



捷保舒膠囊 (Zeposia capsules)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	Zeposia capsules 0.23mg, 0.46mg, 0.92mg	成分	Ozanimod
建議者	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
含量規格劑型	膠囊劑/0.23mg, 0.46mg, 0.92mg		
主管機關許可適應症 ^a	成人復發緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis. RRMS) 的治療		
建議健保給付之適應症內容	限用於復發型多發性硬化症。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. 初次使用時需經事前審查核准後使用 2. 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) 出現下列兩種以上症狀 i. 脊髓侵犯大於 3 節 ii. NMO-IgG 或 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		
建議療程 ^b	起始治療第 1 至 7 天逐漸增加劑量，第 1 至 4 天每日一次 0.23 mg，第 5 至 7 天每日一次 0.46 mg；第 8 天起以維持劑量每日一次 0.92 mg 持續治療。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為 _____，從民國 ____ 年 ____ 月 ____ 日起開始給付		

^a 主管機關許可適應症是依據衛生福利部食品藥物管理署「罕藥名單」所公告認定之適應症。

^b Ozanimod 建議療程摘錄自建議者提供之資訊。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告綜合考量臨床治療指引建議、我國許可適應症及健保收載情形、WHO ATC code 分類、相對療效實證資料，認為 interferon β -1a、interferon β -1b、peginterferon β -1a、dimethyl fumarate、teriflunomide 及 glatiramer 為合適的參考品。藥品比較資訊詳如表一。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

療效證據主要納入 2 項第三期、多國中心、雙盲、隨機分派活性對照試驗「SUNBEAM 及 RADIANCE Part B^c」，及 1 項網絡統合分析和 2 項配對調整間接比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)研究。其中 2 項隨機分派對照試驗具備相似的試驗設計及評估指標，SUNBEAM 試驗為期 12 個月，而 RADIANCE Part B 試驗則是為期 24 個月。

病人條件 (詳如內文表四)	2 項試驗主要納入 18 至 55 歲之復發型多發性硬化症 ^d 成人病人，且過去 1 年至少有 1 次復發，或過去 2 年內至少有 1 次復發，且過去 1 年至少有一個鈆增強腦部病灶(gadolinium-enhancing lesion); 此外，失能狀態量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)介於 0.0 至 5.0 分。																															
基期特性 (詳如內文表五及表七)	SUNBEAM 試驗及 RADIANCE Part B 試驗納入之病人，約有 98% 的病人為復發緩解型多發性硬化症(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)，約有 67% 為女性，平均年齡約為 36 歲，平均診斷多發性硬化症時間皆為 3.7 年，且僅有 0.2% 至 0.4% 的亞裔病人。																															
療效 (詳如內文表六及表八)	<p>1. 直接比較結果</p> <p>不論是 12 個月或是 24 個月，ozanimod 1.0mg 相較於 interferon β-1a，統計上皆可顯著降低年化復發率(annualised relapse rate, ARR)，且統計上顯著減少新發或 T2 增強訊號腦病灶數量與平均鈆增強腦病灶數目。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評估指標</th> <th colspan="2">SUNBEAM (\leq 12 個月)</th> <th colspan="2">RADIANCE Part B (24 個月)</th> </tr> <tr> <th>Ozanimod 1.0mg (n=447)</th> <th>Interferon β-1a (n=448)</th> <th>Ozanimod 1.0mg (n=434)</th> <th>Interferon β-1a (n=443)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床指標</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">校正 ARR</td> <td>0.18</td> <td>0.35</td> <td>0.17</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td colspan="2">RR=0.52 (95% CI=0.41 to 0.66)</td> <td colspan="2">RR= 0.62 (95% CI=0.51 to 0.77)</td> </tr> <tr> <td>MRI 指標</td> <td colspan="4"></td> </tr> </tbody> </table>				評估指標	SUNBEAM (\leq 12 個月)		RADIANCE Part B (24 個月)		Ozanimod 1.0mg (n=447)	Interferon β -1a (n=448)	Ozanimod 1.0mg (n=434)	Interferon β -1a (n=443)	臨床指標					校正 ARR	0.18	0.35	0.17	0.28	RR=0.52 (95% CI=0.41 to 0.66)		RR= 0.62 (95% CI=0.51 to 0.77)		MRI 指標				
評估指標	SUNBEAM (\leq 12 個月)		RADIANCE Part B (24 個月)																													
	Ozanimod 1.0mg (n=447)	Interferon β -1a (n=448)	Ozanimod 1.0mg (n=434)	Interferon β -1a (n=443)																												
臨床指標																																
校正 ARR	0.18	0.35	0.17	0.28																												
	RR=0.52 (95% CI=0.41 to 0.66)		RR= 0.62 (95% CI=0.51 to 0.77)																													
MRI 指標																																

^c 另有 RADIANCE part A 試驗 (第 2/3 期)，旨在比較本案藥品與安慰劑用於治療復發型多發性硬化症之相對療效及安全性。

^d 包含復發緩解型(relapse-remitting)、進展復發型(progression relapse)、次發進展型(secondary progression)多發性硬化症。

	平均新發或 T2增強訊號 腦病灶數量	1.47	2.84	1.84	3.18
		RR=0.52 (95% CI=0.43 to 0.63)		RR= 0.58 (95% CI=0.47 to 0.71)	
	平均鈣增強 腦病灶數目	0.16	0.43	0.18	0.37
		RR=0.37 (95% CI=0.26 to 0.54)		RR= 0.47 (95% CI=0.31 to 0.73)	
	2. 間接比較結果 (1) 一項網絡統合分析研究結果指出(源自會議摘要)，ozanimod 1.0 mg 和 dimethyl fumarate 及 peg-interferon β -1a 具備相當的 ARR；但 ozanimod 1.0 mg 相較於 glatiramer、interferon β -1a、interferon β -1b 及 teriflunomide，統計上可顯著降低 ARR。 (2) 2 項藉由 MAIC 的分析結果指出，ozanimod 1mg 相較於 dimethyl fumarate 及 teriflunomide，統計上皆可顯著改善 ARR 及 3 個月的失能進展，但 6 個月時失能進展則皆未達統計上顯著差異。				
安全性	1. 直接比較結果 Ozanimod 相較於 interferon β -1a，有較低因治療後出現不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 而終止治療的發生率；而 ozanimod 及 interferon β -1a，不論是嚴重 TEAEs 或是感染的發生率皆呈現相當。 2. 間接比較結果 (1) 網絡統合分析結果指出，ozanimod 相較於 dimethyl fumarate、glatiramer 及 peg-interferon β -1a，統計上可顯著減少不良事件的發生，但嚴重不良事件的發生率則呈現相當。 (2) MAIC 的分析結果則是指出，ozanimod 相較於 dimethyl fumarate 及 teriflunomide，統計上皆可顯著降低整體不良事件、嚴重不良事件，及因不良事件而終止治療的發生率。				
<p>四、醫療倫理：本報告並無相關系統性收集之資訊，但加拿大多發性硬化症病友團體指出，多發性硬化症的症狀包括疲倦、行走困難、視力損傷、認知障礙、憂鬱、膀胱問題、疼痛等；且症狀的嚴重程度能對生活品質有重大的影響，且會因為復發、藥品副作用及失能進展影響工作。病人也強調，具有較小不良事件的治療可控制症狀以及改善生活品質的重要性。儘管目前有多種治療選擇，但有些病人仍受不良反應之苦或無法得到適當的治療；因此對於能有配合生活方式及個人喜好的給藥方式、療程、副作用及治療需要的監測有很高的期待。</p> <p>五、成本效益</p> <p>(一) 加拿大 CADTH 於民國 110 年 6 月公告的報告為不建議給付 ozanimod 用於 RRMS 成人病人，CADTH 校正後的經濟模型顯示 ozanimod 與其他比較品相比，QALYs 均較低且不具成本效益，若僅限給付於第一線治療則需降價 77%才具有</p>					

成本效益。

- (二) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 9 月公告的報告建議給付 ozanimod 用於 RRMS 成人病人，PBAC 基於現有證據認為 ozanimod 與 fingolimod 應可互換，並主要依據 ozanimod 與 fingolimod 的最低成本分析結果做出決議。
- (三) 英國 NICE 於民國 110 年 6 月公告的報告不建議給付 ozanimod 用於 RRMS 成人病人，NICE 對於 ozanimod 用於一線治療的經濟評估模型具有疑慮，且廠商也未提交 ozanimod 用於二線治療的經濟評估研究，故無法進行建議決策。

六、財務衝擊

- (一) 建議者參考重大傷病卡人數及相關資料推估本案藥品使用人數為第一年 52 人至第五年 189 人，年度藥費約為第一年 2,600 萬元至第五年 9,600 萬元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年 600 萬元至第五年 3,300 萬元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮在於 RRMS 口服藥品市占率的推估，建議者設定未來五年口服藥品市占率於原情境為 20%至 60%、於新情境為 30%至 60%，但本報告檢視相關資料，發現第一線口服藥物使用量已於近年快速上升，現有市占率明顯高於建議者推估，另外，本報告考量本案藥品已為第三個口服藥物，納入給付應主要為取代已給付口服藥物，對市占成長率影響有限，因此本報告校正口服藥物市場未來五年市占率為 40%至 55%。
- (三) 本報告經校正相關參數後，推估本案藥品使用人數為第一年 72 人至第五年 170 人，年度藥費約為第一年 3,600 萬元至第五年 8,600 萬元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 3,200 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經民國 111 年 6 月及 9 月健保藥品專家諮詢會議討論後，建議納入給付用於治療復發型多發性硬化症病人及調整本品初核價格。本報告依據專家會議結論更新財務影響推估，預估本案藥品未來五年年度藥費約為第一年 2,260 萬元至第五年 5,366 萬元，扣除取代藥費後之藥費財務影響約為第一年節省 117 萬元至第五年節省 278 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品 ^o	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6
商品名	Zeposia	Rebif	Plegridy	Tecfidera	Aubagio	Betaferon	Copaxone
主成分/ 含量	Ozanimod/ 0.23 mg, 0.46 mg, 0.92 mg	Interferon β -1a/ 22, 44, 132 mg	peginterferon beta-1a/ 63, 94, 125 mcg	dimethyl fumarate/ 120, 240 mg	Teriflunomide/ 14 mg	interferon beta- 1b/ 0.25 mg/ml	glatiramer acetate/ 20, 40 mg/ml
劑型/ 包裝	膠囊劑/鋁箔盒 裝	注射液劑	注射液劑	膠囊劑	膜衣錠	注射液劑	注射液劑
WHO/ ATC 碼	L04AA38	L03AB07	L03AB13	L04AX07	L04AA31	L03AB08	L03AX13
主管機關 許可適應 症 [摘錄與 本案相關 適應症]	成人復發緩解型 多發性硬化症 (relapsing- remitting multiple sclerosis. RRMS) 的治療	復發型多發性硬 化症	治療復發型-緩 解型多發性硬化 症	復發-緩解型多 發性硬化症 (relapsing- remitting multiple sclerosis) 成人 病人之治療（前 一年有一次或一 次以上復發者）。	成人復發-緩解 型多發性硬化症 (relapsing- remitting multiple sclerosis, RRMS)	降低反覆發作型 多發性硬化症的 發作頻率及嚴重 度	用於復發型多發 性硬化症，以減 少復發型多發性 硬化症病人的復 發頻率
健保給付 條件	擬訂中	請參閱附錄一《藥品給付規定第八節免疫製劑》之 8.2.3 說明					
健保給付 價	擬訂中	2,545/ 2,760/ 8,442 元	5,782/ 8,627/ 1,0326 元	252/ 454 元	909 元	1,820 元	1,063/ 1,975 元
仿單建議	治療第 1 至 7 天	建議劑量為 44	每兩週(14 天)一	起始劑量為 120	每天一次，每次	從每隔一天皮下	每日一次，每次

^o Ozanimod 相關資料摘錄自建議者提供之資訊。

劑量與用法	逐漸增加劑量，第 1 至 4 天每日一次 0.23 毫克，第 5 至 7 天每日一次 0.46 毫克；第 8 天起維持劑量每日一次 0.92 毫克	微克，每週三次皮下注射	次皮下注射。開始治療的第一劑 63 微克，第二劑增至 94 微克，於第三劑增至 125 微克，其後每兩週持續給予 125 微克	毫克一天兩次。7 天後，建議劑量增加至維持劑量 240 毫克一天兩次	7 毫克或 14 毫克口服投與	注射 0.0625 毫克開始，以緩慢地增加到每隔一天的每一劑量為 0.25 毫克	皮下注射 20 毫克
療程	在起始劑量調整後，自第 8 天開始，建議維持劑量每日一次 0.92 毫克持續治療	持續使用	在起始劑量調整後，自第三劑起，維持劑量每兩週一次 125 微克持續治療	以起始劑量 120 毫克一天兩次治療一周後，第 8 天起以 240 毫克一天兩次持續治療	持續治療	持續治療	持續治療
每療程花費	擬訂中	8,280 元/週	5,163 元/週	6,356 元/週	6,363 元/週	5,460 元/週	7,441 元/週
參考品建議理由（請打勾“✓”）							
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）	✓						
具間接比較 （indirect comparison）	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品	✓						
目前臨床治療指引建議的首選	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

其他考量因素，請說明：						
-------------	--	--	--	--	--	--

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	<p>於民國 110 年 6 月公告最終審議會議之決議，不建議給付 ozanimod 用於降低復發緩解型多發性硬化症病人之臨床惡化的頻率。</p> <p>[考量原因]</p> <ul style="list-style-type: none"> — 儘管 ozanimod 1 mg 相較於 interferon β-1a 能降低年化復發率(ARR)，但 ozanimod 在失能進展的發生時間未能顯示與 interferon β-1a 有統計上顯著差異。 — 雖然 ozanimod 相較 interferon β-1a 可較少釐增強腦病灶，及新發或 T2 增強訊號腦病灶的發生，但此結果有大量數據缺失，增加了臨床效益的不確定性。 — 直接比較證據中除了目前不再是常用治療藥品選擇的 interferon β-1a 外，沒有與其他 DMTs 之比較，因此缺乏足夠的證據證實，ozanimod 相較於其他 DMTs 可提供具有臨床意義的治療效益。 — 經濟效益方面，因 ozanimod 臨床效益尚不確定，所以成本效益也具高度不確定性。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 109 年 9 月公告 PBAC 會議公開摘要文件，建議基於 ozanimod 相較於 fingolimod 成本最小化的基礎下，給付 ozanimod 用於復發緩解型多發性硬化症病人。接受治療病人需符合下列條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 於臨床上確診為復發緩解型多發性硬化症病人，具有腦部及/或脊髓磁振造影，或由放射科醫師提供對於接受磁振造影將造成生理損傷之證明。 2. 不得併用其他治療多發性硬化症藥品。 3. 即便使用 DMTs 治療，但仍在過去 2 年內發生至少 2 次神經功能異常之發作。 4. 病人必須能自行行走（無須協助）。 5. 病人在使用 ozanimod 治療期間若持續失能惡化，將不得持續接受治療。
NICE (英國)	<p>於民國 110 年 6 月公告最終評議文件，不建議給付 ozanimod 作為活動性復發緩解型多發性硬化症的治療。此建議考量在臨床試驗中雖然顯示 ozanimod 相較於 interferon β-1a 能降低復發及減少新發或擴大的腦部病灶，但對多發性硬化症造成失能的影響尚不清楚，且成本效果估計值高出可接受的範圍，故不建議給付。</p>

註：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。

【捷保舒膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 111 年 11 月 25 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

多發性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一種中樞神經系統發炎的疾病，以神經發炎、去髓鞘(demyelinating)及退化性(degeneration)變化為表徵[1]。常見症狀有痙攣、疲倦、視覺及感覺障礙、疼痛、膀胱功能及性功能障礙。

(一) 病因與流行病學

MS 病因不明，目前研究發現 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、UVB、吸菸與維生素 D，加上遺傳基因扮演重要的致病因素。其他研究指出環境也可能是造成 MS 的次要原因。MS 通常於 20 至 40 歲首次出現症狀，好發於女性，約為男性的 2 至 3 倍，是年輕族群中最常見的非創傷性失能的原因[2]。MS 盛行於高緯度地區國家，如北美、北歐、及澳洲南部，亞洲及非洲相對盛行率較低[2]。MS 在我國經衛生主管機關認定為罕見疾病[3]，健保署重大傷病有效領證人數統計資料顯示，台灣地區至 2021 年 12 月止有 1,081 位多發性硬化症病人[4]。

(二) 疾病分類

MS 可分為以下 4 型態[2, 5]：

1. 復發緩解型(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS)：最為常見，約占 MS 病人 85%，症狀是反覆發作與緩解，復發通常持續數小時至數天，然後逐漸恢復，緩解之後若再次疾病復發症狀將加重。早期復發通常能完全復原，但大部分復發會留下損傷。
2. 次發進展型多發性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)：約三分之二的 RRMS 病人於首次發作後 10 到 15 年發展而來。
3. 原發進展型(primary progressive multiple sclerosis, PPMS)：發生率約 10%，常發生於較年長的病人，失能狀態自發病起持續惡化，沒有復發和緩解的疾病波動。
4. 進展復發型(progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS)：少於 5%病人為此型態，發病後即持續進展，偶爾復發使病況更為惡化。

(三) 診斷

主要以麥當勞準則(McDonald Criteria)為 MS 的臨床診斷工具，以發作次數、臨床症狀及腦部磁振造影呈現的損傷數量為依據，目前以 2017 年為最新修訂版本[6]。

(四) MS 治療

MS 治療可分為「延緩疾病進展」、「急性發作緩解」及「症狀治療」等面向，簡述如後：

1. 延緩病程進展

RRMS 的治療目標為減少復發頻率與 MRI 病灶、延遲或避免失能，主要以疾病修飾治療(disease modified therapy, DMT)^a為主，可分為免疫調(immunomodulator)、免疫抑制劑(immunosuppressant)以及單株抗體。以下摘述歐洲神經科學學會與歐洲多發性硬化研究治療委員會(European Academy of Neurology and European Committee of Treatment of Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS/EAN)、加拿大多發性硬化症工作小組(The Canadian Multiple Sclerosis Working Group)，及英國神經疾病學會治療指引(Association of British Neurologists, ABN)中針對 RRMS 之治療建議。

^a 或稱為改善病程進展的治療。

(1) 歐洲神經科學學會與歐洲多發性硬化研究治療委員會[1]

ECTRIMS/EAN 治療指引建議儘早提供活動性 RRMS 病人 DMTs。治療藥品的選擇需與病人討論，依據病人特徵與合併症、疾病嚴重程度/活動狀態、藥品安全性資料與藥品的可近性選擇，治療藥品包含：interferon β -1b、interferon β -1a 皮下或靜脈注射、peginterferon β -1a、glatiramer acetate、teriflunomide、dimethyl fumarate、cladribine、fingolimod、daclizumab、natalizumab、ocrelizumab 或 alemtuzumab。

(2) 加拿大多發性硬化症工作小組[7]

加拿大多發性硬化症工作小組治療指引建議所有 RRMS 病人都應該在確診後儘早開始接受 DMTs，以降低失能惡化的發生風險，及改善長期指標。

加拿大核准為初始治療用藥(基礎治療)只有 5 項注射藥品及 2 項口服藥品，包含 glatiramer acetate、三種製劑的 interferon β -1a、interferon β -1b、teriflunomide 和 dimethyl fumarate；其他具有較佳療效的藥品通常保留給對於初始治療藥品反應或耐受性較差的病人使用，包括兩種口服用藥 fingolimod 和 cladribine，及三種單株抗體注射劑，如 natalizumab、ocrelizumab 與 alemtuzumab，部分藥品可考慮作為具有高度活動性、較具侵襲性或疾病進展快速發作時的初始或誘導治療。

目前最為常見也較為保守的 RRMS 治療策略為先使用初始治療藥品，以期能在 6 至 12 個月內轉換到療效較高的 DMTs。

(3) 英國神經疾病學會[8]

ABN 於 2015 年修訂多發性硬化症疾病修飾治療處方之治療指引中，將疾病修飾藥品分為屬於中等療效的第一類藥品：interferon β (包含 'pegylated' β -interferon)、glatiramer acetate、teriflunomide、dimethyl fumarate 及 fingolimod，及屬於療效較佳的第二類藥品：natalizumab 與 alemtuzumab，並建議活動性 RRMS 病人(定義為兩年內發生 2 次或更多臨床疾病復發)以第一類藥品開始治療，此類藥品中以 dimethyl fumarate 和 fingolimod 屬於療效較佳的藥品，且有口服劑型之優勢。對於疾病活動度較高的 RRMS 病人(未接受過或正接受第一類藥品治療時，臨床頻繁復發及/或 MRI 活動度被歸類為活動度較高的 MS)^b，則以 natalizumab 或 alemtuzumab 治療；其中 alemtuzumab 因潛在的不良反應，應主要用於更高疾病活動度的病人。

^b 疾病活動度高之正式條件為，儘管使用 interferon- β 或 glatiramer，但仍在前一年使用 interferon- β 發生 1 次復發，加上 1 個以上 MRI 鈔增強病灶(gadolinium-enhancing MRI lesions)，或至少有 9 個以上顱內 MRI T2 增強訊號病灶明顯增加(T2-hyperintensive lesions)。

上述三份臨床指引皆尚未建議將 ozanimod 用於治療 RRMS。

2. 急性發作[9]

多發性硬化症急性復發時之治療以類固醇類藥品(如：methyl-prednisolone、dexamethasone)為主，若發生不適用類固醇或治療無效的較嚴重急性復發，可用血漿置換(plasma exchange；plasmapheresis)緩解。

3. 症狀治療

多發性硬化症的症狀可用藥物及非藥物方法，以下症狀能以藥物緩解：

- 疲倦：amantadine、methylphenidate 或 fluoxetine(皆屬於 Off-label)；
- 憂鬱：選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)；
- 痙攣：大部分案例對 baclofen 有效；
- 性功能障礙：口服第五型磷酸二酯酶抑制劑(phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE-5)，如 sildenafil、tadalafil 或 vardenafil；
- 視神經炎：靜脈注射 methylprednisolone 可加速復原。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Zeposia 之主要成分 ozanimod 為鞘氨醇 1-磷酸鹽(sphingosine 1-phosphate, S1P)受體調節劑，選擇性結合 S1P 第 1 及第 5 型受體，使淋巴細胞滯留於淋巴組織。目前 ozanimod 於多發性硬化症的治療作用仍未確定，可能與進入中樞神經系統的淋巴細胞減少相關[10]。

本案藥品為經主管機關認定之罕見疾病用藥，認定適應症範圍為「成人復發-緩解型多發性硬化症(relapse-remitting multiple sclerosis, RRMS)的治療」，此次建議者申請本案藥品之給付範圍為限用於復發型多發性硬化症。

(一) WHO ATC 前五碼

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)ATC/DDD 分類碼[11]，本案藥品 ozanimod 之 ATC 碼為 L04AA38，屬於 Antineoplastic and Immunomodulating Agents/Immunosuppressants/Immunosuppressants/Selective Immunosuppressants，ATC 前五碼同為 L04AA 分類層級共有 44 項成分，經逐一查核，於我國取得「復發緩解型多發性硬化症」適應症的藥品有 natalizumab、fingolimod、teriflunomide、alemtuzumab 及 cladribine。

(二) 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢[12]

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁，以「復發型多發性硬化症」或「復發緩解型多發性硬化症」作為適應症關鍵字搜尋，限制註銷狀態為「未註銷」，查獲適用於治療「復發緩解型多發性硬化症」之藥品，包括 fingolimod、interferon β -1a、glatiramer acetate、cladribine、dimethyl fumarate、teriflunomide 及 alemtuzumab 等 7 項成分藥品。

(三) 衛生福利部食品藥物管理署罕藥名單[13]及衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定[14]

由於多發性硬化症為衛生主管機關認定之罕見疾病，本報告另於衛生福利部食品藥物管理署公告的「罕藥名單」，查獲包含 alemtuzumab、cladribine、dimethyl fumarate、glatiramer acetate、peginterferon β -1a、interferon β -1a、fingolimod、ofatumumab、teriflunomide 及 ponesimod 等藥品適用於治療復發型多發性硬化症。

於健保署公告之藥品給付規定進行搜尋，於《第 8 節免疫製劑》8.2.3 多發性硬化症給付條件中，復發型多發性硬化症給付藥品，有 interferon β -1a、teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon β -1a、glatiramer 及 interferon β -1b、natalizumab、fingolimod、cladribine 及 alemtuzumab。其中 natalizumab 限用於 interferon- β 或 glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人；fingolimod、cladribine 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；而 alemtuzumab 則是限用曾經使用兩類或以上的多發性硬化症藥物治療後，仍控制不佳之高度活躍型復發緩解多發性硬化症病人。相關給付規定如附錄一。

(四) 具有相近治療地位之藥品

本報告綜合考量臨床治療指引與臨床專家意見，並比對藥品許可適應症、罕藥名單與健保給付規定後，本報告認為本案藥品與我國健保現已給付之第一線治療藥品具相近治療地位，包括 interferon β -1a、teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、ofatumumab 與 ponesimod。表三彙整前述個別成分之 ATC 分類碼、藥品許可適應症或罕見疾病認定適應症及健保現行給付條件等相關資訊供參考。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症或 罕見疾病認定適應症	單位含量/劑型	健保現行給付 條件
L04AA31 teriflunomide	1. 成人復發-緩解型多發性硬化症(relapsing-remitting	14 mg 膜衣錠	請參閱附錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症或 罕見疾病認定適應症	單位含量/劑型	健保現行給付 條件
	multiple sclerosis, RRMS)。 2. 疑似多發性硬化症之成人 臨床單一症候群(clinically isolated syndrome, CIS)。3. 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-緩解型多發性硬化症 (relapsing-remitting 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 膠囊劑	請參閱附錄一
L03AX13 glatiramer	用於復發型多發性硬化症，以 減少復發型多發性硬化症病 人的復發頻率。	20、40 mg/ml 注射液劑	請參閱附錄一
L03AB13 peginterferon β-1a	治療復發型-緩解型多發性硬 化症。	126、188、 250 mcg/ml 注 射液劑	請參閱附錄一
L03AB07 interferon β- 1a	復發型多發性硬化症。	22、44、132 mcg 注射劑	請參閱附錄一
L03AB08 interferon β- 1b	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。	0.25 mg/ml 凍晶注射劑	請參閱附錄一
L04AA52 ofatumumab	(1)成人復發緩解型多發性硬 化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) (2)成人活動性次發進展型多	50 mg/ ml 注射 液劑	健保尚未收載

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症或 罕見疾病認定適應症	單位含量/劑型	健保現行給付 條件
	發性硬化症(active secondary progressive multiple sclerosis, active SPMS)		
Ponesimod	(1)成人復發緩解型多發性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) (2)成人活動性次發進展型多發性硬化症(active secondary progressive multiple sclerosis, active SPMS)。	2 mg、3 mg、 4 mg、5 mg、 6 mg、7 mg、 8 mg、9 mg、 10 mg、20 mg/ 膜衣錠	健保尚未收載

三、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)	於 2021 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 9 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2021 年 2 月公告
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	2022 年 1 月 17 日收到完整送審資料一份

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

(1) CADTH/pCODR (加拿大) [15]

1. 最終決議

CADTH 加拿大藥物專家委員會(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)不建議給付 ozanimod 用於治療復發緩解型多發性硬化症(RRMS)病人，來減少臨床惡化的頻率。

2. 決議理由

- (1) 根據 2 項隨機分派、雙盲、活性對照試驗「SUNBEAM 和 RADIANCE Part B」中，ozanimod 1 mg 相較於 interferon β -1a 能分別降低年化復發率(annualized attack rate, AAR) 48% (95% confidence interval [CI] 34% to 60% ; $p < 0.0001$)與 38%(95%CI 23% to 49% ; $p < 0.0001$)，但是根據 SUNBEAM 和 RADIANCE Part B 的合併分析(pooled analyses)的結果則指出，開始出現失能進展的時間(time to onset of disability progression)^c，不論是第三個月後或是第六個月，ozanimod 和 interferon β -1a 皆無統計上顯著差異(風險比[hazard ratio, HR]分別為 0.95 [95% CI 0.68 to 1.33 ; $p = 0.765$]及 1.41[95% CI 0.92 to 2.17 ; $p = 0.112$])。雖然 SUNBEAM 和 RADIANCE Part B 試驗皆指出與 interferon β -1a 相比，使用 ozanimod 每年 MRI 出現相較於基期較少鈆增強腦病灶(gadolinium[Gd]-enhanced brain lesions)，及較少新發或 T2 增強訊號腦病灶(enlarged hyperintense T2 brain lesions)的發生，但此結果分析有大量數據缺失(SUNBEAM 和 RADIANCE Part B 試驗分別有 14%及 24%的數據缺失)，也因而增加 ozanimod 相較 interferon β -1a 臨床效益的不確定性。
- (2) 缺乏其他非 interferon β -1a 的 DMTs 和 ozanimod 1 mg 之直接比較證據，因此並無足夠證據證實 ozanimod 可提供具有臨床意義的治療效益。主要臨床試驗 SUNBEAM 及 RADIANCE Part B 的對照組為 interferon β -1a，但因為其療效中等，目前臨床實務也不再是常規的治療選擇，臨床試驗結果範疇也較侷限；再者，由建議者提出之間接比較研究具有限制性，納入分析的試驗間有顯著的異質性(包括：試驗期別、遮盲、診斷標準、出版日期及平均病程)，因此，CADTH 排除了 ozanimod 相較於其他用於治療 RRMS 的 DMTs 之相對療效及安全性較具優勢的結論。
- (3) 由於 ozanimod 相對於其他 DMTs 的臨床效益具不確定性，因此 ozanimod 的成本效果(cost-effectiveness)也具高度不確定性。CADTH 透過再分析結果強調，在願付閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained 時，ozanimod 無法透過任何程度之降價來達到成本效果。

3. 討論要點

- (1) RRMS 是一個使病人嚴重衰弱的慢性疾病。CDEC 討論到，RRMS 存在若干相關未滿足的醫療需求，儘管目前已經有非干擾素的 DMTs，包含 4 種口服藥品，但 MS 症狀及延遲失能進程仍無法在最小不良事件下有效控制。且因為 ozanimod 在延遲失能進展的效益具不確定性，CDEC 無法確認 ozanimod 能充分解決未滿足的醫療需求。

^c 開始出現失能進展的時間定義為失能狀態表(Extended Disability Status Score, EDSS 分數增幅 ≥ 1 分)。

- (2) 第三期臨床試驗 RADIANCE part B 與 SUNBEAM 皆利用多發性硬化症生活品質-54 量表(Multiple Sclerosis Quality of Life -54, MSQOL-54)評估健康相關的生活品質，但 CDEC 認為 MSQOL-54 的分析未列入統計分層檢定中，因此 ozanimod 對生活品質的影響尚無法確認。

(2) PBAC (澳洲) [16]

澳洲 PBAC 於 2020 年 3 月發布的公開摘要文件(Public Summary Document)，考量缺少澳洲醫療用品管理局(Therapeutic Goods Administration, TGA)授權意見總覽(TGA Delegate's Overview)建議，故延遲決議。PBAC 最終於 2020 年 9 月決議，建議基於相較於 fingolimod 成本最小化的基礎下，以簡化式事前申請(Authority required [streamlined])的方式收載 ozanimod 用於治療復發緩解型多發性硬化症(RRMS)病人。

1. 決議理由

依據兩個與 interferon β -1a 直接比較的臨床試驗 SUNBEAM 和 RADIANCE part B 結果，PBAC 同意 ozanimod 能提供某些病人比 interferon β -1a 更顯著改善療效以及安全性的治療選擇；此外，PBAC 也提及，臨床上對於 PBS 已給付相同藥理機轉的額外臨床治療需求很低，但提供額外的另一種用藥選擇可能對於一些病人有幫助。

2. 參考品

廠商提出以 fingolimod 作為參考品，因為 fingolimod 與 ozanimod 同樣為作用於 S1P 受體的類似物且皆為口服藥品，加上 fingolimod 在 RRMS 治療藥品中市占率最高。委員會雖認為此建議合理，但考量 ozanimod 若列為給付品項，臨床上也可能替代其他目前給付於治療 RRMS 的藥品。

3. 臨床證據

因為沒有 ozanimod 與 fingolimod 直接比較證據，廠商提供兩份 ozanimod 與 fingolimod 間接治療比較(indirect treatment comparison, ITC)，以 interferon β -1a 為共同比較品。主要的間接比較研究納入的 SUNBEAM(ozanimod)與 TRANSFORMS(fingolimod)兩項試驗之研究期間相似(分別是至少 12 個月及 12 個月)，敏感度分析則採用 SUNBEAM 與 RADIANCE 試驗 part B (24 個月)的統合分析結果與 TRANSFORMS 進行的間接比較。

Ozanimod 與 fingolimod 的臨床試驗在研究期間與病人所用的診斷工具有所差異；而廠商所提交的資料考量試驗納入病人特質的基線不同，包括過去治療史、有無 MRI 病灶及其大小、復發病史、失能狀況及所屬地區，但以上差異並不影響遞移性假設(transitivity assumption)；而 interferon β -1a 的失能比例分別在 SUNBEAM 和 TRANSFORMS 試驗有所差異(分別為 4.2%與 7.9%)，顯示在 TRANSFORMS 試驗，病人有較高的失能進展風險。

相對療效

主要 ITC 的結果顯示，儘管在年化復發率(Annualised relapse rate [ARR]，發生率 1.08，95% CI 0.75 to 1.56)、3 個月失能進展(HR 0.97，95% CI 0.40 to 2.35)，及 MRI 結果中有新發或 T2 增強訊號腦病灶(發生率 0.79，95% CI 0.56 to 1.12)，ozanimod 與 fingolimod 統計上無顯著差異；但失能進展和 MRI 結果，數值傾向於 ozanimod。廠商提交的文件中說明復發率、失能進展與 MRI 結果未呈現統計上顯著差異的結果，支持 ozanimod 不劣於 fingolimod，但提交並未提供不劣性臨界值(non-inferiority margin)。經濟評估次委員會(Economics Sub Committee, ESC)指出 ITC 結果的信賴區間相較過去相關 RRMS 的最小臨床重要差異(minimal clinically important differences, MCIDs)範圍較寬，也提到 PBAC 過去未曾明訂 RRMS 復發率的不劣性臨界值，雖然曾考量 MCID，但尚未正式被 PBAC 接受。在療效的部分，ESC 認同在次委員會會議前的廠商回應(Pre-Sub-Committee Response, PSCR)，認為主要 ITC 結果能作為考量 ozanimod 與 fingolimod 相對療效的基礎。

PBAC 總結相對療效的部分指出，儘管試驗間存在遞移性問題(transitivity issues)，使得 ozanimod 與 fingolimod 的間接比較存在不確定性，但 ozanimod 與 fingolimod 的不劣性宣稱可能是合理的。此外，ozanimod 能提供額外的治療選擇，可能有助於病人治療。

相對安全性

廠商提交的文件指出，ozanimod 與 fingolimod 有相似的安全性，且 ozanimod 有較少首次劑量相關的心搏徐緩及房室傳導阻滯發生率，也有較低的絕對淋巴球計數(absolute lymphocyte count, ALC)下降、丙胺酸轉胺酶(alanine aminotransferase, ALT)及天門冬胺酸轉胺酶(aspartate aminotransferase, AST)值上升，及因為不良事件停藥的發生率。另外因為服用 ozanimod 首七日劑量遞增，與具有臨床意義的心搏下降、傳導異常或心臟相關不良事件無關；因此對於沒有顯著心血管疾病的病人，無須進行第一劑的心臟監測。

整體而言，ESC 認為相關實證能支持 ozanimod 安全性不劣於(可能優於)fingolimod；PBAC 則認為，整體而言，ozanimod 相對安全性的不劣性宣稱是合理的，且因為首次劑量相關心臟不良事件有較低的發生風險，具有安全性的優勢。

考量 fingolimod 在我國健保給付規定中屬於 RRMS 第二線用藥，與澳洲 RMS 之治療建議不同，因此 PBAC 對於建議給付 ozanimod 於治療 RRMS 的結論無法完全適用於我國的治療現況。

(3) NICE (英國) [17]

1. 最終決議

不建議收載 ozanimod 用於治療以臨床或影像學診斷為活動性復發緩解型多發性硬化症的成人病人。

2. 決議理由

DMTs 用以治療復發緩解型多發性硬化症的目標是減少復發次數、減緩疾病造成的失能進程以及維持或改善生活品質，可用藥品包括 alemtuzumab、 β interferon、cladribine、dimethyl fumarate、fingolimod、glatiramer acetate、natalizumab、ocrelizumab 及 teriflunomide。雖然臨床試驗證據顯示 ozanimod 與 interferon β -1a 相比，能減少疾病復發及新發或擴大的腦部病灶，但對於失能進展造成的影響尚不清楚；另外，成本效果的預估值高出 NICE 通常認為英國國民健康服務(NHS)可接受的範圍，故不建議給付。

3. 委員會討論要點

A. 治療路徑、目標病人族群及參考品

- (a) Ozanimod 在英國的核可適應症為「具有影像學或臨床特徵之活動性復發緩解型多發性硬化症」。廠商對 ozanimod 的定位為：「不適用注射或輸液方式治療或傾向採用口服治療病人的第一線治療，及對一個以上第一線注射或輸液方式治療反應不佳病人的第二線用藥」。然而委員會指出，「高度活動性 MS」通常定義為「對疾病修飾治療反應不佳」，因此委員會認為廠商的二線應用於高度活動性 MS，與廠商原先提出之「不適用於高度活動性病人」不符。廠商因而將目標治療族群修訂為「活動性但非高度活動性疾病，且僅適用於前 2 年內有 2 次顯著復發」的病人。委員會注意到在 NHS 建議治療流程中，從第一線轉換成第二線用藥是因為耐受性不佳或療效不足。臨床專家同意 ozanimod 作為第一線治療是有價值的，但對於廠商限縮 ozanimod 用於「前 2 年內發生 2 次復發」的病人，也提出目前尚無口服藥品用於治療「前 2 年內僅有 1 次復發」病人之考量，委員會也同意此觀點，認為不應設限 ozanimod 用於「前 2 年內發生 2 次復發」的病人。此外，臨床專家注意到 ozanimod 可能會是 fingolimod 的 2 線治療選擇，因兩者同為 S1PR 調節劑，和 fingolimod 相比也較不需要心臟相關監測；另外也解釋 MS 的型態並不總是能清楚定義，幫助病人選擇治療時也須考慮其他臨床因素。病友團體及病人專家也重申若給付 ozanimod，在多樣化的 MS 疾病型態能有更多第一線及第二線用藥選擇。綜合以上討論，委員會總結 ozanimod 可能適用於活動性 RRMS 病人的第一線或第二線治療。
- (b) 關於 ozanimod 之口服劑型，廠商說明 ozanimod 限用於「適合或要求使用口服藥品的 RRMS 病人」是因考量臨床實務，並預期將取代同為口服藥品的 teriflunomide 及 dimethyl fumarate，且約有一半 RRMS 的市場佔有率，但 NHS

專家認為廠商顯著高估了市佔率。此外，臨床專家則認為辨識「只適合使用口服藥品的病人」並不容易，但同意大多數病人會選擇口服藥品而非注射劑，同時強調不同途徑的治療通常會相互轉換。病人專家主張有各種因素會改變病人對治療的想法，但病人不希望因為使用注射或輸液藥品而排除使用口服藥的機會。實證資料審查團隊(Evidence Review Group, ERG)也顧慮對於「適合或要求使用口服藥」的說明不清楚。此外，委員會擔心這樣的限制將會減少病人的選擇，且會排除 NHS 常規可能使用的比較品；對此委員會總結 ozanimod 不應限制於「適合或要求使用口服藥的病人」。

- (c) 廠商建議的參考品包括 interferon β -1a 及 1b、dimethyl fumarate、glatiramer acetate、teriflunomide 和 peginterferon β -1a；此外，alemtuzumab 與 ocrelizumab 也在評估範疇中，但廠商排除於基礎分析中^d。然而臨床專家在會議中提出 ocrelizumab 在 NHS 建議治療流程中也用於第一線治療，對此，ERG 採用臨床專家建議，認同第一線治療的參考品應包含上述廠商之建議藥品加上 ocrelizumab，但排除 alemtuzumab。臨床專家同時提出 ozanimod 也能用在第二線治療；而 NHS 建議的第二線用藥包括 alemtuzumab、ocrelizumab、cladribine 與 fingolimod，但委員會認為 alemtuzumab 的目標治療族群是比 ozanimod 更嚴重的病人，且有安全性考量，因此不應列為參考品。委員會最後認為合適的參考品為活動性 RRMS 的第一線及第二線治療用藥，包含 ocrelizumab。

B. 臨床證據

- (a) 兩項第三期臨床試驗 RADIANCE B 及 SUNBEAM，有非常相似的試驗設計、納入/排除條件及評估指標，但兩試驗在追蹤時間有所差異；此外，儘管納入的病人基線特徵可外推至在 NHS 接受治療之活動性 RRMS 病人，但能有其限制性，例如 23%的病人為高度活動性或快速進展為嚴重 RRMS，30%的病人已接受過 DMTs 治療。但 ERG 提及，如果 ozanimod 被作為二線治療，可能問題就不那麼嚴重。此外，臨床專家建議，試驗族群和 NHS 實務中之病人族群多樣性，可能具有相似的 RRMS 自然史。因此，委員會結論指出，RADIANCE 試驗 part B 和 SUNBEAM 的病人基期特徵可外推至活動性 RRMS 病人。
- (b) RADIANCE B 和 SUNBEAM 的試驗結果都顯示，ozanimod 相較於 interferon β -1a 能減少復發率及腦部病灶(包含新發或 T2 增強訊號腦病灶數目及腦部 MRI 鈿增強腦病灶)等療效指標。廠商強調 RADIANCE B 試驗中，ozanimod 相較於 interferon β -1a 有較高比例病人未復發、疾病活動度未增加或無新發腦部病灶，指出 ozanimod 對整體疾病有改善，同時認為在復發率和 MRI 腦部病灶都改善的情況下，失能進展結果較差並不合理，也主張失

^d 排除於基礎分析的原因：(1) alemtuzumab 因其安全性限制用於高度活動性疾病，ozanimod 並不預期使用於高度活動性疾病病人；(2) NICE 只建議在不適用 alemtuzumab 時建議使用 ocrelizumab。

能進展在成本效益分析模型中重要性較低，但病人團體強調「減少失能進展」是病人而言是重要的；而 2 項試驗結果皆指出，ERG 提出 interferon β -1a 在 6 個月失能進展發生率比 ozanimod 低，但並無統計上顯著差異。最後委員會總結 ozanimod 相較於 interferon β -1a，能有效降低復發及腦部病灶，但基於臨床試驗結果，並無法確認在失能進展的療效。

(4) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [18]

A. 給付建議

蘇格蘭 SMC 於 2021 年 2 月 8 日建議有條件給付 ozanimod 用於治療以臨床或影像學診斷為活動性復發緩解型多發性硬化症的成人病人，並限制用於適合或要求使用口服藥品的病人。此建議是僅適用於可改善成本效果的蘇格蘭 NHS 病人可近性方案 (patient access scheme, PAS)，或價格應同等或低於在 PAS 的價格。

B. 決議理由

SMC 的決議是基於兩個第三期臨床試驗 SUNBEAM 及 RADIANCE Part B 的結果指出，ozanimod 和另一 interferon β -1a 相比，能統計上顯著降低 RRMS 病人的年化復發率(annualized relapse rate, ARR)。

C. 參考品

SMC 委員會以口服藥品 dimethyl fumarate、fingolimod 和 teriflunomide 作為與 ozanimod 的參考品。

D. 臨床證據

委員會依據第三期臨床試驗 RADIANCE B 與 SUNBEAM 之結果，兩項試驗分別經過 24 及 12 個月治療，ozanimod 1.0 mg 較 interferon β -1a，統計上顯著降低 ARR。在比較 ozanimod 與 dimethyl fumarate 及 teriflunomide 的網絡統合分析結果則指出，ozanimod 與 dimethyl fumarate 或 teriflunomide，不論是在 ARR、6 個月確認失能進展 (confirmed disease progression, CDP)、終止治療 (discontinuation)、不良反應及嚴重不良反應等指標，皆無差異；委員會另外要求廠商提供比較 ozanimod 與 fingolimod 之網絡統合分析研究，在上述之療效指標結果也同樣未觀察到 ozanimod 與 fingolimod 之間具有統計上顯著差異。而長期

療效方面，SMC 參考 DAYBREAK 的開放式延伸性試驗[°]；截至 2018 年 6 月 30 日，2,494 位病人平均治療期間為 19 個月時的結果指出，ozanimod 的期中結果似乎可維持疾病的復發率。

SMC 報告中提及歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)注意到，ozanimod 用於 RRMS 病人的安全性資料與其他 S1P 受體調節劑並沒有出現無法預期的事件發生。

對於廠商提供之臨床證據 SMC 認為有以下限制：

- (1) 在失能進展的分析結果 ozanimod 並未優於 interferon β -1a，因失能是從嚴重復發後不完全恢復逐漸累積，而 SUNBEAM 及 RADIANCE Part B 所納入的病人為基期時皆為低度疾病活性度（前一年平均復發次數為 1.3 次），因此研究中納入的病人出現失能進展事件的可能性較低。另外，疾病造成的失能進展屬於長期影響，若從 SUNBEAM 及 RADIANCE part B 病人的治療期間（分別為 13.6 及 13.5 個月）決定對於失能進展的長期影響，時間相對較短，對此，委員會提到 EMA 建議因為多發性硬化症造成失能較緩慢，應追蹤 5 年或更長時間，進行中的開放性延伸試驗 DAYBREAK 未來可能可以提供至少 5 年的追蹤結果，目前 DAYBREAK 的期中分析顯示 ozanimod 能維持對於復發影響。
- (2) 在遮盲的部分，interferon β -1a 相關的類流感不良事件可能無法對治療醫師有效遮盲，但 EMA 認為因為雙重評估者的研究設計，加上 MRI 次要臨床指標結果和 ARR 結果一致，因此潛在偏誤的影響有限。
- (3) 因試驗納入 18 至 55 歲受試者，研究結果可能降低對於老年病人的外推性。
- (4) Ozanimod 在感染風險增加、肝臟酵素數值上升及惡性腫瘤風險增加等長期安全性考量與其他 S1P 受體調節劑相似，因此，長期追蹤是必要的，特別是惡性腫瘤通常在兩年以上才會發生，長期安全性將於 DAYBREAK 試驗及上市後的真實世界研究結果說明。
- (5) 在試驗比較品方面，委員會提到 EMA 認為 interferon β -1a 相較於其他 DMTs 療效較低，但因為大部分活性對照試驗所使用的比較品都是 interferon β -1a，因此委員會接受以 interferon β -1a 作為研究中適當的對照品。

由於 ozanimod 沒有和其他治療藥品的直接比較試驗，廠商提交相關網絡統合分析的間接比較結果，研究結果顯示 ozanimod 相較於其他比較藥品有相似的療效及安全性，包括 ARR、6 個月確認失能進展、嚴重不良事件以及終止治療的情形。但委員會認為這些間接比較的限制影響分析結果的效度，其限制包含研究之間的異質性，如基期時的 EDSS 分數、罹病時間、過去接受 DMTs 治療情形，以及研究間納入的病人數、研究時間、療效指標的定義等皆有差異，此外，因提

[°] DAYBREAK 試驗結果請參閱本報告「三、療效評估報告之 2. 電子資料庫相關文獻」段落。

交的網絡統合分析是來自一項大型全球性的網絡統合分析研究(共納入 47 項試驗)，但僅從中摘取 12 項比較 ozanimod 及 dimethyl fumarate 及 teriflunomide 用於 RRMS 的試驗結果，將增加不確定性。

E. 其他考量

蘇格蘭 SMC 諮詢的臨床專家提出 ozanimod 能提供 RRMS 病人額外的用藥選擇，其口服劑型將對希望以口服藥物治療的病人帶來好處；此外，除非有心臟病史，大部分的病人不需要在第一次服藥時監測心率。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	復發緩解型多發性硬化症成人病人
Intervention	Ozanimod
Comparator	復發緩解型多發性硬化症第一線治療藥品
Outcome	未設限
Study design	第三期隨機分派試驗 (Randomized Controlled Trial)、系統性文獻回顧暨統合分析 (Systematic Review and Meta-Analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，分別於 2022 年 1 月 27 日及 2022 年 2 月 10 日止，以 “multiple sclerosis”、“ozanimod” 相關關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

共查獲 PubMed、Embase 與 Cochrane library 各 16、122 與 78 筆文獻，經逐筆審閱標題及摘要，排除重複文獻，共有 13 篇文獻符合本案 PICOS，其中會議摘要若屬主要臨床試驗之期中分析結果則不納入本報告中，本報告僅摘述主要

臨床試驗最新分析結果(共 4 篇)^f、相關間接比較研究(共 2 篇)與網絡統合分析研究結果(共 1 篇)，簡述於後：

A. 直接比較試驗：SUNBEAM[19]、RADIANCE part B 試驗[20]

兩項主要臨床試驗 SUNBEAM 與 RADIANCE 設計相似，唯試驗追蹤期間不同，以下將研究方法合併敘述於表四，試驗結果則分別敘述於後：

表四、SUNBEAM 及 RADIANCE Part B 試驗設計

試驗設計	第三期、多國中心、隨機分派(1:1:1)、雙盲、活性對照試驗 試驗期間：SUNBEAM 為 12 個月、RADIANCE Part B 為 24 個月 【完成 SUNBEAM 或 RADIANCE Part B 的病人將納入 DAYBREAK 開放性延伸試驗(open label extension, OLE)】	
	納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • 18 至 55 歲成人 • 依據 2010 年麥當勞準則診斷(McDonald Criteria)為多發性硬化症，並且有反覆復發的情形^g • 腦部 MRI 病灶與多發性硬化症一致，失能狀態量表(EDSS)分數介於 0.0 至 5.0 分 • 篩選前 12 個月間至少一次復發，或前 24 個月間有一次復發加上隨機分派前 12 個月間至少有一個釐增強腦部病灶 • 篩選至隨機分派前至少 30 天沒有復發或使用全身性皮質類固醇(corticosteroid)或促腎上腺皮質素(adrenocorticotrophic)賀爾蒙；且水痘帶狀疱疹病毒 IgG 抗體陽性，或於隨機分派至少 30 天前接種水痘帶狀疱疹病毒疫苗
	排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 原發性進展多發性硬化症 • 罹病超過 15 年且 EDSS 分數 ≤ 2.0 分 • 對 interferon β 無法耐受 • 近期心肌梗塞、中風、QTcF^h延長、休息狀態心跳每分鐘小於 55 下 • 過去曾接受淋巴細胞消除療法ⁱ或使用淋巴細胞運送阻斷劑治療^j • 任何活動性感染疾病 • 隨機分派前 3 個月內接受過 dimethyl fumarate、teriflunomide、

^f 另有 RADIANCE part A 試驗，旨在比較本案藥品與安慰劑。

^g 反覆發作包含復發緩解型(relapse-remitting)、進展復發型(progression relapse)、次發進展型(secondary progression)多發性硬化症。

^h QTcF：prolonged Fridericia-corrected QT

ⁱ 淋巴細胞消除療法(lymphocyte-depleting therapy)藥品包含 alemtuzumab、anti-CD4、cladribine、rituximab、ocrelizumab、cyclophosphamide、mitoxantrone、全身放射治療(total body irradiation)、骨髓移植，在我國健保給付屬第二線之後治療。

^j 淋巴球細胞運送阻斷劑(lymphocyte-trafficking blockers)藥品包含 natalizumab、fingolimod、其他 sphingosine-1-phosphate receptor 1 促效劑，在我國健保給付屬第二線治療。

		daclizumab、laquinimod 等 DMTs 治療
分組		1. Ozanimod 0.46 mg 組(相當於 ozanimod hydrochloride 0.5 mg, 簡述 ozanimod 0.5 mg), 口服, 每日一次 2. Ozanimod 0.92 mg 組(相當於 ozanimod hydrochloride 1.0 mg, 簡述 ozanimod 1.0 mg), 口服, 每日一次 3. Interferon β -1a 組 30 μ g, 肌肉注射, 每週一次
療效 指標	主要 指標	校正年化復發率(ARR) [‡] , 定義為在至少 30 天穩定或改善的神經狀態之後出現持續超過 24 小時新發或惡化的神經學症狀, 當符合任一以下標準時確認為復發: <ol style="list-style-type: none"> EDSS 總分增幅\geq0.5 分 EDSS 中一項功能系統之分數增幅\geq2 分 EDSS 中兩項或兩項以上功能系統之分數增幅\geq1 分
	次要 指標	以分層檢定依序分析下列次要指標: <ul style="list-style-type: none"> 新發或擴大 T2 增強訊號腦病灶數量 鈆增強腦病灶數目 3 個月及 6 個月確認失能進展起始時間(CDP) (定義為 EDSS 持續惡化, 總分增幅\geq1.0 分為確認失能進展之標準)
	生活 品質 指標	<ul style="list-style-type: none"> 多發性硬化症功能綜合分數(multiple sclerosis functional composite[MSFC] score)自基線改變量 54 項多發性硬化症生活品質量表(54-item multiple sclerosis quality of life, MSQOL-54)的生理與心理健康綜合分數
安全 性指 標		1. 治療後出現之不良事件 (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 2. 嚴重不良事件 3. 因不良事件停藥百分比

[‡]ARR 將透過區域(東歐地區及其他地區)、基線年齡、基線鈆增強腦病灶數目等進行校正。

SUNBEAM 與 RADIANCE Part B, 將病人依據 EDSS 基線分數(\leq 3.5 及 $>$ 3.5) 及地區分層, 以 1:1:1 隨機分派至 ozanimod 1.0 mg、ozanimod 0.5 mg 及 interferon β -1a 三組。此外, 為確保受試者遮盲, ozanimod 組病人將會有與 interferon β -1a 外觀相同、一週一次的注射安慰劑, 而 interferon β -1a 組的病人需服用每天一次的口服安慰劑。

由於首次服用 ozanimod 可能造成心搏過緩(bradycardia), 初次使用的首 7 日劑量將逐漸調升, 第 1 到 4 天每天 0.25 mg, 第 5 到 7 天每天 0.5 mg, 第 8 天後依所屬組別使用目標劑量(0.5 mg 或 1.0mg), 並於第一次使用的 6 小時內將監測生命徵象, 服藥前及服藥後第 6 小時進行心電圖檢查。

(a) RADIANCE Part B (治療意向病人族群, intention-to-treat population)

自 2013 年 12 月 27 日至 2015 年 3 月 31 日止，共納入 1,320 位病人，隨機分派至 ozanimod 0.5 mg 組(n=443)、ozanimod 1.0 mg 組(n=434)或 interferon β -1a 組(n=443)，1,313 位病人平均年齡為 35.5 歲，大多為女性(67.2%)，平均診斷多發性硬化症時間為 3.7 年，三組間差異不大。最終有 7 位病人未接受研究藥品治療，並排除於結果分析；其中有 175 位病人在 24 個月前終止治療，三組終止治療人數分別為 ozanimod 0.5 mg 組 65 人(14.8%)、ozanimod 1.0 mg 組 45 人(10.4%)及 interferon β -1a 組 65 人(14.7%)；終止治療最常見的 2 個原因是自願退出及 TEAEs。病人特徵如表五。

表五、RADIANCE Part B 試驗病人特徵

	ozanimod 1.0 mg 組	ozanimod 0.5 mg 組	interferon β -1a 組
MS 平均發作時間	6.9 年	6.2 年	6.4 年
MS 平均診斷時間	4.0 年	3.5 年	3.6 年
MS 型態			
RRMS	98.2%	98.4%	98.0%
PRMS	1.8%	1.6%	1.8%
SPMS	0%	0%	0.2%
EDSS 評分	2.6 分	2.5 分	2.5 分
過去 12 月復發次數	1.3 次	1.4 次	1.3 次
過去 24 月復發次數	1.7 次	1.8 次	1.8 次
曾經接受過 DMTs 治療的病人*	28.4%	29.8%	28.6%
平均釩增強腦病灶數目	1.6	1.8	1.8
平均 T2 病灶數目	47.9	48.7	48.7

*DMTs 包含 interferon beta-1a、pegylated interferon beta-1a、interferon beta-1b、glatiramer、daclizumab、dimethyl fumarate 及 teriflunomide。

主要療效指標結果，校正 ARR 在 24 個月時，ozanimod 1.0 mg 組為 0.17 (95%信賴區間[confidence interval, CI] 0.14 to 0.21)、ozanimod 0.5 mg 組為 0.22 (95% CI 0.18 to 0.26)，interferon β -1a 組為 0.28(95% CI 0.23 to 0.32)；與 interferon β -1a 的發生率比(RR)，ozanimod 1.0 mg 組為 0.62 (95% CI 0.51 to 0.77; p<0.0001)，ozanimod 0.5 mg 組為 0.79 (95% CI 0.65 to 0.96；p=0.0167)。

次要療效指標結果(如表六)，在 24 個月時，ozanimod 1.0 mg 組及 ozanimod 0.5 mg 組相較於 interferon β -1a 組，分別可減少 42% (RR=0.58, 95% CI 0.47 to 0.71) 及 34% (RR=0.66, 95% CI 0.53 to 0.81)的新發或 T2 增強訊號腦病灶數量；且分別可減少的 53%及 47%的平均釩增強腦病灶數目。

表六、RADIANCE Part B 試驗之 24 個月時的次要評估指標彙整

	ozanimod 1.0 mg 組	ozanimod 0.5 mg 組	interferon β -1a 組
次要療效指標			
平均新發或 T2 增強訊號腦病灶數 (95% CI)	1.84 (1.52 to 2.21)	2.09 (1.74 to 2.51)	3.18 (2.64 to 3.84)

	ozanimod 1.0 mg 組	ozanimod 0.5 mg 組	interferon β-1a 組
RR (95% CI)*	0.58 (0.47 to 0.71)	0.66 (CI 0.53 to 0.81)	-
平均釩增強腦病灶數目 (95% CI)	0.18 (0.12 to 0.27)	0.20 (0.13 to 0.30)	0.37 (0.26 to 0.54)
RR (95% CI)*	0.47 (0.31 to 0.73)	0.53 (0.35 to 0.81)	-
[合併分析]3 個月確認失能進展病人百分比	7.6%	6.5%	7.8%
HR (95% CI)*	0.95(0.68 to 1.33)	0.82 (0.58 to 1.17)	-
[合併分析]6 個月確認失能進展病人百分比	5.8%	4.8%	4.0%
HR (95% CI)*	1.41(0.92 to 2.17)	1.19(0.76 to 1.85)	-
[RADIANCE] 3 個月確認失能進展病人百分比	12.5%	9.3%	11.3%
HR (95% CI)*	1.05(0.71 to 1.54)	0.80(0.53 to 1.21)	-
[RADIANCE] 6 個月確認失能進展病人百分比	9.7%	7.3%	6.6%
HR (95% CI)*	1.44(0.89 to 2.31)	1.10(0.66 to 1.82)	-
生活品質指標；平均值(標準差)			
MSFC 自基線改變量	- 0.006 (0.779)	0.032 (0.475)	- 0.067 (0.745)
MSQOL-54 綜合分數自基線改變量-生理	0.209 (12.321)	0.609 (12.315)	- 1.526 (12.319)
MSQOL-54 綜合分數自基線改變量-心理	- 1.517 (15.544)	- 1.182 (14.379)	- 1.831 (16.422)

RR=rate ratio

* RR 值及HR值為ozanimod 發生率除以interferon β-1a。

3 個月和6 個月確認失能進展的分析，不論是合併RADIANCE Part B 及 SUNBEAM 試驗，或是單獨RADIANCE part B 試驗，ozanimod 組和interferon β-1a 組，皆無統計上顯著差異。

依次族群分析^k結果指出，在24 個月時，不論是在ARR、T2 增強訊號腦病灶數量與釩增強腦病灶數目的RR 值，2 個劑量的ozanimod 至少與interferon β-1a 一樣有效，且大多數次族群結果皆傾向於ozanimod 組；但非白人族群因為樣本數太少，未計算與interferon β-1a 組之RR；非東歐地區及基線時EDSS 分數>3.5 分的病人族群也因樣本數相對較少而有較寬的信賴區間。

安全性方面，TEAEs 的發生率，在 ozanimod 1.0 mg 組為 74.7% (434 中有 324 位)、ozanimod 0.5 mg 組有 74.3% (439 位中有 326 位)，以及 interferon β-1a 組為 83.0% (440 位中有 365 位)，大部分不良事件為輕度至中度。因不良事件終止研究藥品治療的發生率，ozanimod 1.0 mg 組為 3.0% (434 位中有 13 位)、ozanimod 0.5 mg 組為 3.2% (439 位中有 14 位)，interferon β-1a 組為 4.1% (440

^k 預先設定的次族群包含基線 EDSS(≤3.5 及>3.5)、釩增強腦病灶(基線有病灶及沒有病灶)、未曾接受過及曾接受過 DMTs 治療、年齡(≤40 及>40 歲)、性別(女性及男性)、種族(白種人及非白種人)、體重(低於及高於中位數)、過去 12 個月復發次數(小於 2 次或 2 次以上)，及區域(東歐地區及其他地區)。

位中有 18 位)。Ozanimod 治療常見不良事件($\geq 2\%$)包括鼻咽炎、ALT 上升及高血壓。只有 Ozanimod 0.5 mg 組有一件意外溺水死亡事件，判斷與試驗藥品無關。

因為 TEAEs 終止治療的最常見(至少兩位受試者)的原因，在 ozanimod 組最常見原因為 ALT 上升、蕁麻疹(urticaria)及 γ -麩胺醯轉化酶 (γ -glutamyl transferase) 上升；在 interferon β -1a 組則為類流感症狀、ALT 上升、AST 上升以及黃斑部水腫。此外，接受治療第 1 天後，沒有報導心電圖檢查結果或二度或三度房室傳導阻滯的 TEAE 事件。嚴重心臟的 TEAE 在各治療組中並不常見且相似；此外，感染相關的 TEAEs 各組間也呈現相當，嚴重感染並不常見，且未有嚴重的伺機性感染(opportunistic infections)發生。

(b) SUNBEAM 試驗 (治療意向病人族群，intention-to-treat population)

自 2014 年 12 月 18 至 2015 年 11 月 12 日止，共納入 1,346 位病人進行隨機分派，ozanimod 1.0 mg、ozanimod 0.5 mg 及 interferon β -1a 三組各有 447 人、451 人及 448 人，平均年齡 35.6 歲，66% 為女性，平均診斷多發性硬化症時間為 3.7 年。主要終止參與試驗的原因為自願性退出及 TEAEs (ozanimod 1.0 mg 組 29 位；ozanimod 0.5 mg 組 26 位；interferon beta-1a 組 36 位)。兩組 ozanimod 治療的時間皆為 13.6 個月，interferon β -1a 組則為 13.5 個月，病人特徵如表七。

主要療效指標結果，校正 ARR 在 12 個月時，ozanimod 1.0 mg 組為 0.18 (95% CI 0.14 to 0.24)，ozanimod 0.5 mg 組為 0.24 (95% CI 0.19 to 0.31； $p=0.0030$)，interferon β -1a 組 0.35 (95% CI 0.28 to 0.44)，與 interferon beta-1a 的 RR，ozanimod 1.0 mg 組為 0.52 (95% CI 0.41 to 0.66； $p<0.0001$)，ozanimod 0.5 mg 組則為 0.69 (95% CI 0.55 to 0.86； $p=0.0013$)。

次要療效指標結果(如表八)，於 12 個月之平均新發或 T2 增強訊號腦病灶數量、平均鈣增強腦病灶數目之結果，不論是 ozanimod 1.0 mg 組或是 ozanimod 0.5 mg 組，與 interferon β -1a 相比，皆可達統計上顯著差異。次族群的分析結果與 RADIANCE part B 試驗相似。

表七、SUNBEAM 試驗病人特徵

	ozanimod 1.0 mg 組	ozanimod 0.5 mg 組	interferon β -1a 組
MS 平均發作時間	6.9 年	7.2 年	6.9 年
MS 平均診斷時間	3.6 年	3.7 年	3.7 年
MS 型態			
RRMS	98.0%	98.2%	98.4%
PRMS	2.0%	1.1%	1.1%
SPMS	0%	0.7%	0.4%
EDSS 評分	2.6 分	2.7 分	2.6 分
過去 12 月復發次數	1.3 次	1.3 次	1.3 次
過去 24 月復發次數	1.8 次	1.7 次	1.7 次
曾經接受過 DMTs 治療的病人*	28.6%	29.3%	33.7%

	ozanimod 1.0 mg 組	ozanimod 0.5 mg 組	interferon β-1a 組
平均鈔增強腦病灶數目	1.8	1.6	1.8
平均 T2 病灶數目	54.5	53.6	53.7

*DMTs 包含 interferon beta-1a、pegylated interferon beta-1a、interferon beta-1b、glatiramer、daclizumab、dimethyl fumarate 及 teriflunomide。

表八、SUNBEAM 試驗之 12 個月時的次要評估指標彙整

	ozanimod 1.0 mg 組	ozanimod 0.5 mg 組	interferon β-1a 組
次要療效指標			
平均新發或 T2 增強訊號腦病灶數量(95% CI)	1.47 (1.20 to 1.78)	2.14 (1.78 to 2.58)	2.84 (2.33 to 3.45)
RR (95% CI)*	0.52 (0.43 to 0.63)	0.75 (0.63 to 0.91)	-
平均鈔增強腦病灶數目(95% CI)	0.16 (0.11 to 0.24)	0.29 (0.20 to 0.42)	0.43 (0.30 to 0.64)
RR (95% CI)*	0.37 (0.26 to 0.54)	0.66 (0.47 to 0.93)	-
生活品質指標；平均值(標準差)			
MSFC 分數自基線改變量	0.006 (0.382)	- 0.004 (0.408)	- 0.024 (0.366)
MSQOL-54 綜合分數自基線改變量-生理	1.925 (11.870)	1.414 (12.343)	0.046 (12.578)
MSQOL-54 綜合分數自基線改變量-心理	0.260 (15.800)	0.283 (15.686)	- 0.123 (15.240)

RR=rate ratio

* RR 值為 ozanimod 發生率除以 interferon β-1a。

安全性方面，三組間嚴重 TEAEs 的發生率相當，ozanimod 1.0 mg 組有 2.9% (13 位)、ozanimod 0.5 mg 組 3.5% (16 位)，及 interferon β-1a 組 2.5% (11 位)。僅有少數病人因 TEAEs 而終止治療，ozanimod 1.0 mg 組有 2.9% (13 位)、ozanimod 0.5 mg 組 1.5% (7 位) 及 interferon β-1a 組 3.6% (16 位)，原因包括類流感症狀、背痛、頭痛及 ALT 上升。沒有死亡事件發生。

試驗期間二度或三度房室傳導阻滯的 TEAE 發生及嚴重伺機性感染 (opportunistic infections) 的結果和 RADIANCE Part B 試驗相似；而感染發生率各組間相當 (介於 26.7% 至 28.9% 間)。

(c) DAYBREAK 開放性延伸試驗(OLE)結果[會議摘要][21]

DAYBREAK 開放性延伸試驗(OLE)納入完成第一至三期 ozanimod 臨床試驗的病人，持續使用 ozanimod 1.0 mg，主要目標是評估整體病人的安全性，監測 TEAEs，並持續評估 ARR 及新發或 T2 增強訊號腦病灶數量及鈔增強腦病灶數目。

截至 2021 年 2 月 2 日，共 2,494 位病人納入 OLE，平均接受 ozanimod 治療 46.8 個月 (區間 0.03 至 62.7 個月)。OLE 期間 2,143 位 (85.9%) 病人發生任何的不良事件，298 位 (11.9%) 發生嚴重 TEAEs，因 TEAEs 終止治療的病人則有 75 位 (3.0%)。最常見 TEAEs 為鼻咽炎 (19.6%)、頭痛 (15.8%)、上呼吸道感染 (11.1%)

及淋巴球低下(10.3%)，和其他相關系列(parent trial)的結果相似；未發生嚴重伺機性感染，但在 2021 年 3 月發生一件進行性多部腦白質病(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)不良事件。

療效的部分，校正 ARR 為 0.103 (95%CI 0.086 to 0.123)，在 36 及 48 個月分別有 75%及 71%的病人疾病未復發；3 個月及 6 個月的失能進展為 13.9%與 11.4%；48 個月時新發或 T2 增強訊號腦病灶數量為 1.5 至 1.9，釷增強腦病灶數目則為 0.2 至 0.3。

分析總結，OLE 期間 ozanimod 整體耐受性良好，並維持較低的 ARR、新發或 T2 增強訊號腦病灶數量及釷增強腦病灶數目，及失能進展。

(d) 事後分析[會議摘要][22]

透過合併 SUNBEAM 及 RADIANCE 試驗數據，並進一步依據 EDSS 分數進行的探索性事後分析(post-hoc analysis)。以 EDSS 基線分數區分 0 至 1.5 分、2 至 3.5 分及大於 3.5 分的病人，比較接受 ozanimod 與 interferon β -1a 治療後的 ARR、新發或 T2 增強訊號腦病灶數量及釷增強腦病灶數目及發生失能進展的時間。此分析共納入 2,659 位病人(ozanimod 0.5 mg 組 890 位、ozanimod 1.0 mg 組 880 位與 interferon β -1a 組 889 位)，平均年齡 35.5 歲，98.9%為白人，66.8%為女性。

在每個 EDSS 分數組別，ozanimod 1.0 mg 組(區間 0.09 to 0.31)相較於 interferon β -1a 組(區間 0.22 to 0.49)，統計上可顯著降低 ARR，RR 範圍界於 0.43 至 0.62(95%CI 0.29 to 0.84；p=0.0023)；此外，新發或 T2 增強訊號腦病灶數量及釷增強腦病灶數目，在 12 個月時，ozanimod 均較 interferon β -1a 佳，而 3 個月及 6 個月的失能進展，在治療組間則無統計上顯著差異。

B. 間接比較

(a) 系統性文獻回顧與網絡統合分析[2019 會議摘要][23]

此系統性文獻回顧及網絡統合分析研究以 Bayesia 網絡統合分析評估 ozanimod 相較於其他疾病修飾藥品之 ARR、不良事件及嚴重不良事件之勝算(odds)，利用固定效應(fixed effect, FE)及隨機效應(random effect, RE)模式進行運算。

共納入 44 個研究，評估 29,568 位病人，FE 與 RE 兩種模式分析結果相似。降低 ARR 方面，ozanimod 1.0 mg 與 cladribine 3.5 mg/kg、dimethyl fumarate 240 mg、fingolimod 0.5 mg 及 peg-interferon β -1a 125 mcg 相當；並相較以下藥品在

統計上顯著較佳：glatiramer 20 mg (FE 發生率比 95% [credible interval (CrI)] 0.73 [0.6 to 0.88])、glatiramer 40 mg (0.72 [0.56 to 0.93])、interferon β -1a 30 mcg (0.57 [0.49 to 0.66])、interferon β -1a 22 mcg (0.68 [0.55 to 0.84])、interferon β -1a 44 mcg (0.72 [0.6 to 0.88])、interferon β -1b 250 mcg (0.72 [0.59 to 0.87])、teriflunomide 7 mg (0.63 [0.51 to 0.77]) 及 teriflunomide 14 mg (0.71 [0.58 to 0.88])。

安全性方面，ozanimod 比 alemtuzumab 12 mg、cladribine 3.5 mg/kg、dimethyl fumarate 240 mg、glatiramer 40 mg 及 peg-interferon β -1a 125 mcg，統計上可顯著減少不良事件的發生；嚴重不良事件的發生率各藥品相當。

文獻作者小結：此網絡統合分析總結，ozanimod 相較於大部分第一線 RRMS 治療藥品有較佳的療效。與其他藥品相當的療效及安全性，也支持口服的 ozanimod 作為 RRMS 病人的用藥選擇。本報告考量本篇研究為會議摘要，詳細資訊不足。

(b) 配對調整間接比較(matching-adjusted indirect comparison, MAIC)[24, 25]

目前尚無 ozanimod 與 interferon β -1a 以外之其他第一線疾病修飾藥品之直接比較研究，從文獻搜尋中查詢到 ozanimod 與口服劑型的疾病修飾藥品 dimethyl fumarate 及 teriflunomide 之間接比較研究，且 2 項間接比較研究方法相似，皆取 ozanimod 的 SUNBEAM 與 RADIANCE Part B 臨床試驗中個別病人資料(individual patient level data)，與 dimethyl fumarate 及 teriflunomide 之臨床試驗之群集資料(aggregated level data)分別比較。主要是以配對調整間接比較方法，校正可能的治療效應修正因子(effect modifier)與預測因子(prognostic factors)；採用傾向分數模型(propensity score model)重新加權潛在的效應修正因子與預測因子，包含平均 EDSS 分數、平均前一年復發次數、平均釩增強病灶數、曾使用疾病修飾藥品百分比、年齡、性別及體重，調整後兩組病人特質基線相當。

2 項間接比較研究之評估指標包含 3 個月及 6 個月確認失能進展的比例、ARR、復發病人比例、整體不良事件、嚴重不良事件以及因不良事件而終止治療的比例。以下分別敘述研究結果。

I. Ozanimod 相較於 dimethyl fumarate 之間接比較[24]：

Ozanimod 與 dimethyl fumarate 之比較中，dimethyl fumarate 分析之數據採用臨床試驗 CONFIRM 與 DEFINE 之群集資料

經 MAIC 分析，ozanimod 1mg 相較於 dimethyl fumarate 240 mg，不論是在 3 個月時的失能進展(HR 0.67；95% CI 0.53 to 0.86)、ARR (RR 0.80；95% CI 0.67 to 0.97)、疾病復發的病人比例(odds ratio [OR] 0.66；95% CI 0.52 to 0.83)、整體

不良事件發生率(OR 0.11；95% CI 0.08 to 0.16)、嚴重不良事件發生率(OR 0.27；95% CI 0.19 to 0.39)及因不良事件而終止治療的比例(OR 0.11；95% CI 0.07 to 0.17)，皆可達統計上顯著改善。但 2 組在 6 個月時失能進展則無統計上顯著差異(RR 0.89；95% CI 0.62 to 1.26)。

II. Ozanimod 相較 Teriflunomide 之間接比較[25]

Ozanimod 與 teriflunomide 之比較中，teriflunomide 分析之數據採用臨床試驗 ASCLEPIOS I/II、TOWER、OPTIMUM 及 TEMSO 之群集資料。

分析結果顯示，和 teriflunomide 相比，ozanimod 統計上顯著改善 ARR (RR 0.73；95% CI 0.62 to 0.84)，復發人數百分比亦較低(OR 0.56；95% CI 0.44 to 0.70)。安全性而言，ozanimod 在整體不良事件(OR 0.35；95% CI 0.29 to 0.43)、嚴重不良事件(OR 0.53；95% CI 0.37 to 0.77)及因不良事件停藥比例(OR 0.14；95% CI 0.09 to 0.21)也較 teriflunomide 顯著改善；但失能進展僅在 3 個月，ozanimod 在統計上和 teriflunomide 有顯著差異(HR 0.78；95% CI 0.66 to 0.92)，但 6 個月時 2 組之間則無顯著差異(HR 0.78；95% CI 0.60 to 1.01)。

(3) 建議者提供之資料

建議者提供之資料除本報告於電子資料庫納入的 2 項臨床試驗文獻(SUNBEAM 與 RADIANCE)，另外檢附 3 篇文獻，包括與 dimethyl fumarate、teriflunomide 及 fingolimod 之間接比較研究，已說明並摘述於電子資料庫文獻搜尋章節，於此不再重述。

此外，建議者另提供 SUNBEAM 試驗的探索性事後檢定分析，旨在評估接受 ozanimod 1.0 mg 及 interferon β -1a 治療 6 個月及 12 個月後，透過符號數字轉換測驗(Symbol Digit Modalities Test, SDMT)評估認知處理速度(cognitive processing speed, CPS)的改善幅度。結果指出，不論是第 6 個月或是 12 個月，ozanimod 1.0 mg 相較於 interferon β -1a，皆可改善 SDMT 評分；且有更大的病人比例¹可達到具臨床意義的改善程度(分數增加 ≥ 4 分)。其中在第 6 個月，SDMT 相較於基線達到改善的病人中，ozanimod 1.0 mg 及 interferon β -1a 分別有 66.4% 及 55.9%的病人可持續改善至 12 個月。此外，對於在第 12 個月時，達到具臨床意義改善 SDMT 的病人，ozanimod 1.0 mg 相較於 interferon β -1a，全腦容量損失的速度也較為緩慢。文獻作者小結指出，ozanimod 用於治療 RRMS 病人，對於 CPS 具有適度的治療效益。

¹ 第 6 個月(30.0%及 22.2%)及第 12 個月(35.6%及 27.9%)。

四、療效評估結論

(一) 相近臨床地位藥品

本案藥品 Zeposia(ozanimod) 0.23、0.46 及 0.92 毫克目前取得罕見疾病藥品認定的適應症內容為「治療復發緩解型多發性硬化症成人病人」，尚未取得主管機關藥品許可證。

本次建議者所訴求的健保給付適應症為限用於復發型多發性硬化症，與健保現已給付用於復發緩解型多發性硬化症第一線治療藥品相似，包含 interferon β -1a、dimethyl fumarate、teriflunomide、interferon β -1b、peginterferon β -1a 與 glatiramer；惟其中僅 teriflunomide 與本案藥品 ATC 前五碼相同；而 interferon β -1a 與本案藥品具有直接比較臨床試驗數據，peginterferon β -1a、interferon β -1b、glatiramer、dimethyl fumarate 及 teriflunomide 與本案藥品具有間接比較證據。此外，本報告經諮詢臨床專家意見指出，本案藥品主要會作為復發緩解型多發性硬化症之第一線治療藥品。

綜合上述資訊，針對本案目標族群，本報告認為 interferon β -1a、interferon β -1b、peginterferon β -1a、dimethyl fumarate、teriflunomide 及 glatiramer 皆可能為合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

A. 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2021 年 6 月公告不建議給付 ozanimod 於治療復發緩解型多發性硬化症成人病人。目前臨床證據顯示 ozanimod 相較於 interferon β -1a 能降低復發緩解型多發性硬化症病人復發率及 MRI 腦部病灶的大小和數量，但在因疾病造成的失能影響尚不清楚。此外，由於 ozanimod 相對於其他 DMTs 的臨床效益具不確定性，因此加拿大 CADTH 認為 ozanimod 之成本效益具高度不確定性，故不建議給付 ozanimod 於復發緩解型多發性硬化症成人病人。

B. 澳洲 PBAC

澳洲 PBAC 於 2020 年 9 月公告建議給付 ozanimod 於復發緩解型多發性硬化症成人病人。廠商建議以 fingolimod 作為 ozanimod 之比較品，委員會雖然同意因 fingolimod 與 ozanimod 作用機轉相似且有最大市佔率，但認為 ozanimod 也可能取代其他復發緩解型多發性硬化症治療藥品。

廠商以 fingolimod 為 ozanimod 之參考品，提出間接治療比較結果，說明 ozanimod 之療效及安全性不劣於 fingolimod。在療效方面，儘管 ozanimod 與

fingolimod 的間接比較存在不確定性，但 ozanimod 與 fingolimod 的不劣性宣稱可能是合理的；而安全性方面，首次服用 ozanimod 發生的心臟相關不良事件較少(包括發生心搏徐緩及房室傳導阻滯)，也有較低的絕對淋巴球計數(absolute lymphocyte count, ALC)下降、ALT 值上升及因為不良事件終止治療的百分比，其口服劑型可能有助於提供病人額外的治療選擇。

因 fingolimod 在我國健保給付規定中屬於 RRMS 第二線用藥，與澳洲 RMS 之治療建議不同，因此 PBAC 對於之給付建議無法完全適用於我國的治療現況。

C. 英國 NICE

英國 NICE 於 2021 年 5 月公告，不建議收載 ozanimod 用於治療以臨床或影像學診斷為活動性復發緩解型多發性硬化症的成人病人。英國 NICE 評估廠商所建議之 ozanimod 臨床治療地位，認為 ozanimod 適合作為復發緩解型多發性硬化症的第一線及第二線治療，能取代的藥品包括 interferon β -1a 及 1b、dimethyl fumarate、glatiramer、teriflunomide、peginterferon β -1、fingolimod、cladribine 及 ocrelizumab。

相對療效的部分，委員會同意 ozanimod 能改善重要臨床指標，包含 RRMS 疾病復發率及 MRI 腦部病灶的大小及數量，但無法確認 ozanimod 對於疾病失能進展的改善程度。

(三) 相對療效與相對安全性

2022 年 1 月 27 日以 “multiple sclerosis”與 “ozanimod”等關鍵字進行檢索，分別於 PubMed、Embase 及 Cochrane library 得到 16、122 及 78 筆資料，經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，納入 SUNBEAM 及 RADIANCE 兩項主要臨床試驗，及 ozanimod 與 dimethyl fumarate 及 teriflunomide 的間接比較研究進行探討。

1. 直接比較研究

探討之 SUNBEAM 與 RADIANCE 兩項試驗為第三期隨機對照試驗，研究期間為 12 及 24 個月，受試者完成 SUNBEAM 或 RADIANCE 後進入 DAYBREAK 開放性延伸試驗。兩項隨機對照試驗目的為比較 ozanimod 與 interferon β -1a 用於治療復發型多發性硬化症病人的相對療效及安全性。約有 98%受試者為 RRMS 病人，先前未曾接受淋巴細胞消除療法(alemtuzumab、cladribine、mitoxantrone)或淋巴球細胞運送阻斷劑(natalizumab、fingolimod)之治療。簡要說明結果如後：

12 個月的試驗結果指出，ozanimod 1mg 相較於 interferon β -1a，統計上可顯著減少 48% (RR=0.52, 95% CI=0.41 to 0.66)ARR、48% (RR=0.52, 95% CI=0.43 to

0.63)新發或 T2 增強訊號腦病灶數量，和 63% (RR=0.37, 95% CI=0.26 to 0.54)平均釐增強腦病灶數目。而 24 個月的試驗結果，ozanimod 1 mg 相較於 interferon β -1a，同樣可達到統計上顯著減少 ARR、新發或 T2 增強訊號腦病灶數量，和平均釐增強腦病灶數目，分別可減少 38% (RR= 0.62, 95% CI=0.51 to 0.77)、42% (RR= 0.58 , 95% CI=0.47 to 0.71)及 53% (RR= 0.47, 95% CI=0.31 to 0.73)。

Ozanimod 相較於 interferon β -1a，有較少因 TEAEs 而終止治療的發生率；但 ozanimod 1mg 及 interferon β -1a，嚴重不良事件發生率低，2 組呈現相當，且沒有嚴重伺機性感染的發生。

而截至 2021 年 2 月 2 日，DAYBREAK 開放性延伸試驗研究分析 2,494 位病人，接受 ozanimod 治療平均期間 46.8 個月之結果如後：

(1) 相對療效分析：

- ARR 為 0.103 (95%CI 0.086 to 0.123)
- 36 及 48 個月未復發百分比為 75%及 71%
- 3 個月及 6 個月的失能進展為 13.9%與 11.4%
- 48 個月時新發或擴大 T2 增強訊號腦病灶數量為 1.5 至 1.9，釐增強病灶則為 0.2 至 0.3。

(2) 安全性分析

- 85.9%病人發生不良事件
- 11.9%其中發生嚴重不良事件
- 因不良事件停藥的病人則有 75 位(3.0%)
- 最常見不良事件為鼻咽炎(19.6%)、頭痛(15.8%)、上呼吸道感染(11.1%)及淋巴球低下(10.3%)
- 未發生嚴重伺機性感染

2. 間接比較研究結果

Dimethyl fumarate 及 teriflunomide 以配對調整間接比較方法與 ozanimod 進行療效與安全性分析，結果如下：

(1) Dimethyl fumarate

相對療效結果：

- 疾病復發率(發生率比 0.80；95% CI 0.67 to 0.97)；
- 疾病復發的病人比例(OR 0.66；95% CI 0.52 to 0.83)；
- 3 個月時失能進展(HR 0.67；95% CI 0.53 to 0.86)；
- 6 個月時失能進展則無顯著差異(HR 0.89；95% CI 0.62 to 1.26)。

安全性分析：

- 整體不良事件發生率(OR 0.11；95% CI 0.08 to 0.16)；
- 嚴重不良事件發生率(OR 0.27；95% CI 0.19 to 0.39)；
- 因不良事件停藥的發生率(OR 0.11；95% CI 0.07 to 0.17)統計上有顯著改善。

(2) Teriflunomide

相對療效結果：

- ARR (RR 0.73；95% CI 0.62 to 0.84)；
- 復發人數百分比亦較低(OR 0.56；95% CI 0.44 to 0.70)。

安全性分析：

- 整體不良事件(OR 0.35；95% CI 0.29 to 0.43)；
- 嚴重不良事件(OR 0.53；95% CI 0.37 to 0.77)及
- 因不良事件停藥比例(OR 0.14；95% CI 0.09 to 0.21)。
- 3 個月失能進展 ozanimod 在統計上和 teriflunomide 有統計上顯著差異 (HR 0.78；95% CI 0.66 to 0.92)，6 個月時失能進展兩組之間則無統計上顯著差異(HR 0.78；95% CI 0.60 to 1.01)。

(四) 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊，參考加拿大多發性硬化症病友團體從線上調查統整病人觀點，多發性硬化症的症狀包括疲倦、行走困難、視力損傷、認知障礙、憂鬱、膀胱問題、疼痛等，病人也可能經歷平衡、性功能障礙、痙攣和吞嚥及說話困難等對生活的負面影響。病人指出 MS 症狀的嚴重程度能對生活品質有重大的影響，可能因為復發、藥品副作用及失能進展影響工作。病人也強調以具有較小不良反應的治療控制症狀以及改善生活品質的重要性，儘管目前有多種治療選擇，有些病人仍受不良反應之苦或無法得到適當的治療。病人對於能配合生活方式及個人喜好的給藥方式、療程、副作用及藥物治療需要的監測有很高的期待。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 6 月 29 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 3 月、2020 年 9 月公告。
NICE (英國)	於 2021 年 6 月 9 日公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告 於 2021 年 2 月 8 日公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 搜尋到 1 篇文 獻。
建議者提供之資料	建議者未提供其他相關成本效益資料

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

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2021 年 6 月 29 日公告一份最終建議，加拿大藥物專家委員會決議為不建議收載 ozanimod 用於復發-緩解型多發性硬化症 (RRMS) 病人，以降低臨床急性發作 (clinical exacerbations) 的頻率。針對經濟評估重點摘述如下：

廠商提交一份使用馬可夫模型 (Markov model) 之研究，以加拿大付費者觀

點評估 ozanimod 相較於其他改善病程進展治療藥物^a (disease-modifying therapy, DMT) 用於 RRMS 病人之成本效用分析。建立之馬可夫模型包括 21 種健康狀態，包括 RRMS (EDSS^b 分數 0 至 9 分)、次發展型多發性硬化症 SPMS (EDSS 分數 0 至 9 分) 以及死亡。進入模型之病人 EDSS 分數介於 0 至 5 分，評估期間為 25 年，模型循環週期設定為 1 年，相對療效參數主要來自廠商提交間接比較之年度復發率 (aggregate annualized relapse rate, ARR) 以及疾病進展。

CADTH 針對廠商模型提出以下限制：(1) 廠商於間接比較之假設有利的於 ozanimod；(2) 廠商宣稱評估期間設定 25 年係為解決治療時間效益之不確定性，然委員會認為採用治療效益衰退 (treatment-waning effect) 方法較為合適；(3) 根據 CADTH 指南，在新醫療科技尚未被決策者充分採用，或其效益具有不確定，應將最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 納入比較組。

CADTH 根據上述限制進行調整，包括採用治療效益衰退以及納入 BSC 作為比較組，基礎分析結果顯示，ozanimod 相較於所有比較組皆具有較低效用 (QALYs)，在願付閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained 時，ozanimod 無法透過任何程度之降價以達到成本效益；而 ozanimod 相較於 BSC 之 ICER 值則為 587,039 加幣/QALY gained。若 ozanimod 限制用於 RRMS 第一線治療且大幅降價 (降低 77%)，ozanimod 相較於所有比較組仍具有較低 QALYs，但在願付閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained 時，可能為具有成本效益之選擇。然 CADTH 指出，基於間接比較納入試驗統計上顯著的異質性，其間接比較結果已排除 ozanimod 療效與安全性優於其他現有治療之結論，委員會亦無法從現有證據支持 ozanimod 具有實質治療效益，如延緩殘疾進展，在 ozanimod 臨床療效及成本效益存有較大不確定性之情況下，故不建議收載。

2. PBAC (澳洲) [16]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2020 年 3 月發布與本案適應症相關之公開摘要文件 (Public Summary Document)，會議結論為考量缺少澳洲醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 代表意見總覽 (TGA Delegate's Overview) 之建議，故延遲決議。PBAC 最終於 2020 年 9 月公告，基於最低成本分析結果，以事前申請快速授權 (Authority Required-streamlined) 的方式收載 ozanimod 用於復發-緩解型多發性硬化症 (RRMS) 病人，此項決議以新增附錄於同年 3 月發布之公開摘要

^a 包括：ocrelizumab、interferon beta-1a (Avonex, Rebif)、interferon beta-1b (Betaseron, Extavia)、peginterferon beta-1a (Plegridy)、glatiramer acetate (Copaxone, Glatect)、teriflunomide、dimethyl fumarate、natalizumab、cladribine、fingolimod (Gilenya 及其學名藥) 以及 alemtuzumab。

^b 擴展殘疾狀況量表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 可用於評估疾病嚴重程度，分數由 0 分至 10 分，分數越高代表越嚴重，10 分表示死亡。

文件的方式公布。針對經濟評估重點摘述如下：

廠商根據間接比較結果所顯示之 ozanimod 的療效不劣於 fingolimod，提交一份最低成本分析。廠商於申請資料中，表示基於 ozanimod 與 fingolimod 屬於同作用機轉，故假設收載 ozanimod 不會增加整體 RRMS 市場規模。經濟評估小組委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 認為，因心臟問題而無法使用 fingolimod 之病人將可能受惠於 ozanimod。然而，委員會認為廠商僅假設 ozanimod 可能取代 fingolimod 之做法不甚恰當，ozanimod 於臨床上仍可能取代藥價低於 fingolimod 之其他 RRMS 治療藥品。提交文件指出，ozanimod 相較於 fingolimod 具有較佳耐受性，接受首次治療無須監測心臟功能，且具有較低的檢測費用、心臟不良事件、感染事件以及肝臟功能異常事件，可能造成額外的成本節省。然而，委員會就現有資訊認為 ozanimod 與 fingolimod 安全性相似，而廠商宣稱 ozanimod 具有較低的心臟不良事件及肝臟功能異常事件存有不確定性。廠商最初未提出風險分攤協議，於 PBAC 會議前的意見回應 (pre-PBAC response) 同意簽署現有 fingolimod 之風險分攤協議。

PBAC 重申，廠商以 fingolimod 作為比較品是合理的，然 ozanimod 仍可能會取代其他現行治療藥品。委員會重申，儘管間接比較存有不確定性，廠商宣稱 ozanimod 療效不劣於 fingolimod 為合理，而使用 ozanimod 第一劑無須監測心臟功能，故廠商宣稱 ozanimod 安全性不劣於 fingolimod 亦為合理，PBAC 基於現有證據表示 ozanimod 與 fingolimod 應可互換交換 (interchangeable)。委員會指出 alemtuzumab、cladribine 及 ocrelizumab 收載建議係依據與 fingolimod 比較之最低成本分析結果進行決議，委員會考量現有資料無法證明 ozanimod 療效及安全性優於現有治療藥物，並預期 ozanimod 無法解決臨床急迫需求，但基於最低成本分析以及 ozanimod 可作為替代療法之情況下建議收載 ozanimod，並建議簽署現有 fingolimod 與 cladribine 之風險分攤協議。

3. NICE (英國) [17]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2021 年 6 月 9 日發布一份科技評議指引 (technology appraisal guidance)，由於 ozanimod 不具成本效益，故不建議收載 ozanimod 用於以影像學或臨床診斷之活躍性復發-緩解型多發性硬化症 (RRMS) 成人病人。針對經濟評估重點摘述如後：

廠商提交一份使用馬可夫模型之研究，以付費者觀點評估 ozanimod 相較於其他改善病程進展治療藥物^c用於 RRMS 病人之成本效用分析。建立之馬可夫模型

^c 包括： Interferon beta-1a (30 µg, 22 µg, 44 µg)、glatiramer acetate (20 mg, 40 mg)、Teriflunomide、dimethyl fumarate、Interferon beta-1b，以及 peg-interferon beta-1a。

包括 21 種健康狀態，包括 RRMS (EDSS 分數 0 至 9 分)、次發展型多發性硬化症 SPMS (EDSS 分數 0 至 9 分) 以及死亡，評估期間為終生 (50 年)。模型中病程參數為參考英國多發性硬化症登記檔資料庫 (the British Columbia Multiple Sclerosis registry)，年度復發率、不良事件、停止治療比例則參考自廠商提交之網絡統合分析。廠商於模型中針對各治療皆採用治療效益衰退 (treatment-waning effect)，模型中另限制病人不可轉換治療藥物，並參考網絡統合分析取得各項治療停藥率，若病人 EDSS 分數達到 7 分及其以上、進展至 SPMS 或死亡則停止治療。

實證資料審查小組 (ERG) 認為，雖然模型的簡化可能無法完全反映臨床現況，但考量計算複雜度以及參數取得困難度，廠商的模型假設仍可接受。ERG 強調，根據現有網絡統合分析結果，ozanimod 在 6 個月確證殘疾惡化現象不如 interferon beta-1a。臨床專家則認為，可能因為臨床試驗納入病人嚴重度較低，且試驗追蹤時間較短，因此 ozanimod 與 interferon beta-1a 相比在 6 個月確證殘疾惡化現象 (CDP-6M) 並無顯著差異。委員會認為應直接使用網絡統合分析中 ozanimod CDP-6M 的風險比，而非假設 ozanimod 與 interferon beta-1a 具有相同療效，ERG 重申廠商假設 ozanimod 在療效與其他比較品無顯著差異為不恰當。在限制轉換治療藥物部分，委員會認為廠商以及經 ERG 調整後的治療終止建模方式皆無法完全反映臨床治療現況，此為建模的限制。

廠商提交的基礎分析結果顯示，ozanimod 相較於一線治療藥物之 ICER 值超出英國國民健康服務 (NHS) 常用成本效益閾值 (30,000 英鎊/QALY gained)，基於商業機密考量，故未公開 ICER 值。而針對 ozanimod 相較於一線治療藥物之成本效用分析，廠商與 ERG 的建模均未能反映委員會的偏好假設，包括：比較組納入所有一線治療，非僅限於口服治療；採用網絡統合分析 ozanimod 的 CDP-6M 風險比，而非假設 ozanimod 與 interferon beta-1a 具有相同療效；僅在臨床試驗無法提供 CDP-6M 風險比的結果時採用複合式的 CDP-6M 風險比 (包含 CDP-3M^d、CDP-6M 結果)。此外，由於廠商未另外提交 ozanimod 與二線治療藥物 (如 cladribine、fingolimod 與 ocrelizumab) 比較之成本效益分析，故委員會無法建議收載 ozanimod 用於 RRMS 二線治療。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2021 年 2 月 8 日公布一份報告，建議有條件收載 ozanimod 用於以影像學或臨床診斷之活躍性復發-緩解型多發性硬化症 (RRMS) 成人病人，並進一步限制用於適合或偏好口服

^d 3 個月確證殘疾惡化現象

藥物治療之病人。針對經濟評估重點摘述如下：

廠商提交一份最低成本分析，分別比較 ozanimod 相較於 teriflunomide 與 dimethyl fumarate 用於「活躍性復發-緩解型多發性硬化症成人病人，且病人適合或偏好口服治療」，並定義活躍性為過去一年曾復發至少 1 次，或過去兩年內曾有 1 次復發且過去一年至少出現 1 處釷增強病灶 (gadolinium-enhancing lesion)。委員會基於 fingolimod 為蘇格蘭國民健康服務體系中最可能被取代之比較品，要求廠商另外提交納入 fingolimod 作為比較品之分析結果。廠商經濟模型之相對療效及安全性數據主要來自 2 篇間接比較試驗，間接比較之結果發現，在年度復發率、6 個月確證殘疾惡化、停止治療、不良事件或嚴重不良事件，ozanimod 相較於其他治療並無顯著差異。廠商依據間接比較結果，在成本部分納入藥品費用以及監測成本，未考量不良事件治療花費、未遵從醫囑 (non-compliance) 及後續治療費用。SMC 參考 ozanimod 許可適應症，認為開始治療前應執行磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI) 以評估疾病活動性，然廠商於基礎分析未納入此項檢查費用。在病人用藥可近性方案，廠商提供 ozanimod 價格上的折扣，並經由風險分攤方案評估小組 (patient access scheme assessment group, PASAG) 評估，認為其在執行上為可行。

基礎分析中，廠商以 ozanimod、teriflunomide、dimethyl fumarate 及 fingolimod 公告價格進行計算，分析結果顯示 ozanimod 相較於 teriflunomide、dimethyl fumarate 具有較高總成本，ozanimod 相較於 fingolimod 則具有較低總成本。基於廠商機密，僅公開未考量病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 的分析結果。針對廠商提交的經濟分析，SMC 提出以下限制：由於缺乏 ozanimod 與其他比較品的臨床試驗直接比較資料，廠商以網絡統合分析結果支持採用最低成本分析，此假設存有較高不確定性，然 ozanimod 相較於比較品呈現相當的療效與安全性；開始 ozanimod 治療前之相關檢查，如心電圖 (ECG) 檢查成本的設定以及是否應常規接受磁振造影檢查具有不確定性，而針對不同共病症病人可能執行之檢查費用未納入分析，在情境分析結果顯示對整體分析結果影響不高。Ozanimod 之收載建議是基於廠商能提供病人用藥可近性方案，或是在 PAS 價格與牌價 (list price) 為相同或更低的條件下所建議。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量

指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：multiple sclerosis 排除條件：無
Intervention	ozanimod (Zeposia)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 1 日止，以 “ozanimod” 及其他經濟研究關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，共有 1 篇與 ozanimod 相關之經濟評估研討會摘要，內容摘要如後：

Kantor D 等人的 2022 年研究[26]，透過計算需治療人數與總醫療成本花費以了解 ozanimod 相較於其他改善病程進展治療藥物 (DMT) 用於多發性硬化症病人之成本效益。年度復發率數據來自網絡統合分析，其系統性文獻回顧納入治療藥物包括：ozanimod、fingolimod、dimethyl fumarate、teriflunomide、interferon beta-1a (Avonex 與 Rebif)、glatiramer acetate，以及 interferon beta-1b (Betaseron)。相關成本納入年度復發、不良事件與嚴重不良事件之處理費用以及藥物成本，以此估計 ozanimod 相較於其他 DMT 之成本節省，研究者另假設固定治療預算為 100 萬美元。研究結果顯示，在避免 1 次復發事件所需要年度成本，ozanimod 相較於 DMT 皆具較低成本，與 Avonex 相比之成本差異為 823,168 美元，與 fingolimod 相比之成本差異則為 72,789 美元。在整體醫療成本，ozanimod 相較於其他 DMT (除了 Betaseron) 可帶來節省。在年度藥費，ozanimod 相較於其他口服藥物 (teriflunomide、fingolimod 及 dimethyl fumarate) 可帶來年度藥費節省。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他相關成本效益資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部中央健康保險署統計資料[27]，多發性硬化症於 2021 年 12 月有效領證數為 1,081 張。根據全民健康保險統計 2020 年重大傷病醫療利用狀況[28]，門診醫療申報點數為 2.91 億點、住院醫療申報點數為 0.38 億點。此群病人中有 1,121 人具有門診就醫紀錄，平均每人門診醫療點數為 26 萬點；而在住院部分，則有 217 人具有住院紀錄，平均每人住院醫療點數為 17 萬點。

(二) 核價參考品之建議

建議者循非突破創新新藥申請收載，本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼[11]為 L04AA38，屬「L04AA：Selective immunosuppressants」。而同屬於 L04AA 分類之藥品共 44 種，經查詢衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材及化粧品許可證」網頁[12]，目前於我國未註銷之適應症品項中，fingolimod、teriflunomide、alemtuzumab、cladribine 及 siponimod 可用於治療多發性硬化症，然 siponimod 係使用於成人次發進展型多發性硬化症，與本品不同。而在目前於我國健保已收載品項中[14]，fingolimod、alemtuzumab 及 cladribine 為給付用於曾接受其他多發性硬化症藥物治療之病人。綜合上述，本報告基於 ATC 篩選基礎以及臨床治療地位，認為 teriflunomide 可能為合適之核價參考品。

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響，針對 ozanimod（以下簡稱本品）建議納入健保給付用於「成人復發緩解型多發性硬化症（以下簡稱 RRMS）」的治療，建議者預估未來五年（2022 年至 2026 年）本品使用人數約為第一年 52 人至第五年 189 人，本品年度藥費約為第一年 0.26 億元至第五年 0.96 億元，取代現行藥品後，藥費財務影響約為第一年 0.06 億元至第五年 0.33 億元。

建議者採用之主要假設與理由如下：

1. 本品臨床使用地位

根據目前國內健保給付情形[14]，RRMS 現有第一線治療藥物包括 Rebif、Betaferon、Copaxone、Plegridy、Tecfidera 與 Aubagio。建議者預期本品納入健保給付將用於第一線 RRMS 治療，且將部分取代原第一線的治療用藥 Tecfidera 與 Aubagio，臨床使用地位為取代關係。

2. 符合適應症之病人數推估

建議者根據 2015 年至 2019 年健保資料庫，針對持有重大傷病卡的病人數以複合成長率 2.44% 外推未來五年（2022 年至 2026 年）多發性硬化症病人數為第一年 1,567 人至第五年 1,725 人，再依據一篇國內研究[29]假設 RRMS 盛行人數約占整體多發性硬化症病人的 82.9%。

建議者進一步參考查驗中心於 2018 年發布之泰福德膠囊（Tecfidera）醫療科技評估報告補充資料[30]，以 DMT（disease-modifying therapy）類藥物治療比例 61.2% 作為接受治療比例，再依據 2019 年健保資料庫分析結果，假設接受第一線治療比例為 72%，推估符合適應症之病人數為第一年 572 人至第五年 630 人。

3. 本品使用人數推估

建議者依據查驗中心發布之泰福德膠囊醫療科技評估報告補充資料，以及公司內部相關資訊，假設口服藥品與注射藥品未來五年市占率如後表：

分類	未來五年市占率	
	原情境	新情境
注射劑型	80%至 40%	70%至 40%
口服劑型	20%至 60%	30%至 60%

建議者認為在口服藥物市場中，本品將取代 Tecfidera 與 Aubagio 部分市場，另考量 Tecfidera 安全性較高，假設本品較可能取代 Aubagio，本品未來五年市占率於第一年為 30%、於第二年至第五年為 50%，本品使用人數為第一年 52 人至第五年 189 人。

4. 原情境藥費

建議者將現行給付用於一線治療 RRMS 藥物區分為注射劑型（Rebif、Betaferon、Copaxone、Plegridy），以及口服劑型（Tecfidera 與 Aubagio）。各藥品市場占比係依據 2019 年藥品使用量假設，並依據仿單建議用量及健保支付價，以一個月 30 天、一年 365 天換算每人每年藥費，考量 RRMS 為長期治療，故均以維持劑量作為藥費估算依據，推估原情境藥費合計約為第一年 2.12 億元至第

五年 2.21 億元。

原情境項目	未來五年藥費
注射劑型	第一年 1.74 億元至第五年 0.96 億元
口服劑型	第一年 0.38 億元至第五年 1.25 億元
原情境藥費合計	第一年 2.12 億元至第五年 2.21 億元

5. 新情境藥費

在本品藥費部分，建議者根據本品建議價及仿單建議量，以一個月 30 天、一年 365 天換算每人每年藥費，推估本品年度藥費約為第一年 0.26 億元至第五年 0.96 億元。其餘藥品同原情境計算方式，推估新情境藥費合計約為第一年 2.18 億元至第五年 2.21 億元。

新情境項目	未來五年藥費	
注射劑型	第一年 1.52 億元至第五年 0.96 億元	
口服劑型	本品	第一年 0.26 億元至第五年 0.96 億元
	Tecfidera 、 Aubagio	第一年 0.40 億元至第五年 0.63 億元
新情境藥費合計	第一年 2.18 億元至第五年 2.54 億元	

6. 其他醫療費用

建議者考量本品為口服劑型，不會影響現有注射治療相關費用，且目前注射用藥多由病人自行攜回施打，故未將注射相關費用納入計算。此外，本品與現有一線藥物多須檢附磁振造影（MRI）影像，故不會增加額外檢測費用。

7. 財務影響

綜整上述原情境及新情境，藥費財務影響約為第一年 600 萬元至第五年 3,300 萬元。

8. 敏感度分析

建議者針對多發性硬化症病人於資料庫之定義進行敏感度分析，相關估算如下：

建議者採用相同資料庫分析年度，改以至少 2 次門診以及 1 次病例診斷為多發性硬化症病人條件，並以複合成長率 2.82%推估未來五年多發性硬化症病人數為第一年 2,480 人至第五年 2,772 人。建議者另改為依據 2019 年分析數據，假設

40%病人接受 RRMS DMT 藥物治療，經調整上述參數，符合適應症之病人數為第一年 714 人至第五年 798 人。其餘推估方式未進行調整，建議者推估本品使用人數為第一年 64 人至第五年 240 人，本品年度藥費約為第一年 0.32 億元至第五年 1.22 億元，藥費財務影響約為第一年 800 萬元至第五年 4,200 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚且多數有詳述緣由，惟對部分假設與參數存有疑慮。

本報告針對建議者財務影響假設及估算評論如下：

1. 本品臨床使用地位

建議者預期本品納入健保給付之臨床使用地位為取代關係，可能取代第一線口服藥物（如 Tecfidera 與 Aubagio）部分市場，本報告參考健保給付規定、本品樞紐臨床試驗以及建議者提交之建議給付規定，認為建議者假設應屬合理。

2. 符合適應症之病人數推估

針對建議者將評估期間設定為 2022 年至 2026 年，本報告認為應調整為 2023 年至 2027 年較為恰當。此外，針對建議者以 2015 年至 2019 年健保資料推估之部分，本報告考量推估完整性，改以 2015 年至 2020 年健保資料庫重大傷病檔符合多發性硬化症診斷病人數為基礎，並使用對數迴歸外推未來五年（2023 年至 2027 年）盛行人數。

在 RRMS 病人比例，本報告認為建議者參考國內研究推估 82.9% 應屬合理。而針對建議者參考 2018 年資料推估接受 DMT 治療比例 61.2% 及其使用一線藥物比例 72% 的部分，本報告考量多項藥物於近年納入健保給付，故依據 2020 年健保資料庫分析結果，假設具有多發性硬化症診斷病人約 57% 會接受藥物治療，而使用一線藥物比例則與建議者相同。經調整部分參數，本報告推估未來五年接受 DMT 治療 RRMS 病人數為第一年 597 人至第五年 619 人。

3. 本品使用人數推估

(1) 口服藥市占率

針對建議者設定未來五年口服藥品市占率於原情境為 20% 至 60%、於新情境為 30% 至 60% 的部分，本報告檢視適用罕見疾病防治及藥物法之藥物年報[31]，以及資料庫分析結果，發現 RRMS 第一線口服藥物使用量於近年快速上升，口服藥物第一年之市占率應高於建議者假設。再者，本報告認為目前具有兩種第一線口服藥品（Tecfidera 與 Aubagio）給付用於 RRMS，第三個口服藥物納入健保後對口服藥品市場成長率影響有限，故本報告假設口服藥物市場未來五年市占率

依序為 40%、45%、50%、55%及 55%。

(2) 本品市占率

經諮詢臨床專家，本報告認為本品缺乏與一線口服藥品之直接比較試驗，且實際臨床使用情形仍可能受多種因素影響，故暫依建議者設定之市占率 30%至 50%估計，另針對此參數進行敏感度分析。本報告推估本品使用人數為第一年 72 人至第五年 170 人。

4. 原情境藥費

建議者根據 2019 年藥品使用量假設各藥品市占率，並依據仿單建議用量及健保支付價換算每人每年藥費。本報告檢視適用罕見疾病防治及藥物法之藥物年報，認為建議者於各藥品市占率之假設應在合理範圍，僅調整部分藥品至最新健保支付價，推估原情境藥費合計約為第一年 2.12 億元至第五年 2.16 億元。

原情境項目	未來五年藥費
注射劑型	第一年 1.33 億元至第五年 1.04 億元
口服劑型	第一年 0.79 億元至第五年 1.13 億元
原情境藥費合計	第一年 2.12 億元至第五年 2.16 億元

5. 新情境藥費

建議者於新情境藥費計算方式與原情境相同，在本品藥費部分，則以本品建議價及仿單建議量推估。本報告認為建議者假設應在合理範圍，僅調整部分藥品至最新健保支付價，推估新情境藥費合計約為第一年 2.28 億元至第五年 2.48 億元，其中，本品年度藥費約為第一年 0.36 億元至第五年 0.86 億元。

新情境項目	未來五年藥費	
注射劑型	第一年 1.36 億元至第五年 1.06 億元	
口服劑型	本品	第一年 0.36 億元至第五年 0.86 億元
	Tecfidera 、 Aubagio	第一年 0.55 億元至第五年 0.56 億元
新情境藥費合計	第一年 2.28 億元至第五年 2.48 億元	

6. 其他醫療費用

本報告同意建議者假設，認為本品不會額外增加注射治療費用，以及磁振造影檢測費用，故未額外計算其他醫療費用。

7. 財務影響

綜整上述原情境及新情境，藥費財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 3,200 萬元。

8. 敏感度分析

本報告將本品於口服市場之市占率進行單因子敏感度分析，若調低本品於口服市場之市占率為第一年 15%至第五年 35%，本品年度藥費約為第一年 1,800 萬元至第五年 6,000 萬元，藥費財務影響約為第一年 900 萬元至第五年 2,300 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提交本土藥物經濟評估報告。
2. 在主要醫療科技評估組織部分，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 均針對本品提出相關評估報告。結果摘述如後：
 - (1) 加拿大 CADTH 及英國 NICE：本品間接比較結果具不確定性，就現有證據無法支持本品具有實質治療效益，且本品不符合成本效益，故不建議收載。
 - (2) 澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC：本品間接比較結果具不確定性，考量本品相較於比較品呈現相當的療效與安全性，在基於最低成本分析之情況下建議收載，並建議簽署風險分攤協議。
3. 財務影響
 - (1) 建議者推估本品使用人數約為第一年 52 人至第五年 189 人，本品年度藥費約為第一年 2,600 萬元至第五年 9,600 萬元，取代現行藥品後，藥費財務影響約為第一年 600 萬元至第五年 3,300 萬元。
 - (2) 本報告認為建議者分析架構清楚且多數有詳述緣由，本報告調整財務影響評估期間為 2022 年至 2026 年，納入最新健保資料庫分析年度進行分析，並參考分析結果以及罕病藥物年報調整口服藥物市占率。本報告推估本品使用人數為第一年 72 人至第五年 170 人，本品年度藥費約為第一年 3,600 萬元至第五年 8,600 萬元，藥費財務影響約為第一年 1,500 萬元至第五年 3,200 萬元，若調低本品於口服藥品之市占率，藥費財務影響則約為第一年 900 萬元至第五年 2,300 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案藥品經 2022 年 6 月及 2022 年 9 月藥品專家諮詢會議討論，初步建議給付用於成人復發型多發性硬化症的治療，建議修訂藥品給付規定如後表。爰此，本報告依據專家會議修訂之給付規定以及初核價格，重新推估本案藥品未來五年年度藥費約為第一年 2,260 萬元至第五年 5,366 萬元，扣除取代藥費後之藥費財務影響約為第一年節省 117 萬元至第五年節省 278 萬元。

給付規定修訂對照表

修訂後給付規定	原給付規定
<p>8.2.3. 多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1、102/10/1、107/7/1、107/10/1、108/7/1、109/1/1、109/11/1、○/○/1)</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)：(91/4/1、97/8/1、100/10/1、106/10/1、107/7/1、107/10/1、109/11/1、○/○/1)</p> <p>1. 限用於復發型多發性硬化症。</p> <p>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(109/11/1、○/○/1)</p> <p>3. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)</p> <p>(1) 有視神經及脊髓發作。</p> <p>(2) 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. 腦部核磁造影不符合多發性</p>	<p>8.2.3. 多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1、102/10/1、107/7/1、107/10/1、108/7/1、109/1/1、109/11/1)</p> <p>8.2.3.1. Interferon beta-1a (如 Rebif)、teriflunomide 14mg (如 Aubagio)、dimethyl fumarate (如 Tecfidera)、peginterferon beta-1a (如 Plegridy)：(91/4/1、97/8/1、100/10/1、106/10/1、107/7/1、107/10/1、109/11/1)</p> <p>1. 限用於復發型多發性硬化症。</p> <p>2. 初次使用 teriflunomide、dimethyl fumarate 及 peginterferon beta-1a 時需經事前審查核准後使用 (109/11/1)。</p> <p>3. 不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)</p> <p>(1) 有視神經及脊髓發作。</p> <p>(2) 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. 腦部核磁造影不符合多發性硬化症診斷標準。</p>

修訂後給付規定	原給付規定
<p>硬化症診斷標準。</p> <p>4. <u>ozanimod 每日限用 1 粒，若治療無效，第二線治療藥物不得使用 fingolimod。</u></p>	

備註：劃線部分為新修訂規定

參考資料

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25(2): 215-237.
2. 謝永宏、楊東寶、陳俊源. 淺談多發性硬化症及其藥物治療. *藥學雜誌* 2007; (95): 64-73.
3. 衛生福利部國民健康署. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表 (2022 年 1 月 12 日更新).
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Published 2022. Accessed Feb 22, 2022.
4. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(111 年 1 月).
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D. Published 2022. Accessed Feb 22, 2022.
5. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. 2012; 37(3): 175-184.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17(2): 162-173.
7. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2020; 47(4): 437-455.
8. Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Practical Neurology* 2015; 15(4): 273-279.
9. Christopher Luzzio M. Multiple Sclerosis.
<https://emedicine.medscape.com/article/1146199-overview>. Published 2022. Accessed Feb 18, 2022.
10. Zeposia 0.23 mg hard capsules SmPC. Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals limited. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11906/smpc>. Published 2021. Accessed Feb 22, 2022.
11. WHO. ATC/DDD Index 2022. Published 2022. Accessed Feb 22, 2022.
12. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢.
<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2022. Accessed Feb 18, 2022.
13. 衛生福利部食品藥物管理署. 罕病相關公告-罕藥名單(111 年 1 月 25 日更新). <https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>. Published 2022.

Accessed Feb 18, 2022.

14. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定(2022年1月26日更新).
Published 2022. Accessed Feb 18, 2022.
15. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final)- Ozanimod. <https://www.cadth.ca/ozanimod>. Published 2021. Accessed Feb 14, 2022.
16. PBAC. Ozanimod: Capsule 230 micrograms, Capsule 460 micrograms, Capsule 920 micrograms; Zeposia®.
<https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-09/ozanimod-capsule-230-micrograms-capsule-460-micrograms>. Published 2022. Accessed Feb 14, 2022.
17. NICE. Final appraisal document Ozanimod for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Published 2021. Accessed Feb 14, 2022.
18. SMC. Ozanimod 0.23mg, 0.46mg and 0.92mg hard capsules (Zeposia®).
Published 2021. Accessed Feb 14, 2022.
19. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2019; 18(11): 1009-1020.
20. Cohen JA, Comi G, Selmaj KW, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2019; 18(11): 1021-1033.
21. Selmaj KW, Steinman L, Comi G, et al. Long-term safety and efficacy of ozanimod in relapsing multiple sclerosis: Interim analysis of the DAYBREAK open-label extension study. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27(2 SUPPL): 617-618.
22. Hartung H, Steinman L, Comi G, et al. Efficacy of Ozanimod by Baseline EDSS Score in RMS: A Post Hoc, Exploratory Analysis of Pooled Data from Phase 3 Ozanimod Trials. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27(1 SUPPL): 37.
23. Tencer T, Snedecor SJ, Nicoloso D. Systematic literature review and network meta-analysis of Ozanimod compared with other treatments in relapsingremitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2019; 25: 574.
24. Cohan S, Kumar J, Arndorfer S, Zhu X, Zivkovic M, Tencer T. Comparative Efficacy and Safety of Ozanimod and Dimethyl Fumarate for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using Matching-Adjusted Indirect Comparison. *CNS Drugs* 2021; 35(7): 795-804.

25. Cohan S, Tencer T, Arndorfer S, Zhu X, Zivkovic M, Kumar J. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ozanimod versus teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2021; 52: 102972.
26. Kantor D, Pham T, Patterson-Lomba O, Swallow E, Dua A, Gupte-Singh K. POSA61 Incremental Cost per Relapse Avoided of Ozanimod Compared with First-Line Disease-Modifying Therapies for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Value in Health* 2022; 25(1): S45.
27. 2021 年 12 月 全民健康保險業務執行報告. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=80C23094B145A783&topn=23C660CAACAA159D. Published 2022. Accessed.
28. 表 90 重大傷病門診醫療費用申報狀況. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=A3BFFC1C0C9224E6&topn=23C660CAACAA159D. Published 2020. Accessed Feb. 22, 2022.
29. Cheng MY, Wang YC, Wu T. Multiple sclerosis patients and clinical care in Taiwan. *Neurological research* 2013; 35(7): 671-675.
30. 醫療科技評估報告補充資料-泰福德膠囊(Tecfidera 120mg 及 240mg). 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/HTA/documents>. Published 2018. Accessed.
31. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報 第二十期. 衛生福利部 食品藥物管理署. https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx. Published 2021. Accessed Jan. 18, 2022.

附錄

附錄一、健保現行給付條件(2021 年 12 月 24 日更新)

8.2.3.多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1、102/10/1、107/7/1、107/10/1、108/7/1、109/1/1、109/11/1)

8.2.3.1.Interferon beta-1a (如 Rebif)、teriflunomide 14mg (如 Aubagio)、dimethyl fumarate (如 Tecfidera)、peginterferon beta-1a (如 Plegridy)：(91/4/1、97/8/1、100/10/1、106/10/1、107/7/1、107/10/1、109/11/1)

- 1.限用於復發型多發性硬化症。
- 2.初次使用 teriflunomide、dimethyl fumarate 及 peginterferon beta-1a 時需經事前審查核准後使用(109/11/1)。
- 3.不適用於視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO)，包括：(100/10/1)
 - (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。

8.2.3.2.Interferon beta-1b (如 Betaferon 8MIU)：(92/3/1、92/12/1、93/3/1、97/8/1、99/10/1、100/10/1、106/10/1)

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。(100/10/1、106/10/1)
2. 降低續發型多發性硬化症的發作頻率及嚴重度。(100/10/1、106/10/1)。
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：(99/10/1、106/10/1)

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：(100/10/1)
 - (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)：(94/10/1、97/8/1)

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。

8.2.3.4.Natalizumab (如 Tysabri) (100/5/1)：

- 1.限用於 interferon-beta 或 glatiramer 治療無效之復發型多發性硬化症病人。

2.前述治療無效定義，係指患者臨床上每年有2次（含）以上的失能發作，且併下列條件之一：

(1)磁振攝影（MRI）影像的T2增強訊號病灶明顯增加。

(2)至少出現1個鈆增強病灶(gadolinium-enhancing lesions)。

3.病患若為眼神經脊髓炎(neuromyelitis optica)或曾經有脊髓發作超過三節或三節(≥3 vertebral bodies)以上者，不得使用。

4.僅限於「多發性硬化症擴展殘疾狀況評分表」(Expanded Disability Status Scale；EDSS)小於5.5者使用。

5.須經事前審查核准後使用，每年須重新申請，排除眼神經脊髓炎(neuromyelitis optica)病患。處方醫師應事先告知病患，使用本案藥品無法完全排除發生「進行性多灶性白質腦病」(Progressive multifocal leukoencephalopathy；PML)之副作用，PML致死率高，且臨床上不易處理。

8.2.3.5.Fingolimod(如 Gilenya)、cladribine(如 Mavenclad)：(101/9/1、102/10/1、109/1/1、109/10/1)

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：

(1)EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於5.5之患者。

(2)視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)，包括：

I.有視神經及脊髓發作。

II.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。

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。(102/10/1)

3.Cladribine 限給付兩年。(109/1/1)

4.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。(102/10/1、109/1/1)

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。(102/10/1)

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。(102/10/1)

8.2.3.6.Alemtuzumab（如 Lemtrada）：（108/7/1）

1.限用曾經使用兩類或以上的多發性硬化症藥物治療後，仍控制不佳之高度活躍型復發緩解多發性硬化症病人(highly active relapsing – remitting multiple sclerosis，意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：

(1)EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於 5.5 之患者。

(2)視神經脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)，包括：

I.有視神經及脊髓發作。

II.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.腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。

2.須經事前審查核准後使用，治療第三年後如需再接受治療者，每次追加療程都須重新申請經事前審查核准後使用，併應提出整個用藥期間的復發情形。

需再接受治療者應符合以下其中任一條件:

(1)前一年有一次以上復發

(2)腦部核磁共振影像上有 ≥ 2 個以上 gadolinium-enhanced lesion 或 T2WI 病灶數量明顯增加

(3)脊椎核磁共振影像上有新的 gadolinium-enhanced lesion 或新的 T2WI 病灶

3.第一次療程以申請第一年五支，第二年三支為限，治療第三年後如需再接受治療者，每年每次追加療程以三支為限。

4.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。

※年度復發率無法減少之定義：

採計使用 Alemtuzumab 藥物後兩年內復發次數之數據(以最近兩年之復發次數除以 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。

8.2.3.7.Siponimod(如 Mayzent)：(110/3/1)

1.限用於曾被診斷為復發緩解型多發性硬化症之病人。

2.須符合次發進展型多發性硬化症之診斷，即過去在沒有復發或與復發無關的情況下，出現失能惡化持續至少 6 個月以上。

3.初次接受 siponimod 時，EDSS 應小於或等於 6.5 分，且 EDSS 大於等於 3 分。

4.初次接受 siponimod 之前 2 年內，需有明顯 EDSS 進展性惡化之證據，亦即符合以下二者其中之一：

(1)申請時 EDSS 未滿 6 分者，過去 2 年內 EDSS 惡化 1 分以上。

(2)申請時 EDSS 大於等於 6 分者，過去 2 年內 EDSS 惡化 0.5 分以上。

5.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之 EDSS 分數(包括起始用藥 EDSS 分數與每年申請時 EDSS 分數)

6. Siponimod 使用 2 年後，EDSS 出現確認失能惡化持續 6 個月(6-month confirmed disability progression)時，亦即 EDSS 未滿 6 分者，2 年內惡化 1 分以上，EDSS 大於等於 6 分者，2 年內惡化 0.5 分以上，應停止本藥品之治療。
7. 依治療建議劑量，從 0.25mg 每天 1 次起始，達到 2mg 每天 1 次之維持劑量，且不得以 8 粒 0.25mg 取代 1 粒 2mg。

附錄二、療效文獻搜尋策略

資料庫	搜尋日期	關鍵字	篇數	
PubMed	2022/1/27	#1	multiple sclerosis [All Fields]	99,515
		#2	ozanimod [All Fields]	145
		#3	#1 AND #2	72
		#4	#1 AND #2, Filters: Clinical Trial, Comparative Study, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	16
Embase	2022/1/27	#1	multiple sclerosis [All Fields]	146,419
		#2	ozanimod [All Fields]	488
		#3	#1 AND #2	325
		#4	#1 AND #2, Filters: Clinical Trial, Comparative Effectiveness, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	122
Cochrane library	2022/1/27 & 2022/2/10	#1	multiple sclerosis [All Fields]	11,878
		#2	ozanimod [All Fields]	128
		#3	#1 AND #2	80
		#4	#1 AND #2, Filters: Cochrane Reviews, Trials	78

附錄三、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2022.03.01	#1	multiple sclerosis	100,163
		#2	ozanimod OR Zeposia	148
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost study)	580,742
		#4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	2022.03.01	#1	multiple sclerosis	147,618
		#2	ozanimod OR Zeposia	527
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost)	563,151
		#4	#1 AND #2 AND #3	7
Cochrane	2022.03.01	#1	multiple sclerosis	11,985
		#2	ozanimod OR Zeposia	140
		#3	(cost-consequence analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost)	68,138
		#4	#1 AND #2 AND #3	3
CRD	2022.03.01	#1	(multiple sclerosis) AND (ozanimod OR Zeposia)	1
INAHTA	2022.03.01	#1	(multiple sclerosis) AND (ozanimod OR Zeposia)	4