

優視納點滴靜脈注射液 (Uplizna)

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	Uplizna	成分	inebilizumab
建議者	台田藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	台田藥品股份有限公司		
含量規格劑型	100 mg/10 mL 單劑量小瓶裝；注射劑		
主管機關許可適應症	適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、一年內曾發生一次以上或在兩年能曾發生兩次以上需要救援治療的復發之成年病人。		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	<ul style="list-style-type: none"> • 初始治療時，於第 0 及第 2 週（最初二次給藥）靜脈輸注 300 毫克，後續自第一次輸注起 6 個月後，每 6 個月一次靜脈輸注 300 毫克。 • 臨床試驗中尚無與其它免疫抑制療法合併使用之經驗。^a • 不適用於 NMOSD 復發的急性治療。 		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" 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		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告在綜合考量臨床指引建議、我國許可適應症

^a 仿單於「警語及注意事項」段落中刊載：「若將合併其他免疫抑制療法使用，請考慮免疫抑制作用增加的可能性」。

及健保收載情形、臨床專家諮詢意見後，認為本案藥品無合適參考品。另外，現於我國同樣核可用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的 satralizumab，以及現行臨床上仿單外使用於 NMOSD 的藥品包括 azathioprine、mycophenolate mofetil、rituximab 等，可為潛在的療效參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二（尚查無相關資料）^b。

三、相對療效與安全性（人體健康）：與安慰劑相比

主要證據資料來自第 2/3 期、雙盲、隨機分派(3:1)、安慰劑對照試驗 N-MOmentum，其旨在評估 inebilizumab 與安慰劑單獨用於 NMOSD 成人病人的相對療效及安全性，受試條件包括 EDSS 分數≤8 分，且在篩選前一年內有一次或二年內有二次以上需要救援治療之急性發作，AQP4 抗體為陽性或陰性者皆允許進入試驗。

主要療效指標為在為期 197 天的隨機對照期間內發生 NMOSD 急性發作；兩組受試者在經歷 NMOSD 急性發作或完成隨機對照期間後，可依意願進入開放式作業期間 (open-label period, OLP) 接受 inebilizumab 治療。

於此呈現 AQP4 抗體陽性病人族群(佔 93% [213/230 人])之結果				
病人特性	平均年齡為 43 歲，94% 為女性，亞裔佔 21%；EDSS 平均分數約為 4 分，近七成病人曾使用維持治療，常見如類固醇(45%)、azathioprine (39%)、mycophenolate mofetil (15%)及 rituximab (8%)等。			
相對療效	<ul style="list-style-type: none"> 於隨機對照期間內，inebilizumab 相較於安慰劑可統計顯著延緩 NMOSD 急性發作；除雙眼低對比度視力變化外，下表所列控制型一誤差之關鍵次要療效指標中，皆以 inebilizumab 組有統計顯著較佳表現。 			
		本品 (n=161)	安慰劑 (n=52)	Effect size (95% CI)
	NMOSD 急性發作(主要指標)	11%	42%	HR 0.227 (0.121 to 0.423)
	EDSS 分數惡化	16%	35%	OR 0.371 (0.181 to 0.763)
	雙眼低對比度視力變化(LSM)	0.562	0.600	差值-0.038 (-2.312 to 2.236)
	活動性 MRI 病灶累積數量	1.7	2.3	RR 0.568 (0.385 to 0.836)
	NMOSD 相關住院累積次數	1.0	1.4	RR 0.258 (0.090 to 0.738)
	<ul style="list-style-type: none"> 依據研討會摘要報告，於 230 位治療意向族群中，94% 進入 OLP；總計有 225 位受試者接受 inebilizumab 治療(其中 208 人為 AQP4-IgG 陽性)，平均治療期間為 3.2 年，年急性發作率為 0.092 次/人年，64% 的急性發作發生在用藥的第一年。 			
病人通報結果	在生活品質(SF-36 健康量表)及疼痛指標的部分，兩組間的 SF-36 健康量表中身體面向分數及疼痛數字評定量表的變化皆沒有統計上顯著差異。			
相對	<ul style="list-style-type: none"> 於隨機對照期間內，inebilizumab 與安慰劑組的不良事件發生情形相似(任 			

^b 本報告另於附錄一及附錄二摘述呈現加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 針對其他預防性藥品 satralizumab 及 eculizumab 用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 病人之評估意見。

安全性	<p>何等級事件 73% vs 71%，嚴重事件 4% vs 10%，因而停止治療 1% vs 0%）。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 截至 OLP 期間結束，共計 3 例死亡事件，其中 1 例無法確認是否為進行性多發性腦白質病變(PML)，故不能排除死因與 inebilizumab 有關。 • Inebilizumab 組的白血球及免疫球蛋白數值較低，尚無觀察到明顯的伺機性或嚴重感染風險增加趨勢，但有發生少數危及生命之感染。
-----	---

四、醫療倫理：

(一) 本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述加拿大 CADTH 針對相似適應症藥品 eculizumab 及 satralizumab 的評估報告中蒐集的病友意見作為參考：

1. NMOSD 是一種會造成病人持續衰弱的嚴重全身性免疫疾病，急性發作時會出現疼痛、肌肉無力、癱瘓、視力喪失以及膀胱或腸道控制問題，而反覆發作累積的生理失能，終將導致病人就業不穩定、失業、需要他人的協助與照護、失去獨立性、被孤立、認知能力下降及增加行動困難。
2. 由於早期介入治療並避免復發是預防失能和改善長期預後的關鍵，故 NMOSD 病人需要安全有效的預防性治療。

(二) 此外，本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 112 年 7 月 17 日止，共蒐集到 1 筆病友意見，為病友團體以問卷方式收集到 57 位病友提供之意見。本次收到的意見中並無病友曾經接受過 inebilizumab 治療。

1. 病友表示現行治療方式包含皮質類固醇、rituximab、免疫抑制劑。三者各自有不同副作用。12 位正在使用 rituximab 的病人中有 9 位表示可控制發作次數，副作用包含影響體力、免疫力、麻癢、蕁麻疹等，且需自費使用，造成經濟相當大的負擔。12 位正在使用免疫抑制劑的病人中則有 2 位表示疾病獲控制，副作用亦為影響免疫力造成感染、疲倦、掉髮、影響肝功能。
2. NMOSD 發作時會造成疼痛、癱瘓、影響視力甚至喪失視力，無法自理生活。部分症狀在發作緩解後可緩慢恢復，但有些無法完全恢復。發作過後仍可能影響活動功能，而需要輔具或照顧者協助。病友指出隨時可能復發的恐懼會造成病人與照顧者精神壓力，影響工作與社交活動，也影響照顧者生活與工作。病友特別指出求職時需隱瞞病情，否則雇主多無法接受隨時可能發作並需請假治療。
3. 病友期待新治療可減少發作頻率、抑制疾病復發；亦有病友期待新治療可修復受損神經、改善視野缺損、肌無力症狀。病友期待新治療可縮短住院用藥時間，減少對於工作的影響。

五、成本效益：本案無成本效益相關資料可供參考。

六、財務衝擊：

(一) 建議者預估本案藥品給付後之臨床地位為新增關係，以 NMOSD 盛行率、接受第

一線及第二線治療比例及本品市占率等參數，預估未來五年（112 至 116 年）本品累計使用人數為第一年 3 人至第五年 40 人，本品年度藥費（財務影響）約第一年 0.18 億元至第五年 1.77 億元。

- (二) 本報告認為建議者於病人數推估上未能呈現病人成長情形，且其所設定的第一線治療無效須接受二線治療比例及本品市占率有低估之疑慮。本報告經調整後，預估未來五年本品累計使用人數為第一年 42 人至第五年 190 人，本品年度藥費（財務影響）約為第一年 2.54 億元至第五年 8.60 億元。
- (三) 另須注意，本報告認為建議者提出之給付規定中復發之定義仍不夠明確，且建議者申請本品為第一類突破創新新藥，本報告雖已調升建議者設定之本品市占率，但仍無法排除未來有更多病人使用本品治療之可能性。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 111 年 12 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付並提出初核支付價。另健保署於專家諮詢會議後更新建議給付規定，並建議將本品與 satralizumab 同時納入給付。本報告依初核支付價及健保署建議之給付規定重新進行評估，假設本品與 Enspryng (satralizumab) 同時納入給付且於 18 歲以上族群之市占率各為 50%，預估未來五年本品使用人數為第一年 43 人至第五年 60 人，本品年度藥費（財務影響）約為第一年 1.06 億元至第五年 1.02 億元。

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	參考品
商品名	Uplizna® for Intravenous Infusion 100mg	無合適參考品
主成分/含量	Inebilizumab；100 毫克/10 毫升	-
劑型/包裝	注射劑；每小瓶 10 毫升裝	-
WHO/ATC 碼	L04AA47	-
主管機關許可適應症	適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎(Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)之成人病人。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	<p>每次輸注前之評估感染和使用前置用藥（皮質類固醇、抗組織胺及解熱劑）。</p> <p>初始治療時，於第 0 及第 2 週（最初二次給藥）靜脈輸注 300 毫克，後續自第一次輸注起 6 個月後，每 6 個月一次靜脈輸注 300 毫克。</p> <p>在輸注期間及完成後至少一小時內，應密切監測病人是否發生輸注反應。</p> <p>臨床試驗中尚無與其它免疫抑制療法合併使用之經驗。</p> <p>不適用於 NMOSD 復發的急性治療。</p>	-
療程	最初二次給藥於第 0 及第 2 週，後續則自第一次輸注起每 6 個月一次。	-
每療程花費	擬訂中	-
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：	-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

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)	至民國 111 年 9 月 29 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 111 年 9 月 29 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 111 年 9 月 29 日止，查得 inebilizumab 案件尚在進行評估中，但無公告預計完成時程。

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。

【優視納點滴靜脈注射液】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 112 年 08 月 04 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

泛視神經脊髓炎（neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD）是一種自體免疫造成中樞神經系統發炎的罕見疾病，會對視神經、脊髓及腦幹造成損傷。最主要的臨床表現為視神經炎與縱貫性脊髓炎的急性發作與復發，而少部分病人會累及腦和腦幹，並導致視力喪失、癱瘓，甚至因呼吸衰竭而死亡。過去並不確定視神經脊髓炎（neuromyelitis optica, NMO）是屬於多發性硬化症（multiple sclerosis, MS）的一種較嚴重的疾病型態，還是屬於另一種疾病。直到 2004 年在多數 NMO 病人身上找到了抗水通道蛋白 4 抗體（anti-aquaporin-4 [AQP4] antibody），而確立了兩者的不同，並依此發現了更多樣的疾病表現，進而以 NMOSD 來統稱[1, 2]。

目前已知的致病機制與自體抗體有關，如：AQP4 抗體和抗髓鞘寡樹突細胞糖蛋白抗體（anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein [MOG] antibody）。水通道蛋白 4（water channel membrane protein aquaporin-4）密布於中樞神經系統中星狀膠細胞（astrocyte）尾端的腳板（endfeet）上[1-3]。而 AQP4 抗體會連接到星狀膠細胞的水通道蛋白 4 上，引起補體活化及免疫細胞浸潤等一連串發炎反應，除

了造成星狀膠細胞的流失外，也會進一步使寡樹突細胞及神經元流失[1-3]。約有80%的NMOSD病人為AQP4抗體陽性；而AQP4抗體陰性的NMOSD病人中，約10%至40%為MOG抗體陽性[1]。MOG抗體的致病機制還不是非常清楚，目前認為MOG抗體會連接寡樹突細胞的細胞膜上的髓鞘寡樹突細胞糖蛋白，並與寡樹突細胞流失有關[1, 2]。

NMOSD的盛行率及發生率會因不同地理區域、種族及性別而異。白人的盛行率介在每十萬人0.72至4.4人之間；亞洲人的盛行率介在每十萬人0.6至4.9人之間；而非洲人的盛行率最高，達每十萬人10人[4]。NMOSD可能於任何年齡發病，AQP4抗體陽性者的發病年齡中位數為40歲，MOG抗體陽性者則為31歲[1]。女性病人的比例較高，女男比約介於2.37至8.8之間[1]。NMOSD病人的AQP4抗體陽性比率也依不同地區有所不同，介於47%至100%之間[1]。

在初次發病時，多數病人為視神經炎或縱貫性脊髓炎的急性發作，而少部分會伴隨大腦或腦幹病變。視神經炎可能為單側或雙側的視神經發炎，它會導致眼睛疼痛、眼睛移動時疼痛及視力喪失。縱貫性脊髓炎的症狀常以病變部位疼痛為前兆，通常從足部上升至軀幹，且從輕度的感官症狀到痙攣性下肢輕度癱瘓都有可能，它會導致感覺運動障礙、手臂和腿部無力、麻木、疼痛以及膀胱和腸道功能障礙。病人在急性發作緩解後，可能完全或部分地從中恢復；通常多數的病人會再次急性發作，但也有極少部分的病人為單次性疾病（monophasic disease）。而病人在疾病不斷復發及不完全恢復的狀態下，其累積的中樞神經系統損傷會逐漸導致失明、癱瘓等失能的情形，並且可能進一步造成呼吸衰竭而死亡[1]。

NMOSD的症狀中，最常見且擾人的是疼痛，慢性神經性疼痛也與生活樂趣減少及行走困難有關，而部分嚴重疼痛的病人則有嚴重抑鬱的情形。其他的症狀，如：疲勞、憂鬱、行動或視覺障礙、腸道及膀胱功能障礙等，也與較差的生活品質有關。此外，較差的生活品質也與治療選項不足及經濟負擔有關[1]。

NMOSD的診斷是以2015年國際NMO診斷小組（International Panel for NMO Diagnosis, IPND）發表的診斷共識來進行[5]。NMOSD共有六項臨床核心特徵，分別為：視神經炎、急性脊髓炎、菱形窩最後區症候群（area postrema syndrome）、急性腦幹症候群、猝睡症或磁共振造影（magnetic resonance imaging, MRI）具標準NMOSD病灶的急性間腦症候群以及MRI具標準NMOSD病灶的腦部症候群。診斷時會依據符合幾項臨床核心特徵、是否為AQP4抗體陽性及MRI結果，並排除其他可能疾病（如：MS、脊髓缺血或梗塞、類肉瘤、腫瘤及慢性感染等）後，進行綜合性的判斷[5]。

NMOSD的治療標共有三項目標，一為緩解並改善復發相關症狀的急性治療，另一為避免復發以達到疾病長期穩定狀態的預防性治療，最後為針對急性發作後

殘留症狀的症狀治療[6]。目前尚缺乏較新的歐美相關學會之 NMOSD 診療指引。而各個國家的診療建議在急性治療方式較一致，是以靜脈注射高劑量類固醇進行治療，並依病人治療反應加上血漿置換、免疫吸附或免疫球蛋白（intravenous immunoglobulins, IVIG）[6-12]。在預防性治療的部分，不同國家的治療建議皆指出病人在確診為 NMOSD 後，盡速開始預防性治療，且當治療失敗時須進行換藥；但目前對於使用藥物的順序及治療時間尚無共識，依照各個國家的情況而有所不同。在 2019 年之前尚未核准任何適應症為 NMOSD 之藥物時，各地的指引及建議提到的仿單外（off-label）治療藥物有：prednisolone、azathioprine、mycophenolate mofetil、rituximab、cyclophosphamide、mitoxantrone、methotrexate、ciclosporin、tacrolimus、tocilizumab 及 IVIG，其中 prednisolone、azathioprine、mycophenolate mofetil、rituximab 較常被認為是一線用藥；此外，治療失敗時可以考慮血漿置換[6-11]。從 2019 年開始，美國 FDA 陸續核可了適應症為 AQP4 抗體陽性之 NMOSD 的三項藥物，分別為 eculizumab、inebilizumab 及 satralizumab [1, 3]。但目前缺乏較新的治療指引來說明這三項新藥的治療地位，目前僅有拉丁美洲發佈的共識建議當其他藥物治療失敗時可以使用新藥[11]，而德國神經學會發佈的指引則建議 AQP4 抗體陽性的第一線預防性用藥選項為 rituximab、eculizumab、azathioprine 及 mycophenolate mofetil [12]。

我國於 2021 年 11 月 24 日公告將本案藥品建議給付之適應症 NMOSD 列為罕見疾病。而以健保資料庫進行的研究顯示於 2001 至 2015 年間，我國 NMOSD 依年齡調整後的年度盛行率為每 10 萬人 0.06 至 1.47 名病人，2003 至 2015 的粗發生率則介於每 10 萬人 0.06 至 0.69 名病人[13]。我國不同醫院的研究顯示，NMOSD 病人中有 74 至 88% 為 AQP4 抗體陽性，平均發病年齡為 37 至 39 歲，90% 的病人為女性[14, 15]。根據臨床專家意見，國內治療首選藥物為 azathioprine，若需換藥會優先使用 mycophenolate mofetil，第三選擇則為自費使用 rituximab。Mitoxantrone 與 methotrexate 由於副作用較嚴重因此很少使用。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Uplizna[®]（inebilizumab）為一種抗 CD19 的 IgG1 單株抗體，但尚不清楚本品在 NMOSD 中的確切療效機轉。目前推測療效機轉涉及與 CD19 結合的作用，而 CD19 為存於在於前體 B 細胞和成熟 B 淋巴球上的細胞表面抗原，inebilizumab 結合於 B 淋巴球的細胞表面後，會導致抗體依賴性細胞溶解。

本案藥品為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」[16]，經主管機關核可之適應症為「適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(NMOSD)之成年病人」。此次建議者建議本品納入健保給付之適應症限用於「治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性[anti-aquaporin-4

(AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(NMOSD)、一年內曾發生一次以上或在二年內曾發生二次以上需要救援治療的復發之成年病人」。

(一) WHO ATC 分類碼

經查世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 網頁[17]，本案藥品成分 inebilizumab 之 ATC 分類碼為「L04AA47」，依照 ATC 分類碼前 5 碼屬 selective immunosuppressants 類別，而同屬「L04AA」分類尚有其他 43 種成分。其中 1 項成分 eculizumab 美國 FDA 已核准用於適應症「治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(NMOSD)之成年病人」[18]，但我國尚未核准用於此適應症[19]。其餘 42 種成分中，21 種尚未於我國上市，2 種經我國衛生主管機關註銷許可，19 種成分之我國衛生主管機關許可的適應症並非用於治療泛視神經脊髓炎。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網頁[19]，以「泛視神經脊髓炎」作為適應症關鍵字進行搜尋，搜尋結果僅獲得 satralizumab 一項藥品，該藥品之適應症為「適用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之成人及 12 歲以上青少年病人」。

另於衛生福利部食品藥物管理署網頁公告的「罕病藥品品項表」進行搜尋[21]，查獲本品及 satralizumab 共兩項藥品，其適應症已於前述。

(三) 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定及罕病藥品品項表

於健保署網頁公告的「藥品給付規定」進行搜尋[20]，未查獲任何藥品列載有針對「泛視神經脊髓炎」之給付規定。改以「neuromyelitis optica」進行搜尋則查獲數項給付規定說明不可用於視神經脊髓炎之藥品，分別為 interferon beta-la、teriflunomide、dimethyl fumarate、peginterferon beta-la、interferon beta-1b 及 natalizumab。

(四) 具有相近治療地位之藥品

彙整上述查詢結果及參考本報告於「疾病治療現況」章節所摘述之各國臨床診療建議內容，本報告認為與本案藥品具有相近治療地位之藥品為目前臨床可用於泛視神經脊髓炎預防性治療之藥品，如：eculizumab、satralizumab、rituximab、

tocilizumab、prednisolone、azathioprine、mycophenolate mofetil、methotrexate、cyclophosphamide、mitoxantrone、ciclosporin、tacrolimus 及 IVIG，並彙整前述藥品之 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表三。

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	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
L04AA47 Inebilizumab (本案藥品)	適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎(NMOSD)之成年病人。	注射液	10 毫克 / 毫升	擬定中
L04AC19 Satralizumab	適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎(NMOSD)之成年及 12 歲以上青少年病人。	注射液劑	120 毫克 / 毫升	健保尚未收載
L04AA25 Eculizumab	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 病人。(略) 2. 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群 (aHUS) 病人。(略)	注射液劑	10 毫克 / 毫升	限用於陣發性夜間血紅素尿症及非典型性尿毒溶血症候群患者。
L01FA01 Rituximab	1. 非何杰金氏淋巴瘤(略)。 2. 類風濕性關節炎(略)。 3. 慢性淋巴球性白血病(略)。 4. 肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎(略)。 5. 尋常性天庖瘡(略)。	注射劑	10 毫克 / 毫升	限用於類風濕性關節炎、尋常性天庖瘡、非何杰金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、肉芽腫性血管炎及顯微多發性血管炎。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位 含量	健保現行給付條件
L04AC07 Tocilizumab	1. 類風濕性關節炎(略)。 2. 多關節性幼年型原發性關節炎(略)。 3. 全身性幼年型原發性關節炎(略)。 4. 細胞激素釋放症候群(略)。	注射劑	20 毫克 / 毫升	限用於活動性多關節幼年型慢性關節炎及類風濕關節炎患者。
H02AB06 Prednisolone	風濕關節炎、脊椎炎、重症支氣管氣喘、皮膚筋炎、腎炎	錠劑	5 毫克 / 錠	健保已收載，未另訂給付規定。
L04AX01 Azathioprine	腎臟移植手術防止排斥作用的輔助療法、全身性紅斑狼瘡、重度風濕性關節炎、急、慢性白血病。	膜衣錠	50 毫克 / 錠	健保已收載，未另訂給付規定。
L04AA06 Mycophenolate mofetil	與 Cyclosporin 和類固醇合併使用，以預防或緩解腎臟移植之急性器官排斥、預防心臟和肝臟移植之急性器官排斥。	膠囊劑	250、500 毫克 / 錠	健保已收載，未另訂給付規定。
L01BA01 L04AX03 Methotrexate	白血病、絨毛性腫瘍、自覺症狀及他覺症狀之緩解、抗腫瘍化學治療劑、乳癌、妊娠絨毛腺瘤水囊狀胎塊。	注射液劑	25、100 毫克 / 毫升	健保已收載，未另訂給付規定。
	絨毛膜腫瘤、白血病、淋巴肉腫、水囊狀胎塊、乾癬。	錠劑	2.5 毫克 / 錠	
L01AA01 Cyclophosphamide	防治癌症	糖衣錠	50 毫克 / 錠	健保已收載，未另訂給付規定。
	淋巴性白血病、散發性腫瘤、慢性淋巴性白血病、骨髓性淋巴病、淋巴肉芽腫及各種網狀組	注射劑	200、500 毫克	

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付條件
	織細胞增多症、防止腫瘤復發。			
L01DB07 Mitoxantrone	乳癌、肝癌、急性非淋巴性白血病、多發性硬化症。	注射劑	2 毫克/毫升	健保已收載，未另訂給付規定。
L04AD01 Ciclosporin	預防器官移植及骨髓移植後之移植排斥、預防移植物反宿主疾病、原發性腎病症候群(略)。	液劑	100 毫克/毫升	限用於器官移植、嚴重乾癱、自體免疫性葡萄膜炎、貝西氏病、嚴重類風濕性關節炎、原發性腎病症候群及後天型嚴重再生不良性貧血。
		軟膠囊劑	25、100 毫克/錠	
		注射劑	50 毫克/毫升	
L04AD02 Tacrolimus	肝、腎移植之第一線用藥或肝、腎移植 CYCLOSPORINE 無效之第二線用藥，心臟移植之第二線用藥，心臟移植之第一線用藥。	膠囊劑	0.5、1、5 毫克/錠	1. 肝臟及腎臟移植之第一線用藥或肝腎移植 cyclosporin 無效之第二線用藥。 2. 心臟移植之第一線、第二線用藥。
J06BA02 Immunoglobulins, normal human, for intravascular adm.	1. 原發性免疫不全症(略)。 2. 由潛在疾病或治療所引發之次發性症狀性低伽瑪球蛋白血症。(略) 3. 原發性血小板缺乏性紫斑症(略)。 4. 異體骨髓移植(略)。 5. 川崎氏症(略)。 6. Guillain-Barré 症候群(略)。	注射劑	50、60、100 毫克/毫升	限用於先天或後天性免疫球蛋白低下症併發嚴重感染時、免疫血小板缺乏性紫斑症、先天性免疫不全症之預防性使用、川崎病、感染引發器官衰竭、腸病毒嚴重感染、Guillain Barré 症候群及慢性脫髓鞘多發性神經炎。

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)	至 2022 年 9 月 29 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 9 月 29 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	2022 年 9 月 29 日，查得本案尚在進行評估中，未公告預計完成時程。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2022 年 9 月 29 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果(搜尋日期為 2022 年 10 月 3 日)。
建議者提供之資料	於 2022 年 9 月 23 日收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2022 年 9 月 29 日止，以關鍵字「inebilizumab」搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構公開網頁[22]，查無 Uplizna (inebilizumab) 之相關評估報告。^a

(二) PBAC (澳洲)

截至 2022 年 9 月 29 日止，以關鍵字「inebilizumab」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會公開網頁[25]，查無 Uplizna (inebilizumab) 之相關評估報告。^b

^a 以適應症為 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的兩項藥品 eculizumab 及 satralizumab 搜尋 CADTH 網頁，查得 2 份評估報告，加拿大藥物專家委員會建議給付 eculizumab 及 satralizumab 分別用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 之成年病人[23]及 12 歲以上病人[24]，兩者之建議給付條件列於附錄一。

^b 以適應症為 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的兩項藥品 eculizumab 及 satralizumab 搜尋 PBAC 網頁，查獲 eculizumab 用於此適應症之評估報告，PBAC 於 2020 年 11 月及 2021 年 11 月兩次審議會議結論為不建議給付，其理由及觀點列於附錄二[26]。

(三) NICE (英國)

截至 2022 年 9 月 29 日止，於英國國家健康暨照護卓越研究院公開網頁，以關鍵字「inebilizumab」進行搜尋，查得 inebilizumab 相關評估案件尚在進行中，但無公告預計完成時程[27]。^c

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2022 年 9 月 29 日止，以關鍵字「inebilizumab」搜尋蘇格蘭藥物委員會公開網頁，未查獲相關評估報告查無 Uplizna (inebilizumab) 之相關評估報告[30]。^d

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	納入條件：AQP4 抗體陽性之泛視神經脊髓炎成人病人 排除條件：無
Intervention	Uplizna (inebilizumab)
Comparator	不設限

^c 以適應症為 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的兩項藥品 eculizumab 及 satralizumab 為關鍵字，搜尋 NICE 網頁，查得 eculizumab 因 Alexion Pharma UK 無提交實證資料而終止評估[28]，satralizumab 因 Roche pharmaceuticals 不再申請上市許可而暫停評估[29]。

^d 以適應症為 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的兩項藥品 eculizumab 及 satralizumab 為關鍵字，搜尋 SMC 網頁，查無此適應症相關評估報告，僅提到 eculizumab 因上市許可持有者未於蘇格蘭申請給付用於 NMOSD 相關適應症，故無法建議使用[30]。

Outcome	不設限
Study design	隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 10 月 3 日止，以「neuromyelitis optica spectrum disorder」及「inebilizumab」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

於 2022 年 10 月 3 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 PubMed 查得 76 筆資料，Embase 查得 197 筆資料，Cochrane Library 查得 52 筆資料，共 325 筆資料。經逐一審視標題與摘要，排除不符合 PICOS、評論性文獻及重複之文獻，共餘 45 筆資料。再經全文審視後，排除 5 篇無提供額外比較性資訊之系統性文獻回顧及統合分析研究，共餘 40 筆資料。再加上於美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA) 網站及歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 網站查得之兩筆 Uplizna 藥品審查報告，總計納入 42 筆資料進行療效及安全性探討。上述納入文獻，依據研究設計與研究主題分別略述如後：

- 共有 1 筆臨床試驗登記資料[31]、2 筆藥品審查報告[32, 33]、5 篇期刊論文[34-38]及 28 篇研討會摘要為描述本案主要隨機對照試驗 (N-MOmentum) 之療效與安全性分析結果，以及該試驗之長期追蹤研究。研討會摘要的內容與監管單位審查報告及期刊論文的內容大致重覆，故不贅述相同之結果，僅摘述試驗之開放性作業期間 (open-label period) 結束時的研究結果[39]。
- 共有兩項間接比較研究，一為 Wingerchuk et al. 比較三項 FDA 核可適應症為 AQP4 抗體陽性 NMOSD 之藥物的期刊論文[40]、兩篇研討會之摘要[41, 42] 及兩篇專題討論(letters) [43, 44]；另一為 Luo et al. 比較 7 項 NMOSD 預防性治療藥物的期刊文章[45]。

A. N-MOmentum 試驗[32-39]

(a) 試驗設計

N-MOmentum 為一跨國、多中心、雙盲、第 2/3 期隨機對照試驗，包含一隨機對照期間 (randomized, controlled period, RCP) 及一開放式作業期間 (open-label period, OLP)。試驗目的為評估 inebilizumab 單一藥品治療相較於安慰劑在降低 NMOSD 病人急性發作與失能風險的療效和安全性。且台灣也有加入此試驗。

受試者納入條件為：I. 18 歲以上；II. 診斷 NMOSD；III. 擴展失能狀態量

表 (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 分數^e 8.0 分以下；IV. 受試者在篩選前一年內有一次或二年內有二次以上需要救援治療^f之急性發作。此試驗接受 AQP4 抗體陽性及陰性之受試者，惟 AQP4 抗體陰性之受試者須符合 Wingerchuk et al. 於 2006 年提出之臨床條件[47]進行診斷。此試驗排除肝腎功能異常、懷孕及哺乳的女性、對此類藥物有過敏史、有酒精及藥物濫用情形、無法進行 MRI 檢查以及 B 細胞數過低者。NMOSD 病人若有骨髓移植、曾使用 alemtuzumab、曾進行全淋巴放射治療、曾進行 T 細胞疫苗療法、6 個月內有使用 B 細胞消耗劑 (B-cell-depleting agent)、3 個月內曾使用 natalizumab、cyclosporin、methotrexate、mitoxantrone、cyclophosphamide、tocilizumab 或 eculizumab、1 個月內曾使用 IVIG、因其他共病需要使用類固醇和免疫抑制劑者以及感染與癌症風險較高者等，皆排除於此試驗。

符合試驗條件之受試者依照 AQP4-IgG 檢測結果與地區進行分層，並以 3 比 1 隨機分派至 inebilizumab 組及安慰劑組。受試者於第 1 及第 15 天各靜脈注射一次 300 毫克之 inebilizumab 或安慰劑，並從第 1 至第 14 天每日服用 20 毫克之 prednisone，再加上 1 周的減量期間。受試者於為期 197 天之 RCP 期間觀察是否有急性發作、不良反應等療效與次要指標發生。受試者在經歷了急性發作或在隨機對照期間過後，可依意願進入 OLP 階段，OLP 階段將持續至最後一位受試者進入此階段後的 1 至 3 年。進入 OLP 階段的第 1 天所有受試者皆以 300 毫克之 inebilizumab 進行預防性治療，並皆於第 15 天接受第 2 次療程 (原 inebilizumab 組使用安慰劑，原安慰劑組使用 inebilizumab) 並維持遮盲，而後每 26 周進行一次療程。所有受試者在接受最後一次療程後，皆進行長達 1 年之安全性追蹤期間 (safety follow-up period)。

當受試者發生下列狀況時會停止治療：懷孕、肝功能異常、受試者不再符合試驗之納入條件、發生任何危及生命 (第四級) 之臨床事件、反覆發生第三級以上的藥物敏感反應、反覆發生第三級以上之輸注反應、發生第三級以上嗜中性球低下且在 5 天內無恢復之現象、使用試驗中禁止之藥物等。

試驗之主要療效指標為發生於隨機對照期間之 NMOSD 急性發作。急性發作定義為出現新的 NMOSD 症狀表現或既有症狀惡化，當受試者回報急性發作症狀時，臨床機構的調查人員會進行評估，再交由獨立之評議委員會 (adjudication

^e Expanded Disability Status Scale (EDSS) 是一種評估 MS 病人之運動失常及疾病發展程度的量表。針對 8 種神經功能 (視覺、感覺、腦幹、錐體、小腦、大腦、腸道及泌尿功能) 的表現進行評估，再依照評估級數分為 0 至 10 分：3.5 分以下代表仍可自由活動、5 分代表失能的情況已嚴重到影響每日的工作及活動，8 分表示活動範圍侷限於床上、椅子或輪椅，10 分代表因病死亡[46]。因為 EDSS 較注重行動上的障礙，此量表用於 NMOSD 病人存在一些限制，若病人的疾病表現限於視神經炎時，EDSS 無法完整反應他們的疾病嚴重度，此類病人即使失明也僅評為 4 分[1]。

^f 救援治療的定義為需要進行靜脈注射類固醇、IVIG、血漿置換或這些療法的組合。

committee) 判定。關鍵次要指標為 EDSS 分數惡化程度^g、雙眼低對比度視力檢查分數 (low-contrast visual acuity binocular score, LCVAB score)^h變化量、活動性 MRI 病灶累積數量ⁱ及 NMOSD 相關住院。其他次要指標為年急性發作率 (annualized attack rate)、治療中出現之不良事件 (treatment-emergent adverse event)、實驗室檢測數據、inebilizumab 之藥物動力學及抗 inebilizumab 抗體之發生率。探索性指標有急性發作的嚴重度^j、修改後雷氏量表(modified Rankin Scale, mRS)^k、SF-36 健康量表 (36-item short-form health survey, SF-36)^l變化量、範圍為 100 分之疼痛數字評定量表 (pain numeric rating scale, NRS)^m變化量、B 細胞數量、漿細胞基因特徵變化及 AQP4-IgG 濃度。其中主要療效指標與關鍵次要指標有考量並控制統計中的型一錯誤 (type I error)。

(b) 受試者基期資料 (baseline characteristics)

從 2015 年 1 月 6 日至 2018 年 9 月 24 日間，此試驗於 25 個國家共篩選 467 位病人，最終納入 231 位 (49%) 受試者。175 位 (76%) 受試者隨機分派到 inebilizumab 組，56 位 (26%) 至安慰劑組，其中一位 AQP4-IgG 陰性受試者無接受試驗藥物治療，故排除該受試者，共 174 及 56 位進入治療意向分析。230 位 NMOSD 受試者中，213 位為 AQP4-IgG 陽性，其中 inebilizumab 組有 161 人，安慰劑組有 52 人。2018 年 9 月 7 日資料監視委員會提出因試驗已達到足夠之條件檢定力，建議停止招收受試者，故試驗招募於 2018 年 9 月 24 日停止。Inebilizumab 組的 174 位受試者中，169 位完成試驗之 RCP，安慰劑組中的 56 受試者中，則有 54 位完成試驗之 RCP。RCP 結束後，共有 216 位受試者進入 OLP 接受 inebilizumab 治療，其中原 inebilizumab 組為 165 人，原安慰劑組為 51 人。綜合 RCP 及 OLP 期間，共計有 225 人使用過 inebilizumab (任何 inebilizumab 組)，其中 208 人為 AQP4-IgG 陽性。

治療意向族群中，91% (209 位) 為女性，52% (120 位) 為白人，平均罹

^g EDSS 分數惡化程度的定義為：當基期分數為 0 分時，增加了 2 分以上；當基期分數為 1 至 5 分時，增加了 1 分以上；當基期分數為 5.5 分以上時，增加了 0.5 分以上。

^h 雙眼低對比度視力檢查分數 (low-contrast visual acuity binocular score, LCVAB score) 以 low-contrast Landolt C broken ring chart 測量。

ⁱ 活動性 MRI 病灶累積數量是以 MRI 檢測視神經、脊髓、大腦及腦幹中新發的 gadolinium-enhancing 病灶，或新發或增大之 T2 病灶。

^j 急性發作的嚴重度以 modified Opticospinal Impairment Scale (OSIS) 評估，並依照神經功能分數的變化量分為嚴重 (major) 與輕微 (minor)。

^k 修改後雷氏量表 (modified Rankin Scale, mRS) 為用來評估病人在日常活動中的失能與依賴程度，依照失能的情形分為 0 至 6 分，0 分代表無任何症狀，6 分代表死亡。

^l SF-36 健康量表 (36-item short-form health survey, SF-36) 可用來測量生活品質，包含身體面向分數 (physical component score) 與心理面向分數 (mental component score) 兩個部分，分數高代表生活品質較好。

^m 疼痛數字評定量表 (pain numeric rating scale, NRS)，量表尺度可為 0 至 10、0 至 20 或 0 至 100，由病人以分數來表達他們感受到的疼痛強度，0 分表示不痛，範圍上限分數表示為劇烈疼痛。

病時間為 2.5 年，83% 的受試者在進入試驗前曾有 2 次以上的急性發作。受試者基期資料如表四所示。歐洲 EMA 的藥品審查報告認為，AQP4-IgG 陽性族群中，兩組間的基期資料是合適的，雖然兩組在 EDSS 分數、疾病復發次數及 gadolinium-enhancing 病灶數目有些微不同，但預期不會對試驗結果產生顯著的影響[33]。

表四 受試者基期資料[33, 34]

	AQP4-IgG 陽性族群 (213 人)		治療意向族群 (230 人)	
	安慰劑 (52 人)	Inebilizumab (161 人)	安慰劑 (56 人)	Inebilizumab (174 人)
年齡(歲), 平均數(標準差)	42.4±14.3	43.2±11.6	42.6±13.9	43.0±11.6
女性, 人數(%)	49 (94%)	151 (94%)	50 (89%)	159 (91%)
種族, 人數(%)				
美洲印第安或阿拉斯加原住民	5 (10%)	11 (7%)	5 (9%)	14 (8%)
亞洲人	8 (15%)	37 (23%)	8 (14%)	39 (22%)
黑人或非裔美洲人	5 (10%)	14 (9%)	5 (9%)	15 (9%)
白人	24 (46%)	86 (53%)	28 (50%)	92 (53%)
其他	10 (19%)	12 (7%)	10 (18%)	13 (7%)
多種類別	0	1 (1%)	0	1 (1%)
初次發作年齡(歲), 平均±標準差	37.8±15.6	38.6±12.1	38.3±15.2	38.5±12.0
發作次數, 人(%)				
<2	13 (25%)	24 (15%)	14 (25%)	25 (14%)
≥2	39 (75%)	137 (85%)	42 (75%)	149 (86%)
年急性發作率, 平均±標準差	1.5±1.4	1.7±1.5	1.6±1.5	1.7±1.5
罹病時間(年), 平均±標準差	2.9±3.5	2.5±3.4	2.8±3.5	2.4±3.3
最近發作型態, 人(%)				
視神經炎	19 (37%)	77 (48%)	21 (38%)	85 (49%)
脊髓炎	32 (62%)	94 (58%)	34 (61%)	99 (57%)
腦或腦幹	8 (15%)	6 (4%)	10 (18%)	8 (5%)
過去的治療方式, 人(%)				
任何治療	51 (98%)	159 (99%)	55 (98%)	172 (99%)
血漿置換	26 (50%)	58 (36%)	27 (48%)	67 (39%)
靜脈注射免疫球蛋白	3 (6%)	8 (5%)	3 (5%)	8 (5%)
過去的預防性治療方式, 人(%)				
任何預防性治療	36 (69%)	108 (67%)	38 (68%)	114 (66%)
Corticosteroids	21 (40%)	74 (46%)	23 (41%)	79 (45%)
Non-biological immunosuppression	25 (48%)	77 (48%)	26 (46%)	79 (45%)
Azathioprine	21 (40%)	62 (39%)	22 (39%)	63 (36%)
Mycophenolate mofetil	7 (13%)	25 (16%)	7 (13%)	26 (15%)

	AQP4-IgG 陽性族群 (213 人)		治療意向族群 (230 人)	
	安慰劑 (52 人)	Inebilizumab (161 人)	安慰劑 (56 人)	Inebilizumab (174 人)
Methotrexate	0	2 (1%)	0	2 (1%)
Biological agent	5 (10%)	23 (14%)	5 (9%)	25 (14%)
Rituximab	4 (8%)	12 (7%)	4 (7%)	13 (7%)
Interferon beta	1 (2%)	6 (4%)	1 (2%)	7 (4%)
Natalizumab	0	2 (1%)	0	2 (1%)
Glatiramer acetate	0	2 (1%)	0	2 (%)
無任何預防性治療	16 (31%)	53 (33%)	18 (32%)	60 (34%)
基期 gadolinium-enhancing 病灶數, 平均±標準差	0.8±0.9	1.2±1.2	0.9±0.9	1.2±1.2
基期 EDSS 分數, 平均±標準差	4.4±1.6	3.8±1.8	4.2±1.7	3.8±1.8
基期雙眼低對比度視力分數, 平均±標準差	19.3±15.7	23.1±16.4	19.6±15.6	23.5±16.7

(c) 療效結果

I. 主要療效指標

主要療效指標及次族群分析結果如表五所示。在治療意向族群中，inebilizumab 組與安慰劑組分別為 21 位 (12%) 與 22 位 (39%) 受試者有急性發作，主要療效指標的分析結果顯示 inebilizumab 組相較於安慰劑組急性發作的風險顯著較低 (HR 0.272, 95% CI: 0.150 to 0.496, $p < 0.0001$)ⁿ。而 AQP4-IgG 陽性族群中，inebilizumab 組與安慰劑組分別為 18 位 (11%) 與 22 位 (42%) 受試者有急性發作，inebilizumab 組急性發作的風險也同樣顯著較低 (HR 0.227, 95% CI: 0.121 to 0.423, $p < 0.0001$)，需要治療病人數為 3.23 人 (95% CI: 2.72 to 4.54 人)。

主要療效指標的次族群分析結果與治療意向族群的分析結果的方向性相同，皆是偏向 inebilizumab 能降低急性發作之風險 (表五)。各個組別中，皆未觀察到統計上顯著的交互作用[33, 35]。在無論基期 EDSS 分數是否小於 5、罹病時間是否小於 5 年、是否為亞洲人、身體質量指數是否過重的組別中，使用 inebilizumab 治療的受試者發生急性發作的風險皆統計上顯著較低。

表五 主要療效指標及次族群分析結果[33-35]

次族群	發生事件人數/總人數 (%)		HR (95% CI)
	安慰劑	Inebilizumab	
治療意向族群	22/56 (39%)	21/174 (12%)	0.272 (0.150 to 0.496)

ⁿ 風險比值(hazard ratio, HR)；信賴區間(confidence interval, CI)。

次族群	發生事件人數/總人數 (%)		HR (95% CI)
	安慰劑	Inebilizumab	
AQP4-IgG 陽性族群	22/52 (42%)	18/161 (11%)	0.227 (0.121 to 0.423)
性別			
男性	2/6 (33%)	3/15 (20%)	0.326 (0.048 to 2.223)
女性	20/50 (40%)	18/159 (11%)	0.247 (0.130 to 0.468)
基期 EDSS 分數			
<5	14/39 (36%)	13/129 (10%)	0.257 (0.120 to 0.552)
≥5	8/17 (47%)	8/45 (18%)	0.367 (0.137 to 0.981)
過去復發次數			
<2	3/14 (21%)	1/25(4%)	0.160 (0.017 to 1.542)
≥2	19/42 (45%)	20/149 (13%)	0.256 (0.136 to 0.480)
罹病時間(年)			
<5	15/46 (33%)	15/144 (10%)	0.289 (0.141 to 0.592)
≥5	7/10 (70%)	6/30 (20%)	0.192 (0.060 to 0.615)
種族			
亞洲人	5/8 (63%)	7/39 (18%)	0.202 (0.061 to 0.663)
其他人種	17/48 (35%)	14/135 (10%)	0.261 (0.129 to 0.531)
身體質量指數			
正常或過輕	11/29 (38%)	12/95 (13%)	0.288 (0.126 to 0.660)
過重或肥胖	11/27 (41%)	9/77 (12%)	0.271 (0.112 to 0.658)

針對 AQP4-IgG 陽性族群進行之敏感度分析結果列於表六。主要療效分析是以評議委員會判定的急性發作進行分析，在敏感度分析的部分則以不同急性發作的判定方式及以不同的研究條件下進行分析。分析結果顯示以非匿名評議委員會判定結果、調查人員判定結果、受試者回報急性發作症狀、不同的急性發作部位或其他研究條件下的分析結果與主要療效分析結果具一致性[34, 35]。其中以受試者回報急性發作症狀進行的分析顯示，inebilizumab 組降低急性發作的風險相較於其他敏感度分析降低的風險偏小 (HR 0.354, 95% CI: 0.207 to 0.607)。

表六 AQP4-IgG 陽性族群的主要療效指標的敏感度分析結果[35]

敏感度分析	發生事件人數/總人數 (%)		HR (95% CI)
	安慰劑	Inebilizumab	
評議委員會判定之急性發作(主分析結果)	22/52 (42%)	18/161 (11%)	0.227 (0.121 to 0.423)
非匿名評議委員會判定之急性發作	18/52 (35%)	16/161 (10%)	0.248 (0.126 to 0.486)
調查人員判定之急性	23/52 (44%)	22/161 (14%)	0.262 (0.146 to 0.470)

敏感度分析	發生事件人數/總人數 (%)		HR (95% CI)
	安慰劑	Inebilizumab	
發作			
受試者回報急性發作症狀	24/52 (46%)	30/161 (19%)	0.354 (0.207 to 0.607)
包含過早終止試驗的病人的急性發作	22/52 (42%)	22/161 (14%)	0.275 (0.152 to 0.498)
依臨床條件而非經MRI 確認之急性發作	19/52 (37%)	16/161 (10%)	0.231 (0.119 to 0.450)
合併急性發作或使用救援治療	24/52 (46%)	25/161 (16%)	0.285 (0.163 to 0.500)
視神經的急性發作	10/52 (19%)	8/161 (5%)	0.222 (0.088 to 0.565)
脊髓的急性發作	14/52 (27%)	11/161 (7%)	0.214 (0.097 to 0.472)
將 15 日以內發生之急性發作設限	19/52 (37%)	16/161 (10%)	0.229 (0.118 to 0.446)
校正過去急性發作與基期 EDSS 分數	22/52 (42%)	18/161 (11%)	0.228 (0.121 to 0.430)

II. 關鍵次要指標分析結果

在 AQP4-IgG 陽性族群中，inebilizumab 組相較於安慰劑組，EDSS 分數惡化的風險統計上顯著較低(16% vs 35%，OR 0.371, 95% CI: 0.181 to 0.763, p=0.0070)^o、活動性 MRI 病灶累積數量統計上顯著較低(平均值 1.7 vs 2.3, RR 0.568, 95% CI: 0.385 to 0.836, p=0.0042)^p及 NMOSD 相關住院累積數統計上顯著較低(平均值 1.0 vs 1.4, RR 0.258, 95% CI: 0.090 to 0.738, p=0.012)，但在雙眼低對比度視力檢查分數的變化上兩組沒有顯著差異(LSM 0.562 vs 0.600, difference -0.038, 95% CI: -2.312 to 2.236, p=0.97)。EMA 的藥品審查報告認為在解讀本案藥品與失能之關聯性時，需考量 EDSS 分數的惡化與近期的急性發作高度相關。不過樂觀來說，mRS 分數及急性發作嚴重度的探索性分析結果也能夠補充說明此關聯性；惟目前尚不清楚長期追蹤後，此療效的持續性為何[33]。

III. 其他次要指標及探索性指標分析結果

Inebilizumab 的藥物效應大約在治療四周內便可觀察到。相較於安慰劑組，inebilizumab 組的 B 細胞數量統計上顯著地下降且於 RCP 期間 B 細胞數量降至基期時的 10% 以下。達到最高藥物劑量的平均時間為 0.07 天，平均最高藥物劑量為 97.7 µg/mL，平均終末排除半衰期(terminal elimination half-life)為 18.0 天。

^o 勝算比 (odds ratio, OR)

^p 比率比值 (rate ratio, RR)

EMA 的藥品審查報告指出 inebilizumab 的給藥頻率主要參考以 rituximab 治療 MS 的經驗，本品需要進一步分析 inebilizumab 治療下的記憶 B 細胞數量，以確認此藥品的生物效應持續性[33]。

Inebilizumab 組與安慰劑組中，分別有 5 位（3%）及 4 位（7%）受試者檢測到因治療出現之抗 inebilizumab 抗體，但未影響到藥物動力學與藥效學。試驗中以抗破傷風類毒素 IgG 評估 inebilizumab 是否會影響疫苗產生的抗體濃度，而在 RCP 第 197 天時沒有發現受試者的抗破傷風類毒素 IgG 濃度下降。EMA 的藥品審查報告對於在實際生活中，抗 inebilizumab 抗體檢測結果的臨床評估功用提出懷疑，並建議若臨床擔心病人因免疫原性（immunogenicity）造成治療效果下降時，應考慮直接監測 B 細胞數量[33]。

下列之分析結果，皆未考慮統計中多重檢定的問題，故型一錯誤（type 1 error）可能因此膨脹。根據 EMA 的藥品審查報告，另一項失能指標，mRS 分數的探索性分析結果顯示，在 AQP4-IgG 陽性族群中，inebilizumab 組相較於安慰劑組報告較少失能的可能性要高 74.2% [33]。而急性發作嚴重度的探索性分析結果顯示，在 AQP4-IgG 陽性族群中，inebilizumab 組相較於安慰劑組產生嚴重急性發作的比率在數值上較低（33.3% vs. 45.5%）[33]。在生活品質指標的部分，根據 FDA 的藥品審查報告，基期與第 28 周之 SF-36 健康量表中身體面向分數（physical component score）的變化量在兩組間沒有顯著差異，inebilizumab 組與安慰劑組的百分比變化的平均值分別為 4.7（標準差 21.5）與 0.8（標準差 19.0）[32]。此外，疼痛以 NRS 的變化量進行評估，inebilizumab 組與安慰劑組的百分比變化的平均值分別為 38.8（標準差 165）與 96.4（標準差 271），雖然 inebilizumab 組的結果較低，但兩組間沒有統計上顯著差異[32]。

根據 EMA 的藥品審查報告，inebilizumab 的療效持續性以綜合 RCP、OLP 及安全性追蹤期間的追蹤結果，計算的年急性發作率來呈現。截至 2019 年 6 月 6 日，AQP4-IgG 陽性者（208 人）的年急性發作率為 0.118 次/人年（95% CI: 0.088 to 0.155 次/人年）[33]。試驗中觀察到 inebilizumab 的治療效果會一直由 RCP 持續到 OLP，但由於 OLP 是開放式作業設計，須謹慎看待此結果[33]。

N-Momentum 試驗之 OLP 結束（2020 年第四季）時，共有 174 位受試者完成 OLP，225 位受試者曾使用 inebilizumab，平均治療時間為 3.2 年（標準差 1.4 年），總共治療 730.4 人年，年急性發作率為 0.092 次/人年，64% 的急性發作發生在用藥的第一年[39]。

(d) 安全性結果

大多數的 AQP4-IgG 陽性受試者於 RCP 期間皆至少發生一項不良事件，且大多為輕度或中度之不良事件，表七列出治療中出現之不良事件及嚴重不良事件。

Inebilizumab 組與安慰劑組分別有 117 人 (73%) 與 37 人 (71%) 發生不良事件。Inebilizumab 組報告的各類不良事件發生頻率大多與安慰劑組相似，最常見的不良事件為泌尿道感染(11% vs. 10%)、關節痛(10% vs. 4%)、輸注反應(9% vs 10%)、背痛(7% vs. 4%)、頭痛(8% vs. 8%)及鼻咽炎(7% vs. 12%)。

AQP4-IgG 陽性受試者中，inebilizumab 組與安慰劑組分別有 6 人 (4%) 與 5 人 (10%) 發生嚴重不良事件。在 RCP 期間，使用 inebilizumab 治療的受試者有 2 人 (1%) 發生導致停止治療之不良事件，分別為非典型肺炎及重症肌無力，安慰劑組則無；在 OLP 期間，有 5 人發生導致停止治療之不良事件，分別為嗜中性白血球低下、類固醇戒斷症候群、肝脂肪變性 (hepatic steatosis)、肺炎、肝功能指數上升及乳癌[33]。RCP 與 OLP 期間有使用 inebilizumab 治療的受試者中，分別有 1 及 8 人發生第四級不良事件，且其中分別有 1 及 6 人與感染有關[33]。EMA 的藥品審查報告認為，此試驗結果沒有看到使用 inebilizumab 有明顯的伺機性或嚴重感染風險的趨勢，但觀察到 inebilizumab 與少數危及生命的感染相關，並擔心長期治療可能增加此風險[33]。

RCP 期間無受試者死亡，但根據 EMA 的藥品審查報告，於 OLP 期間有 3 位受試者死亡[33]。其中兩位受試者的死因可能與治療無關，一位因急性發作導致之呼吸衰竭，另一位則因 COVID-19 病毒性肺炎。一位受試者的死因無法排除與 inebilizumab 之關聯性，因為無法鑑別診斷其腦部病灶為進行性多發性腦白質病變 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)、急性瀰漫性腦脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis) 或非典型 NMOSD 復發。EMA 的藥品審查報告指出由於過去曾有相似機轉之藥品與 PML 的風險相關，故使用 inebilizumab 時須注意 PML 及其他伺機性感染的風險[33]。

其他安全性考量包含嗜中性白血球低下與繼發性癌症的風險。於 RCP 期間，inebilizumab 組發生第二級白血球數量降低的比例較高[33]，且 IgG 濃度平均下降 4%；其中嗜中性白血球低下多為暫時性的，且受試者無因此發生嚴重感染。RCP 期間有 3 人經歷第三級之嗜中性白血球低下；OLP 期間也有 1 人有相同狀況，並因此停止治療。由於在 RCP 及 OLP 期間，免疫球蛋白持續下降與 inebilizumab 相關，且此下降之現象未觀察到平原期，不確定嚴重或伺機性感染風險是否會隨治療時間增加而上升，FDA 及 EMA 的藥品審查報告皆對此問題表示關切[32, 33]。此外，過去曾有相似機轉藥物發現與癌症風險相關，故本案藥品需長期監測繼發性癌症的風險[33]。

N-Momentum 試驗之 OLP 結束 (2020 年第四季) 時，共有 174 位受試者完成 OLP。在 225 位曾使用 inebilizumab 的受試者中，89 人 (40%) 有發生治療後之不良事件，最常見者為泌尿道感染 (26%)、鼻咽炎 (21%) 及關節痛 (17%) [39]。28 位 (13%) 受試者產生輸注反應。105 人在治療期間有短暫出現 IgG 低

下(< 700 mg/dL)，但未觀察到免疫球蛋白濃度最低時與第三級感染有顯著相關。第 1 至第 4 年的每 100 人年感染率 (95% CI) 分別為 116.3 (102.4 to 131.6)、68.1 (57.2 to 80.6)、61.9 (50.3 to 75.5)、55.1 (41.7 to 71.4)，顯示感染率並未隨治療時間增加而上升[39]。因為此研討會摘要無提供詳細資訊，無法排除受試者由於感染等情況停止使用本案藥品，而觀察到感染率逐年降低的現象，再加上 OLP 期間缺乏對照組且為開放式作業設計，本報告認為此結果的不確定性較高，應審慎解讀此結果。

表七 治療中出現之不良事件及嚴重不良事件[34]

	AQP4-IgG 陽性族群 (213 人)		實際治療族群 (230 人)	
	安慰劑 (52 人)	Inebilizumab (161 人)	安慰劑 (56 人)	Inebilizumab (174 人)
任何不良事件	37 (71%)	117 (73%)	41 (73%)	125 (72%)
任何嚴重不良事件	5 (10%)	6 (4%)	5 (9%)	8 (5%)
任何導致治療中斷之不良事件	0	3 (2%)	0	3 (2%)
任何導致停止治療之不良事件	0	2 (1%)	0	2 (1%)
頻率最高之不良事件				
泌尿道感染	5 (10%)	18 (11%)	5 (9%)	20 (11%)
關節痛	2 (4%)	16 (10%)	2 (4%)	17 (10%)
輸注反應	5 (10%)	15 (9%)	6 (11%)	16 (9%)
背痛	2 (4%)	11 (7%)	2 (4%)	13 (7%)
頭痛	4 (8%)	13 (8%)	4 (7%)	13 (7%)
鼻咽炎	6 (12%)	12 (7%)	6 (11%)	13 (7%)
腹瀉	3 (6%)	7 (4%)	3 (5%)	8 (5%)
跌倒	1 (2%)	7 (4%)	1 (2%)	8 (5%)
貧血	2 (4%)	6 (4%)	2 (4%)	6 (3%)
感覺遲鈍	1 (2%)	5 (3%)	1 (2%)	6 (3%)
噁心	2 (4%)	6 (4%)	3 (5%)	6 (3%)
膀胱炎	0	4 (2%)	0	5 (3%)
眼痛	1 (2%)	5 (3%)	1 (2%)	5 (3%)
上呼吸道感染	3 (6%)	5 (3%)	3 (5%)	5 (3%)
憂鬱	5 (10%)	4 (2%)	5 (9%)	4 (2%)
口腔皰疹	3 (6%)	1 (1%)	3 (5%)	1 (1%)
四肢疼痛	4 (8%)	1 (1%)	4 (7%)	1 (1%)
瘙癢	5 (10%)	1 (1%)	5 (9%)	1 (1%)
嘔吐	4 (8%)	1 (1%)	4 (7%)	1 (1%)
嚴重不良事件				
關節痛	0	1 (1%)	0	1 (1%)
非典型肺炎	0	1 (1%)	0	1 (1%)

	AQP4-IgG 陽性族群 (213 人)		實際治療族群 (230 人)	
	安慰劑 (52 人)	Inebilizumab (161 人)	安慰劑 (56 人)	Inebilizumab (174 人)
三級燒燙傷	0	1 (1%)	0	1 (1%)
胸痛	1 (2%)	0	1 (2%)	0
急性膽管炎	0	1 (1%)	0	1 (1%)
急性膽囊炎	0	1 (1%)	0	1 (1%)
腹瀉	0	1 (1%)	0	1 (1%)
呼吸困難	1 (2%)	0	1 (2%)	0
肝功能異常	0	1 (1%)	0	1 (1%)
低血糖	1 (2%)	0	1 (2%)	0
病毒性腦膜炎	1 (2%)	0	1 (2%)	0
偏頭痛	1 (2%)	0	1 (2%)	0
脊髓炎	0	1 (1%)	0	1 (1%)
肺炎	1 (2%)	0	1 (2%)	0
敗血性休克	1 (2%)	0	1 (2%)	0
泌尿道感染	0	0	0	1 (1%)
視力下降	1 (2%)	0	1 (2%)	0
視力模糊	0	0	0	1 (1%)

(e) 其他事後分析結果

一項針對失能指標 (EDSS 及 mRS 分數) 的事後分析 (post hoc analysis) 結果[34]與試驗中關鍵次要分析的結論相似，故不再贅述。而另一項針對過去使用過 rituximab 的受試者進行之事後分析研究，雖然研究結果顯示 inebilizumab 用於治療這類受試者可能也同樣具有療效，但由於此事後分析人數過少、N-MOmemtum 試驗設計未依照 rituximab 使用狀態分層進行隨機分派，故研究的檢定力不足且部分基期資料不平衡，使得分析結果不確定性較高，須審慎解釋此結果[37]；而在安全性的部分則觀察到 94% 曾使用 rituximab 的受試者曾發生感染；且相較於未曾使用的受試者，曾使用 rituximab 的受試者產生嚴重不良反應的比率 (18% vs. 35%) 及嚴重感染的比率 (10% vs. 18%) 較高[37]。最後一項於 OLP 結束後進行之事後分析研究僅納入長期治療 4 年以上之 AQP4 抗體陽性受試者 (75 人) [38]，無說明未能長期治療者是否因感染或急性發作等狀況而停用本案藥品，而無法排除選擇性偏差 (selection bias) 及不死時間偏差 (immortal time bias) 的可能性，再加上此研究缺乏對照組且為開放式作業設計，故本報告認為此事後分析結果較難解讀，僅能說明在能接受 inebilizumab 治療 4 年以上之 AQP4 抗體陽性受試者中，用藥一年後急性發作的機率較低，感染的頻率無隨治療時間增加而上升，且無觀察到免疫球蛋白濃度與感染存在相關性。

B. 間接比較

Wingerchuk et al. 綜合 eculizumab、satralizumab 及 inebilizumab 之隨機分派試驗 (PREVENT、SAkuraSky、SAkuraStar、N-MOmemtum) 結果進行網絡統合分析，並以貝氏統計分析方法間接比較此 3 種藥物用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 成人病人之療效[40]。其中一項網絡分析是綜合三種藥物的單一治療比上安慰劑的急性發作風險，來進行間接比較。而間接比較結果顯示 eculizumab 有 98.7% 的機率為最好的治療選項，而 satralizumab 及 inebilizumab 的機率分別為 0.7% 及 0.6%。但由於納入之隨機分派試驗的收案條件、急性發作定義、試驗觀察時間、納入受試者人數皆有所差異，這些試驗間的異質性皆可能對分析結果造成偏差 [43, 44]。此外，PREVENT (eculizumab) 試驗及 SAkuraStar (satralizumab) 試驗的試驗組人數較少，分別為 21 人及 41 人。且 SAkuraStar 試驗未依照 AQP4 抗體狀態分層進行隨機分派，僅納入此次族群會破壞隨機分派；除此之外 SAkuraStar 的試驗設計及檢定力計算皆未考量 AQP4 抗體陽性次族群[24]。另外 PREVENT 試驗的單一治療試驗組沒有發生任何裁決委員會判定之急性發作，Wingerchuk et al. 是以插補法處理此問題後，再進行分析[43, 44]。上述問題再加上納入研究的網絡較為稀疏 (sparse network) 皆可能為分析結果帶來很高不確定性，故本報告對此相對比較結果有所保留，認為應審慎解讀此療效排名。

Luo et al. 綜合用於 NMOSD 病人一線預防性治療之 7 種藥物的隨機分派試驗與非隨機分派試驗的研究結果，並以 model-based meta-analysis 來進行間接比較 [45]。分析的療效排名如下：eculizumab > tocilizumab > inebilizumab > rituximab > satralizumab > mycophenolate mofetil > azathioprine > placebo。由於此文獻中納入研究之異質性高，且並非擷取各個藥品相較於安慰劑之相對療效來進行間接比較，而是依照各個藥物的急性發作情形建立藥物動力學模型後，再加以比較。故本報告認為此 7 種藥物的間接比較結果具有很高的不確定性。

(五) 建議者提供之資料

建議者於送審資料中提及本案藥品療效相關文獻共 2 篇文獻 (N-Momentum 試驗及其擴增之長期研究)，由於此 2 文獻皆已於前揭內文整理，不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品許可適應症內容為「適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性 [anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive] 的泛視神經脊髓炎 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之成人病人」；此次建議者建議健保給付之適應

症內容為「適用於治療抗水通道蛋白 4 抗體陽性[anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive]的泛視神經脊髓炎(NMOSD)、一年內曾發生一次以上或在二年內曾發生二次以上需要救援治療的復發之成年病人」。

我國核准可用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的藥品，除本案藥品外尚有 satralizumab，但健保尚未收載。而我國未核准 eculizumab 用於此適應症。本報告參考多國之 NMOSD 診療建議及過去諮詢臨床專家的結果，我國 NMOSD 病人接受長期性預防性治療方式為先仿單外（off-label）使用 azathioprine 或 mycophenolate mofetil，若治療反應不佳則建議使用 rituximab。若前述藥品治療效果皆有限，亦可能使用 mitoxantrone 或 methotrexate。

綜合考量我國許可適應症、NMOSD 診療建議與臨床專家意見，本報告認為本案藥品現於我國無適當療效參考品；而現於我國同樣核准可用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 惟健保尚未給付的 satralizumab，以及現行臨床治療會仿單外使用於 NMOSD 的藥品包括 azathioprine、mycophenolate mofetil 與 rituximab 等，可視為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2022 年 9 月 29 日止，於加拿大 CADTH、英國 NICE 與澳洲 PBAC 網站皆查無本案藥品之相關評估報告，其中英國 NICE 的評估作業進行中，但未公告預計評估時程。

(三) 相對臨床療效與安全性

經系統性文獻搜尋，共查獲 1 項隨機分派試驗之研究結果及 2 項間接比較研究。本品的療效與安全性結果主要來自於 N-Momentum 試驗，而目前缺乏本品與其他藥品的直接比較研究，查得 2 項間接比較研究的分析結果不確定性高，故以下僅摘述 N-Momentum 試驗結果。

N-Momentum 試驗收納 230 位 NMOSD 病人，以靜脈注射 inebilizumab 或安慰劑進行預防性治療，並觀察隨機對照期間與擴增之開放試作業期間的療效與安全性。隨機對照期間的結果顯示在 AQP4 抗體陽性的 213 位受試者中，inebilizumab 組發生評議委員會判定之急性發作的風險顯著較安慰組低（HR 0.227, 95% CI: 0.121 to 0.423）。Inebilizumab 組的累積活動性病灶數量及 NMOSD 相關住院累積數統計上顯著較低（RR [95% CI]: 0.568 [0.385 to 0.836], 0.258 [0.090 to 0.738]）。在失能指標方面，inebilizumab 組發生 EDSS 分數惡化的人數百分比也顯著較低（OR 0.371, 95% CI: 0.181 to 0.763），但在雙眼低對比度視力

檢查分數的變化上兩組則沒有統計上顯著差異。在生活品質及疼痛指標的部分，兩組間的 SF-36 健康量表中身體面向分數及疼痛數字評定量表的變化皆沒有統計上顯著差異。

大多數之 AQP4 抗體陽性受試者皆有回報不良事件，inebilizumab 組報告的不良事件發生率與安慰劑組相似 (73% vs. 71%)，最常見的不良事件為泌尿道感染、關節痛、輸注反應、背痛、頭痛及鼻咽炎等。嚴重不良事件的部分，inebilizumab 組的發生率稍微較低 (4% vs. 10%)。於試驗期間僅 inebilizumab 組有 2 人 (1%) 發生導致停止治療之不良事件，安慰劑組則無。於開放性作業期間，使用 inebilizumab 之受試者有 3 人死亡，其中一人無法確認是否為進行性多發性腦白質病變 (progressive multifocal leukoencephalopathy)，故不能排除死因與 inebilizumab 有關。使用 inebilizumab 沒有觀察到明顯的伺機性或嚴重感染風險的趨勢，但有發生少數危及生命之感染。

(四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集之相關資料可供參考，故於此呈現加拿大 CADTH 針對相似適應症藥品 eculizumab 及 satralizumab 的評估報告中蒐集之 NMOSD 病人意見，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

加拿大 CADTH 針對相似適應症藥品的評估報告指出，NMOSD 是一種會造成病人持續衰弱的嚴重全身性免疫疾病，不斷的急性發作可能導致永久性神經功能缺損，並影響生活。NMOSD 病人提出會因急性發作而出現疼痛、肌肉無力、癱瘓、視力喪失以及膀胱或腸道控制問題。而這些生理失能的累積會導致就業不穩定、失業、需要他人的協助與照護、失去獨立性、被孤立、認知能力下降及增加行動困難。由於早期介入治療並避免復發是預防失能和改善長期預後的關鍵，故 NMOSD 病人需要安全有效的預防性治療。過去在缺乏適應症為 NMOSD 的藥物時，許多病人使用仿單外藥物進行預防性治療。並可能覺得治療方法別無選擇，而嘗試自然療法、天然營養補充劑、針灸、拔罐和脊椎按摩等其他療法。

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)	至 2022 年 10 月 5 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 10 月 5 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2022 年 10 月 5 日止，查得本案尚在進行評估中，未公告預計完成時程。
其他醫療科技評估 組織	至 2022 年 10 月 5 日止，於 SMC (蘇格蘭) 查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供其他成本效益研究資料

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)

至 2022 年 10 月 5 日止，查無相關資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2022 年 10 月 5 日止，查無相關資料。

3. NICE (英國)

至 2022 年 10 月 5 日止，查得本案尚在進行評估中，未公告預計完成時程。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2022 年 10 月 5 日止，查無相關資料。

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：泛視神經脊髓炎 排除條件：未設限
Intervention	inebilizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	經濟評估方法

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 10 月 5 日，以 neuromyelitis optica spectrum disorder·inebilizumab 及經濟評估相關方法學，如 cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

本報告共尋獲 8 篇文獻，但皆非經濟評估之相關研究，故最終未納入任何經濟評估相關研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者設定 PICOS 條件為 P: neuromyelitis optica spectrum; I: inebilizumab、Uplizna; O: cost、ICER; S: 經濟評估相關方法，無提供其他成本效益研究資料，透過 PubMed 等大型文獻資料庫搜尋後，並未尋獲任何與經濟評估有關之研究。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

各國泛視神經脊髓炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) 之盛行率有所差異，大致落於每十萬人 0.5 例至每十萬人 4 例，其中，日本、華人及韓國人有較高的 NMOSD 盛行率，約落於每十萬人 3.5 例；而 NMOSD 的發生率約在每百萬人 0.5 例至每百萬人 0.8 例，且高盛行率的地區其發生率也較高，如韓國於 2013 年至 2017 年 NMOSD 的盛行率約為每百萬人 7.3 例[48]，中國於 2016 年至 2018 年之 NMOSD 發生率約為每十萬人年 0.28 例[49]。

台灣也有相關學者以健保資料庫進行相關研究，結果顯示 2015 年 20 歲以上成人 NMOSD 之年齡標準化盛行率為每十萬人 1.47 例，年齡標準化發生率為每十萬人 0.61 例[13]。另有於台灣單一中心進行的回溯性研究結果顯示，APQ4 陽性病人比例約為 74%[14]。

(二) 核價參考品之建議

含 inebilizumab 成分藥品 Uplizna® (以下簡稱本品) 申請以突破創新新藥進行收載，若經審議後認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品；若經審議後認定本品不屬突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之建議核價參考品考量提出建議，說明如下。

本品在 WHO ATC/DDD Index[17]之編碼為 L04AA47，屬「L04AA: Selective immunosuppressants」。其中，同屬 L04AA 上者尚有其他 44 種成分之藥品，其中 20 種成分已納入健保給付，但適應症皆與本品申請之給付規定不同，故以 ATC 代碼觀點無合適核價參考品。

本報告另搜尋「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」系統，並依據註銷狀態為「未註銷」及適應症(藥品)為「泛視神經脊髓炎」，於 2022 年 10 月 24 日進行搜尋。結果顯示，除本品外，另有 satralizumab 可用於泛視神經脊髓炎，然該成分藥品目前尚未納入健保給付。因此，以臨床地位而言未有合適核

價參考品。

而本品之臨床試驗為一安慰劑對照臨床試驗[34]，在未有積極治療對照組之情況下，無合適核價參考品。

綜上所述，本報告認為本品無合適核價參考品。

(三) 財務影響

建議者預估未來含 inebilizumab 成分藥品 Uplizna[®]（以下簡稱本品）納入健保給付後，健保於 2023 年至 2027 年間使用本品治療之累積病人數於第一年約為 3 人至第五年約為 40 人，本品年度藥費於第一年約為 0.18 億元至第五年約為 1.77 億元，且由於本品對健保為新增關係，故本品年度藥費等同於財務影響。

1. 臨床地位

建議者本次申請本品用於 AQP4 陽性之 NMOSD 病人的治療，且病人需符合一年內曾發生一次以上或在二年內曾發生二次以上需要救援治療的復發之成人。考量目前健保並無給付任何用於 NMOSD 治療之藥品，故若本品納入健保給付後，對健保而言為「新增關係」。

2. 目標族群推估

建議者依據國家發展委員會中推估 2023 年至 2027 年之總人口數，並依據相關文獻設定 NMOSD 之疾病盛行率為每十萬人有 3.5 例，隨後依據臨床專家意見，分別設定 AQP4+ 之病人比例為 80%、急性發作接受治療比例 100%、急性發作後接受第一線預防性治療之比例為 80% 及第一線預防性治療後仍無法有效控制 NMOSD 急性發作且會接受的第二線治療之比例為 20%。

建議者依上述假設與參數預估未來五年目標族群人數於第一年至第五年皆約為 105 人。

3. 本品使用人數估計

建議者考量本品於納入給付初期會受醫院進藥之因素影響，故假設未來五年本品市占率為 3% 至 38%。且由於本品用法會分為起始劑量與後續固定劑量，因此，建議者以考量本品市占率之盛行病人數相減方式，計算每年新接受本品治療之人數。以此估計未來五年新接受本品治療人數於第一年約為 3 人至第五年約為 8 人；累積使用本品人數於第一年約為 3 人至第五年約為 40 人。

4. 本品年度藥費

於本品藥費計算部分，建議者依其申請價格及參考仿單用法用量，於初始治療之的 0 週與第 2 週分別接受本品 300 毫克治療，後續自第一次輸注起，每 6 個月接受本品 300 毫克治療。以此估計本品起始治療年之藥費約為 604 萬元，後續每年約 403 萬元。

建議者經同時考量新接受本品治療人數與持續接受本品治療人數後，預估未來五年本品年度藥費於第一年約為 0.18 億元至第五年約為 1.77 億元。

5. 財務影響

由於建議者假設本品對健保為「新增關係」，故財務影響等同於本品年度藥費，預估未來五年本品納入健保給付所產生之財務影響於第一年約為 0.18 億元至第五年約為 1.77 億元。

本報告對建議者之財務影響分析評論如後：

1. 臨床地位

本報告經參考相關指引及諮詢臨床專家意見，考量目前較可能被用於第一線治療之藥品為 azathioprine，其他可被選擇之藥品包含 mycophenolate mofetil、rituximab、mitoxantrone 及 methotrexate。經查詢健保給付規定，多數藥品為適應症外使用，且與本品臨床地位相近之 satralizumab，目前尚未納入健保給付。故本報告認為建議者設定本品納入健保給付後為「新增關係」之假設應屬合理。然而，建議者於財務影響分析中設定本品未來僅會用於第二線以後治療之假設，本報告認為於申請之給付規定中雖提及需為復發病人，但未清楚描述本品僅能用於類固醇或免疫抑制劑後使用，故此設定尚有不確定性。

2. 目標族群推估

建議者參考相關文獻設定 NMOSD 之盛行率為每十萬人 3.5 例[48]。本報告經參考一篇國內以健保資料庫進行之研究，結果顯示我國 NMOSD 於 2015 年之盛行率較建議者引用之盛行率低。然，該研究族群定義為 20 歲以上，與本次申請之 18 歲成人仍有差異[13]；且 NMOSD 於 2021 年才被認為罕見疾病，故被診斷為 NMOSD 之病人數可能會較 2015 年有更大幅度之增加。因此，本報告分析健保資料庫，結果顯示該研究估計 2015 年 NMOSD 之盛行人數有較低之情形，並認為建議者估計之盛行率尚可接受。然而，建議者僅以單一盛行率估計未來病人數，可能無法確實考量病人數增長之情形。因此，本報告分析健保資料庫，除 2021 年發生人數較多外，2017 年至 2020 年 NMOSD 發生人數每年約在 215 人

左右；且本報告經參考專家意見，認為 NMOSD 病人之平均壽命基本和一般人相當。因此，本報告認為建議者僅以單一盛行率估計病人數會低估未來 NMOSD 病人數。

而在 AQP4 陽性比例部分，建議者依據臨床專家意見設定為 80%。本報告經參考國內研究單一中心研究顯示 NMOSD 病人約有 74% 為 AQP4 陽性[14]。故認為建議者估計之 80% 應屬合理。

建議者後續參考專家意見假設 80% 會接受第一線傳統治療。本報告經分析健保資料庫認為過去舊病人與新發病人接受傳統治療比例有所差異，故認為建議者有高估接受傳統治療比例情形。此外，建議者另假設第一線傳統治療中有 20% 病人會有無法有效控制之情形，但本報告認為建議者並未清楚定義有效控制指標，若以其申請給付規定之一年內發生一次以上復發之情況而言，經參考國內研究顯示 AQP4 陽性病人中有 47.9% 於一年內發生復發[14]；且經參考臨床專家意見，認為有接受現行治療的病人每年發作次數約 0.6 次。因此，本報告認為建議者有低估無法有效控制比率情形。此外，建議者並未於給付規定中清楚描述本品僅能做為類固醇或免疫抑制劑治療後仍無法有效控制疾病復發之第二線治療，如此可能導致目標族群估計上之不確定性。

最終，本報告採用建議者引述之盛行率及 AQP4 陽性比例，另依據資料庫分析結果設定 NMOSD 發生率為每十萬人 0.9 例之發生率及調整接受第一線傳統治療比例，參考相關文獻及專家意見調整無法有效控制比例為 50% 進行估計。

本報告經調整上述參數與假設後，預估未來五年被診斷為 AQP4 陽性之 NMOSD 病人，且經第一線傳統治療仍無法有效控制疾病復發之病人數，於第一年約為 211 人至第五年約為 379 人。

3. 本品使用人數估計

建議者假設本品未來五年市占率為 3% 至 38%。本報告認為本品雖於進入市場初期會面臨市場鋪貨狀況所致市占率較低，但經參考專家意見，認為目前臨床上約有 20% 病人有持續復發的情形，而此類病人為早期可能接受本品治療之族群，故調整本品市占率為 20% 至 50% 進行估計。預估未來五年使用本品人數於第一年約為 42 人至第五年約為 190 人。

4. 本品年度藥費

建議者依其建議價格及仿單用法用量，將本品療程分成起始劑量及後續維持劑量方式估計本品年度藥費。本報告認為此估計方式應屬合理，故依其藥費計算方式估計未來五年本品年度藥費於第一年約為 2.54 億元至第五年約為 8.60 億

元。

5. 財務影響

由於本品對健保為「新增關係」，故財務影響等同於本品年度藥費，預估未來五年本品納入健保給付所產生之財務影響於第一年約為 2.54 億元至第五年約為 8.60 億元。

6. 敏感度分析

本報告考量建議者於接受第一線傳統治療比例（80%）、第一線傳統治療無效比例（20%）及本品市占率（3%至 38%）等參數設定，為依據臨床專家意見或建議者公司內部資料估計而得。因此，本報告依據建議者之參數分別進行敏感度分析，並預估未來五年財務影響於第一年約介於 0.36 億元至 3.14 億元，並於第五年約介於 3.48 億元至第五年約為 12.06 億元。

七、經濟評估結論

建議者預估未來本品納入健保給付後，健保於 2023 年至 2027 年間使用本品治療之累積病人數於第一年為 3 人至第五年為 40 人，本品年度藥費於第一年約為 0.18 億元至第五年約為 1.77 億元，且由於本品對健保會為新增關係，故本品年度藥費等同於財務影響。

本報告認為建議者於病人數推估上，未能呈現病人成長情形，且接受第一線傳統治療比例、第一線傳統治療無效比例及本品市占率等相關參數具有不確定性。因此，經調整上述假設與參數後，預估未來五年使用本品人數於第一年約為 42 人至第五年約為 190 人，本品年度藥費於第一年約為 2.54 億元至第五年約為 8.60 億元，且由於本品對健保為新增關係，故本品年度藥費等同於財務影響。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 12 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議將本品納入給付，並提出初核支付價。另健保署於專家諮詢會議後提出新的建議給付規定，建議將本品與 satralizumab 同時納入給付，建議給付規定如後：

1. Satralizumab 限用於治療泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder,NMOSD)之 12 歲以上患者，另 inebilizumab 限用於成人，且需同時符合下列條件：(1)經檢測為 AQP4 陽性；(2)使用至少 3 個月免疫抑制療法後，如口服皮質類固醇、azathioprine 或 mycophenolate mofetil，仍有疾病復發；(3)一年內曾發生二次以上需要救援治療的復發患者且需符合以下條件：(略)
- 2~4. (略)
5. Satralizumab 或 inebilizumab 僅得擇一使用，惟有在耐受不良時方可轉換使用。

本報告依初核支付價及上述給付規定重新進行評估，若本品與 Enspryng (satralizumab) 同時納入給付，且假設本品與 Enspryng 於 18 歲以上族群將均分市場 (市占率各為 50%)，預計未來五年本品使用人數為第一年 43 人至第五年 60 人，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年 1.06 億元至第五年 1.02 億元；若本品市占率為 60% (Enspryng 為 40%)，預計未來五年本品使用人數為第一年 51 人至第五年 72 人，本品年度藥費等同財務影響，約為第一年 1.26 億元至第五年 1.23 億元。

参考資料

1. Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers* 2020; 6(1):85.
2. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)* 2019; 19(2): 169-176.
3. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *J Neuroinflammation* 2021; 18(1): 208.
4. Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology* 2021; 96(2): 59-77.
5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-189.
6. Trebst C, Jarius S, Berthele A, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261(1): 1-16.
7. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1019-1032.
8. Palace J, Leite MI, Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Pract Neurol* 2012; 12(4): 209-214.
9. Sahraian MA, Moghadasi AN, Azimi AR, et al. Diagnosis and management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) in Iran: A consensus guideline and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 18: 144-151.
10. 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 日本神経学会.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/koukasyo_onm_2017.html.
Published 2017. Accessed Oct 7, 2022.
11. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, et al. Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020; 45.
12. Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.).
<https://dgn.org/leitlinien/11-030-050-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-er>

- [krankungen/](#). Published 2021. Accessed Oct 10, 2022.
13. Fang CW, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lin WS. Epidemiology and comorbidities of adult multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Taiwan, 2001-2015. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102425.
 14. Lin CW, Lin IH, Chen TC, Jou JR, Woung LC. Clinical Course and Treatment Response of Neuromyelitis Optica Spectrum Disease: An 8-Year Experience. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2019; 8(3): 206-210.
 15. Liu YH, Guo YC, Lin LY, et al. Treatment response, risk of relapse and clinical characteristics of Taiwanese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(9): 1647-1656.
 16. 罕藥相關公告. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/tc/sitelist.aspx?sid=10757>. Published 2022. Accessed Oct 7, 2022.
 17. WHO ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Oct 7, 2022.
 18. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed Oct 7, 2022.
 19. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Oct 7, 2022.
 20. 最新版藥品給付規定內容. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2022. Accessed Oct 7, 2022.
 21. 罕病藥品品項表. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637992941520099942&type=2&cid=41644>. Published 2022. Accessed Oct 7, 2022.
 22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed Oct 7, 2022.
 23. Canadian Drug Expert Committee Recommendation-Eculizumab (Soliris). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/eculizumab-3>. Published 2020. Accessed Oct 7, 2022.
 24. CADTH Reimbursement Recommendation-Satralizumab (Enspryng). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/satralizumab>. Published 2021. Accessed Oct 7, 2022.
 25. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>. Accessed Oct 7, 2022.
 26. Public Summary Document - Eculizumab (Soliris®) - November 2021 PBAC Meeting,. Australian Government Department of Health and Aged Care.

- <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/eculizumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-300-mg-in>. Published 2021. Accessed Oct 7, 2022.
27. Inebilizumab for treating neuromyelitis optica spectrum disorders [ID1529]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10522>. Accessed Oct 7, 2022.
 28. Eculizumab for treating relapsing neuromyelitis optica (terminated appraisal). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta647>. Published 2020. Accessed Oct 7, 2022.
 29. Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders [ID1319]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10544>. Published 2022. Accessed Oct 7, 2022.
 30. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Accessed Oct 7, 2022.
 31. Nct. A Double-masked, Placebo-controlled Study With Open Label Period to Evaluate MEDI-551 in Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200770> 2014.
 32. Drug Approval Package: UPLIZNA. U.S. Food and Drug Administration https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761142Orig1s000T0C.cfm. Accessed Oct 7, 2022.
 33. Uplizna. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uplizna>. Accessed Oct 7, 2022.
 34. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet (london, england)* 2019; 394(10206): 1352-1363.
 35. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOMentum study of inebilizumab in NMOSD. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2021; 27(13): 2052-2061.
 36. Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, et al. Disability Outcomes in the N-MOMentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8(3).
 37. Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use

- from the N-MOmentum Study. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 57: 103352.
38. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler* 2022; 28(6): 925-932.
 39. Cree BAC, Bennett JL, Weinshenker BG, et al. Safety and efficacy of inebilizumab in NMOSD over a mean treatment duration of 3.2 years: End of study data from the N-M. Omentum trial. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27(2 SUPPL): 158-160.
 40. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther* 2022; 11(1): 123-135.
 41. Wingerchuk D, Levy M, Fujihara K, et al. Indirect comparison analysis of FDA-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis Journal* 2021; 27(2 SUPPL): 72.
 42. Wingerchuk D, Pittock SJ, Levy M, et al. POSA8 Indirect Comparison Analysis of United States Food and Drug Administration-Approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Value in Health* 2022; 25(1): S19.
 43. Cree BAC, Greenberg B, Cameron C, Weinshenker BG. Letter to the Editor Regarding "Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder". *Neurol Ther* 2022; 11(3): 1439-1443.
 44. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. A Response to: Letter to the Editor Regarding "Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder". *Neurol Ther* 2022; 11(3): 1445-1449.
 45. Luo J, Yu J, Sui Z, Zhong Y, Zheng Q, Li L. Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data. *Int Immunopharmacol* 2022; 110: 109004.
 46. EDSS 量表. 台灣神經免疫醫學會. <https://www.tnms.com.tw/tools-edss/>. Accessed Oct 7, 2022.
 47. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG.

- Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485-1489.
48. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol* 2020; 11: 501.
 49. Tian DC, Li Z, Yuan M, et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: A national population-based study. *Lancet Reg Health West Pac* 2020; 2: 100021.

附錄

附錄一 相近適應症藥品的 CADTH 建議給付條件[23, 24]

Eculizumab	Satralizumab
報告時間	
2020 年 8 月	2021 年 4 月
建議	
建議給付 eculizumab 用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性的泛視神經脊髓炎成人病人，惟須符合下列條件。	建議給付 satralizumab 用於治療水通道蛋白 4 自體抗體陽性的泛視神經脊髓炎成人及 12 歲以上青少年病人，惟須符合下列條件。
起始標準	
<ol style="list-style-type: none"> 病人於近 12 個月內應至少有 2 次 NMOSD 復發或於近 24 個月內應至少有 3 次 NMOSD 復發且最近一次復發為近 12 個月內，儘管已適當使用其他可得的預防性治療，或因無法耐受其他預防性治療。 病人 EDSS 分數應小於或等於 7 分。 本品不應在 NMOSD 之急性發作期開始使用。 初始給付(initial authorization)期間以 12 個月為限。 	<ol style="list-style-type: none"> 病人於近 12 個月內應至少有一次 NMOSD 復發，儘管已適當使用其他可得的預防性治療，或因無法耐受其他預防性治療。 病人 EDSS 分數應小於或等於 6.5 分。 本品不應在 NMOSD 之急性發作期開始使用。 初始給付(initial authorization)期間以 12 個月為限。
續用標準	
初始給付本品後，應每 6 個月進行 EDSS 分數的測量，只要病人不符合以下停藥標準，就可以繼續使用。	初始給付本品後，應每 6 個月進行 EDSS 分數的測量，只要病人不符合以下停藥標準，就可以繼續使用。
停藥標準	
EDSS 分數大於或等於 8 分的病人，應停止使用本品。	EDSS 分數大於或等於 8 分的病人，應停止使用本品。
處方條件	
本品只能由在 NMOSD 診斷與治療方面經驗豐富的神經科醫師開立處方。	本品只能由在 NMOSD 診斷與治療方面經驗豐富的神經科醫師開立處方。
價格	
降低本品價格。	降低本品價格。

附錄二 澳洲 PBAC 針對 eculizumab 用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的評估報告

PBAC 網站中未查得 inebilizumab 及 satralizumab 相關評估報告，但查獲 PBAC 於 2020 年 11 月及 2021 年 11 月各發布一份關於 eculizumab 用於 AQP4 抗體陽性 NMOSD 的評估報告。以下摘述 2021 年 11 月評估報告中，不建議給付之理由及其觀點[26]：

- PBAC 不建議將 eculizumab 給付於治療 AQP4 抗體陽性的 NMOSD 病人。雖然 PBAC 認為 eculizumab 相較於最佳支持療法在降低急性發作風險的療效更佳，但此療效對於失能進展與生活品質的影響仍呈現高度不確定性。遞增成本效果比值(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)仍然過高，建議大幅降價。此外，雖然廠商再次申請時依據樞紐試驗條件縮減了給付範圍(包括基期 EDSS 分數及復發頻率)，但由於 eculizumab 是建議做為終身之預防性治療，給付成本仍然很高。
- 廠商於再次申請時，仍提出以最佳支持照護為主要參考品，並提出建議將 eculizumab 定位為最後一線預防性治療用藥（即用於 rituximab 之後），據此將建議給付條件限縮於「儘管已適當使用 rituximab、azathioprine 及 mycophenolate 等可用之預防性治療後，仍復發的病人」。對此，PBAC 認為廠商並未適切定義何謂「已適當使用(adequate trial)」，且其建議之給付條件並未將 eculizumab 限縮於最後一線治療；再者，PBAC 認為 eculizumab 樞紐試驗中僅有 32%病人曾使用過 rituximab，故認為目前證據資料未能反映病人於最後一線接受 eculizumab 治療的結果。
- PBAC 仍重申在澳洲臨床實務（clinical practice）中會使用 rituximab 治療 NMOSD (儘管為仿單外使用)，故認為 rituximab 是合適的參考品。PBAC 認為 eculizumab 需與 rituximab 進行正式的比較，並指出 PBAC 已於 2021 年 9 月建議無限制給付（unrestricted listing）rituximab。

附錄三 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022 年 10 月 3 日)		
#1	inebilizumab OR uplizna OR MEDI551	98
#2	("neuromyelitis optica"[MeSH Terms]) OR ((Devic's OR Devic OR Devics) AND (Disease OR Syndrome)) OR ("Neuromyelitis Optica") OR ("NMO Spectrum Disorder")	6,068
#3	(#1) AND (#2)	76
Embase (搜尋日期：2022 年 10 月 3 日)		
#1	inebilizumab OR uplizna OR MEDI551	353
#2	'myelooptic neuropathy' OR ((Devic OR Devics) AND (Disease OR Syndrome)) OR ('Neuromyelitis Optica') OR ('NMO Spectrum Disorder')	12,371
#3	#1 AND #2	197
Cochrane (搜尋日期：2022 年 10 月 3 日)		
#1	MeSH descriptor: [Neuromyelitis Optica] explode all trees	53
#2	((Devic's OR Devic OR Devics) AND (Disease OR Syndrome)) OR ("Neuromyelitis Optica") OR ("NMO Spectrum Disorder")	2,018
#3	#1 OR #2	2,018
#4	inebilizumab OR uplizna OR MEDI551	68
#5	#3 AND #4	52

附錄四 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2022.10.05	1	"neuromyelitis optica"[MeSH Terms] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica"[All Fields] OR ("neuromyelitis"[All Fields] AND "optica"[All Fields] AND "spectrum"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "neuromyelitis optica spectrum disorder"[All Fields] OR ("nmosd"[All Fields] OR "nmosds"[All Fields])	5,874
		2	"inebilizumab"[Supplementary Concept] OR "inebilizumab"[All Fields]	89
		3	"cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost effectiveness analysis"[All Fields] OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "utility"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost utility analysis"[All Fields]) OR ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields]) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and	1,019,429

			cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "minimization"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost minimization analysis"[All Fields]) OR ("cost-consequence"[All Fields] AND ("analysis"[MeSH Subheading] OR "analysis"[All Fields])) OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields])	
		4	#1 and #2 and #3	3
Embase	2022.10.05	1	'myelo optic neuropathy'/exp OR nmosd	11,876
		2	inebilizumab/exp	317
		3	'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost consequence analysis'/exp OR cost/exp	580,541
		4	#1 and #2 and #3	5
Cochrane Library	2022.10.05	1	neuromyelitis optica spectrum disorder OR NMOSD in Title Abstract Keyword AND inebilizumab in Title Abstract Keyword AND cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis or cost-benefit analysis or cost-consequence analysis or cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	10
CRD	2022.10.05	1	Results for: (neuromyelitis optica spectrum disorder OR NMOSD) AND (inebilizumab) AND (cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis or cost-benefit analysis or cost-consequence analysis or	0

			cost) IN DARE, NHSEED, HTA	
INAHTA	2022.10.05	1	((neuromyelitis optica spectrum disorder) OR (NMOSD)) AND (inebilizumab) AND ((cost-effectiveness analysis or cost-utility analysis or cost-minimization analysis or cost-benefit analysis or cost-consequence analysis or cost))	0