

# 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：ZOLGENSMA

學名：onasemnogene abeparvovec

事由：

1. 有關台灣諾華股份有限公司（以下稱建議者）建議將 onasemnogene abeparvovec（以下稱本品）納入健保給付案，財團法人醫藥品查驗中心（以下稱查驗中心）已於民國 109 年 5 月完成第一次醫療科技評估報告。案經民國 109 年 7 月份、109 年 11 月份、110 年 5 月份藥品專家諮詢會議討論，最近一次會議結論為建議納入給付，並請衛生福利部中央健康保險署（以下稱健保署）與建議者簽訂其他給付協議。
2. 今建議者再次提出療效資料及藥品給付協議，因此健保署再次委請查驗中心進行評估，包含彙整主要醫療科技評估組織之建議，並進行財務影響評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 06 月 02 日

---

### 評估結論

#### 一、主要醫療科技評估組織建議

##### 1. 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於民國 110 年 3 月 26 日發表之給付審查評估報告，建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療，給付條件包含：

- 已發病或未發病的 SMN2 基因 1 至 3 套病人；
- 年齡 180 天以下；
- 無須長期呼吸或餵食輔助。

且病人必須接受具 SMA 治療經驗的專科醫師治療，onasemnogene abeparvovec 終身僅給付一次，且廠商須配合降價。

##### 2. 澳洲 PBAC

PBAC 於民國 110 年 9 月的審查會議中建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於起始治療年齡 9 個月以下的 SMA 病人或具有 SMN2 基因 2 套以下的未發病嬰兒，但要求召開利害關係人討論會，透過納入更多角度的意見以輔助確認給付範圍與給付條件。

PBAC 後於民國 111 年 11 月審查會議中，不建議將 onasemnogene abeparvovec 的給付範圍擴增至 SMN1 基因突變且具有 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 3. 英國 NICE

根據 NICE 於民國 110 年 7 月與民國 112 年 4 月發布的兩份評估報告 HST15 與 HST24，建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療，給付條件包含：

- SMN1 基因雙等位突變且確診第一型 SMA。
  - 年齡 6 個月以下之病人，或者，年齡 7 至 12 個月病人經跨專科小組事前審查同意。
  - 病人不可每日使用呼吸輔助器 16 小時以上或必須接受氣切處置。
- SMN1 基因雙等位突變且 SMN2 基因套數小於等於 3 套之尚未發病，年齡 12 個月以下嬰兒。
- 廠商須依照商業協議提供藥品。

## 二、醫療倫理

本案雖無系統性收集資料可供參考，但本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台截至民國 112 年 5 月 17 日止所收集到之 18 筆意見作為補充。經排除未提供有效內容、無資料及病人疾病不符合本品適應症之意見，共獲得 6 位病友於 109 年 7 月至 111 年 10 月間所提供之意見，重點摘要如後：

### 1. 本品使用經驗

1 位病友有使用本品的經驗，該名病友曾使用 nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>，脊瑞拉) 治療後轉為接受本品治療。病友表示使用本品半年後疾病狀況維持得不錯，與正常兒童之發展無差異，僅在剛施打藥物的前 3 個月需頻繁抽血和服用類固醇，導致病童出現胃口變差且抵抗力較弱之情形，而常出入醫院。病友認為接受本品治療後最大的差異為不需每 4 個月進行注射，病友也希望本品之效果可以持續終生，改善肌肉萎縮帶來的生活不便。

### 2. 醫療現況

在提供意見的 6 位病友中，除有 1 位曾接受 nusinersen 治療後轉為接受本品治療，另有 2 位病友提及目前接受 nusinersen 治療，而其餘病友並未接受相關藥物治療。病友在接受 nusinersen 治療後，新生兒的標準運動功能有明顯增加。病友認為接受 nusinersen 治療目前沒有副作用，但擔心每次治療可能增加注射部位感染的風險，以及長期給藥可能增加發生副作用的機率。

### 3. 生活品質

病友認為疾病對於生活的各方面皆有影響，包含運動能力退化、活動不足容易感

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

染、退化速度加快。病情導致生活需仰賴照顧者，而照顧者亦受到生活、工作、社交等不同層面的困擾或壓力。

#### 4. 對新治療的期待

病友提到期望能改善症狀，最終增進未來生活自理和行走能力。病友也說明雖然 nusinersen 治療有效，但必須終身每 4 個月住院注射一次，若有機會希望能接受本品治療，以減少長期重複給藥、注射和進出醫院受感染的風險。

### 三、財務影響

1. 建議者認為本品納入健保給付後之臨床地位為取代 Spinraza，並推估未來五年之每年本品新增使用人數為 9 人，本品年度藥費約為每年 5.63 億元，取代 Spinraza 之藥費後，財務影響為第一年增加約 4.53 億元至第五年增加約 2.32 億元。
2. 本報告認為建議者之用藥人數推估尚為合理，惟考量現行給付之 Spinraza 在給付規定中設有停藥機制，故本報告校正被取代藥費之計算。本報告推估未來五年之本品新增使用人數為第一年 9 人至第五年 8 人，本品年度藥費為第一年 5.63 億元至第五年 5.01 億元，取代 Spinraza 之藥費後，財務影響為第一年增加約 4.53 億元至第五年增加約 2.61 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

民國 112 年 5 月份藥品專家諮詢會議建議本品納入給付，因此本報告根據初核支付價格更新財務影響，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 4.41 億元至第五年 3.92 億元，對健保之財務影響約為第一年增加 3.31 億元至第五年增加 1.53 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

衛生福利部中央健康保險署（下稱健保署）曾於 2020 年委託財團法人醫藥品查驗中心（下稱查驗中心）針對 onasemnogene abeparvovec（Zolgensma<sup>®</sup>）用於治療脊髓肌肉萎縮症（spinal muscular atrophy）進行醫療科技評估作為納入給付之參考，惟當時缺乏足夠臨床證據，且其他主要醫療科技評估組織亦未完成評估審議。

健保署考量前次評估迄今已逾 3 年，主要醫療科技評估組織均已完成相關審議並公開報告，且近期建議者亦提出更新財務方案，爰此函請查驗中心再次進行評估，包含收集其他主要國家醫療科技評估結果與給付情形，以及財務影響分析等，以作為後續研議參考。

## 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議

### （一） CADTH（加拿大）

#### 1. 給付建議

經搜尋加拿大 CADTH 網站公開資訊，查詢得到一篇 2021 年 3 月 26 日發表之給付審查評估報告[1]，報告結論為建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療符合以下條件之 SMN1<sup>1</sup> 雙等位（biallelic）基因突變：

- 已發病〔有症狀（symptomatic）〕或未發病〔無症狀（pre-symptomatic）〕的 SMN2 基因 1 至 3 套病人；
- 年齡 180 天以下；
- 無須長期呼吸輔助（無論是侵入性或非侵入性）或餵食輔助。

且病人必須接受具 SMA 治療經驗的專科醫師治療，以及 onasemnogene abeparvovec 終身僅給付一次且廠商須配合降價。

#### 2. 參考品

CADTH 評估 onasemnogene abeparvovec 時，提出的建議參考品為 nusinersen。

---

<sup>1</sup> survival motor neuron

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 3. 給付評估考量

CADTH 進行此給付評估時，主要參考的臨床證據如下：

主要臨床證據	
STRIVE-US	第 III 期單臂試驗，納入 22 名年齡 0.5 個月至 5.9 個月的病人，追蹤至病人年齡 18 個月。
SPRINT	第 III 期單臂試驗，納入 30 名年齡 6 週以下未發病嬰兒，並分為 SMN2 基因 2 套與 3 套兩個族群，提供至 2019 年 12 月之研究數據。

CADTH 進行此給付評估的主要考量包括：

- SMA 是一種罕見但會嚴重破壞神經肌肉功能的致命疾病，會對病人、家屬、社會以及醫療體系造成巨大的負擔。目前加拿大僅有 nusinersen 一種藥品可用於治療 SMA，雖然已經有藥可用，但病人與臨床專家均指出病人仍需要更有效且安全的治療選項。加拿大藥品專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 了解病人與臨床專家均顧慮 nusinersen 需要每 3 個月進行一次脊髓注射，相較於 onasemnogene abeparvovec 具有較高的醫療資源需求以及可能引發脊椎部位的不良反應 (bulbar muscle weakness, 延髓肌肉虛弱)。
- 改善並維持呼吸以及延髓功能是 SMA 病人重要的生理功能指標。在 STRIVE-US 試驗中，18 個月時能夠自主呼吸的病人達 82%，達到生理功能發展指標<sup>2</sup>者有 41%。但 CDEC 指出廠商提供的療效證據有許多限制，包括缺乏對照組、受試者人數少、指標評估無盲性設計、受試者人口學特徵與歷史族群有顯著差異以及缺乏長期追蹤結果等；建議廠商額外提供的臨床證據 STRIVE-EU 試驗也有與 STRIVE 類似的考量。建議廠商所提供與 nusinersen 的 2 項間接比較研究亦因為納入試驗結果可比較性上的研究限制以及基本假設的不確定性而不適用於此次給付評估的參考。
- CEDC 指出兩項研究皆未納入年齡 6 個月以上的病人，因此 onasemnogene abeparvovec 至 6 個月以上的病人療效尚未可知。
- CDEC 也注意到法規單位在審查 onasemnogene abeparvovec 時指出一些安全性考量，包括接受治療的病人可能發生肝損傷、肌鈣蛋白 (troponin) 濃度上升以及血小板低下等。此外，病人接受治療後會對於腺病毒

<sup>2</sup> 能夠飲用液體、不需要營養攝取的機械輔以及維持同性別年齡族群平均體重的第 3 個百分位以上。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

(adeno-association virus, AAV) 載體產生抗體反應，表示病人不可接受第二次 onasemnogene abeparvovec 治療。CDEC 認為 onasemnogene abeparvovec 的長期療效、安全性仍具有不確定性。

整體而言，加拿大廠商 (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) 所提出之療效證據具高度不確定性，進而影響本案藥品與主要參考品的比較結果以及遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。同時也使得相關臨床療效證據的外推性受限。但依照廠商所提供的臨床試驗結果，本案藥品用於治療未發病或第 1 型 SMA 且 SMN2 基因套數在 1 至 3 套之年齡小於 6 個月病人，展現顯著的治療效果，使受試者能夠發展未接受治療或僅接受輔助治療的病人所無法達成的活動功能里程碑。

### (二) PBAC (澳洲)

#### 1. 建議內容

查詢 PBAC 藥品狀態 (medicine status) 網頁共搜尋到 2021 年 9 月份會議與 2022 年 11 月份會議決議時公告的 2 份公開總結報告[2, 3]，分別針對已發病之 SMA 病人與未發病之 SMN 基因突變嬰兒提出評估結論。以下針對 2 份報告中 PBAC 之評估考量進行摘要。

PBAC 曾分別在 2020 年 11 月、2021 年 5 月與 2021 年 9 月的審查會議中討論是否將 onasemnogene abeparvovec 納入給付。澳洲廠商 (Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd) 原始的申請適應症為「SMN1 雙等位基因突變之 2 歲以下 SMA 病人」。但 PBAC 認為此病人族群範圍已超過本案藥品的臨床試驗受試者條件，且 SMN2 基因套數與 SMA 疾病類型的關連不夠明確。SMN2 基因 3 套的尚未發病嬰兒有一定比例會發展成為第 2 型或第 3 型 SMA 病人。

經過重新申請後，PBAC 於 2021 年 9 月的審查會議中建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於起始治療年齡 9 個月以下的 SMA 病人，或具有 SMN2 基因 2 套以下的未發病嬰兒，但要求召開利害關係人討論會，透過納入更多角度的意見以輔助確認給付範圍與給付條件。

對於年齡 9 個月以下以確認 SMN1 基因雙等位突變且 SMN2 基因套數 3 套嬰兒，PBAC 於 2022 年 11 月則不建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付。

#### 2. 比較品

澳洲廠商針對已發病族群的評估申請中，將 nusinersen 作為主要參考品，但

## 財團法人醫藥品查驗中心

### 醫療科技評估報告補充資料

亦納入支持性照護、risdiplam 與 branaplam 作為其他參考品；未發病族群的評估申請中，澳洲廠商以觀察至出現症狀的照護模式做為主要參考品，但亦納入 nusinersen 以及 risdiplam 作為其他參考品。PBAC 認為對於已發病族群，此參考品的設定應屬合理；對於未發病族群，PBAC 認為 onasemnogene abeparvovec 應可提供與 nusinersen 相近的臨床效果，而 risdiplam 亦在成本最小化的條件下被 PBAC 建議納入給付，因此這樣的參考品設定亦屬合理。

PBAC 認為除了澳洲廠商建議的 nusinersen，也不能排除 risdiplam 作為參考品選項，主要考量 risdiplam 可用於年齡 8 週以上的 SMA 病人，而原本接受 nusinersen 治療的病人可能轉換使用 risdiplam。根據澳洲法規，除非新申請的藥品相較已給付品項有顯著療效改善，否則 PBAC 不能建議將定價遠高於現有治療品項的新藥品納入給付。而 PBAC 不接受 onasemnogene abeparvovec 能夠提供顯著優於 nusinersen 或 risdiplam 治療效果的宣稱。

針對 SMN1 基因雙等位突變且 SMN2 基因 3 套之病人，PBAC 同意澳洲廠商設定比較對象為密集觀察；當症狀出現時則給予治療。

### 3. 實證評論

- (1) 起始治療年齡 9 個月以下的 SMA 病人，或具有 SMN2 基因 2 套以下的未發病嬰兒部分

PBAC 於此次給付評估中參考 onasemnogene abeparvovec、nusinersen 各自之試驗，以及自然病史研究。其中，onasemnogene abeparvovec 主要療效證據如下：

SMA Type1	
START	第I/II期試驗，共納入 15 名第一型 SMA 病人且具有 2 套 SMN2 基因病人，追蹤至接受治療後 24 個月。
STRIVE-US	開放性單臂第III期試驗，納入 22 名第一型 SMA 病人且具有 1 或 2 套 SMN2，追蹤至病人年齡 18 個月。
STRIVE-EU	開放性單臂第III期試驗，納入 33 名第一型 SMA 病人且具有 1 或 2 套 SMN2 基因者，追蹤至病人年齡 18 個月。
START-LTFU	從 START 延續之長期追蹤試驗。
Pre-symptomatic	
SPRINT	第III期試驗，納入 30 名年齡 6 週以下未發病嬰兒，並分為 SMN2 基因 2 套與 3 套兩個族群，提供至 2019 年 12 月之研究數據。
LT-002	LT-001 與 LT-002 長期追蹤試驗數據的綜合期中分析結果。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

以上試驗均為開放性非比較單臂試驗，且受試者人數均很少，因此 PBAC 認為雖然建議廠商宣稱 onasemnogene abeparvovec 能夠改善 SMA 病人的存活以及活動功能是合理的宣稱，但是缺乏適當的對照組讓其療效程度難以評估。此外建議廠商認為本案適應症屬於罕見疾病且具高死亡率，因此難以進行比較性試驗。但 PBAC 認為與活性藥品對比之比較性試驗仍具有可行性。

澳洲廠商提供用以支持其效果宣稱的主要臨床證據為 onasemnogene abeparvovec 與 nusinersen 的未錨定配對校正間接比較（unanchored matching-adjusted indirect comparison, unanchored MAIC），但能用於校正的指標只有 CHOP-INTEND<sup>3</sup>分數以及需要營養輔助的病人人數比例。基於間接比較的分析結果，PBAC 不接受澳洲廠商認為 onasemnogene abeparvovec 的臨床療效優於 nusinersen 的宣稱，主要因為間接比較的病人特徵仍有差異且其結果可能對 onasemnogene abeparvovec 有利。此外，間接比較的結果顯示兩組的整體存活期無顯著差異，且因 onasemnogene abeparvovec 組的人數太少導致其統計信賴區間範圍很大。在安全性方面，數據顯示接受 onasemnogene abeparvovec 治療的病人在任何不良事件、嚴重不良事件以及治療相關不良事件發生率均與 nusinersen 相近或更高，且 onasemnogene abeparvovec 有急性肝損傷的黑盒子警告（black box warning），故 PBAC 也不接受建議廠商對於 onasemnogene abeparvovec 的安全性優於 nusinersen 的宣稱。整體而言，PBAC 總結在配對後的病人族群中，onasemnogene abeparvovec 能夠提供病人與 nusinersen 相近的臨床效果。

PBAC 認為對於不需要永久使用呼吸輔助但不適用 nusinersen 或 risdiplam 的病人，onasemnogene abeparvovec 是合理的替代治療選項。但也認為從其他治療轉換接受 onasemnogene abeparvovec 治療前，應先由醫師評估一個合理的藥物廓清期。

對於接受 onasemnogene abeparvovec 治療但未能達到預期關鍵活動能力指標的病人，澳洲廠商提出後續轉換使用 nusinersen 或 risdiplam 的條件，包括病人必須喪失原已達到之活動能力指標、此活動能力指標的喪失並非因為急性疾病或未遵循標準照護導致、應記錄獲得後又喪失的活動能力指標、活動能力指標喪失的情形必須持續至少 3 個月，以及活動能力指標喪失的情形必須經由主要照護醫師與另一位醫師共同判定。PBAC 注意到建議廠商提出的給付條件並未包含治療失敗後的用藥轉換，但認為可以和臨床專家討論 onasemnogene abeparvovec 治療失敗後轉換使用 nusinersen 和 risdiplam 的可行性，以確保病人的治療可近性。為了平衡用藥可近性以及 onasemnogene abeparvovec 的療效不確定性與高藥價，PBAC 認為有必要與建議廠商討論風險分攤協議（risk sharing arrangement, RSA）。

<sup>3</sup> CHOP-INTEND：Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders，費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

整體而言，PBAC 認同 onasemnogene abeparvovec 的療效顯著優於傳統輔助治療，但無法判定本案藥品的療效與安全性是否優於 nusinersen 或 risdiplam，或者與此 2 項參考品相比無顯著劣勢。最終，PBAC 認為在相似的病人條件下，兩者能夠提供的療效應相似。

### (2) SMN1 基因突變且具有 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒部分

2022 年 11 月審查會議中，PBAC 審查建議廠商對於擴增 onasemnogene abeparvovec 給付範圍至 SMN1 基因突變且具有 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒的申請。會議後 PBAC 不建議此擴增給付申請，並建議廠商若要重新申請，應透過不同方式呈現 onasemnogene abeparvovec 用於治療此病人族群的成本效益。

PBAC 認為 onasemnogene abeparvovec 雖然可能可以提供病人臨床效益，但有限的臨床數據無法確認其真實效益。而經濟小組委員會（economic subcommittee, ESC）認為若開放至發病後症狀可能較輕微的未發病嬰兒，則已屬於預防性處置的範圍，這與用於治療致命性疾病的用途應有不同考量。

PBAC 了解病人與病友團體強烈支持將 onasemnogene abeparvovec 的給付範圍擴增至 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒，也認為透過基因篩檢得知具有 SMA 風險的嬰兒應有同等的醫療可近性，也已經在規劃推動全國性新生兒基因篩檢。PBAC 同樣了解 SMA 的臨床診斷與治療模式正在轉變，朝向早期發現早期治療的方向進行，同時在診斷分類上也漸漸以活動能力指標（能坐、能站以及能走）取代過去以發病年齡分類的模式，以評估現有治療選項能夠發揮的效益。因此 PBAC 建議廠商後續若要重新申請，應思考如何修訂建議給付條件以符合臨床診斷與治療的趨勢。

PBAC 注意到現有的證據都是小型單臂開放性試驗，並且多為過去已評估過的臨床試驗的延伸追蹤結果。此外，建議廠商所宣稱 onasemnogene abeparvovec 相較於其他治療藥物具有較佳療效是基於不同臨床試驗之間對於動作發展里程碑的未校正比較，PBAC 認為現有證據無法評估 onasemnogene abeparvovec 用於治療具 3 套 SMN2 基因未發病嬰兒的療效程度以及預後。整體而言，PBAC 認為在未發病時治療可預防或減少不可逆的活動能力指標喪失並達到改善病人症狀的效果，故認為澳洲廠商宣稱 onasemnogene abeparvovec 優於密切觀察應屬合理；但現有證據所具有的限制不足以評估 onasemnogene abeparvovec 用於預防性治療的療效程度，且考量到 SMA 為罕見疾病，未來也很難有有效的新臨床證據產出。

PBAC 了解對於具有 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒而言，SMA 發病後的嚴重度多較具有 2 套以下 SMN2 基因的病人輕微；且依據自然病史數據，通常具有 3 套以上 SMN2 基因的第 IIIa 與 IIIb 型 SMA 病人在 10 歲之後常還能夠維持

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

自主步行能力。PBAC 認為雖有部分病人可以透過在未發病時即接受治療受惠，但這個效益具有高度不確定性且這個族群也難以被劃分界定，因此 PBAC 評估 onasemnogene abeparvovec 用於治療含有 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒的新增效益應該會比用於治療含有 2 套以下 SMN 基因的未發病嬰兒為低。

安全性方面，onasemnogene abeparvovec 呈現的安全性數據相較於 nusinersen 有相近的結果，或是可能導致更高比例的病人發生任何不良事件、嚴重不良事件或治療相關嚴重不良事件。黑盒子安全性警告亦指出病人須注意接受治療後出現急性嚴重肝損傷的風險。因此 PBAC 認為 onasemnogene abeparvovec 對於未發病嬰兒的相對安全性與已發病病人相似並不合理，因為即使只有一小部分，未發病的病人族群並不全都需要接受藥物治療。

### (三) NICE (英國)

經搜尋 NICE 網站公開資訊，查詢得到 2021 年 7 月 7 日發布的一份高專業度科技指引 (HST15) [4] 以及 2023 年 4 月 19 日發布的一份高專業度科技指引 (HST24) [5]，其中 HST24 報告主要針對未發病的 SMN1 基因缺陷未發病嬰兒族群更新 HST15 評估結論，以下摘要兩份報告中對於 onasemnogene abeparvovec 給付評估的主要考量。

HST15 報告與 HST24 報告均建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付，綜合 2 份報告，NICE 目前建議之給付範圍為：

- SMN1 基因雙等位突變且確診第一型 SMA，且
  - 年齡 6 個月以下之病人，或者，年齡 7 至 12 個月者經跨專科小組事前審查同意；且
  - 病人不可每日使用呼吸輔助器 16 小時以上或必須接受氣切處置。
- SMN1 基因雙等位突變且 SMN2 基因套數小於等於 3 套之尚未發病、年齡 12 個月以下嬰兒。
- 廠商須依照商業協議提供藥品。

NICE 指出 SMA 是一種罕見的基因性疾病，第一型病人若接受支持性照護平均存活年齡約為兩年；多數在發病前即被診斷出基因缺陷的病人多因兄弟姊妹已確診為 SMA 病人。目前英國已給付 nusinersen 於未發病與第一至第三型 SMA 病人，但病人若無法使用 nusinersen 治療，則僅剩支持性照護的選項。由於 nusinersen 是透過可近性協議給付，而非常規治療，因此 NICE 認為 nusinersen 不適用為此次評估的參考品，評估時較適當的參考品仍為支持性照護。

NICE 評估 onasemnogene abeparvovec 時主要參考以下單臂臨床試驗的結

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

果。

主要療效證據	
START	第I/II期試驗，共納入 15 名病人，追蹤至接受治療後 24 個月。
STRIVE-US	第III期試驗，納入 22 名病人，追蹤至病人年齡 18 個月。
其他療效證據	
STRIVE-EU	第III期試驗，納入 33 名病人，提供至 2019 年 12 月之研究數據。
SPRINT	第III期試驗，納入 30 名年齡 6 周以下未發病嬰兒，並分為 SMN2 基因 2 套與 3 套兩個族群。
LT-001	從 START 延續之長期追蹤試驗，納入 13 名病人，提供至 2019 年 12 月之研究數據。

對於年齡 6 個月以下且無須長期呼吸輔助的第一型 SMA 病人，臨床試驗結果顯示接受 onasemnogene abeparvovec 治療是有效的。但臨床試驗規模很小且未與其他治療對照，因此難以評估其效果有多好，且目前仍缺乏年紀 6 個月以上第一型 SMA 病人的臨床證據以及長期數據。不過臨床專家認為對於年齡 7 至 12 個月的第一型 SMA 病人應可以得到與 6 個月以下病人相似的治療效果。

目前仍缺乏 onasemnogene abeparvovec 用於治療 SMN2 基因 3 套以下第二與第三型 SMA 病人的臨床證據，也缺乏曾接受 nusinersen 治療的第一型 SMA 病人接受 onasemnogene abeparvovec 治療的臨床證據。但目前都沒有針對這兩個病人族群進行臨床試驗，所以 NICE 也無法針對 onasemnogene abeparvovec 用於治療這兩個族群給出建議。

整體而言，臨床試驗的數據顯示本案藥品能夠顯著改善第 1 型 SMA 病人的臨床症狀，包括在 2 歲時維持坐姿 30 秒，甚至有病人能夠自行走動。而專家認為如果能夠越早使用本案藥品，能夠帶來的臨床療效也更好。但另一方面，本案藥品仍缺乏長期的療效追蹤結果，雖然年齡中位數 4.5 歲時，病人沒有喪失已發展出的活動功能，但隨著繼續成長而增加的體重可能會因肌力發展無法跟上而出現功能退化。納入 7 至 12 個月大的 SMA 病人是基於部分第 1 型 SMA 病人可能有延遲診斷，因此若專家認為可達到與 6 個月以下病人相似療效則可給予本案藥品治療

對於未發病的嬰兒，委員會認為 SMN2 基因 3 套以下的族群也可能發展成為第 2 或第 3 型 SMA 病人，因此不適合以 SPRINT 試驗的數據與僅納入第 1 型 SMA 病人的歷史族群進行比較。但根據現有療效資料，本案藥品用於未發病嬰兒的療效應該會比已發病的病人更好。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2021 年時，NICE 與建議廠商針對本案藥品給付於未發病嬰兒達成一項可近性管理協議 (managed access arrangement, MAA)，公開的部分包括需持續追蹤本案藥品的治療效果至 2022 年 7 月，包括 SPRINT 試驗未發病受試者的使用追蹤還有開始給付後接受治療的病人。在(1)SPRINT 試驗數據在缺乏正當理由的狀況下延遲提出；(2)SPRINT 試驗結果很可能無法解決本案藥品療效的不確定性或；(3)本案藥品的許可適應症改變而使得本案藥品不再許可用於治療未發病嬰兒時，NHS 得終止本協議並取消本案藥品之相關給付。經過 2 年追蹤後，NICE 於 HST24 報告中更新其對於 onasemnogene abeparvovec 用於治療未發病且 SMN2 基因不超過 3 套的嬰兒族群的建議。

根據 SPRINT 試驗的研究結果，onasemnogene abeparvovec 對於未發病的嬰兒也是有效的。但是試驗僅納入年齡 6 週以下嬰兒，且在英國不一定都能夠讓嬰兒在 6 週以內完成篩檢並開始接受治療，因此難以評估實際上的治療效果；且目前也還缺乏長期追蹤結果。雖然仍具有高度的不確定性，NICE 認為現有證據已足以支持 onasemnogene abeparvovec 可以提供未發病嬰兒重要的效益。

#### (四) SMC (蘇格蘭)

於 2023 年 5 月 25 日以本案藥品成分名與商品名搜尋 SMC 網站，得到 1 篇 2021 年 3 月 8 日發布之評估報告 (SMC2311) [6]，SMC 的評估結論為有條件建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療：

- SMN1 雙等位基因突變且臨床確診為 SMA 第 1 型病人。
- SMN1 雙等位基因突變且 SMN2 基因至多 3 套但尚未發病的嬰兒。

給付條件為廠商必須依照病人可近性計畫以符合成本效益的價格提供藥品。

SMC 建議之主要參考品：Spinraza (nusinersen<sup>®</sup>) 或輔助治療。主要參考的臨床證據包括 STRIVE 試驗、START 試驗以及 SPRINT 試驗。

SMA Type 1 療效證據	
STRIVE-US	第 III 期試驗，納入 22 名病人，追蹤至病人年齡 18 個月。
STRIVE-EU	第 III 期試驗，納入 33 名病人，提供至 2019 年 12 月之研究數據。
START	第 I/II 期試驗，共納入 15 名病人，追蹤至接受治療後 24 個月。
LT-001	從 START 延續之長期追蹤試驗，納入 13 名病人，提供至 2019 年 12 月之研究數據。
Presymptomatic 療效證據	

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SPRINT	第 III 期試驗，納入 30 名年齡 6 周以下未發病嬰兒，並分為 SMN2 基因 2 套與 3 套兩個族群，提供至 2019 年 12 月之研究數據。
--------	---

SMC 審查此給付申請案時的主要評估考量包括：

- SMA 的治療選擇有限，此次評估時僅有 nusinersen 已納入給付。但 nusinersen 需要脊髓內注射且為終身治療藥品，對於好發脊椎併發症的 SMA 病人來說會是一項挑戰。而針對未發病的潛在 SMA 病人族群，蘇格蘭目前仍沒有已納入給付的治療藥品。
- 對於年齡 6 個月以上的病人，本案藥品缺乏相關療效證據。而根據疾病特性，SMA 的治療效果受到開始治療時的疾病狀況影響很大。
- 主要的臨床證據均非用於評估曾接受 nusinersen 治療的 SMA 病人再接受 onasemnogene abeparvovec 的療效，因此 SMC 無法確認是否應將給付範圍納入曾接受 nusinersen 治療的病人。而其他少量的真實世界數據認為 onasemnogene abeparvovec 對於曾接受 nusinersen 治療的病人仍可能具有臨床效益。
- 臨床專家認為本案藥品可以填補未被滿足的醫療需求，且一次性的治療方式是其優點。但極高的治療費用將佔用大量的醫療資源且財務風險也因為長期療效的不確定限而顯著增加。
- 整體而言，SMC 認為 onasemnogene abeparvovec 在臨床試驗的結果顯示 59%病人在年齡 18 個月時能自主維持坐姿超過 30 秒，91%病人在 14 個月時仍存活，相較於輔助性治療或自然病史數據都有顯著改善，且根據現有長期追蹤結果，所有病人發展出的活動能力在進入長期追蹤試驗一年後均未喪失。
- 而對於尚未發病但 SMN2 基因套數不超過 3 套的潛在病人，主要臨床試驗 SPRINT 仍在進行中，歐洲藥品管理局認為其初步結果足以支持 onasemnogene abeparvovec 用於治療這個族群。
- 而不確定性主要來自臨床試驗的受試者人數少、且為開放性單臂試驗，並且缺乏更長期的療效證據。本案藥品亦缺乏與主要參考品 nusinersen 的直接比較，而廠商所提供的間接比較數據因為前述不確定性因素加上受試者特徵差異大而具有高度不確定性。
- 此外，而由於 SMN2 基因 3 套的未發病人發病的型態變化大，因此無法確認 SPRINT 試驗的結果與未來實際治療結果是否會有很大的差異。

SMC 設置的病人與專家參與評估機制(patient and clinician engagement, PACE) 收集到的意見包括：

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 病人團體與臨床專家亦參與評估過程並提供建議，指出 SMA 是一種需要大量的醫療和支持資源的疾病，不只病人受苦，照護者也必須花費大量時間精力並離開工作全心照顧病人。
- onasemnogene abeparvovec 具有顯著改善 SMA 病人存活率和活動功能的潛力。
- 臨床專家則認為 onasemnogene abeparvovec 最大的效益可能在於治療未發病的嬰兒，因此若能搭配全面性新生兒篩檢應可以最大化治療效益。
- Nusinersen 每四個月需進行一次脊髓內注射以及注射時需要全身性麻醉，對於病人和家屬都可能造成很大的壓力。而且若病人發生脊椎側彎的併發症，會增加給藥難度。
- 雖然長期療效的結果仍待追蹤，但本案藥品有可能顯著改善疾病負擔以及病人與照護者的生活品質。

### (二) 建議者提供之資料

建議者於本次申請中提供之療效相關證據包括 3 份研討會海報，分別為 LT-001 長期追蹤試驗<sup>4</sup>數據分析、LT-002 長期追蹤試驗<sup>5</sup>數據分析以及 SPRINT 試驗數據分析。由於海報內容非屬公開資訊，故本報告不予摘錄相關內容。

### 三、 療效評估結論

主要醫藥科技評估組織建議如下：

#### 1. 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2021 年 3 月 26 日發表之給付審查評估報告，報告結論為建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療：

- 已發病或未發病的 SMN2 基因 1 至 3 套病人；
- 年齡 180 天以下；
- 無須長期呼吸或餵食輔助。

且病人必須接受具 SMA 治療經驗的專科醫師治療、onasemnogene abeparvovec 終身僅給付一次且廠商須配合降價。

<sup>4</sup> 為 START-LTFU 長期追蹤試驗

<sup>5</sup> 包含 STRIVE-US、STRIVE-EU、STRIVE-AP、SPRINT、STRONG-LTFU 等臨床試驗數據之長期追蹤試驗。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 澳洲 PBAC

PBAC 於 2021 年 9 月的審查會議中建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於起始治療年齡 9 個月以下的 SMA 病人或具有 SMN2 基因 2 套以下的未發病嬰兒，但要求召開利害關係人討論會，透過納入更多角度的意見以輔助確認給付範圍與給付條件。

PBAC 後於 2022 年 11 月審查會議中，PBAC 不建議將 onasemnogene abeparvovec 的給付範圍擴增至 SMN1 基因突變且具有 3 套 SMN2 基因的未發病嬰兒。

### 3. 英國 NICE

根據 NICE 於 2021 年 7 月與 2023 年 4 月發布的兩份評估報告 HST15 與 HST24，NICE 建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療：

- SMN1 基因雙等位突變且確診第一型 SMA。
  - 年齡 6 個月以下之病人，或者，年齡 7 至 12 個月者經跨專科小組事前審查同意。
  - 病人不可每日使用呼吸輔助器 16 小時以上或必須接受氣切處置。
- SMN1 基因雙等位突變且 SMN2 基因套數小於等於 3 套之尚未發病，年齡 12 個月以下嬰兒。
- 廠商須依照商業協議提供藥品。

### 4. 蘇格蘭 SMC

根據 SMC 於 2021 年 3 月 8 日發布之評估報告 (SMC2311)，SMC 有條件建議將 onasemnogene abeparvovec 納入給付用於治療：

- SMN1 雙等位基因突變且臨床確診為 SMA 第 1 型病人。
- SMN1 雙等位基因突變且 SMN2 基因至多 3 套但尚未發病的嬰兒。

給付條件為廠商必須依照病人可近性計畫以符合成本效益的價格提供藥品。

# 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) 建議者推估

建議者提供ZOLGENSMA<sup>®</sup>（成分onasemnogene abeparvovec-xioi，以下簡稱本品）納入健保後之財務影響推估，其認為本品納入給付後之臨床地位為取代關係，推估2021年至2025年之每年本品新增使用人數為9人，本品年度藥費為每年約5.63億元，財務影響為第一年增加約4.53億元至第五年增加約2.32億元。

##### 1. 臨床地位

建議者建議本品納入給付於「治療 6 個月以下，經標準檢測方法 MLPA(Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification)或 NGS(Next Generation Sequencing)檢測基因確診之脊髓性肌肉萎縮症(Spinal muscular atrophy, SMA)病人，其 SMN2 基因拷貝數為 $\leq 3$  或已出現症狀之 SMA 病人，但不適用於已使用呼吸器每天 12 小時以上，且連續 30 天以上者」，建議者認為本品納入給付會取代 Spinraza（成分 nusinersen）的治療，對健保而言屬於取代關係。

##### 2. 目標族群推估

建議者依據國家發展委員會的人口推估資料，以出生人數中推估作為基礎進行估計，並參考臨床專家建議及一篇國內研究[7]SMN1 基因異常發生率加權得出 SMA 發生率約為 1/14,135，推估未來五年目標族群人數約為第一年 12 人至第五年 11 人。

##### 3. 本品使用人數推估

建議者參考文獻，排除 SMN2 基因拷貝數為 4 的病人，設定 80%病人適用本品，並假設市占率為 100%，推估未來五年本品使用人數皆約為 9 人。

##### 4. 本品年度藥費

本品每人終生僅需使用一劑，建議者結合本品使用人數及建議支付價推估未來五年本品年度藥費皆約為 5.63 億元。

##### 5. 被取代年度藥費

建議者預估本品納入健保給付後會取代 Spinraza，建議者根據仿單建議劑量首年6劑、次年起每年3劑計算藥費，結合健保支付價推估未來五年被取代年度藥費約為第一年1.1億至第五年3.31億元。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 6. 財務影響

建議者預估本品擴增給付後未來五年（2021 年至 2025 年）的財務影響第一年增加約 4.53 億元至第五年增加約 2.32 億元。

#### (二) 查驗中心推估

本報告認為建議者財務影響分析架構完整，本報告對建議者估算評論如下：

##### 1. 臨床地位

根據我國健保給付規定，本報告認為本品納入給付對健保而言屬於取代關係為合理，然除了 Spinraza 之外，Evrysdi（成分 risdiplam）亦可用於治療出生後發病確診之病人<sup>d</sup>。因此，根據建議者提出之建議給付範圍，本報告認為本品於 SMN2 基因拷貝數為 $\leq 3$  且經基因檢測確診之 SMA 病人可取代 Spinraza，於 6 個月以下已出現症狀之 SMA 病人可取代 Spinraza（成分 nusinersen）或 Evrysdi（成分 risdiplam）。

##### 2. 目標族群推估(參考 2020 年評估報告評論)

建議者根據國家發展委員會的人口推估資料，以國內研究及臨床專家參數加權而得 SMA 發生率推估目標族群人數，本報告認為其假設合理。然針對 SMA 發生率，建議者並未說明其權重設定依據，考量此發生率參數仍介於國內研究[7]之 95%信賴區間內，本報告認為建議者使用之加權平均發生率尚可接受，故沿用建議者設定推估未來五年目標族群人數約為第一年 12 人至第五年 11 人。

##### 3. 本品使用人數推估

建議者於計算本品使用人數時排除 SMN2 基因拷貝數為 4 的病人，由於建議者未詳述引用依據，本報告參考國內研究[7]新生兒篩檢 SMN2 $\leq 3$  比例約 71%，並考量本品使用方便性沿用建議者設定之市占率 100%，推估未來五年本品使用人數約為第一年 9 人至第五年 8 人。

##### 4. 本品年度藥費

本品終生僅需注射一劑，根據建議給付價格及本品使用人數推估未來五年本品年度藥費約為第一年 5.63 億元至第五年 5.01 億元。

---

<sup>d</sup> 根據健保給付規定，risdiplam 可用於治療年齡兩個月以上，3 歲內發病確診，且開始治療年齡未滿 7 歲者。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 5. 被取代年度藥費

建議者設定取代品為Spinraza，本報告根據我國健保給付規定認為出生後發病確診之病人取代品應包含Evrystdi。然考量六個月以下出現症狀之SMA病人數預估僅1人，且Evrystdi限用於治療年齡兩個月以上病人，故本報告沿用建議者假設將本品取代品設定為Spinraza。

由於Spinraza於健保給付規定設有停藥時機，若病人於用藥後追蹤至少兩項標準運動功能評估分數，每次均低於起始治療前該項標準運動功能之第一次評估分數即須停藥。本報告參考ENDEAR 臨床試驗[8] Spinraza病人無死亡比例及CHOP INTEND結果，推估被取代品使用人數於次年應減少約3人，結合健保支付價推估未來五年被取代年度藥費約為第一年1.1億至第五年2.39億元。

### 6. 財務影響

本報告預估於2021年至2025年本品納入給付後的財務影響約為第一年增加4.53億元至第五年增加2.61億元。

### 7. 敏感度分析

本報告考量病人使用Spinraza後之停藥時機具不確定性，另依建議者假設被取代品無停藥機制估算財務影響，分析結果如後。

項目	基礎分析	假設Spinraza無停藥機制
本品年度藥費	第一年5.63億元至 第五年5.01億元	第一年5.63億元至 第五年5.01億元
被取代的 Spinraza藥費	第一年1.1億元至 第五年2.39億元	第一年1.1億元至 第五年3.13億元
財務影響	第一年增加4.53億元至 第五年增加2.61億元	第一年增加4.53億元至 第五年增加1.88億元

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

## 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 5 月份藥品專家諮詢會議同意本品納入給付，本報告根據初核支付價格後更新財務影響，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 4.41 億元至第五年 3.92 億元，對健保之財務影響約為第一年增加 3.31 億元至第五年增加 1.53 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. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>®</sup> - Novartis pharmaceuticals Canada Inc.). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>. Published 2020. Accessed.
2. Public Summary Document -Onasemnogene abeparvovec(Zolgensma<sup>®</sup>) - November 2020 PBAC meeting with May 2021 Addendum and September 2021 Addendum. Australian Government Department of Health. Published 2021. Accessed.
3. Public Summary Document -Onasemnogene abeparvovec(Zolgensma<sup>®</sup>) - November 2022 PBAC meeting. Australian Government Department of Health. Published 2021. Accessed.
4. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy [HST15]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15>. Published 2023. Accessed.
5. Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy [HST24]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst24>. Published 2023. Accessed.
6. onasemnogene abeparvovec 2x10<sup>13</sup> vector genomes/mL solution for infusion (Zolgensma<sup>®</sup>). Scottish Medicines Consortium. Scotland, UK. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/onasemnogene-abeparvovec-zolgensma-full-smc2311/>. Published 2021. Accessed.
7. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* 2017; 190: 124-129.e121.
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England journal of medicine* 2017; 377(18): 1723-1732.