

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：Mayzent 0.25mg film coated tablets、2mg film coated tablets

學名：Siponimod

事由：有關台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）所提之 siponimod 成分新藥 Mayzent[®] 0.25mg 及 2mg（以下簡稱本品）用於「次發展型多發性硬化症」給付建議一案，衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於 109 年 7 月函請財團法人醫藥品查驗中心協助提供財務影響分析資料，以供後續研議參考。

完成時間：民國 109 年 11 月 26 日

評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織評估摘要（成本效益評估部分）

1. 加拿大 CADTH 建議給付本品用於治療次發進展型多發性硬化症，但其預估本品相較於最佳支持療法的 ICER 為 194,007 加幣/QALY gained，因此認為本品須降價以符合成本效益。
2. 澳洲 PBAC 推估本品相較於最佳支持療法的 ICER 超過 200,000 澳幣/QALY gained，不符成本效益，且因本品治療範圍具有不確定性，故不建議給付用於治療次發進展型多發性硬化症。

(二) 財務影響評估

1. 建議者認為本品納入給付後將取代 Gilenya (fingolimod)、Tysabri (natalizumab)、Mavenclad (cladribine)、Betaferon (interferon beta-1b)、Rebif (Interferon beta-1a) 以及 Copaxone (glatiramer acetate injection) 的市場，並預估未來五年本品累積使用人數為第一年 46 人至第五年 73 人，年度藥費約為第一年 3,200 萬元至第五年 5,100 萬元，扣除取代藥費後之整體財務影響約為第一年增加 1,000 萬元至第五年增加 1,600 萬元。
2. 本報告對於建議者財務影響推估主要疑慮如後：
 - (1) 取代藥品之設定：本報告參考臨床專家意見，認為近期剛納入健保給付之二線用藥 Mavenclad (cladribine) 以及後線針劑 Tysabri (natalizumab) 較不會被本品所取代，本品主要會取代藥品為二線用藥 Gilenya (fingolimod) 以及一線注射劑 Rebif (Interferon beta-1a)、Betaferon (interferon beta-1b)、Copaxone (glatiramer acetate injection)。
 - (2) 本品使用人數預估：建議者推估次發進展型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 病人使用本品比例由第一年 45% 逐年增加 15% 至第五年 79%；對此，本報告參考臨床專家意見，認為因近期納入給付之 Mavenclad (cladribine) 及 Lemtrada (alemtuzumab) 療效可持續 4 年，將會降低近期 SPMS 病人轉用本品治療的比例，因此本報告另將使用本品比例下修為由第一年的 40% 逐

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年增加 5%至第五年 60%。

3. 本報告經校正後，預估未來五年本品累積使用人數為第一年 41 至第五年 55 人，年度藥費約為第一年 2,900 萬元至第五年 3,800 萬元，扣除取代藥費後之整體財務影響約為第一年增加 520 萬元至第五年增加 730 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響

本報告依據 109 年 10 月藥品專家諮詢會議所提之建議初核價格調整財務影響預估，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 2,670 萬元至第五年 3,610 萬元，扣除取代藥費後之財務影響約為第一年增加 340 萬元至第五年增加 490 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

台灣諾華股份有限公司（以下簡稱建議者）之 siponimod 成分藥品 Mayzent[®] 0.25mg 及 2mg（以下簡稱本品）經我國主管機關認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項，許可之適應症為「治療次發進展型多發性硬化症（secondary progressive multiple sclerosis，SPMS）病人」。

建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議 Mayzent[®] 納入健保給付用於次發展型多發性硬化症，並提出以下建議給付規定：

8.2.3.○. Siponimod 2mg、0.25mg（如 Mayzent）：

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六個月以上。
3. 初次接受 Siponimod 時，EDSS 應小或等於6.5分。
4. 初次接受 Siponimod 之前兩年內，需有明顯 EDSS 進展性惡化（或與 EDSS 分數惡化相對應之臨床觀察）之證據，亦即符合以下兩者其中之一：
 - (1) 申請時 EDSS 未滿6分者，過去兩年內 EDSS 惡化1分以上
 - (2) 申請時 EDSS 大於等於6分者，過去兩年內 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的 EDSS 控制情形。
6. Siponimod 使用兩年後，EDSS 出現確認失能惡化持續6個月（6-month confirmed disability progression）時，應停止本藥品之治療。

針對建議者本次所提之給付建議，健保署於 2020 年 7 月函請財團法人醫藥品查驗中心協助提供財務影響分析資料，以供後續研議參考。

二、療效評估

略。

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) 其他經濟評估報告

本報告於 2020 年 7 月 28 日搜尋各國醫療科技評估機構公開網頁，主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告，以了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 2019 年 7 月 23 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2019 年 11 月公告。
NICE (英國)	至 2020 年 7 月 28 日止，查無相關評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭)： 至 2020 年 7 月 28 日止，查無相關評估報告。

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之縮寫。

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織之縮寫。

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 澳洲藥品給付諮詢委員會之縮寫。

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 英國國家健康暨照護卓越研究院之縮寫。

SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會之縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [1]

CADTH 於 2019 年 7 月 23 日針對本案藥品發布加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 審議之最終建議。CDEC 建議給付本品用於治療「次發進展型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 病人」以減緩疾病進展，病人須為活動性 SPMS 且具有相關復發惡化之臨床表現或影像學證據。以下針對報告中經濟評估進行摘述：

廠商提交一份比較本品與 interferons (Extavia、Rebif、Avonex、Betaseron)、natalizumab 及最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 之成本效用分析 (cost-utility analysis)，評估本品用於活動性 SPMS 病人之成本效益。建議者建立之馬可夫模型包含十種健康狀態 (EDSS¹ 分數 0 至 9 分及死亡)，採用終身評估期間 (至病人 101 歲)，模型循環週期設定為一年。於每一週期皆會根據不同 EDSS 分數所對應之年發作率經歷一次急性發作。病人使用本品治療期間若 EDSS 分數大於或等於 7 分，或因為其他因素停用本品，將改為接受 BSC 治療。

¹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，分數越高表示越嚴重。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

委員會針對建議者之經濟模型提出以下幾點疑慮：(1) 於模型中發現部分錯誤，降低可信度；(2) 本品相較於 interferons 之相對臨床療效主要來自一篇間接比較研究 (matching-adjusted indirect comparison)，其族群為 SPMS，然而是否適用於活動性 SPMS 具有不確定性；(3) 依據 EDSS 分數所假設之死亡率不恰當，可能高估疾病緩慢進展所得的益處；(4) 依據 EDSS 分數所假設之效用是否具有效度 (validity)，可能高估因 EDSS 分數進展所造成的效用值下降 (disutility)，因此高估疾病緩慢進展所得的益處；(5) CADTH 諮詢之臨床專家不認同模型中部分病人會改善健康狀態的假設；(6) 在基礎案例分析中，BSC 的相對臨床療效非來自活動性 SPMS 族群；(7) 模型中參數包括：死亡率、成本、效用值以及疾病進展等數據非完全來自 SPMS 族群；(8) 疾病修飾治療之藥品 (Disease-modifying therapy, DMT) 僅包含 natalizumab。

CADTH 在無法解決數據來自不一致族群之下，調整相關參數 (死亡率、效用值以及健康狀態) 進行重新分析。本品相較於 BSC 在效益部分增加了 0.75 QALY，成本部分多增加 146,424 加幣，ICER 值為 194,007 加幣/QALY gained，不具成本效益 (成本閾值為 50,000 加幣/QALY gained)，並認為須降價以符合成本效益。

2. PBAC (澳洲) [2]

PBAC 於 2019 年 11 月發佈一份與本案適應症相關之公開摘要文件 (Public Summary Document)。PBAC 不建議給付本品用於治療「次發進展型多發性硬化症病人」。以下針對經濟評估重點進行摘述：

建議者提交一份採用馬可夫模型進行的成本效用分析，比較本品與 BSC、interferon-beta、glatiramer acetate 及 natalizumab 之成本效益，共假設 19 個健康狀態 (接受本品或對照組之 EDSS 分數 1 至 9 分、因停止治療改用 BSC 之 EDSS 分數 1 至 9 分，以及死亡)，評估期間假設 30 年，每一個評估週期為一年，ICER 值是來自三項比較組合經權重加總的結果。

PBAC 針對建議者之經濟模型提出幾項疑慮：根據 EXPAND 試驗中 99.5% 病人 EDSS 分數為 3 分 (含) 以上，PBAC 認為模型中部分 SPMS 病人可恢復至 EDSS 分數 1 至 2 分為不合理之假設。在比較組部分，PBAC 認為目前尚未有任一種治療 RRMS 之 DMT 品項對於 SPMS 具有療效或成本效益，使用安慰劑 (BSC) 作為對照組是較合適的選擇。考量對照組選擇的疑慮加上本品價格於三項比較中皆不同，PBAC 不接受經權重加總所得 ICER 值之結果。其餘具有疑慮之假設包括：評估期間相對風險下降率皆相同；不同 EDSS 分數復發風險皆相同；評估週期以及本品停用率應根據 EXPAND 試驗評估停用之確認失能惡化 6 個月的時間

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(confirmed disability progression, CDP) 進行假設；考量樣本數，效用值應引用 EXPAND 試驗中的數據；缺少納入成本費用細節。經委員會調整上述參數重新評估後，於基礎案例分析中 ICER 值由原先的 45,000 澳幣/QALY gained 至 75,000 澳幣/QALY gained 增加至 200,000 澳幣/QALY gained 以上。

PBAC 同意 SPMS 於臨床上具有高度未滿足需求 (unmet clinical need)，然而本品用於治療 SPMS 的地位尚不明確，且復發緩解型多發性硬化症 (Relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) 轉變為 SPMS 並無準確診斷方法，只能藉由回溯病程所得，因此無法明確分割 RRMS 進展至 SPMS 之狀態，部分 RRMS 病人可能適合使用本品治療，因此 PBAC 認為難以針對目標族群訂定使用條件。據此，PBAC 同意藥物使用次委員會的意見，本品使用量具高度不確定性，部分無法耐受本品之病人仍可能對 RRMS 治療方案有效，因此使用量取決於是否允許 SPMS 病人後續可再次接受 RRMS 治療用藥。綜上所述，PBAC 認為建議者提交之成本效益評估與本品治療範圍具有不確定性，故不建議給付本品用於治療 SPMS。

3. NICE (英國)

至 2020 年 7 月 28 日止，查無相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2020 年 7 月 28 日止，查無相關評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(二) 財務影響

針對 Mayzent[®] (Siponimod) 建議納入健保給付用於「次發展型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)」，建議者預估於未來五年 (2021 至 2025 年) 本品使用人數為第一年 46 至第五年 8 人，扣除停用本品治療人數後，累積使用人數為第一年 46 至第五年 73 人，年度藥費約為第一年 3,200 萬元至第五年 5,100 萬元。扣除可取代藥費後，財務影響約為第一年增加 1,000 萬元至第五年增加 1,600 萬元。

建議者估算方式簡述如下：

1. 本品臨床使用地位

建議者預期本品給付用於治療 SPMS 將取代多發性硬化症現有藥物治療部分市場，考量 SPMS 病人其 EDSS 分數較高，依據臨床判斷目前這些病人應多數使用 Gilenya、Tysabri、Mavenclad、Betaferon、Rebif 以及 Copaxone，故建議者預期本品將取代上述藥品，臨床使用地位為取代關係。

2. 符合適應症之病人數推估

建議者依據 2014 年至 2019 年健保署統計之重大傷病有效領證人數為基礎，以線性迴歸外推至 2021 年至 2025 年多發性硬化症人數 (multiple sclerosis, MS) 為第一年 1,052 人至第五年 964 人。在 MS 病人數中，建議者參考一篇國內研究[3]假設 SPMS 盛行人數約占整體 MS 病人的 9.8%，推估 SPMS 病人為第一年 103 人至第五年 94 人。另考量目前 SPMS 診斷情形及臨床上使用 RRMS 藥物治療之下，根據內部市場預估第一年約 45% 病人轉為接受 SPMS 藥物治療，並以每年 15% 的成長率增加至第五年 79%，符合適應症之累積病人數為第一年 46 人至第五年 74 人。

3. 本品使用人數推估

- (1) 市占率：建議者考量目前國內疾病修飾治療之藥品 DMT 僅有 Betaferon 具有 SPMS 適應症，然而臨床試驗中 Betaferon 未能證明對於殘疾惡化有療效，故樂觀假設預估接受 SPMS 藥物治療的病人將全數使用本品，未來五年市占率皆為 100%。
- (2) CYP2C9 基因型：由於 CYP2C9 基因型會影響本品代謝導致體內藥物暴露量改變，因此使用本品前須檢測基因型以調整療程劑量，具有同型合子者 (CYP2C9*3/*3) 禁用本品，具有 CYP2C9*2/*3 及 CYP2C9*1/*3 基因型者須降低維持劑量，其餘則使用正常維持劑量。建議者參考三篇國外文獻

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

亞洲人基因型分布結果[4-6]，假設 CYP2C9*3/*3、CYP2C9*2/*3 或 CYP2C9*1/*3 基因型分別占整體 SPMS 病人 0%、5%，以此預估因 CYP2C9*2/*3 或 CYP2C9*1/*3 基因型而使用低劑量治療之累積病人數為第一年 2 人至第五年 4 人，其餘使用正常劑量治療之累積病人數則為第一年 44 人至第五年 70 人。

- (3) 停藥病人數：建議者依據 EXPAND 試驗 6 個月確認失能惡化指標[7]，假設病人初次使用本品 2 年後，約 20%病人符合停藥條件停藥，並保守假設所有停藥病人原先皆使用正常劑量，因此從第三年開始有病人停藥，預估停藥人數為第三年 9 人至第五年 1 人，扣除停藥人數後本品累積使用人數為第一年 46 人至第五年 73 人。

4. 本品年度藥費

建議者依本品建議價格及仿單建議量計算，起始劑量於開始治療前五日共 12 顆 0.25mg 錠劑，維持劑量則根據基因型進行調整，分別以正常劑量每日 2mg（1 顆 2mg 錠劑）、低劑量每日 1mg（4 顆 0.25mg 錠劑）進行推估，預估本品年度藥費約為第一年 3,200 萬元至 5,100 萬元。

5. 被取代藥品年度藥費

- (1) 被取代藥品：建議者根據健保給付規範，Aubagio 與 Tecfidera 可能用於較輕微 MS 病人，應不會直接惡化至 SPMS；而病人若使用過 Lemtrada 則不宜使用本品，故不會取代以上三種藥品。因此預估可能被取代的藥品為 Gilenya、Tysabri、Mavenclad²、Rebif、Betaferon 及 Copaxone。
- (2) 市占率：建議者依據市調公司調查各藥品 2019 年使用量資料，並參考仿單建議用法用量與考量病人遵醫囑性回推使用人數。另以內部預估進行部分調整，經調低 Rebif 市占率與提高 Gilenya 市占率後，Gilenya、Tysabri、Mavenclad、Rebif、Betaferon 及 Copaxone 之市占率分別為 57.12%、1.13%、0.01%、22.73%、6.42%及 12.59%。建議者根據上述市占率、健保給付價與仿單建議用量，預估被取代藥品年度藥費約為第一年 2,200 萬元至第五年 3,500 萬元。

6. 其他相關醫療費用

針對使用本品而衍伸 CYP2C9 基因檢測，由於此檢測項目未列入健保給付，故未增加其他相關醫療費用。建議者僅針對領有多發性硬化症重大傷病卡病人，經確診為 SPMS 且欲使用本品者提供 CYP2C9 基因檢測。

² 於 2020 年 1 月 1 日開始給付，故於建議者提交之市調報告中無相關使用量資料。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

7. 財務影響

將本品藥費扣除可取代藥費後，藥費財務影響約為第一年增加 1,000 萬元至第五年增加 1,600 萬元。

本報告認為建議者之財務影響分析架構清楚，且多有說明參數推估依據，惟對部分假設及參數存有疑慮。

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

雖國內僅 Betaferon 取得 SPMS 適應症，但本報告諮詢相關臨床專家表示，目前 SPMS 的治療多以核准用於 RRMS 的藥品為主³；但考量 RRMS 進展至 SPMS 約需要 15 至 20 年，目前一線口服藥品（Aubagio、Tecfidera）於 2018 年剛進入市場，因此目前使用 Aubagio 或 Tecfidera 的 RRMS 病人在近五年進展為 SPMS 的比例應不高；另外，在 RRMS 二線用藥部分，Mavenclad 及 Lemtrada 亦為剛進入健保市場之藥品，且治療效果可持續四年，因此初期取代機率不高；而 Tysabri 則為較後線的藥品選擇，亦不會被取代。因此若本品納入給付，臨床專家認為本品將主要取代二線 Gilenya 以及過去長時間使用的一線注射劑（Rebif、Betaferon、Copaxone）。

2. 符合適應症之病人數推估

建議者以 2014 年至 2019 年多發性硬化症重大傷病有效領證人數為基礎，以線性迴歸外推未來五年盛行人數，並參考一篇國內研究[3]，其 SPMS 占整體 MS 病人的 9.8%推估 SPMS 人數。建議者另考量目前診斷與治療情形，預估第一年約 45%病人接受 SPMS 藥物治療，並以每年 15%成長至第五年 79%，預估符合適應症之累積病人數為第一年 46 人至第五年 74 人。

本報告檢視健保署公告統計資料，近年來多發性硬化症有效領證人數逐年下降，因此認為建議者 MS 病人推估方式應可接受。另外，針對 SPMS 病人比例之推估，本報告諮詢臨床專家認約為 10% 至 15%，因此建議者的假設尚在可接受範圍，但考量此參數具有不確定性，本報告將於後續進行敏感

³ 根據台灣多發性硬化症協會 DMT 藥物介紹[8]，一線用藥包括：Rebif（Interferon beta-1a）、Betaferon（Interferon beta-1b）、Copaxone（glatiramer acetate）、Tecfidera（dimethyl fumarate）及 Aubagio（Teriflunomide）。二線用藥包括：Gilenya（fingolimod）、Mavenclad（cladribine）、Tysabri（natalizumab）及 Lemtrada（Alemtuzumab）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

度分析。而在 SPMS 病人轉為本品治療部分，專家認為目前有多個二線 RRMS 藥品初進入市場(Mavenclad 及 Lemtrada⁴)，其治療效果可持續四年，可能會降低 SPMS 病人初期轉用本品治療的比例。再者，由於 SPMS 診斷不易且目前健保給付藥品仍以 RRMS 為主，容易造成 SPMS 病人診斷的低估或延遲，因此專家認為建議者可能高估使用人數；因此，本報告將降低 SPMS 病人轉用本品治療之比例，由第一年的 40% 逐年增加 5% 至第五年 60%，預估符合適應症之累積病人數為第一年 41 人至第五年 56 人。

3. 本品使用人數推估

- (1) 市占率：建議者假設本品未來五年市占率皆為 100%。本報告考量本品為口服劑型，且 Betaferon 臨床療效不佳，已很少用於 SPMS 治療，若本品限制用於 SPMS 病人，其市占率為 100% 為合理之假設。
- (2) CYP2C9 基因型：建議者根據三篇國外文獻亞洲人基因型分布結果，推估禁用本品、降低劑量以及正常劑量人數。本報告檢視建議者提供資料，並進一步搜尋其他台灣族群 CYP2C9 基因型之研究[9]，其結果與建議者假設參數相近，本報告認為建議者之推估應屬合理。
- (3) 停藥病人數：建議者依據 EXPAND 試驗 6 個月確證殘疾惡化指標，假設病人初次使用本品 2 年後，約 20% 病人符合停藥條件。本報告參考他國經濟評估報告，其中 CADTH 發布的 CDEC 最終建議結果，本品建議停用指標為：使用本品期間 A. EDSS 分數 ≥ 7.0 分，或 B. 確證計時 25 英尺步行測試 (Timed 25-Foot Walk, T25FW) 比基期惡化 $\geq 20\%$ 。另外，PBAC 發布的公開摘要文件，建議者提交本品續用的臨床指標為使用本品期間 A. 不得出現持續 6 個月確診殘疾惡化之情形，且 B. 患者須能耐受本品。本報告根據他國評估報告停用指標，以及 EXPAND 試驗中 EDSS Kaplan-Meier 曲線第 24 個月的 6 個月確診殘疾惡化病人百分比約為 23%，認為建議者假設在可接受範圍內，並認為建議者保守假設停藥病人皆來自正常劑量組應可接受，因此本報告依據建議者設定之比例推估停藥人數，而在扣除停藥人數後，預估本品每年累積使用人數為第一年 41 人至第五年 55 人。

4. 本品年度藥費：

建議者依本品建議價及仿單用法用量進行計算，起始劑量前五日共 12 顆 0.25mg 錠劑；維持劑量則根據基因型估算，正常劑量為每日 2mg (1 顆 2mg 錠劑)、降低劑量為每日 1mg (4 顆 0.25mg 錠劑)。本報告認為建議者

⁴ Lemtrada 於 2019 年 7 月 1 日開始給付。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

之估算應屬合理，並以相同用法用量預估本品年度藥費約為第一年 2,900 萬元至第五年 3,800 萬元。

5. 被取代藥品年度藥費

本報告參考專家意見將本品取代藥物調整為二線之 Gilenya 以及一線使用之針劑（如：Rebif、Betaferon 及 Copaxone），並使用 2018 年醫令申報數量以建議者方式回推使用人數。在取代藥品藥費計算部分，Rebif 44mcg 注射劑用量根據仿單建議應為每週三次皮下注射，建議者誤用 Lemtrada 的用法用量進行計算，因此本報告將校正為一年使用 156 支 Rebif 44mcg 注射劑。經部分修正後，預估未來五年被取代藥品年度藥費約為第一年 2,300 萬元至第五年 3,100 萬元。然而，臨床專家認為若病人使用本品後無法耐受或因疾病進展無法使用，會考慮使用其他種類 DMT，可能會影響被取代藥品之年度藥費，因此具有不確定性。

6. 其他相關醫療費用

由於 CYP2C9 基因檢測未列入健保給付項目，但若未來此項伴隨式檢測納入健保給付，則將會增加健保之費用支出。

7. 財務影響

將本品藥費扣除可取代藥費後，藥費財務影響約為第一年增加 520 萬元至第五年增加 730 萬元。

8. 敏感度分析

本報告將 SPMS 占整體 MS 的比例進行單因子敏感度分析，根據臨床專家意見 15%（高推估）進行計算。扣除停藥人數後，預估未來五年累積使用人數為第一年 63 人至第五年 86 人，財務影響約為第一年新增 760 萬元至第五年 1,130 萬元。

（三） 經濟評估結論

1. 建議者未提交本土經濟評估報告。
2. 在主要醫療科技評估組織部分，加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 針對本品提出相關評估報告。結果摘述如後：

- （1） 加拿大 CADTH：建議給付本品用於治療次發進展型多發性硬化症病人

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(SPMS) 以減緩疾病進展，病人須為活動性 SPMS 且具有相關復發惡化之臨床表現或影像學證據，但仍須調整價格以符合成本效益。

- (2) 澳洲 PBAC：PBAC 認為建議者提交之成本效益評估與本品治療範圍具有不確定性，因此不建議給付本品用於治療次發進展型多發性硬化症病人。
3. 依據建議者所提供之財務影響分析，建議者預估本品給付用於治療 SPMS，未來五年(2021 至 2025 年)本品新增使用人數為第一年 46 至第五年 8 人，累積使用人數為第一年 46 至第五年 73 人，年度藥費約為第一年 3,200 萬元至第五年 5,100 萬元。扣除可取代藥費後，財務影響約為第一年增加 1,000 萬元至第五年增加 1,600 萬元。
4. 本報告認為建議者整體推估在合理範圍，主要調降 SPMS 病人轉為本品治療的比例，以及校正被取代品項與藥費計算。預估未來五年本品新增使用人數為第一年 41 至第五年 3 人，累積使用人數為第一年 41 至第五年 55 人，本品年度藥費約為第一年 2,900 萬元至第五年 3,800 萬元。扣除可取代藥費後，財務影響約為第一年增加 520 萬元至第五年增加 730 萬元。本報告另針對 SPMS 占比進行敏感度分析，累積使用人數為第一年 63 至第五年 86 人，財務影響約為第一年增加 760 萬元至第五年增加 1,130 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響

本報告依 2020 年 10 月藥品專家諮詢會議對本品的初核價格更新財務影響預估，預估未來五年本品使用人數為第一年 41 至第五年 55 人，本品年度藥費約為第一年 2,670 萬元至第五年 3,610 萬元，扣除可取代藥費後，財務影響約為第一年 340 萬元至第五年 490 萬元。另針對 SPMS 占比(高推估)進行敏感度分析，財務影響約為第一年 490 萬元至第五年 780 萬元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Siponimod CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://cadth.ca/siponimod>. Published July 23, 2020. Accessed July 28, 2020.
2. Siponimod: Tablet 250 micrograms, Tablet 2 mg; Mayzent®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/siponimod-tablet-250-micrograms-tablet-2-mg-mayzent>. Published November 2019. Accessed July 28, 2020.
3. Cheng MY, Wang YC, Wu T. Multiple sclerosis patients and clinical care in Taiwan. *Neurological research* 2013; 35(7): 671-675.
4. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2005; 77(1): 1-16.
5. Scott SA, Khasawneh R, Peter I, Kornreich R, Desnick RJ. Combined CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 frequencies among racial and ethnic groups. *Pharmacogenomics* 2010; 11(6): 781-791.
6. Gaikwad T, Ghosh K, Shetty S. VKORC1 and CYP2C9 genotype distribution in Asian countries. *Thrombosis research* 2014; 134(3): 537-544.
7. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2018; 391(10127): 1263-1273.
8. 多發性硬化症的治療. 台灣多發性硬化症協會全球資訊網. <http://www.ms.org.tw/contents/text?id=26>. Accessed August 18, 2020.
9. Liou YH, Lin CT, Wu YJ, Wu LS. The high prevalence of the poor and ultrarapid metabolite alleles of CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, and CYP3A5 in Taiwanese population. *Journal of human genetics* 2006; 51(10): 857.