



Vimizim®

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	Vimizim	成分	elosulfase alfa (人類重組 N-acetylgalactosamine-6-sulfase, rhGALNS)
建議者	吉帝藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	吉帝藥品股份有限公司		
含量規格劑型	1 mg elosulfase alfa/ml, 5ml/vial		
主管機關許可適應症	經罕病委員會初步審議通過列入「黏多醣症第 4A 型」藥物品項		
建議健保給付之適應症內容	治療黏多醣症第 4A 型病患(Morquio A 症候群, MPS IVA)		
建議健保給付條件	無		
建議療程	2 mg/kg，每星期靜脈輸注一次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、 參考品：查驗中心認為本申請藥品無合適核價參考品。
- 二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：目前查無相關報告。
- 三、 相對療效與安全性（人體健康）：

本案唯一臨床實證資料為一項多國多中心之隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗文獻。共納入 176 位五歲以上的 MPS type IV A (Morquio A Syndrome)病患，隨機分派至每二週注射一次 elosulfase alfa (59 人)、每週注射一次 elosulfase alfa (58 人)或安慰劑組(59 人)，試驗期程共 24 週。主要療效指標為 6 分鐘走路測試(6MWT)，次要療效指標為 3 分鐘攀爬測試(3MSCT)及 keratan sulfate (KS)相較於基礎點時之尿中變化量，其他探索指標還包括呼吸功能測試及病患的安全性評估。

- 主要療效指標為 6 分鐘走路測試(6MWT)結果：試驗第 24 週時，每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組之 6MWT 平均距離差異為 22.5 公尺 (95 % 信賴區間[CI] 為 4.0 到 40.9 公尺)，具有統計顯著之改善。每二週注射一次 elosulfase alfa



的試驗組相較於安慰劑組之 6MWT 平均距離差異為 0.5 公尺 (95 %信賴區間為-17.8 至 18.9)。

- 次要療效指標之 3 分鐘攀爬測試(3MSCT)結果：平均差異在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組為每分鐘 1.1 階(stairs)(95 %信賴區間 -2.1 至 4.4 stairs)，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組為每分鐘-0.5 stairs (95 % 信賴區間 -3.7 至 2.8 stairs)。
- 次要療效指標之 keratan sulfate (KS)：在試驗第 24 週時相較於基礎點之尿中變化量在二個治療組均有下降，在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組下降 40.7% (-49.0~-32.4)，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組下降 30.2% (-38.5~-22.0)。

安全性方面：每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組有 22.4%病患(n=13)因副作用導致中斷用藥且需要其他的醫療介入，在每二週注射一次的試驗組有 15.3% (n=9)，在安慰劑組無此情形。沒有因副作用導致永久退出試驗者。由於大部分病人均產生抗藥抗體和中和抗體(neutralizing antibodies)，因此需進一步研究以及登錄和長期追蹤，以瞭解抗體產生在長期療效與安全性的作用。

- 四、 醫療倫理：無相關資料可供參考；惟本品為經罕病委員會初步審議通過列入「黏多醣症第 4A 型」之藥物。
- 五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效果分析結果可供參考。
- 六、 財務影響：依據廠商分析若將本品收載於健保五年內，約有 9~11 位病人使用本品，年度藥費約為 1.43 億~1.91 億元。由於目前沒有相同地位的藥品使用，因此年度藥費即為預算影響。查驗中心認為廠商的預算衝擊架構清楚，人數估算尚可做為決策參考依據，然藥費部分若考慮藥瓶數計算方式應採無條件進位法後，依廠商申請價格計算，本品年度藥費約為 1.62 億~1.98 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 1
商品名	Vimizim	無合適參考品
主成分/含量	Elosulfase alfa, 人重組 N-acetylgalactosamine-6-sulf atase (rhGALNS)	
劑型/包裝	5 ml/vial	
WHO/ATC 碼	A16AB12	
主管機關許可適應症	黏多醣症第 4A 型。 (經罕見疾病及藥物審議會 小組初步審議通過, 103 年 8 月 15 日 FDA 藥字第 1036004162 號)	
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	依據體重 2mg/kg, 每星期靜 脈輸注一次。	
療程	支持療法	
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 給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	CADTH 於今年(民國 103 年) 8 月 5 日收到本案申請，目前仍於審議程序進行中。
PBAC (澳洲)	至民國 103 年 9 月 30 日止查無相關評估報告。
NICE (英國)	至民國 103 年 9 月 30 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 2014 年 4 月併入 CADTH；

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。

【Vimizim®】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 103 年 10 月 14 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。唯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

黏多醣(Mucopolysaccharides)為一種長鏈複合醣分子，為人體結構之重要成份之一。黏多醣症之全名為黏多醣儲積症 (mucopolysaccharidoses，簡稱為MPS)，為基因病變導致體內缺乏分解代謝黏多醣的酵素或特定酶的功能不彰，使得細胞內產生過量葡萄糖胺聚醣複合大分子(glycosaminoglycans, GAGs)聚積於各個器官等處所引起的病症，黏多醣分子的代謝分解作用主要是在細胞質的溶酶體(lysosomes)中進行[1,2,3]。

glycosaminoglycans (GAGs)葡萄糖胺聚醣複合大分子有至少六種以上的異構物，包括heparan sulfate、dermatan sulfate、keratan sulfate、chondroitin 6-sulfate等，而分解葡萄糖胺聚醣複合大分子各個不同異構物的水解酶共有12種，不同的基因缺損導致不同酶的功能不彰時，會導致不同的黏多醣儲積症。目前黏多醣儲積症的臨床分類分為七型，共11個亞型[1,2]。簡要摘表如下[3]：

Type	Name of Syndrome	Deficient Enzyme
MPS IH	Hurler Syndrome	α -L-iduronidase
MPS IS	Scheie Syndrome	α -L-iduronidase
MPS II	Hunter Syndrome	Iduronate sulfatase
MPS III	Sanfilippo Syndrome A	Heparan N-sulfamidase
	Sanfilippo Syndrome B	α -N-acetylglucosaminidase
	Sanfilippo Syndrome C	Acetyl-CoA: α -glucosaminide acetyltransferase
	Sanfilippo Syndrome D	N-acetylglucosamine 6-sulfatase
MPS IV	Morquio Syndrome A	Galactose-6- sulfatase
	Morquio syndrome B	β - galactosidase
MPS VI	Maroteaux-Lamy Syndrome	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase
MPS VII	Sly Syndrome	β -glucuronidase
MPS IX	Natowicz Syndrome	Hyaluronidase

MPS IV病症可分A、B兩亞型，A型之缺損酶為N-acetylgalactosamine 6-sulfatase，臨床症狀較重，B型之缺損酶為 β -galactosidase，臨床症狀與A型類似；兩者均為隱性遺傳。Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA)又稱Morquio A syndrome，是因基因病變導致溶酶體(lysosomes)酵素N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS)缺乏活性，無法分解包括keratan sulfate (KS)及chondroitin-6-sulfate在內的glycosaminoglycans (GAGs)分子，使得此糖胺聚醣的複合大分子逐步堆積，影響細胞的正常功能，進而損害全身多個器官和組織 [2,3]。

MPS IVA病患最常見特點是漸進的骨骼發育異常，病患會因胸部和脊柱畸形而駝背、雞胸、甚致頸椎、喉管受壓迫，導致呼吸功能障礙、心臟瓣膜閉鎖不全、肝脾腫大等，並有可能發展為呼吸衰竭；關節畸形也可能導致患者行動不便。其它症狀包括聽力喪失，白內障，角膜混濁等。死亡原因通常是由於心肺衰竭或中樞神經系統引發之併發症[2]。

MPS IVA目前除支持療法外尚無具共識的標準療法。有限的經驗顯示，骨髓移植(BMT)在生化指標或臨床表現上並無改善效益。支持療法包括藥物和手術兩種治療方式。支持藥物療法包括使用NSAID類藥物於緩和關節疼痛、使用抗生素於肺部感染、阻塞性睡眠呼吸暫停(Obstructive Sleep Apnea, OSA)情形給予氧氣補充等。手術治療則包括頸椎融合手術(cervical spine fusion)以穩定不穩定的頸椎壓迫、股骨拉直、及矯正嚴重膝外翻畸形等。[2]

黏多醣儲積症在台灣的發生率與西方國家相近，約為五萬分之一，病例數約達200-250例。黏多醣症第二型(又稱Hunter Syndrome)是台灣及亞洲地區最常見

的黏多醣症，其餘發生率依序為第三、四、六、一型。[4]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

以「elosulfase alfa」作為關鍵字查詢我國衛生部藥物許可證網頁及中央健保署健保用藥品項查詢網頁，均查無資料。[5, 6]

或以「黏多醣症」作為關鍵字查詢我國衛生部藥物許可證網頁，共查獲 Aldurazyme Concentrated Solution 及 ELAPRASE (idursulfase) Injection 二品項藥品，但核准適應症分別為「用於治療患有黏多醣症第一型賀勒氏症與賀勒-施艾氏症之病患以及中度至重度之施艾氏症病患」及「治療韓特氏症(黏多醣症第二型，MPS II)」，與本案申請黏多醣症第 4A 型病患(Morquio A 症候群, MPS IVA)之適應症不同。[5]

於 2014 年 9 月 30 日查詢本案藥品「elosulfase alfa」之 ATC code，目前 WHO ATC/DDD Index 2014 於 A16AB 類別藥品(alimentary tract and metabolism/other alimentary tract and metabolism products/other alimentary tract and metabolism products)，僅有 alglucerase、imiglucerase、agalsidase alfa、agalsidase beta、laronidase、sacosidase、alglucosidase alfa、galsulfase、idursulfase、velaglucerase alfa 及 taliglucerase alfa 等 11 藥品成分[7]，本品之 ATC code 為 A16AB12 需於 2015 年始會正式公開^a。

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)	CADTH 於今年(2014) 8 月 5 日收到本案申請，目前仍於審議程序進行中。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 9 月 30 日止查無相關評估報告。

^a 資料來源：WHO Drug Information Vol. 28, No. 2, 2014 (Accessed Sep. 30, 2014, at http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/DrugInformation2014_Vol28_2/en/)

NICE (英國)	至 2014 年 9 月 30 日止查無相關評估報告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)至 2014 年 9 月 30 日止查無相關評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
	建議者提供之資料。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大)

CADTH 於今年(2014) 8 月 5 日收到本案申請，目前仍於審議程序進行中。

2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 9 月 30 日止查無相關評估報告。

3. NICE (英國)

至 2014 年 9 月 30 日止查無相關評估報告。

4. 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC (蘇格蘭) 至 2014 年 6 月 20 日止仍在審議中，尚未完成評估報告。

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：mucopolysaccharidosis 排除條件：未限定
Intervention	elosulfase alfa
Comparator	未限定
Outcome	未限定
Study design	RCT or clinical trial

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 9 月 29 日，以「elosulfase alfa」做為關鍵字進行搜尋，Embase 及 Pubmed 資料庫之近五年資料搜尋策略如下：

Pubmed 資料庫之搜尋策略：

#1	"GALNS protein, human"[Supplementary Concept] OR "GALNS protein, human"[All Fields] OR "elosulfase alfa"[All Fields]) AND ("2009/09/27"[PDat] : "2014/09/25"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]
----	---

Embase 資料庫之搜尋策略：

#1	elosulfase AND alfa
#2	#1 AND ('controlled study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de) AND 'mucopolysaccharidosis'/de AND 'elosulfase alfa'/de

(2) 搜尋結果

- Cochrane 資料庫

以「elosulfase alfa」作為關鍵搜索字，於 Cochrane 資料庫中搜尋，至 2014 年 9 月 29 日止查無相關之系統性文獻回顧報告。

■ Embase 暨 PubMed 資料庫

Embase 暨 PubMed 資料庫中，排除探討導致 GALNS 酵素缺乏的基因在亞洲 MPS IVA 群體之突變及特徵、新的突變與不同突變之基因型與表現型間的關聯性探討、酶替代療法之治療可用性、基因治療用於細胞特異性啟動子相關疾病之評估、突變的異質性與 MPS 病症之進一步分子表現探討、分析地區性突變與多態性之流行病學調查、早期孕週中應用擴增阻滯突變系統 (ARMS)、變性高效液相色譜 (DHPLC) 及直接 DNA 測序等方法用於產前基因診斷之探討、粘多糖貯積症 (MPS) IVA 替代療法 (ERT) 之潛在生物標誌探討、基因篩選方法學之探討、病理分子和產前診斷策略之方法學探討等文獻後，共查獲 3 篇有關「elosulfase alfa」用於 mucopolysaccharidosis 之文獻。其中一篇為隨機雙盲臨床試驗(Hendriksz et al. 2014)[8]，此篇臨床試驗結果亦為美國 FDA[3]及歐盟 EMA[2]審議「elosulfase alfa」用於 MPS IVA 之關鍵樞紐試驗，另二篇為對於本藥品的回顧性報導[9,10]，臨床療效證據均引述同一篇臨床試驗(Hendriksz et al. 2014)[8]或美國 FDA 與歐盟 EMA 之審議結論。

Hendriksz 等人(2014)研究摘要整理如下[8]：

試驗為多國多中心(17 國共 33 研究中心)之隨機雙盲安慰劑對照 Phase III 試驗。共納入 176 位五歲以上的 Morquio A 病患，以 1:1:1 比例隨機分派至每二週注射一次 elosulfase alfa (elosulfase alfa 2.0 mg/kg/every other week)(n=59)、每週注射一次 elosulfase alfa (elosulfase alfa 2.0 mg/kg/weekly) (n=58) 或安慰劑組 (n=59)，試驗期程共 24 週。主要療效指標為 6 分鐘走路測試(6-minute walking test, 6MWT)，次要療效指標為 3 分鐘攀爬測試(3-minute stair climb test, 3MSCT)及 keratan sulfate (KS)相較於基礎點時之尿中變化量，其他探索指標還包括呼吸功能測試及病患的安全性評估。

試驗結果：

試驗第 24 週時，每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組之 6MWT 平均距離差異為 22.5 公尺 (95 % CI: 4.0, 40.9; p = 0.017)，每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組之 6MWT 平均距離差異為 0.5 公尺 (95 % CI: -17.8, 18.9; p = 0.954)；3 分鐘攀爬測試(3MSCT)的平均差異在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組為 1.1 階/分 (95 % CI -2.1, 4.4; p = 0.494)，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組為-0.5 階/分

(95 % CI -3.7, 2.8; $p = 0.778$)；keratan sulfate (KS)在試驗第 24 週時相較於基礎點之尿中變化量在二個治療組均有下降，在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組下降 40.7% (-49.0~-32.4)，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組下降 30.2% (-38.5~-22.0)。

安全性方面，在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組有 22.4% 病患($n=13$)因副作用導致中斷用藥且需要其他的醫療介入，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組有 15.3% ($n=9$)，在安慰劑組無此情形；但沒有因副作用導致永久退出試驗者。

3. US-FDA 與 EU-EMA

歐盟 EMA 與美國 FDA 均於今年(2014) 2 月核准 Vimizim/elosulfase alfa 適應症於 Mucopolysaccharidosis type IV(MPS IVA) (Morquio A Syndrome) [2-3]，依據之臨床證據與 Hendriksz 等人於 2014 年發表的研究相同。

EMA 在評估報告中針對臨床療效結論如下：elosulfase alfa 以所建議的劑量 (2.0 mg/kg/weekly) 治療 Morquio A 病患，試驗結果在 6MWT 有具統計意義之顯著改善，在其他不同的次要指標結果也有支持療效的趨勢。以需要接受骨科手術發生率的結果來看，接受 elosulfase alfa 治療對病患較具好處。此外，接受不同時間年限治療的病患人數應達合理量，因 MPS IVA 為慢性疾病，且需足夠時間觀察相關臨床指標（例如依賴輪椅，呼吸輔助器，矯正手術及死亡等）的差異。[2]

在安全性方面，EMA 的評估報告中表示：elosulfase alfa 治療期間觀察到之最常見不良事件為輸注反應及嘔吐，發熱，頭痛等。多數不良事件隨時間而減少或保持穩定，嚴重不良事件及過敏反應的年平均次數未隨時間而增加。嚴重不良事件 (SAE) 和過敏發生不算頻繁。最嚴重的不良事件均與病患潛在疾病或靜脈給藥方式相關。無死亡病例發生。關鍵樞紐研究(MOR-004)中，除肺炎外，大多數嚴重不良事件只發生一次。相關反應及其他安全問題普遍可得到充分解決。申請人已承諾設立一個登錄系統及追蹤治療 Morquio A 病患長達 10 年的資料庫，追蹤相關安全性及療效。[2]

美國 FDA 基於 Virnizim (elosulfase alfa) 具有此適應症之有利的風險/效益評估結果，核准用於 Mucopolysaccharidosis type IV A (MPS IV A; Morquio A Syndrome) 適應症。但 FDA 的評估報告中也表示：大部分病人均產生抗藥抗體 (anti-drug antibodies) 和中和抗體 (neutralizing antibodies)，因此需進一步研究以瞭

解抗體在長期療效與安全性上所扮演的角色。[3]

5. 建議者提供之資料

至療效評估報告完成當日(2014年9月30日)，未收到本案建議商除申請書外之任何療效參考資料。

四、療效評估結論

1. 臨床治療地位：

於建議者建議健保給付適應症之下，參酌相關臨床試驗文獻以及疾病治療現況，本申請藥品為人類重組 rhGALNS 的酵素替代療法，將可提供作為現行支持性療法之外的治療選項。

2. 療效參考品：

本申請藥品未具有和其它活性對照藥品(active comparators)之直接比較或間接比較分析，加以現行病人多以支持性療法治療，查驗中心認為本申請藥品無合適療效參考品。

3. 相對療效與安全性（人體健康）：

本案唯一臨床證據為一多國多中心之隨機雙盲安慰劑對照 Phase III 試驗。共納入 176 位五歲以上的 Morquio A 病患，隨機分派至每二週注射一次 elosulfase alfa (elosulfase alfa 2.0 mg/kg/every other week)(n=59)、每週注射一次 elosulfase alfa (elosulfase alfa 2.0 mg/kg/weekly) (n=58)或安慰劑組 (n=59)，試驗期程共 24 週。主要療效指標為 6 分鐘走路測試(6MWT)，次要療效指標為 3 分鐘攀爬測試(3MSCT)及 keratan sulfate (KS)相較於基礎點時之尿中變化量，其他探索指標還包括呼吸功能測試及病患的安全性評估。

試驗結果：試驗第 24 週時，每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組之 6MWT 平均距離差異為 22.5 公尺 (95 % CI: 4.0, 40.9; p = 0.017)，每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組之 6MWT 平均距離差異為 0.5 公尺 (95 % CI: -17.8, 18.9; p = 0.954)；3 分鐘攀爬測試(3MSCT)的平均差異在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組為 1.1

階/分 (95 % CI: -2.1, 4.4; $p = 0.494$)，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組相較於安慰劑組為-0.5 階/分 (95 % CI: -3.7, 2.8; $p = 0.778$)；keratan sulfate (KS)在試驗第 24 週時相較於基礎點之尿中變化量在二個治療組均有下降，在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組下降 40.7% (-49.0~-32.4)，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組下降 30.2% (-38.5~-22.0)。

安全性方面，在每週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組有 22.4%病患(n=13)因副作用導致中斷用藥且需要其他的醫療介入，在每二週注射一次 elosulfase alfa 的試驗組有 15.3% (n=9)，在安慰劑組無此情形；但沒有因副作用導致永久退出試驗者。由於大部分病人均產生抗藥抗體(anti-drug antibodies)和中和抗體(neutralizing antibodies)，因此需進一步研究以及登錄和長期追蹤，以瞭解抗體產生在長期療效與安全性的作用。

4. 主要醫療科技評估組織之給付建議：

加拿大 CADTH 於今年(2014) 8 月 5 日收到本案申請，目前仍於審議程序進行中。澳洲 PBAC 及英國 NICE 至 2014 年 9 月 30 日止，查無相關評估報告。

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、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/ 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 (加拿大)	至 2014 年 9 月 26 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2014 年 9 月 26 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2014 年 9 月 26 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/ Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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 (加拿大)

針對 elosulfase alfa 用於治療黏多醣症第 4A 型之醫療科技評估報告，CADTH 正進行評估中。

2. PBAC (澳洲)

至 2014 年 9 月 26 日止查無相關經濟評估報告。

3. NICE (英國)

針對 elosulfase alfa 用於治療黏多醣症第 4A 型之醫療科技評估報告，NICE 正進行評估中，預計於 2015 年 8 月發表。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2014 年 9 月 26 日止查無相關經濟評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/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	Mucopolysaccharidosis type IVA
Intervention	Vimizim or Elosulfase alfa
Comparator	未設限
Outcome	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .
Study design	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2014 年 8 月 14 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

無查獲任何 elosulfase alfa 相關經濟評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

台灣黏多醣症第 4A 型的發生率約為 0.33/萬人[11]，開始出現症狀以及確診的年齡分別為 2.0 ± 1.6 歲以及 5.7 ± 4.5 歲[12]。1996 年一月至 2013 年六月間有 24 名黏多醣症第 4A 型患者（11 名男性和 13 名女性）於 6 個醫學中心就醫，研究分析當時年齡介於 1.4~29.4 歲之間，平均為 12.6 ± 6.6 歲。8 名病患於研究期間死亡，平均死亡年齡為 17.2 ± 7.7 歲（介於 6.8~30.3 歲）。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 編碼為 A16AB12，屬「A16A：OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS」的「A16AB：Enzymes」類。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統，同屬 A16AB 共有 5 筆記錄，其適應症皆與本品不同；若以「黏多醣」等適應症關鍵字進行查詢，僅有「用於治療患有黏多醣症第一型賀勒氏症與賀勒-施艾氏症之病患以及中度至重度之施艾氏症病患（罕菌疫輸字第 000007 號、罕菌疫輸字第 000008 號）」和「治療韓特氏症(黏多醣症第二型，MPS II)（罕菌疫輸字第 000011 號）」等適應症之藥品，未尋獲合適參考品。若考量此適應症現有療效證據，本品的樞紐試驗（pivotal study）為安慰劑對照研究，未有選用臨床治療選項為對照（active comparators）之直接比較（head-to-head comparison）或間接比較分析。

綜觀上述，查驗中心認為本案藥品無合適的核價參考品。

(三)財務影響

廠商預估若本品納入健保五年內，約有 9~11 位病人使用本品，年度藥費約為 1.43 億~1.91 億元。由於目前沒有相同地位的藥品使用，因此年度藥費即為預算影響。廠商估算方式如下：

- (1) 可能的市場規模：廠考量目前有意願治療之病人數以及黏多醣症第 4A 型之發生率，求得五年內約有 9~11 位病人使用本品。
- (2) 本品年度藥費：依據廠商申請價格，以個案平均體重為 21~23 公斤換算所需藥量以及服藥配合度 95% 計算，估計年度藥費約為 1.43 億~1.91 億元。

查驗中心的評論如下：

- (1) 使用人數：查驗中心認為廠商所提供的分析架構清楚，然而未說明如何得知目前有意願治療之病人數，使得人數估算具有不確定性。依據文獻指出至 2013 年底台灣約有 16 名黏多醣症第 4A 型病患，進一步諮詢臨床專家，其表示由於黏多醣症第 4A 型病患年齡較小需家長陪同治療，或是隨著疾病進程發展亦可能嚴重至臥床或無法自主行動，考量本品為注射型藥物，需每週至醫院靜脈輸注一次可能會降低病患或其家屬使用本品的意願。此外，針對本品臨床試驗所收集的個案是以 6 分鐘步行測試可以走超過 30 公尺但少於 325 公尺者，因此在綜合考量下查驗中心認為廠商所推估 9~11 位病人數尚可做為決策參考，但仍有必要考量在缺乏給付規定情況下，若病患家屬提高意願，則符合適應症的人數可能至 16~19 名。
- (2) 藥費估算：廠商依據個案平均體重計算可能需要的藥量，然而未考慮藥瓶總數的計算應採無條件進位法到下一個整數，使得藥費有低估之虞。

綜合而言，查驗中心認為廠商的預算衝擊架構清楚，部份參數也提供參考實證來源。依據文獻指出至 2013 年底台灣約有 16 名黏多醣症第 4A 型病患，經諮詢專家在考慮本品為靜脈輸注藥品可能會降低病患或其家屬使用的意願，且本品臨床試驗是以 6 分鐘步行測試可以走超過 30 公尺但少於 325 公尺者為治療對象，因此綜合考量下查驗中心認為廠商所估算 9~11 名人數尚可做為決策參考，但有必要考量在缺乏給付規定情況下，符合適應症的人數可能至 16~19 名。此外，廠商估算藥費未考慮到藥瓶數計算應採無條件進位，經重新計算後，推估若本品納入健保五年內，依廠商申請價格，9~11 位病患的年度藥費約為 1.62 億~1.98 億元。

七、經濟評估結論

1. 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。
2. 至 103 年 9 月 26 日止，於加拿大 CADTH、英國 NICE、澳洲 PBAC 以及蘇格蘭 SMC 等醫療科技評估機構以及 CRD、Cochrane、PubMed 等電子資料庫皆未查獲本品經濟評估文獻。
3. 查驗中心認為本案藥品無合適的核價參考品。
4. 依據廠商所提供之財務衝擊分析，若將本品收載於健保五年內，約有 9~11 位病人使用本品，年度藥費約為 1.43 億~1.91 億元。由於目前沒有相同地位的藥品使用，因此年度藥費即為預算影響。查驗中心認為廠商的預算衝擊架構清楚，人數估算尚可做為決策參考依據，然藥費部分若考慮藥瓶數計算方式應採無條件進位法後，依廠商申請價格，本品年度藥費約為 1.62 億~1.98 億元。

參考資料

1. 林炫沛. 黏多醣儲積症的診斷、治療與照護. 台北市醫師公會會刊. 2012 年第 56 卷第 11 期
2. EMA/357933/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Vimizim(International non-proprietary name: elosulfase alfa). 20 February 2014
3. Vimizim/elosulfase alfa- Center for drug evaluation and research Assessment Report(Application number: 125460Orig1s000). Feb. 13,2014
4. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al: Incidence of the Mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. Am J Med Genet A. 2009; 149A:960-4
5. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. (Accessed Sep. 30, 2014, at <http://licnquery.fda.gov.tw/DO8180.asp>.)
6. 健保用藥品項查詢. 行政院衛生署中央健康保險局. (Accessed Sep. 30, 2014, at http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703.)
7. ATC/DDD Index 2014. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2014. Accessed August 5, 2014.
8. Hendriksz CJ, Burton B, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inherit Metab Dis. 2014 May 9 [Epub ahead of print]
9. Haddley K. Elosulfase alfa. Drugs Today (Barc). 2014 Jul;50(7):475-83.
10. Hendriksz CJ, Harmatz P, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab. 2013 Sep-Oct;110(1-2):54-64.
11. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *American journal of medical genetics Part A* 2009; 149A(5): 960-964.
12. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet journal of rare diseases* 2014; 9: 21.