 碼同屬「J06BA」（Immunoglobulins, normal human）之藥品僅有一項即為 J06BA02。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，以「僵體徵候群^k」作為適應症關鍵字進行搜尋，搜尋結果僅獲得本品一項藥品。

此外，由於「僵體症候群」屬於我國罕見疾病，本報告另搜尋經衛生福利部公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項，未查獲任何藥品列載有針對「僵體症候群」之適應症。

(三) 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

經查詢健保用藥品項查詢網頁及健保公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定《第八節免疫制劑》內容[14]，未查獲任何藥品列載有針對「僵體症候群」或「僵體徵候群」之給付規定。

^j DOS 分數為 0 至 6 分，分數越高代表病人身體之僵硬區域越多、面積越大。6 個項目分別包含軀幹下部（lower trunk）、軀幹上部（upper trunk）、雙腳、雙手、顏面、肚子與背，每個項目皆為 1 分。

^k 適應症為「僵體徵候群」，而於罕病認定之名稱為「僵體症候群」。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(四) 諮詢臨床專家

針對不嚴重 SPS 病人，以症狀治療藥物為主，如肌肉鬆弛劑、benzodiazepines、具 GABA 作用機轉之藥物；嚴重 SPS 病人，急性期先以血漿置換或 IVIG 緩解，維持期再以症狀治療藥物、類固醇或免疫抑制劑控制病情。臨床專家表示 SPS 目前之治療除了 IVIG 及 rituximab 屬於自費外，其他藥品如類固醇、mycophenolate、azathioprine 及少數病人會使用的 methotrexate 健保均有給付。

嚴重 SPS 發作時的治療除了血漿置換外，僅有 IVIG，且病人需住院；其他口服免疫調節藥物皆屬於後續維持期藥品，因此對於嚴重 SPS 病人，IVIG 與血漿置換應屬於相同之治療地位。

(五) 具相近治療地位之藥品

本報告彙整「疾病治療現況」章節所述之治療建議內容、藥品 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保現行給付條件及諮詢臨床專家之內容，本品無相近治療地位之藥品，而於臨床診療處置上，相近地位之治療為血漿置換。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

四、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2023 年 5 月 4 日止，查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 5 月 4 日止，查無資料。
NICE (英國)	至 2023 年 5 月 4 日止，查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2023 年 5 月 4 日止，查無資料。

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2023 年 5 月 4 日止，查無本案相關資料。

(二) PBAC (澳洲)

至 2023 年 5 月 4 日止，查無本案相關資料。

(三) NICE (英國)

至 2023 年 5 月 4 日止，查無本案相關資料。

(四) SMC (蘇格蘭)

至 2023 年 5 月 4 日止，查無本案相關資料。

(五) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方式

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	(stiff man syndrome) or (stiff person syndrome)
Intervention	immunoglobulin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機分派試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (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 2023 年 5 月 4 日止，以「stiff man syndrome」、「stiff person syndrome」、「immunoglobulin」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳如附錄二。

2. 搜尋結果

【在 PubMed 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並進一步限縮研究設計後，查獲 8 筆研究。經過逐筆標題與摘要閱讀後，本報告共納入 2 筆隨機對照試驗資料（為同試驗發表於不同期刊之資料）[15, 16]。

【在 Embase 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並進一步限縮研究設計後，查獲 27 筆研究。經過逐筆標題與摘要閱讀後，納入之文獻與 PubMed 結果相同。

【在 Cochrane 網頁的搜尋結果】

在鍵入上述關鍵字並進一步限縮研究設計後，查獲 11 筆研究。經過逐筆標題與摘要閱讀後，納入之文獻與 PubMed 結果相同。

3. 隨機對照試驗

(1) 試驗設計

設計	雙盲隨機安慰劑對照交叉試驗 (crossover design)
主要納入條件	所以病人均接受治療而無法完全的獲得緩解，並符合以下條件： <ul style="list-style-type: none"> 四肢和軸向（軀幹）肌肉僵硬，尤其在腹部及胸腰椎區

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>域，而使得彎腰困難。</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床及電生理證明主動肌（agonist muscle）及拮抗肌（antagonist muscle）持續收縮。 因意外噪音、觸覺刺激或情緒不安而引起的陣發性痙攣；並且無任何其他神經系統疾病可以解釋之僵硬（stiffness and rigidity）。 透過免疫細胞化學分析（immunocytochemical analysis）、西方墨點法（western blotting）和 Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）證明之抗 GAD65 抗體陽性。 	
主要排除條件	臥床（bedridden）病人、冠狀動脈疾病、IgA 缺乏症及腎功能不全。	
試驗分組與介入方式	先接受 IVIG 組（8 人）	先接受安慰劑組（8 人）
第一段治療（3 個月）	每個月接受 2 g/kg（分成兩天各 1 g/kg 注射）	0.45% 生理食鹽水
wash-out period（1 個月）	/	
第二段治療（3 個月）	生理食鹽水	每個月接受 2g/kg（分成兩天各 1g/kg 注射）
主要療效指標	<ol style="list-style-type: none"> Distribution-of-stiffness（DOS）僵硬分數¹：由同一位神經學專科醫師評估，在開始用藥（month 1）之第二（month 3）及第三個月（month 4）之僵硬改變量。 Heightened sensitivity scale 痙攣分數^m：開始用藥（month 1）之第二（month 3）及第三個月（month 4）之痙攣改變量。 	
次要療效指標	病人彎腰、擴胸及行走時間測試（例如步行 9.1 公尺所需時間）的變化。	

¹ DOS 分數為 0 至 6 分，分數越高代表病人身體之僵硬區域越多、面積越大。6 個項目分別包含軀幹下部（lower trunk）、軀幹上部（upper trunk）、雙腳、雙手、顏面、肚子與背，每個項目皆為 1 分。由臨床醫師每個月紀錄一次。

^m 分數為 0 至 7 分，分數越高代表越嚴重。此分數為病人對於刺激所產生之肌肉痙攣、頻率及敏感性評估。觸發或增加肌肉僵硬之刺激包含開放空間、焦慮、人群、未預期的噪音、接近的汽車、匆忙的感覺都被記錄下來。跌倒的頻率也被記錄下來。病人之對於各類敏感度的刺激產生僵硬或痙攣等表現。根據這個量表，有不同項目之評分，包含 7 個項目，分別為 1. 噪音 2. 視覺刺激 3. 體感刺激（somatosensory stimuli） 4. 志願活動（voluntary activities） 5. 情緒不安或壓力 6. 未觸發（untriggered） 7. 夜間痙攣引起的覺醒。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

統計分析	試驗將針對兩個不同階層的殘餘效應 (carryover effect) 進行序列分析 (sequential analysis) 顯著性檢定。一階殘餘效應 (first-order carryover effect) 為經過 3 個月注射治療後之殘留效應 (residual effect)；二階殘餘效應 (second-order carryover effect) 為洗除期 (washout period) 後的殘餘效應。順序為先檢定二階殘餘效應，接著進行一階殘餘效應檢定。如果兩個殘餘效應都不顯著，則最終模型則不會放入兩個殘餘效應 (即治療效應 [direct treatment effect])；如果二階殘餘效應顯著，則兩個殘餘效應皆會放入模型；如果二階殘餘效應不顯著，且一階殘餘效應顯著，則最終模型將納入一階殘餘。
研究支持	美國 National Institutes of Health.

(2) 受試族群

試驗納入 16 位病人，其中第一個階段 (隨機分派後至治療三個月)，IVIG 組為 8 人，安慰劑組為 8 人，兩組有相似的年齡、疾病病程、疾病發生年齡、疾病嚴重度及其他自體免疫疾病盛行率，其他詳如後表所示。

特徵	先 IVIG 組 (N=8)	先安慰劑組 (N=8)
發病年齡 (年)		
平均值	39	41
年齡區間	27 至 54	35 至 47
性別 (男/女)	3/5	4/4
疾病病程 (年)		
平均值	12	11
病程區間	3 至 23	5 至 22
疾病嚴重度		
Heightened-sensitivity 分數	4.8±1.4	4.8±1.7
Distribution-of-stiffness 分數 (DOS)	4.6±1.6	4.7±1.3
其他自體免疫疾病 (病人數)		
第一型糖尿病	3	4
多發性肌炎	0	1
惡性貧血	0	1
甲狀腺炎	3	1
白斑	1	0

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

特徵	先 IVIG 組 (N=8)	先安慰劑組 (N=8)
癲癇 (病人數)	1	1
用藥紀錄 (病人數)		
Benzodiazepines	7	8
Baclofen	5	2
Gabapentin	2	1
Valproic acid	1	0

(3) 療效結果

有 2 位受試者因為無法獲得完整的反應結果，因此無納入最終分析。其中 1 位男性，使用 IVIG 後產生嚴重、持久的水泡性皮炎，亦無法維持盲性；另 1 位女性，使用安慰劑有不尋常的動作行為模式，並且每天起伏大，因此無法蒐集資料。

前三個月先使用 IVIG 的組別中，在治療三個月後有顯著之 DOS 分數降低 ($P=0.02$)，並且在經過一個月的洗除期後，DOS 分數仍維持於降低後之數值；然而在後面三個月之安慰劑治療，DOS 分數則開始往上升，但三個月後分數並未上升回到至原來基期 DOS 分數。先三個月之安慰劑組也能看到在洗除期結束，開始使用 IVIG 後，DOS 具有顯著的下降情形 ($P=0.01$)。然而，在 heightened-sensitivity 分數方面，在使用 IVIG 三個月後，與基期相比無顯著之分數改善。

在主要療效指標方面，最終模型在 DOS 方面，結果呈現了一階殘餘效應及治療效應，於第 3、4、5、7 及 8 個月顯示，IVIG 之治療效果顯著優於安慰劑治療，包含直接治療效應 ($P=0.01$) 但也顯示一階殘餘效應 ($P<0.001$)。在 heightened-sensitivity 分數方面，若以直接治療效應分析，結果顯示 IVIG 相較於安慰劑具有統計學上的顯著差異 ($P=0.03$)。

在次要療效指標方面，病人步行 9.1 公尺所需時間之測定結果顯示，IVIG 組顯著降低步行所需時間，一階殘餘效應 ($P=0.02$) 及二階殘餘效應 ($P=0.03$) 統計上皆有顯著；直接治療效應亦達統計上顯著 ($P=0.02$)。

其他個別結果紀錄如下，在前三個月使用 IVIG 治療並且有結果紀錄之 7 人中，有 6 人行走更輕鬆或是不需要幫助，且持續數月至數年；然而這 7 人中，有 4 人隨著後面三個月之安慰劑治療而產生疾病惡化；在前三個月使用安慰劑的 7 人中，有 5 位在開始使用 IVIG 後症狀改善。其他詳如後表所示。

在安全性與試驗後續病人追蹤方面，有 2 人已死亡，其中一位為完成試驗後

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1 年時胃出血死亡，另外一位為完成試驗後 2 年時心搏停止，這兩位在試驗後都有繼續接受 IVIG 治療。在其他成功繼續接受 IVIG 的病人中，7 位病人之 IVIG 治療間隔為每 5 至 12 週一次輸注治療；1 位病人為每 4 個月輸注一次。有 2 人在一年期間內不需要額外之治療。

在 anti-GAD65 方面，兩組各有 6 位病人接受測試，結果顯示在使用 IVIG 後，約有 33% 的 anti-GAD65 降低幅度。雖然在前三個月內，兩組間的 anti-GAD65 無顯著差異，然而，在納入後面三個月的數據後，兩組的 anti-GAD65 則有顯著差異。然而，在比較個別病人之疾病嚴重度與療效反應後，發現 anti-GAD65 與疾病嚴重度無關連性，並且 anti-GAD65 的下降幅度也與病人臨床實際的疾病改善程度無關連性。

僵硬分數 DOS 平均值 (95%信賴區間)			
月	先 IVIG 組 [†]	先安慰劑組 [†]	P 值 (與基期相比)
1 (基期)	4.6 (3.4 至 5.7)	4.7 (3.7 至 5.7)	0.85
2	3.8 (2.9 至 4.7)	4.7 (3.7 至 5.7)	0.21
3	3.0 (2.2 至 3.8)	4.7 (3.8 至 5.6)	0.02
4	3.0 (2.2 至 3.8)	4.7 (3.7 至 5.7)	0.02
washout period			
5	3.0 (2.2 至 3.8)	4.7 (3.7 至 5.7)	0.02
6	3.7 (2.7 至 4.7)	3.0 (2.3 至 3.7)*	0.30
7	4.0 (2.8 至 5.2)*	2.5 (2.1 至 2.9)*	0.05
8	4.0 (2.8 至 5.2)	2.0 (1.5 至 2.5)*	0.01
[†] 原文未註明兩組分析人數。 *僅有 6 位病人之資料結果。			

痙攣分數 heightened-sensitivity 平均值 (95%信賴區間)			
月	先 IVIG 組 [†]	先安慰劑組 [†]	P 值 (與基期相比)
1 (基期)	4.8 (3.9 至 5.7)	4.8 (3.7 至 6.0)	1.00
2	4.4 (3.6 至 5.2)	4.9 (3.7 至 6.0)	0.56
3	3.7 (2.9 至 4.5)	4.7 (3.3 至 6.0)	0.23
4	3.6 (2.9 至 4.3)	4.6 (3.1 至 6.1)	0.27
washout period			
5	3.7 (2.9 至 4.5)	4.0 (2.2 至 5.8)*	0.77
6	4.0 (3.0 至 5.0)	2.8 (2.0 至 3.6)*	0.09
7	4.0 (2.8 至 5.2)*	2.8 (1.9 至 3.7)*	0.15
8	3.8 (1.4 至 5.2)	2.6 (1.3 至 4.0)*	0.25

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

痙攣分數 heightened-sensitivity 平均值 (95%信賴區間)

†原文未註明兩組分析人數。

*僅有 6 位病人之資料結果。

【文獻評估結論】

此篇雙盲隨機安慰劑對照交叉試驗顯示，在兩組基期特徵相似的情況下，IVIG 的使用無論是在使用三個月後之僵硬分數 DOS 或是痙攣分數 heightened-sensitivity scale，均具有與安慰劑相比之統計上顯著改善。

然而，仍須留意的地方，條列如下：

1. 在試驗的第四個月（也就是接受完三個月的治療後）可以瞭解到 IVIG 相較於安慰劑組在僵硬分數 DOS 方面有顯著的改善；然而，在經歷第四個月及第五個月的一個月洗除期時，可以從上面表格數據瞭解到，IVIG 組的僵硬分數經過一個月的洗除期仍維持在原先第四個月的 3.0，因此，須留意交叉轉換後續的治療效果解讀上，有較高之殘餘效應存在。
2. 此試驗的病人納入條件為，所有接受治療而無法獲得完全緩解的病人，而無法緩解的定義包含一些理學檢查或抗體陽性證明等；並且，在病人基本資料方面，試驗在用藥紀錄方面，僅有症狀治療藥物之呈現（benzodiazepines、baclofen、gabapentin 及 valproic acid）；因此，無法從試驗提供之資料，了解病人是否有接受免疫調節療法或是急性期的血漿置換，這些都是潛在干擾試驗中僵硬症狀及痙攣症狀改善效益之可能因素。此外，從痙攣分數變化中，可發現先接受安慰劑組在第四個月及第五個月的分數從 4.6 改善至 4.0，可能原因是該評估指標的主觀性變異大，或是病人本身有其他過去治療效應存在。因此，這部分須謹慎解讀。

五、建議者提供之資料

建議者針對本次之建議給付案，共提供 4 份療效相關資料：

1. 1 篇澳洲 National Blood Authority 針對 SPS 之 IVIG 用法用量建議。
2. 1 篇歐洲神經醫學會 EFNS 針對 IVIG 於各種神經疾病之指引。
3. 1 篇雙盲隨機安慰劑對照交叉試驗。
4. 1 篇 IVIG 是否能改善 SPS 病人族群之生活品質研究。

關於建議者提供之資料，第一篇至第三篇資料已於前面引用及論述，因此，這邊將針對第四篇研究進行摘要描述與評論供參考[17]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

此研究納入 6 位 SPS 病人 (5 位女性及 1 位男性)，並令其接受 IVIG 0.4 g/kg/day 連續五天之治療後，分析其生活品質改善結果。初始之生活品質問卷評估時間點為 IVIG 開始治療前一個禮拜內；治療後之生活品質評量時間點為 IVIG 治療後兩週。評估之方式包含 SF-36、visual analogue scale、自上次免疫球蛋白治療以來之變化自我評估以及臨床描述，SF-36 包含 36 項問題，共可歸結出八個子分數，包含身體和社會功能 (physical and social functioning)、身體和情感角色限制 (physical and emotional role limitations)、一般心理健康 (general mental health)、精神/活力 (energy/vitality)、疼痛 (pain) 和一般健康認知 (general health perceptions)，並可歸結出一個心理總分，100 分表示最佳可能健康狀態。

結果顯示無論是在 SF-36、visual analogue scale、自上次免疫球蛋白治療以來之變化自我評估以及臨床描述方面，均有改善。然而，研究只有納入 6 位病人，且多數病人之病程僅 2 至 3 年 (4 人)，用藥紀錄多為症狀治療藥物 (baclofen、diazepam、clonazepam)，且有 1 人是無使用任何藥物。而前面之臨床試驗，病人疾病病程為 11 至 12 年。因此，如果根據建議者欲申請之疾病病人族群 (如同試驗之病人族群)，此篇研究與本次族群可能存在差異。另外，雖然 SPS 屬於罕見疾病，但在缺乏對照組的情形下，較難客觀評估這樣的效應是否為其他背景藥物造成之效應或安慰劑效應，因此，本報告認為此篇病人生活品質研究，仍需未來更多針對難治型病人族群設計具安慰劑對照之研究，以了解 IVIG 於難治型 SPS 病人族群所帶來之生活品質改善效益。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

六、療效評估結論

(一) 療效參考品

綜整 WHO ATC 分類、主管機關核可適應症、相關臨床試驗、疾病治療現況、我國收載現況及諮詢臨床專家之意見，本報告認為本案藥品之療效參考品為血漿置換。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

本報告於 2023 年 5 月 4 日止，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「immunoglobulin」進行搜尋，無尋獲 immunoglobulin 給付用於 SPS 相關之醫療科技評估報告。

(三) 相對療效與安全性

根據一篇雙盲隨機安慰劑對照交叉試驗 (crossover design) 研究，病人族群為接受治療仍無法獲得完全緩解的病人，並且須符合彎腰困難、肌肉持續收縮、陣發性痙攣及抗體陽性等條件。在經過三個月之 IVIG 治療，病人於主要療效指標 (DOS 僵硬分數、痙攣分數) 及次要療效指標 (9.1 公尺步行時間測試) 的結果顯示，IVIG 相較於安慰劑具有顯著改善僵硬、痙攣以及行走能力；但其具有顯著殘餘效應，致使僅有交叉轉換前之效應比較結果可供參考。此外，此試驗設計亦未經嚴謹樣本數計算，故其分析結果可能仍較屬於探索性質。在安全性與病人後續追蹤方面，有 2 人在試驗後死亡，其中一位為胃出血死亡 (完成試驗後一年)，另外一位為心搏停止 (完成試驗後兩年)，這兩位在試驗後都有繼續接受 IVIG 治療。

整體而言，上述試驗顯示 IVIG 能改善僵硬與痙攣症狀；但當停止使用 IVIG 時，這些症狀又會慢慢產生。因此，在試驗中之 16 位病人中，有 7 人仍持續接受每 5 至 12 週一次輸注治療；然而，與本案有關之試驗限制包含，IVIG 與療效參考品「血漿置換」間之相對療效效益，以及其他免疫調節療法之輔助使用療效資訊。經諮詢臨床專家，專家認為 IVIG 以及血漿置換，兩者存在取代之關係，選擇的考量包含血漿置換必須選擇適當之部位，如內頸靜脈 (Jugular vein)、鎖骨下靜脈 (Subclavian vein) 或股靜脈 (Femoral vein) 其中之一進行血管穿刺，植入 double lumen catheter，有血栓或感染風險。相較來說，IVIG 只需要像打點滴的方式給予，兩者就會造成病人意願的差異。

(四) 醫療倫理

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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

僵體症候群 (stiff-person syndrome, SPS) 盛行率約每百萬人為 1 至 2 人，發生率約每百萬人為 1 人，好發年齡為 20 至 50 歲，且女性約占有所有盛行病人數的 70%[18]。在台灣本土資料部分，根據國健署公告之「罕見疾病通報個案統計表」，截至 2023 年 4 月 30 日止，全台僵體症候群 (stiff-person syndrome, SPS) 病人數自 2000 年 2 月起累計通報個案數為 23 人，經扣除累積死亡數 5 人[3]，粗估 SPS 盛行病人數約有 18 人，考量未通報之潛在個案，實際病人數可能更高。

(二) 財務影響評估

1. 建議者推估

依建議者提供之財務影響資料，若擴增 Privigen® (IVIG) 給付條件於僵體症候群 (SPS)，預估未來五年 (2024 至 2028 年) 本品年度藥費於第一年約 0.18 億元至第五年約 0.11 億元，取代血漿置換之其他醫療費用後，對整體財務影響於第一年約 0.17 億元至第五年約 0.10 億元。

建議者之財務影響推估所採用參數主要來自國健署公開資料、臨床專家意見及文獻查詢，以下針對建議者之推估邏輯進行說明：

(1) 臨床地位

建議者表示本品擴增給付用於 SPS 後將完全取代血漿置換 (Plasma exchange, PE) 之市場。

(2) 目標族群推估

建議者參考國健署公告之 2018 至 2022 年各年度 12 月之罕見疾病通報個案統計人數，以線性回歸預估 2024 至 2028 年 SPS 病人數為 21 人至 24 人，並設定 70% 的 SPS 病人會因前線藥物 (包含症狀治療藥物、類固醇或免疫抑制劑) 無法有效控制病情而屬須使用 PE 或 IVIG 治療的「嚴重 SPS 病人」，據此推估未來五年 (2024 至 2028 年) 本品目標族群為第一年 15 人至第五年 17 人。

(3) 本品使用人數估計

建議者認為由於 PE 無法長期穩定使用以控制病情，認為本品擴增健保給付後之未來五年市占率均為 100%。而於本品停用率部分，建議者依本次建議之給

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

付條件，本品於使用半年後需評估是否符合改善條件後使得續用。若為 non-responder 則僅計算使用半年本品後停用（三個療程），而 responder 則會使用本品滿一年（六個療程）。後續年度則以前一年度 responder 人數加上該年度新發 SPS 病人數，做為該年度之本品實際使用病人，non-responder 則會轉為使用 PE。建議者參考臨床研究所觀察到之 SPS 病人接受 IVIG 反應率為 86%^[14]，設定每年度本品實際使用人數中，有 14% 會因為對 IVIG 臨床反應不佳而在半年後停用ⁿ。

經考量本品市占率及停用率，建議者推估未來五年實際使用本品之 SPS 病人數為第一年 15 人至第五年 9 人。

(4) 本品年度藥費

建議者以成人體重 60 公斤及本次建議之「每療程最大劑量每公斤體重 2 公克」給付條件，假設每人每療程皆會使用 120 公克，並依本品現行健保支付價，估算每療程費用為 21.6 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 0.18 億元至第五年 0.11 億元。

(5) 可被取代的其他醫療費用

建議者預期本品可取代 PE，根據臨床醫師實務經驗設定嚴重 SPS 病人每年須使用一個 PE 療程，而一個 PE 療程包含執行五次 PE，建議者根據相關醫療服務及對應特材之支付價計算出每個 PE 療程約 62,000 元。推估本品納入健保給付用於 SPS 後，可取代的其他醫療費用約為第一年 93.6 萬元至第五年 56.1 萬元。

(6) 財務影響

建議者預估本品納入健保給付用於 SPS 後，未來五年（2024 至 2028 年）之藥費財務影響約為第一年 0.18 億元至第五年 0.11 億元，取代 PE 之其他醫療費用後，對整體財務影響約為第一年 0.17 億元至第五年 0.10 億元。

(7) 敏感度分析

建議者針對病人體重進行敏感度分析，其參考一篇重症肌無力（MG）之台灣健保資料庫研究^[19]，以該研究中 MG 盛行病人性別比例配合國民營養健康調查計算之加權平均體重 63.8 公斤計算本品藥費^[20]，推估未來五年本品年度新增

ⁿ 建議者提供之財務影響資料中，文字說明和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。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藥費約為第一年 0.19 億元至第五年 0.12 億元，取代 PE 之其他醫療費用後，對整體財務影響約為第一年 0.18 億元至第五年 0.11 億元。

2. 查驗中心推估

(1) 臨床地位

由於 SPS 之治療尚無明確臨床指引[18]，本報告所諮詢的臨床專家表示嚴重 SPS 病人多為病情處於急性期之病人，目前多以 PE 或 IVIG 進行治療，而其他口服免疫調節藥物屬於後續維持期才會使用的藥品，因此對於嚴重 SPS 病人，IVIG 與 PE 應屬相同之治療地位，故本報告認為建議者設定本品擴增給付後會取代 PE 尚可接受。

(2) 目標族群推估

建議者依據 SPS 之罕病通報統計人數假設 70%病人屬須使用 PE 或 IVIG 治療的「嚴重 SPS 病人」，惟因國健署之罕病通報不具強制力且由於 SPS 之症狀治療或口服免疫調節藥品多由健保即可涵蓋，可能因此存在未通報之潛在個案，而有低估我國 SPS 盛行病人數之虞。考量建議者本次建議用藥條件包含「接受肌肉鬆弛劑、口服類固醇及免疫抑制劑任兩種無效」，本報告經分析健保資料庫，顯示 2018 至 2022 年曾接受前述任兩種前線治療藥品的 SPS 病人為 20 人至 35 人，經以線性回歸進行預測，則未來五年（2024 至 2028 年）至少接受肌肉鬆弛劑、口服類固醇及免疫抑制劑任兩種藥品的 SPS 病人為 38 人至 50 人。若進一步參考建議者之設定，假設有 70%接受前線治療的 SPS 病人會因治療失敗而須使用 PE 或 IVIG，可推估未來五年符合本品用藥條件之 SPS 病人數為第一年 27 人至第五年 35 人。

(3) 本品使用人數估計

建議者認為 PE 無法長期穩定使用，認為本品擴增健保給付後將全面取代 PE 之市場，考量 IVIG 相較於須執行血管穿刺的 PE 具較佳的給藥方便性，認為建議者之推估尚可接受，然本報告所諮詢的臨床專家認為依其臨床經驗，PE 之急性期效果優於 IVIG，因此 IVIG 可能不會 100%取代 PE，此部分具不確定性，故本報告依據該專家之建議，另以本品對 PE 之取代率為 70%進行敏感度分析。

針對本品停用率，本報告經檢視建議者所援引之臨床研究，認為建議者對 IVIG 停用率為 14%之設定為合理預估；然考量有研究指出[21]，對於 IVIG 治療初期即達療效反應之 SPS 病人，長期使用 IVIG 可持續維持療效反應之時間中位數為 3.3 年，若採用每年皆有 14%的 SPS 病人停用而使接受 IVIG 之病人數逐年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

減少之估算方式，可能低估本品於後續年度之使用人數，故本報告另以同一病人僅於接受 IVIG 治療初期考慮停用率進行敏感度分析。

綜上，考量本品市占率及年度停藥率後，本報告推估未來五年實際使用本品之 SPS 病人數為第一年 27 人至第五年 18 人。

(4) 本品年度藥費

本報告分析健保資料庫，顯示 2021 年台灣符合 SPS 診斷盛行病人之平均年齡為 49.7 歲，且男性及女性占比為 48% 及 52%，並參考國民營養健康調查 45 至 64 歲之國人平均體重[20]，計算加權平均體重為 65.1 公斤，顯示建議者以 60 公斤體重計算有低估本品使用量之可能。

本報告以 65.1 公斤體重計算本品使用量，根據建議者本次建議之「每療程最大劑量每公斤體重 2 公克」給付條件，估算每人每療程使用 130.2 公克，並依本品現行健保支付價，估算每療程費用為 23.4 萬元。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），推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.35 億元至第五年 0.23 億元。

(5) 可被取代的其他醫療費用

經諮詢臨床專家，由於 PE 屬急性期使用之治療，認為建議者設定嚴重 SPS 病人每年須使用一個 PE 療程為合理預估。考量國內臨床實際照護情況一個 PE 療程包含執行五次 PE，根據 2023 年 5 月 15 日查詢結果^o，每次血漿置換需使用之醫療服務及特材申報費用為 12,847 元（假設 1 點=1 元），推估本品納入健保給付用於 SPS 後，可取代的 PE 醫療費用約為第一年 173.4 萬元至第五年 115.6 萬元。

(6) 財務影響

本報告預估本品擴增健保給付用於 SPS 後，未來五年（2024 至 2028 年）之藥費財務影響約為第一年 0.35 億元至第五年 0.23 億元，取代血漿置換之其他醫療費用後，對整體財務影響約為第一年 0.33 億元至第五年 0.22 億元。

(7) 敏感度分析

^o 執行單次血漿置換所需使用醫療服務及特材健保支付價如下(2023 年 5 月 15 日止查詢結果)：

- (1) 58016C 二重過濾血漿置換療法：2,475 點
- (2) HEF03EVAFXKA 血漿成分分離器：4,296 點
- (3) HEF03PS08SKA 血漿分離器：4,296 點
- (4) HEF03KPE88KA 血漿交換用血液迴路導管：1,780 點

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

由於 PE 及 IVIG 皆為 SPS 病人於急性期之有效治療方式，本報告參考臨床專家意見將本品對 PE 之取代率由 100%調整為 70%，估計未來五年本品使用人數為 19 人至 15 人，本品年度新增藥費為第一年 0.25 億元至第五年 0.20 億元，取代 PE 之其他醫療費用後，對整體財務影響約為第一年 0.23 億元至第五年 0.18 億元。

另一方面，因有研究指出對於 IVIG 治療初期即達治療反應之 SPS 病人長期使用 IVIG 可持續維持療效反應，本報告另針對病人僅於接受 IVIG 治療初期考慮停用率，估計此情境下未來五年本品使用人數為 27 人至 31 人，本品年度新增藥費為第一年 0.35 億元至第五年 0.44 億元，取代 PE 之其他醫療費用後，對整體財務影響約為第一年 0.33 億元至第五年 0.42 億元。

四、經濟評估結論

- (一) 建議者預估擴增本品給付用於 SPS 後，預估未來五年（2024 至 2028 年）本品年度藥費於第一年約 0.18 億元至第五年約 0.11 億元，取代血漿置換之其他醫療費用後，整體財務影響於第一年約 0.17 億元至第五年約 0.10 億元。
- (二) 本報告主要依據健保資料庫分析之國人流行病學特性，校正 SPS 盛行病人之平均體重，並考量因存在未通報罕病之潛在個案而依據建議者所建議之用藥條件佐以健保資料庫分析結果調整使用本品之目標族群人數，預估本品擴增給付用於 SPS 後，未來五年（2024 至 2028 年）本品年度藥費約第一年 0.35 億元至第五年 0.23 億元，整體財務影響於第一年約 0.33 億元至第五年約 0.22 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. Stiff-person syndrome. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/stiff-person-syndrome?search=stiff%20person%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~14&usage_type=default&display_rank=1. Published 2023. Accessed April 18, 2023.
2. Hadavi S, Noyce AJ, Leslie RD, Giovannoni G. Stiff person syndrome. *Practical neurology* 2011; 11(5): 272-282.
3. 112 年 4 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4714&pid=17006>. Published 2023. Accessed May 15, 2023.
4. Ortiz JF, Ghani MR, Morillo Cox Á, et al. Stiff-Person Syndrome: A Treatment Update and New Directions. *Cureus* 2020; 12(12): e11995.
5. Stiff Person Syndrome (SPS). JOHNS HOPKINS MEDICINE. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/stiff-person-syndrome-sps>. Accessed April 18, 2023.
6. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al. Stiff-Man Syndrome and Variants: Clinical Course, Treatments, and Outcomes. *Archives of Neurology* 2012; 69(2): 230-238.
7. Rakocevic G, Alexopoulos H, Dalakas MC. Quantitative clinical and autoimmune assessments in stiff person syndrome: evidence for a progressive disorder. *BMC neurology* 2019; 19(1): 1.
8. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European journal of neurology* 2008; 15(9): 893-908.
9. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004. *European journal of neurology* 2004; 11(9): 577-581.
10. Criteria for the clinical use of immunoglobulin in Australia: Version 3. Governance. <https://www.criteria.blood.gov.au/SupportingInformation>. Accessed April 27, 2023.
11. Stiff person syndrome. National Blood Authority. <https://www.blood.gov.au/system/files/Stiff-person-syndrome-CV3.pdf>. Accessed April 27, 2023.
12. Privigen 藥品仿單. 衛生福利部食品藥物管理署.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- https://info.fda.gov.tw/MLMS_MOBILE/H0001DMobile.aspx?Type=Lic&LicId=60000965. Accessed April 18, 2023.
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index. WHO. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed April 18, 2023.
 14. 第八節 免疫製劑. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. Accessed May 2, 2023.
 15. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *The New England journal of medicine* 2001; 345(26): 1870-1876.
 16. Dalakas MC. The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *Journal of neurology* 2005; 252 Suppl 1: I19-25.
 17. Gerschlager W, Brown P. Effect of treatment with intravenous immunoglobulin on quality of life in patients with stiff-person syndrome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17(3): 590-593.
 18. El-Abassi R, Soliman MY, Villemarette-Pittman N, England JD. SPS: Understanding the complexity. *J Neurol Sci* 2019; 404: 137-149.
 19. Lai CH, Tseng HF. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in taiwan. *Neuroepidemiology* 2010; 35(1): 66-71.
 20. 國民營養健康狀況變遷調查 (106—109 年)成果報告. 衛生福利部國民健康署. chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcgclclefindmkaj/https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf. Accessed April 21st, 2023.
 21. Yi J, Dalakas MC. Long-term Effectiveness of IVIg Maintenance Therapy in 36 Patients With GAD Antibody-Positive Stiff-Person Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9(5).

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 健保給付規定

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/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。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

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)

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

附錄二 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2023 年 5 月 4 日)		
#1	(stiff man syndrome) OR (stiff person syndrome)	1,298
#2	immunoglobulin	1,045,559
#3	#1 and #2	565
#4	#3 and (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	8
	納入篇數	2
EMBASE (搜尋日期：2023 年 5 月 4 日)		
#1	'stiff man syndrome'/exp AND 'immunoglobulin'/exp	695
#2	#1 AND ('meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	27
	納入篇數	2
Cochrane library (搜尋日期：2023 年 5 月 9 日)		
#1	MeSH descriptor: [Stiff-Person Syndrome] explode all trees	14
#2	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	33704
#3	#1 and #2	11
	納入篇數	2