

# 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：Vimizim 5mg/vial injection

學名：elosulfas alfa

事由：

基於財團法人醫藥品查驗中心已完成 Vimizim (eosulfas alfa)之評估報告兩份，且本案藥品業已經過健保署藥品專家諮詢會議審議兩次、擬訂會議審議一次，故而，針對廠商第三次提出申請，本報告將以補充報告格式呈現，彙整前份報告完成(2015年4月)迄今的實證資料以及新的預算影響評估，俾供參考。

完成時間：民國 105 年 11 月 24 日

### 評估結論

#### 一、新的實證資料

1.各國上市許可適應症如下表，針對五歲以下兒童的使用，我國食藥署網頁的「罕見疾病藥物資料庫」提供的資料，與美國食品藥物管理局所建議者相同，即「<5歲的兒童其安全性和有效性尚未建立」。

機構	適應症
EMA	Vimizim is indicated for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A Syndrome, MPS IVA) <b>in patients of all ages.</b>
USFDA	Vimizim is a hydrolytic lysosomal glycosaminoglycan (GAG)-specific enzyme indicated for patients with Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA; Morquio A syndrome)
TFDA	通過罕見疾病藥物認定，適應症為黏多醣症第4A型[8]。

2.主要醫療科技評估組織之給付建議

2.1 彙整 2016 年 9 月 29 日之最新搜尋結果如下：

機構	會議結論
加拿大 (CADTH)	根據 2016 年 4 月 20 日公告之最新審議結果，在廠商同意降價、建立一項登錄系統(registry)，並訂定給付與停藥條件情況下，委員會同意給付。
澳洲 (PBAC) [17]	根據最新公告的資訊，2016 年 3 月份的 PBAC 會議，再度做出拒絕收載 Vimizim 的決議。 委員會認為已有足夠的證據做出結論，即 elosulfase alfa 的治

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	療結果雖具臨床意義但效益不大，因此無法達到一項藥物獲得收載之效益要求標準(value for money)。
英國 (NICE) [18]	根據 2015 年 12 月 16 日公告的指引，在廠商同意執行 Manage Access Agreement 情況下，建議給付 Vimizim(elosulfase alfa) 作為黏多醣第 4A 型病人的治療用藥。

2.2 本報告依據廠商所提供的補充資料說明<sup>1</sup>，在澳洲，Vimizim (elosulfase alfa)已向澳洲 Life Saving Drugs Program (LSDP)<sup>2</sup> 申請審查。

### 3. 電子資料庫搜尋結果

3.1 Burton 等人於 2015 年在 “*American Journal of Medical Genetics*” 期刊發表的研究，主題為「Elosulfase alfa 兩種不同劑量用於黏多醣症第 4A 型治療的安全性和生理效應：一項隨機分派、雙盲的先導性試驗」。此為在英、美、加、德四國進行的雙盲、隨機分派、雙組之第二期先導性試驗。試驗包含三週的觀察期、27 週的主要治療期，以及最長至 166 週的延伸期。納入 25 位年齡七歲以上、六分鐘步行距離至少 200 公尺、未曾接受過造血幹細胞移植，確診為黏多醣症第 4A 型的病人。病人被隨機分派至每週每公斤體重給予 elosulfase alfa 2 毫克組或 4 毫克組。

在 27 週的主要治療期間，並未觀察到其他相關試驗中未出現的新安全性問題。每週每公斤體重給予 elosulfase alfa 4 毫克組受試者的 6MWT 測試結果，在試驗第 24 週後的表現與基礎值相比，並未有所改善，但 3MSCT 測試結果則有改善，詳細數據如表四所示。尿液 KS 含量測試結果與藥物動力學測試結果，皆未顯示 elosulfase alfa 兩個劑量之間的線性關係。

3.2 Hendriksz 等人於 2016 年發表的研究，係呈現延伸試驗 MOR-005 在試驗第 120 週時與呼吸功能相關指標的分析結果（詳見本報告內文表三彙整），在主要療效指標部分（六分鐘步行距離），試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳。試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致。

## 二、經濟評估

1. 加拿大 CADTH、英國 NICE 及澳洲 PBAC 公告的評估結果，彙整摘要內容如下：

<sup>1</sup> Reviewed: 2016 年 10 月 27 日

<sup>2</sup> A submission requesting inclusion of Vimizim on the Life Saving Drugs Program (LSDP), which is separate from the PBS, has also been received.  
(<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/MC16-020132-morquio>)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 加拿大 CDEC 於 2016 年 4 月 20 日第二次公布本品的評估報告，願意有條件的給付本品用於治療黏多醣症第 4A 型病患。CDR 針對廠商所提交關於本品的成本效用分析，修改模型中的效用值、死亡率，以及重新定義體重會隨時間改變後，本品比較最佳支持療法的 ICER 由原本廠商估算的約 170 萬加幣/QALY 增加至 318 萬加幣/QALY。
- (2) NICE 於 2015 年 12 月 16 日公布本品之評估報告表示，願意在有風險分攤方案 (managed access agreement) 的情況下，建議本品給付用於黏多醣症第 4A 型病患。廠商所提交的本品之成本結果分析表示，對照組 (established clinical management) 的總成本約為 60 英鎊，9.75 個 QALYs；本品的總成本約為 140 英鎊，27.93 個 QALYs。委員會對於成本結果分析所使用的方法學表示認同，但認為模型中所使用假設有疑慮之處，另有高估本品療效之嫌。
- (3) PBAC 於 2016 年 3 月第二次公布本品的會議報告，委員會對於廠商第二次的申請表示，本品的療效是有臨床意義地改善病情，但成本效益仍具高度不確定性而無法接受，因此再次拒絕收載。廠商所提交的本品之成本效用分析中，本品相較於標準治療的 ICER 為超過 20 萬澳幣/QALY。ESC 認為模型中的「療效外推」及「本品對於整體存活期的增加」是具有高度不確定性。

### 2. 財務影響

建議者於此次財務評估採用 2015 年 Vimizim® 醫療科技評估報告中所提出「藥瓶總數計算應採用無條件進位」，並調降本品建議給付價格。建議者推估本品若納入健保給付，五年內使用本品人數約為 9 至 11 位之間，年度藥費約為 1.36 億元至 1.66 億元之間。因目前無與本品有相同臨床地位之品項，因此年度藥費即為本品財務影響。本報告認為此次建議者提出的財務影響報告應屬合宜，惟對於建議者假設每年病患體重皆相同略有疑慮，可能會造成本品劑量之計算上的些許差異。

# 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

茲略述 Vimizim(eosulfas alfa) 在台灣用於黏多醣第 4A 型 (mucopolysaccharidosis, type IV A)治療之相關評估與審議過程如下：

表一、Vimizim(eosulfas alfa)相關之評估與審議過程

日期	會議/評估報告	決議
2014 年 9 月	查驗中心首次接到健保署委託，進行本案之醫療科技評估作業。	
2014 年 10 月	查驗中心完成評估報告 1 份。	
2015 年 3 月	健保署再次委託，希望查驗中心協助評估廠商提出之補充資料。	
2015 年 4 月	查驗中心完成補充報告 1 份。	
2016 年 2 月	藥品擬訂會議	(1)建議暫不納入健保給付。 <sup>1</sup>
2016 年 9 月	健保署第 3 次委託，希望查驗中心協助評估廠商提出之新事證。	
2016 年 10 月	查驗中心完成補充報告 1 份。	

- 財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2014 年 9 月，首次接到健保署函文，針對 Vimizim(eosulfas alfa)用於黏多醣第 4A 型治療，希望協助進行醫療科技評估作業。本中心於 2014 年 10 月完成評估報告一份並發文健保署。
- 2015 年 3 月本中心再度接到健保署函文，針對廠商的補件資料，希望再次協助評估。本中心於同年 4 月完成補充報告一份。
- 2016 年 2 月份之藥品擬訂會議，基於以下三點理由，建議 Vimizim 暫不納入健保給付。
  - 藥品療效相關事證不足。
  - 藥品價格過高，不符合成本效益。
  - 加拿大(CADTH)與澳洲(PBAC)亦未建議該國給付 Vimizim。

基於本中心已完成 Vimizim 評估報告兩份，且本案藥品業已經過健保署藥品專家諮詢會議審議兩次、擬訂會議審議一次，故而，針對廠商第三次提出申請，我們將以補充報告格式，彙整前次報告完成後(2015 年 4 月)迄今的實證資料以及新的預算影響評估，作為專家會議參考之用。

### 二、療效評估

<sup>1</sup> Available from:

[https://www.google.com/url?q=http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/30325\\_1\\_%25E7%25AC%25AC18%25E6%25AC%25A1%25EF%25BC%2588105%25E5%25B9%25B42%25E6%259C%2588%25EF%25BC%2589%25E6%259C%2583%25E8%25AD%25B0%25E7%25B4%2580%25E9%258C%2584.odt&sa=U&ved=0ahUKewi7zpqO\\_\\_LPahUJIZQKHclwB-YQFggSMAC&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNEekA2A92Iz-sAnPJDULA4ADeVCsg](https://www.google.com/url?q=http://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/30325_1_%25E7%25AC%25AC18%25E6%25AC%25A1%25EF%25BC%2588105%25E5%25B9%25B42%25E6%259C%2588%25EF%25BC%2589%25E6%259C%2583%25E8%25AD%25B0%25E7%25B4%2580%25E9%258C%2584.odt&sa=U&ved=0ahUKewi7zpqO__LPahUJIZQKHclwB-YQFggSMAC&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNEekA2A92Iz-sAnPJDULA4ADeVCsg)

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 1. Vimizim(eosulfase alfa)相關臨床試驗與各國上市許可適應症[1-13]

2016年9月29日，在歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)[1-4]、美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)[5, 6]以及我國食品藥物管理署[7]網頁，分別鍵入關鍵字“vimizim”，搜尋相關藥物審查報告與仿單。

根據搜尋結果，在歐美地區，vimizim(eosulfase alfa)於2014年獲得做為「黏多醣症第4A型」治療藥物的上市許可，同年底，vimizim獲得我國之罕見疾病藥物認定，適應症同為「黏多醣症第4A型」，如表二所示。

值得注意之處是，針對五歲以下兒童的使用，我國食藥署網頁的「罕見疾病藥物資料庫」提供的資料，與美國食品藥物管理局所建議者相同，即「<5歲的兒童其安全性和有效性尚未建立[6, 14]」。

表二、EMA、USFDA、TFDA 核准 Vimizim(eosulfase alfa)的適應症

機構	適應症
EMA	Vimizim is indicated for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A Syndrome, MPS IVA) <b>in patients of all ages.</b>
USFDA	Vimizim is a hydrolytic lysosomal glycosaminoglycan (GAG)-specific enzyme indicated for patients with Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA; Morquio A syndrome) <sup>2</sup>
TFDA	通過罕見疾病藥物認定，適應症為黏多醣症第4A型 <sup>3</sup> [8]。

根據歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局的審查報告，以及我們的電子資料庫文獻搜尋結果[9-12]，與本案申請藥品相關的臨床試驗共有八項<sup>4</sup>，其中包含兩項第三期臨床試驗，即 MOR-004 及 MOR-005。前者為一多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、為期 24 週的第三期臨床試驗，後者則為前項試驗之公開標籤延伸試驗，追蹤時間最長至 240 週。

<sup>2</sup> 根據仿單資料” Pediatric use: The safety and effectiveness of Vimizim have not been established in pediatric patients less than 5 years of age (8.4).”[6]

<sup>3</sup> 根據我國食藥署網頁「罕見疾病藥物資料庫」連結中的「藥物處方集」資訊顯示，elosulfase alfa 在「<5歲的兒童其安全性和有效性尚未建立」[14]。

<sup>4</sup> 這八項臨床試驗分別為一項疾病自然史觀察試驗(MOR-001)、一項第 1/2 期臨床試驗(MOR-002)、三項第 2 期臨床試驗(MOR-006, MOR-007, MOR-008)、兩項第 3 期臨床試驗(MOR-004, MOR-005)，以及一項多中心公開標籤之延伸試驗(MOR-100)。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

以下將綜合彙整這兩項試驗之最初與長期的試驗結果。

### **MOR-004**

樞紐試驗 MOR-004 的目的，是評估 elosulfase alfa 用於治療黏多醣症第 4A 型病人的療效與安全性，同時亦評估藥物動力學變化。

試驗主要納入年齡大於等於五歲、經臨床診斷或基因測試確診為黏多醣症第 4A 型的病人。在進行受試者篩選時，這些病人的六分鐘步行距離 (6-minute walk test, 6MWT) 介於 30~325 公尺之間，而且，他(她)們在進入試驗前三個月，從未接受過造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplant)或其他重大的手術。

所有受試者以 1:1:1 的比例被隨機分派至以下三組，試驗時間為 24 週。基於治療時間相對較短，因此，預期試驗結果只能觀察到一些急性效應 (acute effects)，長期的療效表現與療效持續的情況將無法經由此試驗驗證。

- (1) 每週每公斤體重給予 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組；或
- (2) 每隔一週每公斤體重給予 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組；或
- (3) 安慰劑組

主要療效指標為，與基礎值相比，試驗第 24 週時，受試者六分鐘步行距離的變化。次要療效指標包括三分鐘攀爬測試(3-minute stair climb test, 3MSCT)和尿液角質素硫酸鹽(keratan sulfate, KS)含量的變化。其他療效方面的評估指標尚有肺功能測試、生活品質評估等。

安全性的評估主要為，在試驗第 24 週，受試者對於 elosulfase alfa 兩種劑量的安全性與耐受性表現。

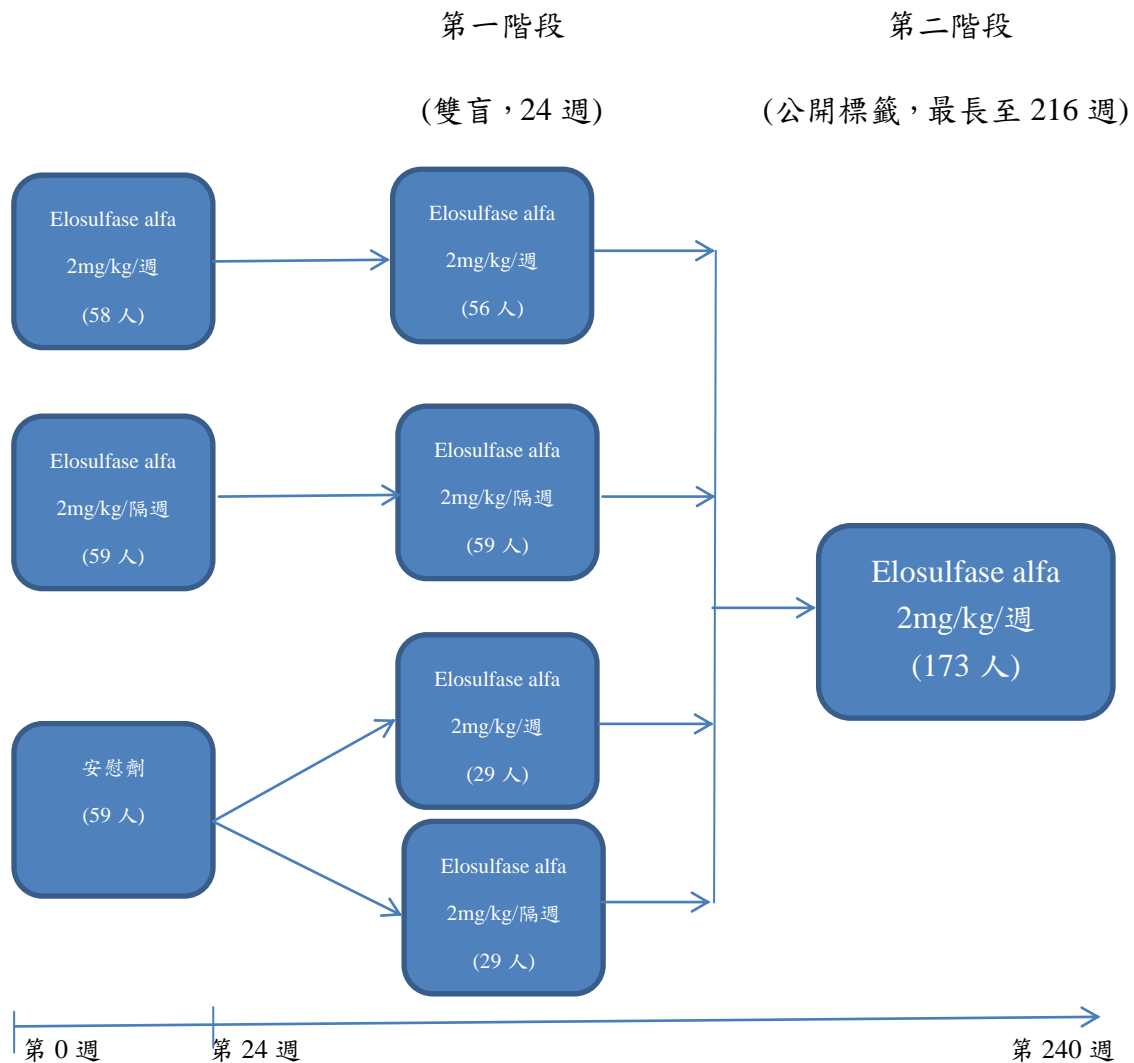
全球共有 17 個國家 33 個臨床試驗中心參與本項試驗，亞洲部分包含台灣、南韓與日本三個試驗中心。各組受試者的基礎值大致相當。

### **MOR-005**

MOR-004 的 176 位受試者如果完成試驗，即可以繼續參加公開標籤之 MOR-005 延伸試驗。MOR-005 的試驗設計如下圖所示。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

**MOR-004****MOR-005**

由上圖可知，在 MOR-005 第一階段，原本接受每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組，以及每隔一週每公斤體重接受 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組的受試者，都維持原本的治療模式，但是安慰劑組的受試者則以 1:1 比例，被隨機分派至上述兩組之一<sup>5</sup>。在 MOR-005 第二階段，則依據 MOR-004 試驗之最終分析結果，確認建議的 elosulfase alfa 劑量為每週每公斤體重 2 毫克，所以，此一階段所有受試者皆改為建議劑量繼續試驗<sup>6</sup>。

主要療效指標與次要療效指標皆與 MOR-004 試驗相同，差異之處在

<sup>5</sup> 此處之隨機分派機制與原始試驗中之隨機分派不同。原始試驗之隨機分派係依受試者年齡和六分鐘步行距離程度進行分派，此處則未。根據數據顯示，安慰劑組有較多病情較重的受試者被分配到 2mg/kg/週這一組。

<sup>6</sup> 在 MOR-005 試驗中，各組受試者皆轉為每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 組的時間，係依據個別受試者進入試驗的時間而定，大致在試驗第 36~96 週之間。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

於，MOR-005 的評估頻率較少，以耐力測試(六分鐘步行距離、三分鐘攀爬測試)為例，MOR-005 每 24 週評估一次，非如 MOR-004 每 12 週評估一次。第一階段試驗為期 24 週，第二階段試驗時間最長至 216 週。全球共 19 個國家 37 個臨床試驗中心參與本項試驗，亞洲部分包含台灣、南韓與日本三國。

總結來說，我們可以得到以下試驗結果：(詳細數據如表三所示)

MOR-004 試驗共納入 176 位受試者，年齡在 5~57 歲之間，超過五成為 5~11 歲的孩童，54.2% 為女性，亞裔受試者約占四分之一<sup>7</sup>。

共有 173 位受試者進入為期 24 週、雙盲之 MOR-005 延伸試驗第一階段繼續接受治療。之後，有 169 位受試者進入 MOR-005 公開標籤之第二階段，整體試驗時間最長至 240 週。

### (1) 主要療效指標 6MWT

試驗第 24 週時，與安慰劑相比，每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組表現具統計顯著較佳，而每隔一週給予 elosulfase alfa 組的表現則與安慰劑組相近。

試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳。

試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致。

### (2) 次要療效指標

#### A. 3MSCT

試驗第 24 週時，與安慰劑組相比，兩個 elosulfase alfa 組的表現並未具統計顯著較佳。

試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳。

試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致。

<sup>7</sup> 亞裔族群共 40 人。其中，11 人被分派至安慰劑組、15 人在 elosulfase alfa 隔週給予一次組、14 人被分派至 elosulfase alfa 每週給予一次組。



# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### B. 尿液 KS 含量

試驗第 24 週時，與安慰劑組相比，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆具統計顯著較佳，且以每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組表現較好。

試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳。

試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致；且尿液 KS 含量進一步降低。

### (3) 其他療效指標

#### A. 肺功能測試

##### (a) FVC(用力肺活量)：

試驗第 24 週時，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆較其基礎值為佳，惟與安慰劑組相比，差異未達統計顯著。

試驗第 72 週與 120 週的分析結果方向一致，即受試者的 FVC 值皆較基礎值為佳，改變量(mean change)分別為 0.054(SE0.012)升與 0.076(SE0.018)升。

##### (b) FEV1(第一秒用力呼氣量)：

試驗第 24 週時，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆較其基礎值為佳，惟與安慰劑組相比，差異未達統計顯著。

試驗第 72 週與 120 週的分析結果方向一致，即 MOR-004/005 受試者的 FVC 值皆較基礎值為佳，改變量(mean change)分別為 0.039(SE0.011)升與 0.053(SE0.017)升。

##### (c) MVV(最大自主性通氣量)：

試驗第 24 週時，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆較其基礎值為佳，惟與安慰劑組相比，差異未達統計顯著。

試驗第 72 週與 120 週的分析結果方向一致，即 MOR-004/005 受試者的 FVC 值皆較基礎值為佳，改變量(mean change)分別為

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

1.78(SE0.78)升/分鐘與 1.80(SE1.04)升/分鐘。

### B. 生活品質評估

試驗第 24 週時，運用 MPS 生活品質評估表的分析，在三項不同範疇(domain)的評量，僅有一項範疇的結果顯示每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組表現較安慰劑好，惟差異未達統計顯著。目前查無試驗第 72 週與 120 週的生活品質評估數據。

值得注意之處是，廠商使用的生活品質評估表最初是用於評量 MPS 1 病人群，其用於本案目標族群的適宜性尚未被證實[13]。

#### (4) 安全性指標

MOR-004 試驗第 24 週時，176 位受試者並未有任何人因為藥物不良事件中止或退出試驗，而且，超過 99% 的受試者完成試驗。幾乎每位受試者皆陳報至少一項與治療相關的不良事件，惟嚴重程度多屬輕~中度。最常見者有發燒(33%)、嘔吐(31%)、頭痛(26%)、噁心(24%)、腹痛(21%)等。Elosulfase alfa 組受試者出現不良事件的比例較安慰劑組高(72% vs. 61%)。Elosulfase alfa 治療組受試者經歷嚴重不良事件(SAE)比例較安慰劑組高(31% vs. 11.8% vs. 3.4%<sup>8</sup>)。沒有任何病人因治療藥物死亡。

MOR-005 延伸試驗(最長至 96 週)結果顯示，受試者安全性表現大致與 MOR-004 試驗相近，沒有出現新的不良事件。惟值得注意之處是，每週接受一次 elosulfase alfa 治療組的受試者，在試驗第 4 週的時候即發展出藥物抗體(anti-drug antibodies)，至試驗第 120 週時，所有受試者的 total antibody(TAB)抗體測試皆為陽性，大部分受試者的具中和力的抗體(neutralizing antibody, NAB)測試亦為陽性。惟根據廠商進行的研究，並未發現較高的 TAB 值與 NAB 陽性和降低 elosulfase alfa 療效(6MWT, 3MSCT & Uks)或者受試者的過敏反應(hypersensitivity)發生率/強度的關聯性。

<sup>8</sup> 這些數據代表 elosulfase alfa 每週治療一次組 vs. elosulfase alfa 隔週治療一次組 vs. 安慰劑組。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表三、MOR-004 & MOR-005 試驗結果彙整<sup>9</sup>[2, 5, 9-13, 15]

	MOR004			MorCAP	MOR-005	
	安慰劑	Elosulfase alfa 2mg/kg/qw	Elosulfase alfa 2mg/kg/qow	no treatment	MOR-004/005 QW-QW	MOR-004/005 pooled
主要療效指標 (一項)						
六分鐘步行距離 (公尺)						
人數	59	58	59	67 (第 1 年) / 27 (第 2 年)	43 (第 1 年) / 41 (第 2 年)	123 (第 1 年) / 117 (第 2 年)
<b>試驗第 24 週結果</b>						
Baseline						
Mean (SD)	211.9 (69.88)	203.9 (76.32)	205.7 (81.19)	210.4±83.4	208.8±73.2	201.6±74.9
Median (min, max)	229 (36, 312)	217 (42, 322)	218 (47, 320)	221.5 (30.0, 325.0)	226.9 (56.3, 309.0)	210.6 (36.2, 319.6)
Change from baseline mean±SD (min, max)	13.5±50.6 (-99.2, 220.5) (95% CI 0.6, 26)	36.5±58.5 (-57.8, 228.7) (95% CI 23, 50)	14.9±40.8 (-105.9, 114.2)	-	-	-
Elosulfase alfa vs. placebo (LS mean difference, 95% CI)	-	22.5 (4.0, 40.9) P=0.017	0.5 (-17.8, 18.9) P=0.954	-	-	-
<b>試驗第 72 週結果</b> (指 MOR-004/005 試驗第 72 週時搜集到的數據, MorCAP 第一年的追蹤資料)						
LS mean change from baseline (SE) (95% CI)	-	-	-	-6.4(8.8) (-23.7,10.9)	38.5 (11.2)	38.8 (6.5) (26.0, 51.6)

<sup>9</sup> 表三綜合彙整 MOR-004 與 MOR-005 的所有長短期數據, 資料來源包含 USFDA、EMA 的審查報告以及電子資料庫搜尋的文獻。基於 MOR-005 為一長期的延伸試驗, 對於罕見疾病的受試者來說, 如果持續接受安慰劑治療是不符合臨床試驗倫理原則, 所以, 多項研究皆以 MorCap(Morquio A Clinical Assessment Program)試驗(即 MOR-001 試驗)結果做為對照。MorCap 為一多國多中心之縱貫性研究(longitudinal study), 每年收集資料一次, 主要觀察疾病自然史;該研究有一次族群為年齡大於等於五歲、6MWT 介於 30~325 公尺間未接受任何治療的病人, 符合 MOR-005 之 ITT 族群。此處所摘要的第一年與第二年的數據結果, 皆源自於 Hendriksz 等人 2016 年發表的研究[11, 12];該研究有兩種分析方式, 本報告引用者 MOR-004/005 為 MPP 族群, MorCAP 選擇與 MPP 族群相當者, 另一種分析方式為 MOR-004/005 取 ITT 族群, MorCAP 為排除接受過骨科手術族群。MPP(modified per-protocol)族群係指排除接受過骨科手術(N=38)和/或持續表現服藥配合度差者(共排除 49 人)。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	MOR004			MorCAP	MOR-005	
	安慰劑	Elosulfase alfa 2mg/kg/qw	Elosulfase alfa 2mg/kg/qow	no treatment	MOR-004/005 QW-QW	MOR-004/005 pooled
LS mean change from baseline difference from MorCAP (SE) (95%CI) 、P-value	-	-	-	-	-	45.2 (11.0) (66.8, 23.6) P<0.0001
<b>試驗第 120 週結果</b> (指 MOR-004/005 試驗第 120 週時搜集到的數據，MorCAP 第二年的追蹤資料)						
LS mean change from baseline (SE) (95% CI)	-	-	-	-22.0(12.8) (-47.1, 3.2)	32.1 (11.75)	33.2 (6.9) (19.6, 46.8)
LS mean change from baseline difference from MorCAP(SE) (95%CI) 、P-value	-	-	-	-	-	55.1 (14.5) (83.8, 26.5) P=0.0002
<b>次要療效指標 (兩項)</b>						
<b>(1) 三分鐘攀爬測試 (階梯數/分鐘)</b>						
人數	59	58	59	67 / 27	43 / 41	123 / 117
<b>試驗第 24 週結果</b>						
Baseline						
Mean (SD)	30.0 (14.05)	29.6 (16.44)	27.1 (15.80)	32.2±17.8	31.3±16.2	28.7±14.9
Median (min, max)	31 (0, 59)	31 (0, 72)	26 (0, 67)	30.6 (0.0, 85.6)	31.3 (0.0, 71.9)	29.6 (0.0, 71.9)
Change from baseline mean±SD (min, max) (95%CI 1, 6)	4±9 (-13, 33)	5±8 (-12, 21)	3±10 (-19, 46)	-	-	-
Elosulfase alfa vs. placebo	-	1.1 (-2.1, 4.4)	-0.5 (-3.7, 2.8)	-	-	-

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	MOR004			MorCAP	MOR-005	
	安慰劑	Elosulfase alfa 2mg/kg/qw	Elosulfase alfa 2mg/kg/qow	no treatment	MOR-004/005 QW-QW	MOR-004/005 pooled
(LS mean difference, 95%CI)		P=0.494	P=0.778			
<b>試驗第 72 週結果</b>						
LS mean change from baseline (SE) (95% CI)	-	-	-	0.4 (1.6) (-2.7, 3.5)	5.5 (1.85)	6.9 (1.1) (4.6, 9.1)
LS mean change from baseline difference from MorCAP(SE) (95%CI) 、 P-value	-	-	-	-	-	6.5 (2.0) (10.4, 2.7) P=0.001
<b>試驗第 120 週結果</b>						
LS mean change from baseline (SE) (95% CI)	-	-	-	-1.3 (2.5) (-6.2, 3.6)	5.3 (2.10)	6.9 (1.4) (4.2, 9.5)
LS mean change from baseline difference from MorCAP(SE) (95%CI) 、 P-value	-	-	-	-	-	8.2 (2.8) (13.8, 2.6) P=0.0044
<b>(2) 尿液角質素硫酸鹽(KS)含量 (%)</b>						
人數	59	58	59	72 / 23	51 / 47	160 / 142
Baseline						
Mean (SD)	-	-	-	32.2±27.4	24.9±13.1	25.5±17.6
Median (min, max)				27.6 (2.3, 168.1)	23.4 (2.1, 52.8)	23.4 (2.1, 117.3)
Elosulfase alfa vs. placebo	-	-40.7 (-49.0, -32.4)	-30.2 (-38.5, -22.0)	-	-	-

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	MOR004			MorCAP	MOR-005	
	安慰劑	Elosulfase alfa 2mg/kg/qw	Elosulfase alfa 2mg/kg/qow	no treatment	MOR-004/005 QW-QW	MOR-004/005 pooled
(LS mean difference , 95%CI)		P<0.0001	P<0.0001			
<b>試驗第 72 週結果</b>						
LS mean change from baseline (SE)	-	-	-	32.7 (7.64)	-57.6 (9.06)	-56.8 (5.16)
P-value for difference from MorCAP	-	-	-	-	P<0.0001	P<0.0001
<b>試驗第 120 週結果</b>						
LS mean change from baseline (SE)	-	-	-	5.6 (6.98)	-63.8 (6.60)	-60.9 (3.77)
P-value for difference from MorCAP	-	-	-	-	P<0.0001	P<0.0001
其他療效指標 (兩大類, 四項)						
<b>肺功能測試</b>						
<b>(1) FVC (升)</b>						
<b>試驗第 24 週結果</b>						
基礎值 mean(SD) [min, max]	1.2 (0.9) [0.3, 5.0]	0.9 (0.5) [0.3, 3.0]	1.1 (0.7) [0.3, 3.0]	-	-	1.1 (0.8)-
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	0.024 (0.011)
mean(SE) % change from baseline	1.5% (14) [-31, 39]	4.9% (12) [-19, 54]	4.1% (12) [-18, 36]	-	-	3.7 (1.2)
Elosulfase alfa vs. placebo (LS mean difference , 95%CI)	-	3.3 (-3.1, 9.6)	3.0 (-2.4, 8.3)	-	-	-
<b>試驗第 72 週結果</b>						
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	0.062 (0.012)
mean(SE) % change from baseline	-	-	-	-	-	7.9 (1.4)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	MOR004			MorCAP	MOR-005	
	安慰劑	Elosulfase alfa 2mg/kg/qw	Elosulfase alfa 2mg/kg/qow	no treatment	MOR-004/005 QW-QW	MOR-004/005 pooled
<b>試驗第 120 週結果</b>						
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	0.087 (0.021)
mean(SE) % change from baseline	-	-	-	-	-	9.2 (1.9)
<b>(2) FEV1 (升)</b>						
<b>試驗第 24 週結果</b>						
基礎值 mean(SD) [min, max]	1.0 (0.7) [0.3, 3.8]	0.8 (0.4) [0.3, 2.5]	0.9 (0.52) [0.3, 2.6]	-	-	1.0 (0.6)
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	0.017 (0.011)
mean(SE) % change from baseline	2.5% (16.8) [-26, 76]	5.4% (11.5) [-17, 39]	3.3% (13.4) [-43, 42]	-	-	3.7 (1.4)
Elosulfase alfa vs. placebo (LS mean difference, 95%CI)	-	1.8 (-5.5, 9.2)	0.2 (-7.4, 7.9)	-	-	-
<b>試驗第 72 週結果</b>						
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	0.044 (0.011)
mean(SE) % change from baseline	-	-	-	-	-	6.7 (1.7)
<b>試驗第 120 週結果</b>						
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	0.065 (0.019)
mean(SE) % change from baseline	-	-	-	-	-	8.8 (2.3)
<b>(3) MVV (升/分鐘)</b>						
<b>試驗第 24 週結果</b>						
基礎值 mean(SD) [min, max]	35 (27) [7, 129]	28 (17) [5, 76]	33 (20) [10, 91]	-	-	34.3 (23.5)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	MOR004			MorCAP	MOR-005	
	安慰劑	Elosulfase alfa 2mg/kg/qw	Elosulfase alfa 2mg/kg/qow	no treatment	MOR-004/005 QW-QW	MOR-004/005 pooled
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	1.54 (0.75)
mean(SE) % change from baseline	2.4% (21) [-40, 90]	10.8% (26) [-43, 93]	6.1% (24) [-33, 112]	-	-	7.5 (2.3)
Elosulfase alfa vs. placebo (LS mean difference, 95% CI)	-	10.3 (-1.8, 22.4)	3.4 (-9.9, 16.6)	-	-	-
<b>試驗第 72 週結果</b>						
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	1.77 (0.89)
mean(SE) % change from baseline	-	-	-	-	-	9.6 (2.7)
<b>試驗第 120 週結果</b>						
mean(SE) change from baseline	-	-	-	-	-	1.84 (1.21)
mean(SE) % change from baseline	-	-	-	-	-	6.1 (3.2)
<b>(4) 生活品質評估 (MPS Health Assessment Questionnaire)</b>						
<b>Self-care domain score</b> (change from baseline) – LS mean difference (95% CI)						
Elosulfase alfa vs. placebo	-	0.1 (-0.3, 0.5)	-0.1 (-0.5, 0.3)	-	-	-
<b>Caregiver assistance domain score</b> (change from baseline) – LS mean difference (95% CI)						
Elosulfase alfa vs. placebo	-	-0.9 (-2.8, 1.1)	-0.4 (-2.4, 1.6)	-	-	-
<b>Mobility domain score</b> (change from baseline) – LS mean difference (95% CI)						
Elosulfase alfa vs. placebo	-	-0.3 (-0.8, 0.3)	-0.3 (-0.8, 0.2)	-	-	-



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議[16-19]

基於本中心前兩份評估報告業已呈現加拿大 CADTH(2015 年 3 月)[16] 與澳洲 PBAC(2014 年 11 月)[17]之審議結果，故而，此處將彙整最新公布的資料以供參考。

#### (1) 加拿大 CADTH[19]

根據 2016 年 4 月 20 日公告之最新審議結果，在廠商同意降價、建立一項登錄系統(registry)，並訂定給付與停藥條件情況下，CDEC(Canadian Drug Expert Committee)委員會同意給付。

首次審議(2015 年 3 月 25 日)時，廠商主要以 MOR-004 試驗作為療效方面的實證資料，財務影響之預估則依保密協定於報告中塗黑處理。審議結論顯示，委員會基於以下三點理由，建議不收載 elosulfase alfa 作為黏多醣第 4A 型病人的治療用藥：(1)臨床試驗中，六分鐘步行測試結果改善之臨床意義具有不確定性；(2)三分鐘攀爬測試的平均差異未達統計顯著改善標準；(3)臨床試驗結果並未顯示 elosulfase alfa 可改善其它臨床指標。

廠商第二次申請，提出新的療效事證，包含 MOR-004 試驗的事後分析、MOR-005 的 120 週試驗結果、MOR-007 試驗結果(年齡小於五歲受試者)，以及一項報告中以塗黑未呈現的新事證。

重新審議後，委員會同意有條件給付<sup>10</sup>，理由如下：

- A. 加拿大目前大約有 100 位黏多醣症第 4A 型病人，沒有其他酵素治療(enzyme treatment)可以選擇。
- B. 在一項第三期臨床試驗(MOR-004)，與安慰劑相比，elosulfase alfa 治療可以改善受試者的六分鐘步行距離(具統計顯著意義)。

#### (2) 澳洲 PBAC[15]

在澳洲衛生福利部 Pharmaceutical Benefits Scheme 網頁，鍵入關鍵字“vimizim”，共獲得兩筆資料，即 2014 年 11 月以及 2016 年 3

<sup>10</sup> Clinical criterion: Patient has MPS IVA confirmed by diagnostic testing through enzymatic assay for N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) activity in peripheral blood leukocytes.[19]

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

月份的 PBAC 會議報告。基於 2014 年的報告已在本中心前一份報告中呈現，此處僅就今年新公告的審議結果[15]重點摘要於下，以供參考。

Elosulfase alfa 於 2014 年 12 月在澳洲獲得上市許可，用於「黏多糖症第 4A 型」治療。

廠商首次申請給付，預估至第五年時，適用 elosulfase alfa 治療的病人數在一萬人以內，費用在 1000 萬~2000 萬澳幣間。但是，PBAC 委員會基於 elosulfase alfa 的顯著效益並未呈現，且對廠商預估的成本效益值(cost/QALY)持有疑義且過高，故而，拒絕給付 elosulfase alfa<sup>11</sup>。

廠商此番再度提出申請，與前次的差異之處，在療效部分主要是修改給付條件以及接續使用條件。基於前述修正，預估至第五年時，支出費用將擴增至 3000 萬~6000 萬澳幣。另外，廠商同時強調，針對 elosulfase alfa 臨床效益的不確定性，英國 NHS 同意給付後與廠商、病人代表、臨床醫師訂定的 Managed Access Agreement 協議<sup>12</sup>，希望 PBAC 委員會能酌情參考。

新的送審資料中，共呈現六項試驗結果。除前次已提出之 MOR-004、MOR-005、MOR-007、MOR-008 之外，BMN110-502(13 人)與 MorCAP(353 人)為新納入之試驗<sup>13</sup>。

總結來說，PBAC 委員會認為目前已有充足基礎做出結論，亦即，elosulfase alfa 治療可以帶給病人微小但具有臨床意義的病況改善，但是，成本效益值不確定性高且無法接受。所以，再次拒絕收載。

### (3) 英國 NICE

2016 年 9 月 29 日在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“vimizim”，共獲得兩筆資料，即 vimizim 的評估報告(HST2)[18]與給付公告。以下將重點摘要評估報告內容以供參考。

<sup>11</sup> 比較品為安慰劑與標準治療(standard medical management)。

<sup>12</sup> 該協議中明訂，NHS 雖然同意給付 elosulfase alfa，但是，病人想要接受 elosulfase alfa 治療需註冊成為 Managed Access Patient，除須滿足用藥的起始條件之外，每年尚需至醫療院所進行相關評估三次，以利 NHS 進行資料蒐集和監測作業。協議中亦明訂停藥條件[20]。

<sup>13</sup> BMN110-502 為針對澳洲 MPS 4A 病人的研究，而 MorCAP 則為未接受治療之 MPS 4A 病人的前瞻性世代研究。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (1) 委員會建議

基於廠商願意執行 Managed Access Agreement 協議<sup>14</sup>，委員會建議給付 Vimizim(elosulfase alfa)作為黏多醣症第 4A 型病人的治療用藥。

### (2) 背景資料

在委員會評估當時(2015 年)，英國共有 88 位 MPS 4A 患者，每年新診斷人數為 3 人。

### (3) 委員會評估資料

委員會評估的資料包括廠商送審資料、實證資料審閱小組的評值意見、病人專家與臨床醫師的意見。其中，廠商共提出七項臨床試驗結果，包括 MOR-004(第三期臨床試驗)、MOR-005(004 試驗之延伸試驗)、MOR-002(公開標籤之劑量調整試驗)、MOR-100(002 試驗之延伸試驗)、MOR-008(第二期臨床試驗)、MOR-006(受試者為年齡小於五歲之單組試驗)以及 MOR-007(同 006 試驗)。

### (4) 委員會考量要點(療效部分摘要)

- A. 委員會認為，臨床試驗並未完整呈現 elosulfase alfa 的療效<sup>15</sup>，所以，真實的長期治療結果仍未知。
- B. 主要療效指標六分鐘步行距離(6MWT)雖然為一替代指標(surrogate outcome)，但是委員會認為，這項評估結果仍可以適當反應出，病人治療後實際效益的一部分。
- C. 部分病人代表指出，接受 elosulfase alfa 治療後，身體狀況與生活品質顯著改善。
- D. 雖然臨床醫師與病人專家皆表達 elosulfase alfa 的效益，但是，基於臨床試驗主要療效指標為一替代指標，委員會認為設立一項登錄系統，完整蒐集病人相關資料，可以驗證臨床試驗結果與真實世界病人治療結果之間的差異，同時，亦有利於未來指引的修正。

## 3. 電子資料庫相關文獻

<sup>14</sup> 該項協議之病人起始/停藥條件請參閱附錄一[20]。

<sup>15</sup> 包括(1)臨床試驗設計並未明確地探討受試者心臟與呼吸功能的改善狀況；(2)因脊柱狹窄造成的脊髓損傷情況並未在臨床試驗中評估；(3)關於骨科手術相關的指標，臨床試驗並未提供充足的資料[18]。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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：

<b>Population</b>	納入條件：黏多醣症第 4A 型 排除條件：無
<b>Intervention</b>	eosulfase alfa
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	(1) 系統性文獻回顧與統合分析類 (2) 臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2016 年 10 月 3 日，以 (eosulfase alfa) 做為主要關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

### (1) 搜尋結果

#### A. Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字“elosulfase alfa”後，得到 19 筆資料。其中，發表於 2015~2016 年者共有 15 篇，包含 14 篇臨床試驗類 (trials) 文獻以及一篇科技評估報告 (Technology Assessments)。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有三篇 [21-23] 臨床試驗類文獻被納入彙整。所排除者，包含重複發表的研究、不屬於相對療效的研究，以及 NICE 委託南漢普頓大學附屬之醫療科技評估中心 (Southampton Health Technology Assessments Centre) 進行的科技評估報告。為求廣泛呈現目前可以獲得的長期相對療效實證資料，此處亦將尚未發表全文之兩篇 [22, 23] 研討會摘要納入。

總結在 Cochrane Library 的搜尋結果，共納入三篇文獻。

#### B. PubMed

在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“elosulfase alfa”，共得到 105 筆資料。若進一步設定 2015 年 4 月之後發表、研究對象為人類的文獻，則可以

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

得到九筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並未納入任何文獻進一步彙整。所排除者，包含與 Cochrane Library 搜尋結果重複以及不屬於相對療效之研究。

總結在 PubMed 的文獻搜尋，並未納入任何文獻。

### C. Embase

在 Embase 網頁，鍵入關鍵字“elosulfase alfa”，共得到 90 筆資料。如果進一步設定搜尋範圍至研究對象為人類、以英文發表於 2015 年 4 月之後的文獻，則搜尋到五筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有一篇[12]臨床試驗類文獻被納入彙整。所排除者，包含與 Cochrane Library 及 PubMed 搜尋結果重複以及不屬於相對療效之研究。

總結在 Embase 的文獻搜尋，共納入一篇文獻。

### D. 電子資料庫搜尋總結

針對 elosulfase alfa 用於「黏多醣症第 4A 型」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“elosulfase alfa”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2015 年 4 月 1 日之後的系統性文獻回顧/統合分析或臨床試驗類文獻，共獲得 29 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有四篇文獻/研討會摘要與本案相關。惟其中兩篇[22, 23]發表於 2015 年之研討會摘要，已於 2016 年發表全文[12]，故而，此次電子資料庫搜尋最終納入兩篇[12, 21]文獻進一步彙整。基於此次系統性文獻搜尋可能產生的各種偏差，解讀結論時宜謹慎。

這兩篇研究皆為臨床試驗類文獻，且由廠商支持完成。其中，Hendriksz 等人於 2016 年發表的研究[12]，係呈現延伸試驗 MOR-005 在試驗第 120 週時與呼吸功能相關指標的分析結果，已於本報告第 1 章節說明，故而，此處不再贅述。以下將重點摘要另一篇納入的文獻以供參考。

Burton 等人於 2015 年在“American Journal of Medical Genetics”期刊發表的研究，主題為「Elosulfase alfa 兩種不同劑量用於黏多醣症第 4A 型治療的安全性和生理效應：一項隨機分派、雙盲的先導性試驗」[21]。

這是一項雙盲、隨機分派、雙組之第二期先導性試驗，在英、美、加、德四國八個臨床試驗中心進行。試驗包含三週的觀察期、27 週的主要治療期，以及最長至 166 週的延伸期。納入年齡七歲以上、六分鐘步行

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

距離至少 200 公尺、未曾接受過造血幹細胞移植，確診為黏多醣症第 4A 型的病人。病人被隨機分派至每週每公斤體重給予 elosulfase alfa 2 毫克組或 4 毫克組。

主要療效指標為評估 elosulfase alfa 兩種不同劑量的安全性，次要療效指標則涵蓋了六分鐘步行距離(6MWT)、三分鐘攀爬測試(3MSCT)、尿液角質素硫酸鹽(KS)含量、呼吸功能、心臟功能等。

共有 25 位病人進入試驗。在 27 週的主要治療期間，並未觀察到其他相關試驗中未出現的新安全性問題。每週每公斤體重給予 elosulfase alfa 4 毫克組受試者的 6MWT 測試結果，在試驗第 24 週後的表現與基礎值相比，並未有所改善；但是，3MSCT 測試結果則有改善，詳細數據如表四所示。尿液 KS 含量測試結果與藥物動力學測試結果，皆未顯示 elosulfase alfa 兩個劑量之間的線性關係。

表四、Elosulfase alfa 兩種不同劑量用於黏多醣症第 4A 型治療的先導性試驗(試驗第 24 週數據與基礎值的比較)

	2.0mg/kg/week N=15	4.0mg/kg/week N=10	Total N=25
6MWT distance change from baseline, M			
Median, interquartile range	1.4; (-32.1, 14.5)	-1.2; (-9.9, 5.1)	1.4; (-29.3, 6.9)
3MSCT change from baseline, stairs/min			
Median, interquartile range	-1.3; (-5.2, 5.3)	13.9; (5.3, 25.8)	4.8; (-3.6, 11.3)
uKS change from baseline, µg/mg			
Median, interquartile range	-4.8; (-11.1, -1.2)	-8.4; (-14.9, -6.0)	-6.3; (-14.7, -1.9)

#### 4. 建議者提供之資料

廠商自評 elosulfase alfa 屬非突破創新新藥，第三次送審資料涵蓋兩個區塊，分別是「回應 2016 年 4 月健保署意見說明」以及「A1 表 (Vimizim)」。

- (1) 首先，在「回應 2016 年 4 月健保署意見說明」章節，包括回應公文與七項附件資料。其中，屬於療效部分的實證資料包含兩份，即 Hendriksz 等人於 2014 年發表的 MOR-004 試驗結果，以及 Hendriksz 等人在 2016 年發表的 MOR-005 試驗結果(收錄於附件三之附件中)。

值得注意之處是，附件三之原廠說明函中，述及 elosulfase alfa 在

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

10 大先進國家中，已獲得六個國家給付(第 16 頁)。廠商呈現的資料中，有部分內容尚有進一步提供資料以佐證之必要：

美國：美國的醫療保險給付系統繁雜，同一藥品之給付價格不盡相同。送審資料中所附之參考目錄為“Document of Vimizim/elosulfase alfa reimbursement price in USA”，我們無法據此驗證內容，係指基於何項評估過程後，哪一類保險於何種情況下所“給付(reimbursement)”之價格。於此情況下，若將之並列於英國 NICE 或加拿大 CADTH 之“給付價格”，或有誤導之嫌。

- (2) 其次，在「A1 表(Vimizim)」章節，則包括回覆公文與三項附件資料。其中，並未涵蓋任何新的療效實證資料。

綜上，廠商第三次送審資料中，僅納入一份新的療效實證資料，用以補充說明健保署多次審議後新增之實證結果。

### 5. 療效評估結論

- (1) Vimizim(eosulfase alfa)各國上市許可適應症[1-13]

在歐美地區，vimizim 獲得的上市許可適應症內容不盡相同，如下表所示；在我國，vimizim 已獲得罕見疾病藥物認定，適應症為「黏多醣症第 4A 型」。

值得注意之處是，針對五歲以下兒童的使用，我國食藥署網頁「罕見疾病藥物資料庫」連結中提供的資料，與美國食品藥物管理局所建議者相同，即「<5 歲的兒童其安全性和有效性尚未建立[6, 14]」。

機構	適應症
EMA	Vimizim is indicated for the treatment of mucopolysaccharidosis, type IVA (Morquio A Syndrome, MPS IVA) <b>in patients of all ages.</b> [1-4]
USFDA	Vimizim is a hydrolytic lysosomal glycosaminoglycan (GAG)-specific enzyme indicated for patients with Mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA; Morquio A syndrome) <sup>16</sup> [5, 6]

<sup>16</sup> 根據仿單資料” Pediatric use: The safety and effectiveness of Vimizim have not been established in pediatric patients less than 5 years of age (8.4).”

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

TFDA	屬罕見疾病藥物，適應症為黏多醣症第4A型 <sup>17</sup> [8]。
------	-----------------------------------------

### (2) Vimizim 主要臨床試驗[1-13]

根據歐洲藥物管理局與美國食品藥物管理局的審查報告，以及我們的電子資料庫文獻搜尋結果，與本案申請藥品相關的臨床試驗共有八項<sup>18</sup>，其中包含兩項第三期臨床試驗，即 MOR-004 及 MOR-005。前者為一多國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、為期 24 週的第三期臨床試驗，後者則為前項試驗之公開標籤延伸試驗，追蹤時間最長至 240 週。

這兩項試驗之最初與長期試驗數據，請參閱表三之彙整。

樞紐試驗 MOR-004 主要納入年齡大於等於五歲、經臨床診斷或基因測試確診為黏多醣症第4A型的病人。這些病人的六分鐘步行距離(6MWT)介於 30~325 公尺之間，而且，他(她)們在進入試驗前三個月，從未接受過造血幹細胞移植或其他重大的手術。所有受試者以 1:1:1 的比例被隨機分派至以下三組，試驗時間為 24 週。

- A. 每週每公斤體重給予 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組；或
- B. 每隔一週每公斤體重給予 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組；或
- C. 安慰劑組

主要療效指標為，與基礎值相比，試驗第 24 週時，受試者六分鐘步行距離的變化。次要療效指標包括三分鐘攀爬測試(3MSCT)和尿液角質素硫酸鹽(KS)含量的變化。其他療效方面的評估指標尚有肺功能測試、生活品質評估等。安全性的評估主要為，在試驗第 24 週，受試者對於 elosulfase alfa 兩種劑量的安全性與耐受性表現。

全球共有 17 個國家 33 個臨床試驗中心參與本項試驗，亞洲部分包含台灣、南韓與日本三個試驗中心。各組受試者的基礎值大致相當。

MOR-004 納入的 176 位受試者如果完成試驗，即可以繼續參加公開標籤之 MOR-005 延伸試驗。

MOR-005 試驗第一階段，原本接受每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa

<sup>17</sup> 根據我國食藥署網頁「罕見疾病藥物資料庫」的連結中「藥物處方集」資訊顯示，elosulfase alfa 在「<5 歲的兒童其安全性和有效性尚未建立」[14]。

<sup>18</sup> 這八項臨床試驗分別為一項疾病自然史觀察試驗(MOR-001)、一項第 1/2 期臨床試驗(MOR-002)、三項第 2 期臨床試驗(MOR-006, MOR-007, MOR-008)、兩項第 3 期臨床試驗(MOR-004, MOR-005)，以及一項多中心公開標籤之延伸試驗(MOR-100)。



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

靜脈輸注組，以及每隔一週每公斤體重接受 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組的受試者，都維持原本的治療模式，但是安慰劑組的受試者則以 1:1 比例，被隨機分派至上述兩組之一<sup>19</sup>。在 MOR-005 第二階段，則依據 MOR-004 試驗之最終分析結果，確認建議的 elosulfase alfa 劑量為每週每公斤體重 2 毫克，所以，此一階段所有受試者皆改為建議劑量繼續試驗<sup>20</sup>。

主要療效指標與次要療效指標皆與 MOR-004 試驗相同，差異之處在於，MOR-005 的評估頻率較少。第一階段試驗為期 24 週，第二階段試驗時間最長至 216 週。全球共 19 個國家 37 個臨床試驗中心參與本項試驗，亞洲部分包含台灣、南韓與日本三國。

總結來說，我們可以得到以下試驗結果：(詳細數據如表三所示)

MOR-004 試驗共納入 176 位受試者，年齡在 5~57 歲之間，超過五成為 5~11 歲的孩童，54.2% 為女性，亞裔受試者約占四分之一<sup>21</sup>。共有 173 位受試者進入為期 24 週、雙盲之 MOR-005 延伸試驗第一階段繼續接受治療。之後，有 169 位受試者進入 MOR-005 公開標籤之第二階段，整體試驗時間最長至 240 週。

### 主要療效指標

#### 6MWT

試驗第 24 週時，與安慰劑相比，每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組表現具統計顯著較佳[mean difference, 95%CI: 22.5(4.0, 40.9); P=0.017]，而每隔一週給予 elosulfase alfa 組的表現則與安慰劑組相近。

試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳 [mean change(SE), 95%CI, P-value: 45.2(11.0); (66.8, 23.6); P<0.0001]。

試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致[mean change(SE),

<sup>19</sup> 此處之隨機分派機制與原始試驗中之隨機分派不同。原始試驗之隨機分派係依受試者年齡和六分鐘步行距離程度進行分派，此處則未。根據數據顯示，安慰劑組有較多病情較重的受試者被分配到 2mg/kg/週這一組。

<sup>20</sup> 在 MOR-005 試驗中，各組受試者皆轉為每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 組的時間，係依據個別受試者進入試驗的時間而定，大致在試驗第 36~96 週之間。

<sup>21</sup> 亞裔族群共 40 人。其中，11 人被分派至安慰劑組、15 人在 elosulfase alfa 隔週給予一次組、14 人被分派至 elosulfase alfa 每週給予一次組。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

95% CI, P-value: 55.1(14.5); (83.8, 26.5); P=0.0002]。

### 次要療效指標

#### 3MSCT

試驗第 24 週時，與安慰劑組相比，兩個 elosulfase alfa 組的表現並未具統計顯著較佳。

試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳[mean change(SE), 95% CI, P-value: 6.5(2.0); (10.4, 2.7); P=0.001]。

試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致[mean change(SE), 95% CI, P-value: 8.2(2.8); (13.8, 2.6); P=0.0044]。

#### 尿液 KS 含量

試驗第 24 週時，與安慰劑組相比，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆具統計顯著較佳，且以每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組表現較好[每週 2mg 組: mean difference, 95% CI: -40.7(-49.0, -32.4); 隔週 2mg 組:-30.2(-38.5, -22.0)]。

試驗第 72 週時，MOR-004/005 試驗 elosulfase alfa 組數據與基礎值的平均差，與未接受治療的病人(MorCAP 試驗)進行間接比較，具統計顯著較佳[mean change(SE), P-value: -56.8(5.16); P<0.0001]。

試驗第 120 週的分析結果與 72 週的分析結果方向一致；且尿液 KS 含量較 72 週數值進一步降低[mean change(SE), P-value: -60.9(3.77); P<0.0001]。

### 其他療效指標

#### 肺功能測試

##### FVC(用力肺活量)：

試驗第 24 週時，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆較其基礎值為佳，惟與安慰劑組相比，差異未達統計顯著。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗第 72 週與 120 週的分析結果方向一致，即受試者的 FVC 值皆較基礎值為佳，改變量(mean change)分別為 0.054(SE0.012) 升與 0.076(SE0.018)升。

**FEV1**(第一秒用力呼氣量)：

試驗第 24 週時，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆較其基礎值為佳，惟與安慰劑組相比，差異未達統計顯著。

試驗第 72 週與 120 週的分析結果方向一致，即 MOR-004/005 受試者的 FVC 值皆較基礎值為佳，改變量(mean change)分別為 0.039(SE0.011)升與 0.053(SE0.017)升。

**MVV**(最大自主性通氣量)：

試驗第 24 週時，兩個 elosulfase alfa 組的表現皆較其基礎值為佳，惟與安慰劑組相比，差異未達統計顯著。

試驗第 72 週與 120 週的分析結果方向一致，即 MOR-004/005 受試者的 FVC 值皆較基礎值為佳，改變量(mean change)分別為 1.78(SE0.78)升/分鐘與 1.80(SE1.04)升/分鐘。

### 生活品質評估

試驗第 24 週時，運用 MPS 生活品質評估表的分析結果，在三項不同範疇(domain)的評量，僅有一項範疇的結果顯示每週每公斤體重 2 毫克 elosulfase alfa 靜脈輸注組表現較安慰劑好，惟差異未達統計顯著。目前查無試驗第 72 週與 120 週的生活品質評估數據。

值得注意之處是，廠商使用的生活品質評估表最初是用於評量 MPS 1 病人群，其用於本案目標族群的適宜性尚未被證實[13]。

### 安全性指標

MOR-004 試驗第 24 週時，176 位受試者並未有任何人因為藥物不良事件中止或退出試驗，而且，超過 99%的受試者完成試驗。幾乎每位受試者皆呈報至少一項與治療相關的不良事件，惟嚴重程度多屬輕~中度。最常見者有發燒(33%)、嘔吐(31%)、頭痛(26%)、噁心(24%)、腹痛(21%)等。elosulfase alfa 組受試者出現不良事件的比例較安慰劑組高(72% vs.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

61%)。elosulfase alfa 治療組受試者經歷嚴重不良事件(SAE)比例較安慰劑組高(31% vs. 11.8% vs. 3.4%<sup>22</sup>)。沒有任何病人因治療藥物死亡。

MOR-005 延伸試驗(最長至 96 週)結果顯示，受試者安全性表現大致與 MOR-004 試驗相近，沒有出現新的不良事件。

### (3) 主要醫療科技評估組織之給付建議[16-18]

茲彙整 2016 年 9 月 29 日之最新搜尋結果如下：

機構	會議結論
加拿大 (CADTH) [16]	根據 2016 年 4 月 20 日公告之最新審議結果，在廠商同意降價、建立一項登錄系統(registry)，並訂定給付與停藥條件情況下，委員會同意給付 <sup>23</sup> 。
澳洲 (PBAC) [17]	根據最新公告的資訊，2016 年 3 月份的 PBAC 會議，再度做出拒絕收載 Vimizim 的決議 <sup>24</sup> 。 委員會認為已有足夠的證據做出結論，即 elosulfase alfa 的治療結果雖具臨床意義但效益不大 <sup>25</sup> ，因此無法達到一項藥物獲得收載之效益要求標準(value for money)。
英國 (NICE) [18]	根據 2015 年 12 月 16 日公告的指引，在廠商同意執行 Manage Access Agreement <sup>26</sup> 情況下，建議給付 Vimizim(elosulfase alfa)作為黏多醣第 4A 型病人的治療用藥。

### (4) 電子資料庫搜尋結果

針對 elosulfase alfa 用於「黏多醣症第 4A 型」此一主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，以“elosulfase alfa”為主要關鍵字，搜尋研究對象為人類、以英文發表於 2015 年 4 月 1 日之後的系統性文獻回顧/統合分析或臨床試驗類文獻，共獲得 29 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，最終納入兩篇文獻進一步彙整。基於此次系統性文獻搜尋可能產生的各種偏差，解讀結論時宜謹慎。

<sup>22</sup> 這些數據代表 elosulfase alfa 每週治療一次組 vs. elosulfase alfa 隔週治療一次組 vs. 安慰劑組。

<sup>23</sup> 根據 CADTH 在 2015 年 3 月 25 日做出對本案藥品之審議結論，委員會基於以下三點理由，建議不收載 Vimizim(elosulfase alfa)作為黏多醣第 4A 型病人的治療用藥：(1)臨床試驗中，六分鐘步行測試結果改善之臨床意義具有不確定性；(2)三分鐘攀爬測試的平均差異未達統計顯著改善標準；(3)臨床試驗結果並未顯示 elosulfase alfa 可改善其它臨床指標。

<sup>24</sup> 根據 2014 年 11 月公告的評估報告，基於使用 elosulfase alfa 治療的臨床顯著效益尚未獲得證實，相關成本效益評估結果委員會無法接受，因此 PBAC 拒絕收載 elosulfase alfa。

<sup>25</sup> 原文為“here was sufficient basis to conclude that treatment with elosulfase alfa results in a small but meaningful clinical improvement”

<sup>26</sup> 該協議中明訂，NHS 雖然同意給付 elosulfase alfa，但是，病人想要接受 elosulfase alfa 治療需註冊成為 Managed Access Patient，除須滿足用藥的起始條件之外，每年尚需至醫療院所進行相關評估三次，以利 NHS 進行資料蒐集和監測作業。協議中亦明訂停藥條件[20]。相關起始/停藥條件，請參閱附錄一。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

這兩篇研究皆為臨床試驗類文獻，且由廠商支持完成。其中，Hendriksz 等人於 2016 年發表的研究[12]，係呈現延伸試驗 MOR-005 在試驗第 120 週時與呼吸功能相關指標的分析結果，已於本報告第 1 章節說明，故而，此處不再贅述。以下將重點摘要另一篇納入文獻以供參考。

Burton 等人於 2015 年在 “American Journal of Medical Genetics” 期刊發表的研究，主題為「Elosulfase alfa 兩種不同劑量用於黏多醣症第 4A 型治療的安全性和生理效應：一項隨機分派、雙盲的先導性試驗」[21]。

這是一項雙盲、隨機分派、雙組之第二期先導性試驗，在英、美、加、德四國八個臨床試驗中心進行。試驗包含三週的觀察期、27 週的主要治療期，以及最長至 166 週的延伸期。納入年齡七歲以上、六分鐘步行距離至少 200 公尺、未曾接受過造血幹細胞移植，確診為黏多醣症第 4A 型的病人。病人被隨機分派至每週每公斤體重給予 elosulfase alfa 2 毫克組或 4 毫克組。

主要療效指標為評估 elosulfase alfa 兩種不同劑量的安全性，次要療效指標則涵蓋了六分鐘步行距離(6MWT)、三分鐘攀爬測試(3MSCT)、尿液角質素硫酸鹽(KS)含量、呼吸功能、心臟功能等。

共有 25 位病人進入試驗。在 27 週的主要治療期間，並未觀察到其他相關試驗中未出現的新安全性問題。每週每公斤體重給予 elosulfase alfa 4 毫克組受試者的 6MWT 測試結果，在試驗第 24 週後的表現與基礎值相比，並未有所改善；但是，3MSCT 測試結果則有改善，詳細數據如表四所示。尿液 KS 含量測試結果與藥物動力學測試結果，皆未顯示 elosulfase alfa 兩個劑量之間的線性關係。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

#### (一)、其他國家之醫療科技評估報告

##### 1. CADTH (加拿大) [16, 19]

根據加拿大專家藥物諮詢委員會 (the Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2015 年 3 月 25 日發布最終建議[16]，基於療效考量不建議收載 elosulfase alfa (簡稱本品)。詳細內容已在 2015 年 Vimizin® 醫療科技評估報告描述，故不在此加已贅述。CDEC 於 2016 年 4 月 20 日再次公布最新審議結果[19]，願意有條件的給付<sup>26</sup>本品用於治療黏多醣症第 4A 型病患。經濟方面之內容如下：

廠商提交一份成本效用分析 (cost-utility analysis)，比較本品與最佳支持療法 (best supportive care, BSC)<sup>27</sup> 的成本效益。分析期間為終身 (35 年)，分析觀點為加拿大官方付費者 (Canadian public payer)。分析模型中依據輪椅使用狀態作區分為六種健康狀態。分析中所使用參數為參考 MOR-001 觀察型研究、MOR-004 及 MOR-005 臨床試驗等數據。廠商的分析結果為本品相較於 BSC，每增加 1 個 QALY 約需多花費 170 萬加幣。CADTH 的評論如下：

- (1) 利用六分鐘走路測試 (six-minute walking test, 6MWT) 模擬疾病進展有不確定性，缺乏相關測量值改善對於病患結果的證據。
- (2) 對於假設為多重反應者 (multi-domain responders) 會維持終身穩定的疾病狀態是有不確定性的。
- (3) 關於本品的長期療效及死亡率有不確定性。
- (4) 在模型中的體重不會隨時間變化是不恰當的，可能會因此低估本品的使用量及成本。

有鑒於以上幾點考量，CDR 修改模型中效用值、死亡率，以及體重隨時間改變，重新估算後的分析結果顯示，本品比較於 BSC 的 ICUR 為 318 萬加幣/QALY。若要使 ICUR 低於 100 萬加幣/QALY 的話，則需減少 97% 的本品價格。

##### 2. NICE (英國) [18]

<sup>26</sup> Clinical criterion: Patient has MPS IVA confirmed by diagnostic testing through enzymatic assay for N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) activity in peripheral blood leukocytes.

<sup>27</sup> BSC defined as symptomatic management with medications for pain and infection, and surgical interventions.

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NICE 於 2015 年 12 月 16 日發表 elosulfase alfa 之評估報告[18]，雖然報告中認為本品的單價較高，及經濟評估與臨床療效尚有不確定性，但若有風險分攤方案(managed access agreement)的情況下，NICE 建議本品給付用於黏多醣症第 4A 型病患。關於經濟評估部分如下：

廠商提交一份成本結果分析 (cost-consequence analysis)，比較 elosulfase alfa 2 mg/kg/週與目前已確立的臨床處置 (established clinical management) 用於治療黏多醣症第 4A 型的成本效益。經濟評估中的馬可夫模型 (Markov model) 包含七種健康狀態，依據輪椅使用的情況區分不同的健康狀態，輪椅使用的頻率越高，表示黏多醣症第 4A 型的病情越嚴重。模型中黏多醣症第 4A 型病患的人口統計及疾病特徵則參考 MOR-001 觀察性研究。分析期間為終生，一年為一次循環。依據 NHS 及 Personal Social Service (PSS) 觀點分析，成本及結果的年折現率皆為 1.5%。

病患於七個健康狀態的分布根據 MOR-001 觀察性研究中病患一開始的疾病症狀及輪椅使用的比例。根據專家建議，於 established management 組的病患，從無症狀 (asymptomatic) 轉移至無使用輪椅 (no wheelchair) 需要三年；若是使用本品的病患則需要五年。健康狀態中的轉移參數主要根據 MOR-001 觀察性研究及 MOR-005 延伸試驗中的輪椅使用、六分鐘走路測試 (six-minute walking test, 6MWT) 及用力時肺活量結果 (forced vital capacity, FVC) 等研究結果之數據改變。於使用本品的病患屬於多重反應 (multi-domain responders，即為同時對耐力及肺功能皆有改善)，並假設相關研究結果數據不會惡化 (包括輪椅使用、6MWT 及 FVC)；於 established management 組的病患屬於單一反應 (single-domain responders，即為僅對耐力或肺功能其一有改善)，則會有 50% 的惡化速度。另外，假設使用本品的病患和一般人有相同的死亡率，established management 組的死亡率則為本品組的 3.03 倍。生活品質 (quality of life) 則根據不同健康狀態而定，主要依據研究結果數據 (包括輪椅使用、6MWT 及 FVC) 的改善。另外，模型中不考慮相關副作用對於生活品質的影響。

模型中的成本包括治療 (藥費及調劑費) 以及疾病成本 (健康相關成本)。藥費包括本品單價以及用藥可近性 (patient access scheme) 的折讓 (discount agreed)，廠商根據 MOR-001 觀察性研究中病患的平均體重計算本品使用劑量，並假設在同一個健康狀態的病患體重皆為相同。健康相關成本包括一線治療、二線治療、急診以及手術之成本，相關處置的使用頻率則參考專家意見。除此之外，另外包括照護者 (病患的家屬) 的相關成本 (根據照顧病患的時數計算)，廠商假設有 50% 病患為雇用專業看護照顧。模型中不計算副作用產生的成本。

於基礎分析的結果顯示，established management 組的成本約為 60 萬英鎊，

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

9.75 個 QALYs；本品組的成本約為 140 萬英鎊，27.93 個 QALYs。廠商所提供本品藥費折扣為廠商機密，故此報告並無呈現折扣後的總成本。

根據廠商所提交的經濟評估，委員會提出以下論點：

- (1) 認同廠商提交經濟評估中所使用的模型及方法學，但在認為模型中所使用的假設具有不確定性，甚至有誇大本品療效之疑慮。
- (2) 認為廠商「假設使用本品可以延遲五年產生病情惡化」是過於樂觀且缺乏臨床實證。
- (3) 健康狀態改變的證據僅參考非隨機分派的延伸試驗 MOR-005，證據有限且族群樣本數太少。
- (4) 廠商假設本品不僅會「提升病患的生活品質」還能「延遲病情惡化」，委員對此認為本品之療效有重複計算之疑慮。
- (5) 委員同意本品會延緩疾病惡化，但不太可能完全停止疾病惡化。因此，ERG 進行情境分析，假設本品比起 established management 延緩 50% 病情惡化，而非像廠商在基礎分析中假設本品會完全停止病情惡化，本品對於 QALY 增加會比廠商估算的更少。
- (6) 疾病惡化速度會根據年齡或疾病狀態等因素而有所變動的，而非一致不變。
- (7) 關於用於模型中的健康生活品質，委員認為目前相關證據有限，本品對於效用值的影響尚未明確。

### 3. PBAC (澳洲) [15, 17]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 分別於 2014 年 11 月及 2016 年 3 月公布本品兩次的 PBAC 會議報告[15, 17]。首次，PBAC 基於 elosulfase alfa 的臨床療效顯著益處尚未獲得到證實，及成本效益結果可靠性存疑且高得無法接受而拒絕收載本品。爾後，委員會對於廠商第二次的申請表示，本品的療效是有臨床意義地改善病情，但成本效益仍具高度不確定性而無法接受，因此再次拒絕收載。2014 年 11 月的評估內容已詳述於 2015 年 Vimizim® 醫療科技評估報告，故在此僅描述 2016 年 3 月的經濟評估部分，內容如下：

廠商主要根據委員於前一次申請中提出的建議作修改。廠商提交一份比較本品與標準治療 (standard medical management) 用於治療黏多醣症第 4A 型的成本



## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

效用分析 (cost-utility analysis)。經濟評估中採用馬可夫模型 (Markov model) 包含「有反應者」、「無反應者」, 及「死亡」等三種健康狀態。分析期限為 50 年, 而一次循環為六個月。療效參數則參考為期 24 週的 MOR-004 臨床試驗。另外, 於整體存活期 (overall survival) 方面, 廠商採用 galsulfase 比較標準治療 (standard management) 用於治療黏多醣症第四型的危險比 (hazard ratio), 再根據本品與 galsulfase 對於六分鐘走路測試 (6MWT) 的差異作以矯正。分析結果顯示, 本品相較於對照組, 每增加一個 QALY, 需多花費超過 20 萬澳幣。於敏感度分析中, 分析期間 (time horizon)、外推方法 (extrapolation methodology)、每 100 公尺步行所增加效用值 (utility gain per 100 metres walked), 以及體重為對分析結果的變動最為敏感的幾項參數。

經濟評估次委員會 (Economics Sub Committee, ESC) 對此經濟評估作出以下幾點評論:

- (1) ESC 認為以分析時間 50 年代表終生是適當的。
- (2) 由為期 24 週的 MOR-004 臨床試驗進行 50 年的療效外推, 委員對此認為有相當的不確定性存在。
- (3) 廠商根據 galsulfase 的整體存活期作矯正並不恰當, 因此使本品對於整體存活期的增加是具不確定性的。

### (二)、財務影響

建議者於此次所提交的財務影響評估報告乃採用 2015 年 Vimizim® 醫療科技評估報告[24]中所提出「藥瓶總數計算應採用無條件進位」之評論作修正, 並調降本品建議給付價格。建議者推估本品若納入健保給付, 五年內使用本品人數約為 9 至 11 位之間, 年度藥費約為 1.36 億元至 1.66 億元之間。因目前無與本品有相同臨床地位之品項, 因此年度藥費即為本品財務影響。建議者估算方式如下:

1. 本品使用人數: 建議者根據文獻及自行假設來估算本品使用人數, 詳細內容如下描述:
  - (1) 建議者預估第一年有 8 位舊病患接受治療。
  - (2) 根據 Lin 等人發表文獻[25], 於 1984 年至 2004 年間, 台灣新生兒的黏多醣症第 4A 型之發生率為每百萬人 3.3 人, 再依據內政部統計 2010 年至 2014 年間共有 1,002,490 位新生兒[26], 因此估算五年期間會 3 位黏多醣症第 4A 型的新病患。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) 預估此 3 位病患分別出現在第一年、第二年及第四年。因此建議者估算五年內約有 9 至 11 位病患使用本品。
2. 本品年度藥費：根據建議者提出本品建議給付價格，以個案平均體重 21 公斤換算所需劑量。另外，瓶數以無條件進位至整數計算，所得本品年度藥費約為 1.36 億元至 1.66 億元之間。

本報告認為建議者於此次所提出的財務影響已根據過去報告所提出的建議作修正，故本報告認為此次建議者提出的財務影響報告應屬合宜。惟對於建議者假設每年病患的平均體重皆相同略有疑慮，可能會造成本品劑量之計算上的些許差異。

### (三)、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH、英國 NICE 及澳洲 PBAC 皆曾公告本品的評估結果，彙整摘要內容如下：
- (1) 加拿大 CDEC 於 2016 年 4 月 20 日第二次公布本品的評估報告，願意有條件的給付本品用於治療黏多醣症第 4A 型病患。CDR 針對廠商所提交關於本品的成本效用分析，修改模型中的效用值、死亡率，以及重新定義體重會隨時間改變後，本品比較最佳支持療法的 ICER 由原本廠商估算的約 170 萬加幣/QALY 增加至 318 萬加幣/QALY。
- (2) NICE 於 2015 年 12 月 16 日公布本品之評估報告表示，願意在有風險分攤方案(managed access agreement)的情況下，建議本品給付用於黏多醣症第 4A 型病患。廠商所提交的本品之成本結果分析表示，對照組(established clinical management)的總成本約為 60 英鎊，9.75 個 QALYs；本品的總成本約為 140 英鎊，27.93 個 QALYs。委員會對於成本結果分析所使用的方法學表示認同，但認為模型中所使用假設有疑慮之處，另有高估本品療效之嫌。
- (3) PBAC 於 2016 年 3 月第二次公布本品的會議報告，委員會對於廠商第二次的申請表示，本品的療效是有臨床意義地改善病情，但成本效益仍具高度不確定性而無法接受，因此再次拒絕收載。廠商所提交的本品之成本效用分析中，本品相較於標準治療的 ICER 為超過 20 萬澳幣/QALY。ESC 認為模型中的「療效外推」及「本品對於整體存活期的增加」是具有高度不確定性。
2. 建議者於此次所提交的財務影響評估報告乃採用 2015 年 Vimizim® 醫療科技評估報告中所提出「藥瓶總數計算應採用無條件進位」之評論作修正，並調降本品建議給付價格。建議者推估本品若納入健保給付，五年內使用本品人

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

數約為 9 至 11 位之間，年度藥費約為 1.36 億元至 1.66 億元之間。因目前無與本品有相同臨床地位之品項，因此年度藥費即為本品財務影響。本報告認為此次建議者提出的財務影響報告應屬合宜，惟對於建議者假設每年病患體重皆相同略有疑慮，可能會造成本品劑量之計算上的些許差異。

# 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. Vimizim: EPAR - Product Information.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002779/WC500169239.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002779/WC500169239.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
2. Assessment report - Vimizim.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002779/WC500169242.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
3. Assessment report for paediatric studies - Vimizim (MOR-006).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002779/WC500193818.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002779/WC500193818.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
4. Assessment report for paediatric studies - Vimizim (MOR-008).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002779/WC500191744.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002779/WC500191744.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
5. Summary Review - Vimizim.  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125460Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000SumR.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
6. USFDA Label - Vimizim  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125460s000lbl.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
7. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢。  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Sep. 29th, 2016.
8. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物。  
[http://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1248&id=5628&chk=76551422-e629-4d93-b402-35689d97a90d&param=pn%3d1%26sid%3d1248#.V\\_HTqCF96Uk](http://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1248&id=5628&chk=76551422-e629-4d93-b402-35689d97a90d&param=pn%3d1%26sid%3d1248#.V_HTqCF96Uk). Accessed Oct. 3th, 2016.
9. Christian J. Hendriksz, Barbara Burton, Thomas R. Fleming, 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. 2014(37): p. 979-990.
10. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2015. 114(2015): p. 178-185.
11. Christian J. Hendriksza, Rossella Parinib, Moeenaldeen D. AlSayedc, et al.

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2016. 119(2016): p. 131-143.
12. Hendriksz C.J., Berger K.I., Parini R., et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2016. 2016: p. 1-9.
  13. Medical Review - Vimizim (elosulfase alfa).  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125460Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125460Orig1s000MedR.pdf). Accessed Oct. 13th 2016.
  14. 藥物處方集 - Elosulfase Alfa.  
[http://www.pharmaceutic.idv.tw/catalog/show\\_catalog\\_section.php](http://www.pharmaceutic.idv.tw/catalog/show_catalog_section.php). Accessed Oct. 3th, 2016.
  15. Public Summary Documents -  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/elosulfase-alfa-psd-march-2016.pdf>. Accessed Oct. 11th 2016.
  16. Common Drug Review - Vimizim.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0389\\_complete\\_Vimizim\\_Mar-27-15.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0389_complete_Vimizim_Mar-27-15.pdf). Accessed Sep. 29th, 2016.
  17. Rejection of Vimizim at March 2016 PBAC Meeting.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/MC16-020132-morquio>. Accessed Sep. 29th, 2016.
  18. Highly specialised technologies (HST2) - Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4a.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/resources/elosulfase-alfa-for-treating-mucopolysaccharidosis-type-iva-1394897528005>. Accessed Sep. 29th, 2016.
  19. Common Drug Review - Elosulfase alfa resubmission.  
[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456\\_complete\\_Vimizim\\_May-26\\_16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0456_complete_Vimizim_May-26_16.pdf). Accessed Oct. 18th 2016.
  20. Managed Access Agreement - Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type 4A.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/resources/managed-access-agreement-december-2015-2238935869>. Accessed Sep. 30th, 2016.
  21. Burton BK , Berger KI , Lewis GD , et al. Safety and physiological effects of two different doses of elosulfase alfa in patients with morquio a syndrome: A randomized, double-blind, pilot study. *American journal of medical genetics*, 2015. 167A(10): p. 2272.
  22. Harmatz P , Burton BK , Giugliani R , et al. Impact of long-term elosulfase

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- alfa treatment on sixminute walk test distance in patients with Morquio A syndrome. *Journal of inherited metabolic disease*, 2015. 38(Suppl 1): p. S254.
23. Giugliani R , Burton BK , Harmatz P , et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on threeminute stair climb test, pulmonary function tests and normalized urine keratan sulfate in patients with Morquio A syndrome. *Journal of inherited metabolic disease*, 2015. 38(Suppl 1 ): p. S255.
24. 財團法人醫藥品查驗中心, Vimizim® 醫療科技評估報告補充資料. 2015 年 4 月 20 日.
25. Lin, H. Y., S. P. Lin, C. K. Chuang, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*, 2009. 149a(5): p. 960-4.
26. 內政部統計處. <http://www.moi.gov.tw/stat/week.aspx>. Accessed Oct. 19th, 2016.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

附錄一 英國 NICE Managed Access Agreement 協議(部分內容摘要)[20]

4.3 Elosulfase alfa will not be started if any of the following apply:

- ◆ The patient is diagnosed with an additional progressive life limiting condition where treatment would not provide long term benefit e.g.; cancer or multiple sclerosis; or
- ◆ The patient has a lung capacity (FVC) of less than 0.3 litres and require ventilator assistance; or
- ◆ The patient is unwilling to comply with the associated monitoring criteria: All patients are required to attend their clinics three times a year for assessment.
- ◆ All patients will sign up to the 'Managed Access Patient Agreement' as seen in the appendix to this Managed Access Agreement.

### Start Criteria

**All of the following are required before treatment is started:**

- ◆ All patients must have a confirmed diagnosis of MPSIVA as per the diagnosis criteria recommended in Wood et al. (2012)
- ◆ All patients must have confirmed enzymatic test, elevated urinary Keratan Sulfate and mutation analysis.
- ◆ In addition patients aged 5 and over can only start once a full set of baseline assessments has been obtained, and they have signed the Managed Access Patient Agreement.

### Stop Criteria

**Patients will cease enzyme therapy if any of the following apply:**

- ◆ The Patient is non-compliant with assessments for continued therapy (non-compliance is defined as fewer than three attendances for assessment in any 14 month period);
- ◆ The Patient fails to meet 4 of the 5 criteria as defined below under naïve responder or long term trial patient.
- ◆ The Patient is unable to tolerate infusions due to infusion related severe adverse events that cannot be resolved.

Patients who are taken off treatment will continue to be monitored for disease deterioration and supported with other clinical measures. These patients should continue to be assessed to allow gathering of important information.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

附錄表一、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2016	20161003	#1 elosulfase alfa	19
PubMed 1950-2016	20161003	#1 "GALNS protein, human"[Supplementary Concept] OR "GALNS protein, human"[All Fields] OR "elosulfase alfa"[All Fields]	105
		#2 ("GALNS protein, human"[Supplementary Concept] OR "GALNS protein, human"[All Fields] OR "elosulfase alfa"[All Fields]) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "2016/10/31"[PDAT])	17
		#3 ("GALNS protein, human"[Supplementary Concept] OR "GALNS protein, human"[All Fields] OR "elosulfase alfa"[All Fields]) AND (("2015/04/01"[PDAT] : "2016/10/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	9
Embase 1950-2016	20161003	#1 'elosulfase alfa'/exp OR 'elosulfase alfa'	90
		#2 'elosulfase alfa'/exp OR 'elosulfase alfa' AND ([systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [2015-2016]/py	5