

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：Onpattro®

學名：patisiran

事由：

1. 財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）業於民國 109 年 8 月及 110 年 4 月完成 Patisiran (Onpattro®) 之完整醫療科技評估報告及補充報告各一份。該案後經 110 年 12 月健保藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議提案討論，會議結論為暫不納入給付。
2. 艾拉倫股份有限公司（以下簡稱建議者）本次重新檢附新事證資料、提出降價與藥品給付協議方案更新資料，並於建議給付規定新增限於「神經病變疾病嚴重度為第二期的病人」之條件，以供再次研議。
3. 據此，本報告以補充報告格式，摘述主要醫療科技評估組織建議、新事證資料及更新財務影響評估。
4. 另，本報告依 111 年 10 月藥品專家諮詢會議結論之建議價格更新財務影響評估，並摘要呈現截至 111 年 11 月 16 日止於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中蒐集到的病友意見，俾供後續審議會議參考。

完成時間：民國 111 年 11 月 25 日

評估結論

一、國際主要醫療科技評估組織報告重點摘述

加拿大 CADTH	
建議內容	於 108 年 7 月 25 日公告，建議給付 patisiran 用於治療遺傳性 TTR 類澱粉沉積症（hereditary amyloidosis transthyretin, hATTR amyloidosis）成年病人的多發性神經病變
起始使用條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 以基因檢測，確診為 hATTR 2. 需符合下列所有條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 具有早期神經病變症狀，定義為多發性神經病變失能評分（PND）stage I 至 IIIB，或家族性澱粉樣多發性神經病變（FAP）stage 1 至 2 (2) 不具有嚴重心衰竭症狀（定義為 NYHA class III 或 IV） (3) 尚未接受過肝臟移植 3. 不能與其他 RNAi 或 TTR 穩定劑合併使用於治療 hATTR
停止使用條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 於起始治療 9 個月後需接受評估，隨後至少每 6 個月評估一次，以確認病人可自 patisiran 持續治療中獲益 2. 若有下列情形，則需停止使用 patisiran： <ol style="list-style-type: none"> (1) 永久臥床，且對於日常生活基礎活動皆需協助

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	(2) 接受臨終照護
處方條件	需由具 hATTR 診斷與治療經驗的專科醫師進行照護
價格建議	需調降價格 ¹ 。
澳洲 PBAC	
至 111 年 3 月 17 日止，查無相關評估報告。	
英國 NICE	
建議內容	於 108 年 8 月 14 日公告，建議給付 patisiran 於上市許可範圍內，用於治療具有 FAP stage 1 或 stage 2 多發性神經病變的遺傳型 TTR 類澱粉沉積症 (hATTR) 成年病人；惟廠商需依商業協議 (commercial arrangement) 內容提供 patisiran。

二、建議者提供之資料

- (一) 開放式作業延伸試驗(global OLE)第 24 個月期中分析報告(研討會摘要)：global OLE 試驗收納完成第三期 APOLLO 試驗的受試者及第二期單臂延長試驗(OLE)的受試者，所有受試者皆給予 patisiran 治療；而於 24 個月的期中分析結果顯示，來自 APOLLO 試驗的 patisiran 組受試者及來自第二期 OLE 試驗受試者大致維持相同神經功能缺損改善程度，而來自 APOLLO 試驗安慰劑組受試者則為維持相同疾病嚴重度。
- (二) 基期神經病變嚴重程度對使用 patisiran 影響分析結果(研討會摘要)：APOLLO 試驗之事後分析，將病人依基期 NIS 分數區分 4 組，分別為 6 至<30 分、30 至<57 分、57 至<84.5 分及 84.5 至<141.6 分，分析結果顯示 4 組中之安慰劑組病人的 mNIS+7 分數皆呈現上升趨勢，4 組中之 patisiran 組病人的 mNIS+7 分數則呈現下降或維持之情形。
- (三) APOLLO 試驗中我國病人次族群之分析數據：此數據未公開發表，故本報告未予摘述。

三、財務影響評估

- (一) 建議者推估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數為第一年 34 人至第五年 45 人，本品年度藥費及財務影響約為第一年 2.95 億元至第五年 3.98 億元。
- (二) 本報告對於建議者設定的部分參數存有疑慮，包含 FAP 第一期惡化至第二期比例、接受本品治療後惡化而須停藥比例，認為建議者可能低估用藥人數。本報告以最新的罕見疾病通報人數進行推估，並校正上述參數後，推估本品使用人數為第一年 36 人至第五年 66 人，本品年度藥費及財務影響約為第一年 3.18 億元至

¹ 根據加拿大 CADTH 評估報告建議，加拿大廠商初始提交價格為每瓶 13,022 加幣，若依據成本效益之願付價格(willingness-to-pay)閾值為每 QALY (Quality-adjusted life year)5 萬元加幣以下，patisiran 價格需調降 98%。然而，建議者於本次申請中補充說明最終加拿大各省給付價並未大幅降價，以加拿大薩斯喀徹溫省為例，最終給付價為每瓶 10,503 加幣[5]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第五年 5.86 億元。

- (三) 為保守推估本品可能對健保造成之財務影響，本報告另於情境分析中同時調整具不確定性之參數（如：FAP 盛行人數、符合各項給付條件之比例、無法耐受藥品比例等），推估未來五年本品使用人數為第一年 38 人至第五年 91 人，財務影響約為第一年 3.35 億元至第五年 8.12 億元。

四、醫療倫理

本報告摘錄自健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台，截至民國 111 年 11 月 16 日止，收集到的 4 筆病友意見，其中 1 筆為病友團體(FAP 病友聯誼會)以問卷收集 13 名病友及 15 位照顧者的意見。

- (一) 病友使用藥品包括 pregabalin (Lyrica[®]，利瑞卡)、自費使用 diflunisal (Senta[®]，生利痛)，及透過臨床試驗或恩慈療法使用 tafamidis 及 inotersen 等，其中病友表示 diflunisal 對病情幫助不大，而參與試驗使用的藥品則有助改善病情或減緩疾病退化。
- (二) 有 5 位透過臨床試驗使用過本品的病友分享其使用經驗，認為使用本品可改善疾病症狀，減緩惡化速度，副作用如頭暈、低血壓、味覺異常、打嗝、持續性乾眼、夜間視力下降、用藥當天會精神亢奮等。
- (三) 主要影響病友生活品質的症狀包含四肢無力、麻痺、刺痛；姿勢性低血壓、心衰竭；吞嚥困難、腹瀉；便秘、頻尿、陽痿、夜尿等，導致行走及上下樓梯困難、常跑廁所，甚至無法自理生活、工作及參與社交活動。照顧者須請假陪診，若是生活無法自理之病人則需照顧者全天候跟隨照顧。
- (四) 病友希望新治療能控制疾病惡化情形、提升生活自理能力，提高生活品質以恢復參與社交活動。也期望健保給付此疾病相關治療藥物，使更多人願意接受基因檢測、早期接受治療，減輕社會及家庭的負擔及風險。

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 6 月、10 月藥品專家諮詢會議討論，本報告以本品每瓶 258,200 元更新財務影響評估，預估未來五年本品使用人數約為第一年 36 人至第五年 66 人，本品年度藥費及財務影響約為第一年 3.13 億元至第五年 5.85 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

Onpattro 2mg/mL concentrate for solution for infusion (詠葆玖靜脈輸注濃縮液 2 毫克/毫升) 之有效成分為 patisiran (以下簡稱本品)，屬核糖核酸干擾 (RNA interference, RNAi) 製劑，其主管機關之許可適應症為「適用於治療成人 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic polyneuropathy)」。神經病變的疾病嚴重度限於第一、二期的病人」[1]，與「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」認定之適應症內容相同[2]。

有關艾拉倫股份有限公司 (以下簡稱建議者) 提出本品給付用於前揭適應症建議案，衛生福利部中央健康保險署 (以下簡稱健保署) 業於 2020 年 7 月^a及 2021 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 進行醫療科技評估。後經 2021 年 12 月健保藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議提案討論，會議結論為建議暫不納入給付^b[3]。

後續，建議者函文健保署再次提案，相較過往建議給付於「神經病變疾病嚴重度第一、二期的病人」，此次建議限縮給付於「神經病變疾病嚴重度為第二期的病人」(建議給付條件詳如表一)，並檢附新事證資料、調降本品建議價格及提出藥品給付協議方案。鑒於查驗中心先前已就本品完成數份相關醫療科技評估報告，故本報告以補充報告格式，重點摘錄及更新主要醫療科技評估組織建議及療效新事證，並依此次建議者建議之給付條件修訂內容進行財務影響分析，俾供健保相關審議會議參考。

表一、建議者提出之給付條件建議

本次建議	前次建議
1. 限用於確定診斷為 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy) 之成人患者且需同時符合下列條件者使用： (1) 神經病變的疾病嚴重度限於 第二期 的病人： I. polyneuropathy disability (PND) stage	1. 限用於確定診斷為 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy) 之成人患者且需同時符合下列條件者使用： (1) 神經病變疾病嚴重度限於第一、二期的病人 I. polyneuropathy disability (PND) stage I to

^a 2020 年 7 月由運和生技有限公司提出申請，於 2020 年 12 月，許可證持有者變更為艾拉倫股份有限公司。

^b 依據 2021 年 12 月藥品共同擬訂會議紀錄，本案藥品可減緩成人 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變疾病的進展，惟依目前臨床試驗及醫療科技評估報告顯示，長期使用之臨床療效與副作用不明，且藥物治療費用高，財務衝擊大。又目前主要醫療科技評估組織中，澳洲 PBAC 部分尚無相關報告，加拿大 CADTH 部分，建議除須有給付條件限制及退場機制外，亦表達需再降價，故暫不納入給付。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本次建議	前次建議
<p style="text-align: center;">3a~3b, 或</p> <p style="text-align: center;">II. <u>familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) stage 2</u></p> <p>(2) 無嚴重心衰竭症狀(定義依紐約心臟協會衰竭功能分級為第三級或第四級)。</p> <p>(3) 以前沒有進行過肝移植。</p> <p>(4) <u>開始治療年齡 75 歲(含)以下者。</u></p> <p>2. 需檢附下列資料,經專家小組特殊專案審查核准後使用。</p> <p>(1) <u>符合衛生福利部國民健康署 FAP 罕見疾病個案通報審查標準之神經傳導/肌電圖/自律神經功能檢查報告。</u></p> <p>(2) <u>臨床症狀及徵兆的病歷紀錄。</u></p> <p>3. 療效評估方式及時機：</p> <p>(1) 神經病變疾病嚴重度評估時機：</p> <p style="padding-left: 20px;">I. Patisiran 治療前。</p> <p style="padding-left: 20px;">II. 治療反應的初步評估應在治療開始後 9 個月進行。</p> <p style="padding-left: 20px;">III. 隨後每 6 個月下一劑治療前。</p> <p>(2) 神經病變疾病嚴重度評估：需由提供 Patisiran 治療之醫師判定評估結果</p> <p style="padding-left: 20px;">I. polyneuropathy disability (PND) stage, 或</p> <p style="padding-left: 20px;">II. familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) stage</p> <p>4. 停藥時機：若有下列任一情況，則不再給予 Patisiran 治療</p> <p>(1) 神經病變疾病嚴重度持續惡化至完全臥床或無行動能力 (PND stage 4 或 FAP stage 3)。</p> <p>(2) 需接受臨終照護(end-of-life care)者。</p>	<p style="text-align: center;">≤ IIIB, 或</p> <p style="text-align: center;">II. familial amyloidotic polyneuropathy [FAP stage I or II</p> <p>(2) 無嚴重心衰竭症狀(定義依紐約心臟協會衰竭功能分級為第三級或第四級)。</p> <p>(3) 以前沒有進行過肝移植。</p> <p>2. 需經事前審查核准使用。</p> <p>3. 療效評估方式及時機：</p> <p>(1) 神經病變疾病嚴重度評估時機：</p> <p style="padding-left: 20px;">I. Patisiran 治療前。</p> <p style="padding-left: 20px;">II. 治療反應的初步評估應在治療開始後 9 個月進行。</p> <p style="padding-left: 20px;">III. 隨後每 6 個月下一劑治療前。</p> <p>(2) 神經病變疾病嚴重度評估：需由提供 Patisiran 治療之醫師判定評估結果。</p> <p style="padding-left: 20px;">I. polyneuropathy disability (PND) stage , 或</p> <p style="padding-left: 20px;">II. familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) stage</p> <p>4. 停藥時機：若有下列任一情況，則不再給予 Patisiran 治療</p> <p>(1) 神經病變疾病嚴重度持續惡化至完全臥床或無行動能力 (PND stage IV 或 FAP stage III)。</p> <p>(2) 需接受臨終照護(end-of-life care)者。</p>

註：**粗體底線處**為此次新增

二、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 及蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 已分別於 2019 年 7 月、8 月及 6 月公告本案相關評估報告。而至 2022 年 3 月 17 日止,於澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Benefits Advisory Committee, PBAC) 之公開網站仍查無本案相關評估報告。

鑒於主要醫療科技評估組織建議內容已於之前本中心完成之評估報告中詳述，此處重點摘述主要醫療科技評估組織及蘇格蘭 SMC 給付建議於表二供參考。

表二、醫療科技評估組織之給付建議重點摘述

加拿大 CADTH[4]	
建議內容	於 2019 年 7 月 25 日公告，建議給付 patisiran 用於治療遺傳性 TTR 類澱粉沉積症 (hereditary amyloidosis transthyretin, hATTR amyloidosis) 成年病人的多發性神經病變
起始使用條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 以基因檢測，確診為 hATTR 2. 需符合下列所有條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 具有早期神經病變症狀，定義為多發性神經病變失能評分 (PND) stage I 至 IIIB，或家族性澱粉樣多發性神經病變 (FAP) stage 1 至 2 (2) 不具有嚴重心衰竭症狀 (定義為 NYHA class III 或 IV) (3) 尚未接受過肝臟移植 3. 不能與其他 RNAi 或 TTR 穩定劑合併使用於治療 hATTR
停止使用條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 於起始治療 9 個月後需接受評估，隨後至少每 6 個月評估一次，以確認病人可自 patisiran 持續治療中獲益 2. 若有下列情形，則需停止使用 patisiran： <ol style="list-style-type: none"> (1) 永久臥床，且對於日常生活基礎活動皆需協助 (2) 接受臨終照護
處方條件	需由具 hATTR 診斷與治療經驗的專科醫師進行照護
價格建議	需調降價格 ^c 。
澳洲 PBAC	
至 2022 年 3 月 17 日止，查無相關評估報告。	
英國 NICE[6]	
建議內容	於 2019 年 8 月 14 日公告，建議給付 patisiran 於上市許可範圍內，用於治療具有 FAP stage 1 或 stage 2 多發性神經病變的遺傳性 TTR 類澱粉沉積症 (hATTR) 成年病人；惟廠商需依商業協議 (commercial arrangement) 內容提供 patisiran。
其他醫療科技評估組織如蘇格蘭 SMC[7]	

^c 根據加拿大 CADTH 評估報告建議，加拿大廠商初始提交價格為每瓶 13,022 加幣，若依據成本效益之願付價格(willingness-to-pay)閾值為每 QALY (Quality-adjusted life year) 5 萬元加幣以下，patisiran 價格需調降 98%。然而，建議者於本次申請中補充說明最終加拿大各省給付價並未大幅降價，以加拿大薩斯喀徹溫省為例，最終給付價為每瓶 10,503 加幣[5]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議內容	於 2019 年 6 月 10 日公告，建議給付 patisiran 用於治療具有 FAP stage 1 或 stage 2 多發性神經病變的遺傳型 TTR 類澱粉沉積症 (hATTR) 成年病人。
------	--

(二) 建議者提供之資料

建議者檢附之新事證資料包括：

1. 1 篇由 Adams D. 等人所發表的全球開放式作業延伸試驗 (Global Open Label Extension, global OLE) 之第 24 個月結果研討會摘要^d[9]，此 Global OLE 試驗之受試者來源為 APOLLO 試驗及一項二期單臂延長試驗；於第 24 個月 Global OLE 期中分析時，所有受試者平均已暴露於 patisiran 43.6 個月 (包含於 APOLLO 試驗及二期單臂延長試驗中暴露於 patisiran 的時間)；建議者以此研究作為長期療效及安全性的佐證。
2. 1 份探討基期神經病變嚴重程度對使用 patisiran 影響之研討會摘要[10]，作為此次限縮為「神經病變疾病嚴重度為第二期的病人」之佐證。
3. 1 份未公開發表的 APOLLO 試驗中我國病人 30 個月療效及安全性分析數據，作為台灣族群的長期效益追蹤佐證。

前兩者之研究結果重點摘述於後，而後者旨在探討我國病人長期療效及安全性與 APOLLO 試驗整體族群相比之趨勢，惟其屬建議者機敏資料，故本報告不於此揭露其研究結果。

■ 第 24 個月 Global OLE (研討會摘要) [9]

1. 研究設計與受試者來源

Global OLE 試驗為一進行中的單臂、多中心試驗，研究旨在評估 patisiran 用於 hATTR 之長期療效及安全性。受試者來自 APOLLO 試驗 (來自 patisiran 組共 137 人，安慰劑組共 49 人) 及一項二期單臂延長試驗 (n=25)；其中源自 APOLLO 試驗者為已使用 patisiran 或安慰劑組至少 18 個月，而源自二期單臂延長試驗者則為至少已使用 patisiran 24 個月。病人納入 Global OLE 試驗後持續使用 patisiran 治療，而此研討會摘要為受試者進入 Global OLE 試驗後追蹤 24 個月之期中分析報告。

^d 有關建議者另外檢附之 Global OLE 開放式作業延伸試驗第 12 個月期中分析結果[8]，即此次提供的 24 個月 Global OLE 的前次期中分析報告，相關研究設計、病人基期特徵、分析數據與查驗中心 2020 年 8 月 26 日評估報告「建議者提供之資料」段落摘述之內容相同，故本報告於此不再贅述 Global OLE 試驗之第 12 個月期中分析結果。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

2. 病人基期特徵

Global OLE 試驗病人基期特徵詳如表三所示。於 Global OLE 試驗基期時，受試者的疾病嚴重度不盡相同，如 PND 評分 \geq IIIA^e之病人比例，來自 APOLLO 試驗的 patisiran 組（以下簡稱 APOLLO-patisiran 組）及安慰劑組（以下簡稱 APOLLO-安慰劑組）分別有 50%及 67%，來自第二期單臂試驗者（以下簡稱二期-patisiran 組）則僅有 8%。

於此期中報告分析時間點（資料截止日 2019 年 10 月 7 日），病人之 patisiran 平均暴露時間於 APOLLO-patisiran 組及 APOLLO-安慰劑組分別為 45.9 個月及 25.3 個月，而於二期-patisiran 組則為 64.4 個月，所有受試者平均已暴露 43.6 個月；整體而言，接受 patisiran 治療 \geq 4 年者佔 47%， \geq 5 年者佔 16%。

表三、進入 Global OLE 試驗之基期特徵(僅摘錄與疾病嚴重度相關之特徵)

	APOLLO-patisiran (n=137)	APOLLO-安慰劑 (n=49)	二期-patisiran (n=25)
mNIS+7 平均分數(min, max) ^{†1}	75 (8, 199)	101 (22, 190)	46 (3, 128)
Norfolk QOL-DN 平均分數(SD) ^{†2}	55 (31)	73 (28)	未評估
PND 評分, n (%)			
I/II	68 (50)	16 (33)	23 (92)
IIIA/IIIB	60 (44)	25 (51)	2 (8)
IV	8 (6)	8 (16)	0

註 1：改良式神經功能缺損量表評分(modified Neuropathy Impairment Score+7, mNIS+7)分數範圍為 0 至 304 分，分數越高代表神經功能受損程度越嚴重。

註 2：Norfolk QOL-DN 為 Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy 問卷之縮寫，用以評估健康相關生活品質，分數範圍為-4 分至 136 分，分數越高代表生活品質狀態越差。

3. 療效分析結果 (mNIS+7)

Global OLE 試驗使用神經功能評估工具 mNIS+7 作為評估指標，mNIS+7 分數越高則表狀況越差。於接受 24 個月 patisiran 治療後，相較於 Global OLE 試驗起始時，APOLLO-patisiran 組及二期-patisiran 組之 mNIS+7 分數顯示維持的效益^g。而於 APOLLO-安慰劑組當中，於開始接受 patisiran 治療後維持相同之疾病嚴重度，其第 24 個月 mNIS+7 分數相較於 Global OLE 試驗基期之分數僅增加 0.1 分 (SEM 3.3)^h。

^e 多發性神經病變失能評分(Polyneuropathy Disability Score, PND)分為 I 至 IV 級，等級越高代表行走能力越差；其中，IIIA/IIIB 代表行走時需柺杖輔助，IV 級代表需靠輪椅行動或需臥床。

^g 若與 APOLLO 試驗基期相比，APOLLO-patisiran 組之 mNIS+7 分數下降 4.9 分 (standard error of the mean; SEM 2.1)；若與二期單臂試驗基期相比，二期-patisiran 組之 mNIS+7 分數下降 5.9 分 (SEM 2.1)。

^h APOLLO-安慰劑組若與 APOLLO 試驗之基期分數相比，mNIS+7 分數增加 26.3 分 (SEM

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

4. 生活品質分析結果 (Norfolk QOL-DN)

Global OLE 試驗使用 Norfolk QOL-DN 作為生活品質評估工具，Norfolk QOL-DN 分數越高則表狀況越差。於接受 24 個月 patisiran 治療後，相較於 Global OLE 試驗起始時，APOLLO-patisiran 組之 Norfolk QOL-DN 分數顯示能維持生活品質，無明顯惡化ⁱ；APOLLO-安慰劑組則可觀察到生活品質改善，其 Norfolk QOL-DN 分數相較 Global OLE 基期下降 4.1 分 (SEM 3.3)^j。

5. 安全性分析結果

多數不良事件為輕度至中度；嚴重 (serious) 不良事件佔 49%，因不良事件致退出試驗發生率佔 14%；此外，死亡事件佔 14%，死因皆研判與藥品無關。

■ 基期神經病變嚴重程度對使用 patisiran 之影響 (研討會摘要) [10]

APOLLO 試驗之事後分析將病人之基期 NIS 分數區分為 4 組，分別為 6 至 <30 分、30 至 <57 分、57 至 <84.5 分及 84.5 至 <141.6 分 (分數越高代表神經功能受損程度越嚴重)，個別評估每個分組中 patisiran 組或安慰劑組第 18 個月 mNIS+7 分數相較基期之平均改變量。

研究結果顯示於安慰劑組，無論基期 NIS 分數分組，mNIS+7 分數皆呈現上升趨勢；而於 patisiran 組，無論基期 NIS 分數分組，mNIS+7 分數則皆呈現下降或維持之效益，嚴重程度最低 (6 至 <30 分) 至最高 (84.5 至 <141.6 分) 4 個分組之第 18 個月 mNIS+7 分數平均改變量依序為減少 2.8、6.6、1.0、6.0 分。

5.0)，代表即使於 Global OLE 試驗給予 patisiran，曾接受安慰劑治療者仍無法恢復到 APOLLO 試驗之基期分數。

ⁱ APOLLO-patisiran 組與 APOLLO 試驗基期相比，在額外接受 Global OLE 試驗 24 個月的 patisiran 治療後，Norfolk QOL-DN 分數下降 2.4 分 (SEM 2.4)。

^j APOLLO-安慰劑組與 APOLLO 試驗基期相比，Norfolk QOL-DN 分數仍增加 15.8 分 (SEM 4.5)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響評估

建議者申請本品納入健保給付，用於治療 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy, FAP) 成年病人，且神經病變嚴重程度限於第二期病人。建議者預估未來五年 (2023 年至 2027 年)，本品使用人數為第一年 34 人至第五年 45 人，本品年度藥費約為第一年 2.95 億元至第五年 3.98 億元，加上因本品衍生之其他醫療費用後，財務影響約為第一年 2.95 億元至第五年 3.98 億元。

建議者推估之假設及理由說明如下：

1. 臨床地位

建議者認為國內目前針對 TTR-FAP 病人大多為支持性治療，並無具體治療方式且尚無健保給付藥品可使用，故臨床地位屬於新增關係。

2. 目標族群推估

建議者對於目標族群人數之推估，首先，計算診斷為 FAP 第二期之病人，接續預估由 FAP 第一期惡化至 FAP 第二期人數，最後再估算病人在隔年可繼續用藥比例，分述如下：

(1) FAP 第二期病人

A. 第一年 (2023 年) 盛行病人數

建議者依據國民健康署公布 2018 年 12 月至 2021 年 12 月之罕見疾病通報個案統計表[11]，以指數平滑法 (Exponential Smoothing) 推估 2022 年底 FAP 盛行人數，作為 2023 年盛行病人數，而 TTR 基因突變比例則參考先前醫療科技評估報告內容設定為 100%，以此預估 2023 年 TTR-FAP 盛行人數為 154 人。

根據本次提出之建議給付條件，本品限用於神經病變的疾病嚴重程度為第二期 (PND 第三期或 FAP 第二期) 病人，且需排除嚴重心衰竭 (NYHA 第三或四級)、曾接受過肝移植及開始治療年齡為 75 歲以上之病人。建議者對此之推估方法如下：

- 疾病嚴重程度：建議者依據 Chao 等人發表台灣 TTR-FAP 病人臨床與基因表現特徵研究結果[12]，將 FAP 第二期病人比例假設為 36.7%。
- 嚴重心衰竭及肝臟移植：建議者參考我國病人疾病型態、Chao 等人和施孟

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綾等人之研究[12, 13]，推算 FAP 病人具嚴重心衰竭症狀比例為 4% 及曾接受肝臟移植比例為 0%。

- 開始治療年齡：建議者認為國內 FAP 病人多為 A97S 型，大部分病人在 55 歲後才發病，因此根據國發會 2022 年 12 月至 2026 年 12 月之中推估人口數 [14]，以 55 歲至 74 歲人口數在 55 歲以上人口數之占比，設定開始治療年齡 75 歲以下病人比例為 80%。

綜合上述說明，建議者以 TTR-FAP 第二期病人人數，扣除因嚴重心衰竭、肝臟移植及開始治療年齡過高而無法接受本品治療之人數，推估第一年目標族群為 43 人。

B. 第二年至第五年（2024 年至 2027 年）新增病人數

首先，建議者依據國民健康署 2018 年 12 月至 2021 年 12 月之罕見疾病通報個案統計表[11]，以平均年新增人數 30 人作為第二年至第五年每年新增之 FAP 病人數，再依據以上述之 FAP 第二期、無嚴重心衰竭及開始治療年齡 75 歲以下比例，計算第二年至第五年新增之目標族群人數為每年 8 人。

(2) FAP 第一期惡化至 FAP 第二期之病人

考量若 FAP 第一期病人在後續年份惡化至 FAP 第二期即符合本品建議給付條件，因此建議者另預估 FAP 第一期病人數，依據 Chao 等人研究設定 FAP 第一期病人占比為 49.4% [12]，並根據前述相關參數，計算本品納入給付後，FAP 第一期、無嚴重心衰竭及開始治療年齡為 75 歲以下之病人數為第一年 58 人、第二年至第五年每年新增 11 人。

接續，建議者根據所諮詢之臨床專家意見，假設 FAP 第一期病人有 12.5% 會於隔年惡化，預估 2023 年盛行之 FAP 第一期病人在本品納入給付後，於第二年至第五年分別有 7 位、6 位、6 位及 5 位病人惡化至 FAP 第二期；並以相同邏輯估算後續年份新增之 FAP 第一期病人，在第三年至第五年將會累積 1 位、2 位、3 位病人惡化至 FAP 第二期。合計第二年至第五年因惡化後符合建議給付條件之病人數為每年 7 位至 8 位。

(3) 隔年可繼續用藥比例

建議者以前一年用藥病人扣除無法耐受、疾病惡化或死亡之病人數，推估次年可繼續接受用藥病人數，相關推估方法如後：

A. 無法耐受：依 APOLLO 臨床試驗統計之台灣次族群病人於開始治療 9 個月

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

內因無法耐受或其他非死亡因素而停止治療之占比，設定無法耐受比例為 12.5%。

- B. 死亡：依據 APOLLO 臨床試驗[15]，接受本品治療之病人在 18 個月時因疾病惡化而死亡比例為 4.7%，推估年死亡率為 3.2%。
- C. 疾病惡化：參考 NICE 評估報告[6]，假設接受本品治療病人 PND 分數惡化之比例為 20%。

建議者依據上述之參數與預估模式，推估未來五年目標族群為第一年 43 人至第五年 50 人。

3. 本品使用人數

根據內部評估資料，建議者設定 FAP 第二期病人接受本品治療比例為第一年 80%、第二年至第五年為 90%，預估接受本品治療人數為第一年 34 人至第五年 45 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據本品仿單建議之用法用量[16]，以病人體重 60 公斤推算每人每次本品使用量為 2 劑；接續，根據前述所提 APOLLO 臨床試驗之中台灣次族群病人於開始治療 9 個月內因藥品不耐受而停止用藥之比例 (12.5%)，分別計算當年度使用本品 9 個月與 12 個月之病人數；最後，依照預估之本品使用量及建議支付價，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 2.95 億元至第五年 3.98 億元。

5. 其他醫療費用

根據本品仿單之建議[16]，本品使用前需先進行前置用藥以降低本品輸注相關反應之風險。建議者參考仿單說明，以每次使用 dexamethasone 10 毫克、acetaminophen 500 毫克、cimetidine 200 毫克及 diphenhydramine 50 毫克進行前置藥品費用之估算，並依據各品項健保支付價[17]及本品使用人數，推估未來五年其他醫療費用約為第一年 1.8 萬元至第五年 2.4 萬元。

6. 財務影響

建議者預估本品納入健保給付後，對健保財務影響約為第一年 2.95 億元至第五年 3.98 億元。

7. 敏感度分析

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議者針對接受本品治療比例進行敏感度分析，若提高為第一年 90%、第二年至第五年 100% 目標族群病人會接受本品治療，預估本品使用人數為第一年 39 人至第五年 49 人，財務影響約為第一年 3.38 億元至第五年 4.34 億元。

本報告針對建議者提供之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位

參考目前健保付規定[18]，並未給付針對 FAP 治療之藥品，故本報告認為本品臨床地位為新增關係實屬合理。

2. 目標族群推估

(1) FAP 第二期病人

A. 第一年（2023 年）盛行病人數

建議者根據罕見疾病通報人數並以指數平滑法推估病人數，再依照提出之建議給付條件計算目標族群。本報告認為建議者根據罕病通報人數預估 FAP 盛行病人數為合理，但由最新統計數據可知，2021 年 12 月至 2022 年 2 月之 FAP 通報人數由 132 人上升至 140 人，且 FAP 盛行率（以 FAP 病人數及全國人口數計算）逐年上升，因此建議者以較早期資料預估病人數有低估之虞。考量近兩年盛行率較為穩定，本報告改以 2020 年至 2022 年 2 月之數據進行預估，校正後第一年 FAP 盛行人數為 161 人，並另採用醫療科技評估方法學指引中提到的人數推估方法做為情境分析。

有關符合 FAP 第二期給付條件之病人數比例，建議者依據國內流行病學研究結果進行推估[12]，本報告經檢視後認為其引用合理。而在 75 歲以上病人占比的部分，建議者假設 FAP 病人之年齡分布與全人口相同，但同篇國內研究顯示 79 名 FAP 病人發病年齡介於 40 歲至 75 歲之間，應皆符合建議給付條件年齡限制，故本報告認為建議者之設定具有不確定性。但考量臨床試驗中台灣次族群病人之特性，確實有部分病人年齡大於 75 歲，因此在此部分暫依建議者假設進行預估。

根據校正後 FAP 盛行人數，本報告計算 TTR-FAP 第二期病人數，再扣除因嚴重心衰竭、肝臟移植及開始治療年齡過高而無法接受本品治療之病人數，推估第一年目標族群為 47 人。

B. 第二年至第五年（2024 年至 2027 年）新增病人數

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者以平均每年罕見疾病通報新增人數及建議給付條件限制預估後續年份新增之目標族群。本報告參考各月份罕見疾病通報個案統計表[11]，逐月與前一年同期相減計算年新增人數，統計平均年新增人數介於 23 人至 42 人之間，故本報告認為建議者以 30 人預估尚在合理範圍內。

考量本品納入給付後，在後續年份由於有健保給付藥品可進行治療，病人可能會較積極進行檢測及診斷，進而提升早期病人比例。參考全球開放式作業延伸試驗（Global OLE）[8]，該篇研究對象包含 APOLLO 臨床試驗安慰劑組、本品組以及一項第二期單臂延長試驗之病人，其中 PND 第三期（即為 FAP 第二期）之病人比例為 41.2%，本報告依此比例於情境分析將新發病人 FAP 第二期比例進行調整。

此外，有關 75 歲以上病人之占比，本報告認為由於病人較積極進行檢測及診斷，開始治療年齡為 75 歲以下之比例同樣可能提高，因此另於情境分析將第二年至第五年新增病人開始治療年齡小於 75 歲之比例調整為 85%至 100%。

(2) FAP 第一期惡化至 FAP 第二期

建議者根據一篇國內流行病學研究結果及臨床專家意見，推估 FAP 第一期病人於隔年惡化至 FAP 第二期人數。本報告經檢視該國內研究，認為建議者在 FAP 第一期病人占比之設定（49.4%）為合理。而參考前段敘述，本報告於情境分析之中，以 Global OLE 試驗病人特性[8]，PND 第一期及第二期（即為 FAP 第一期）之病人比例 50.7%作為新發病人 FAP 第一期比例。

在 FAP 第一期病人疾病惡化比例部分，建議者根據專家意見設定為 12.5%。然而 APOLLO 臨床試驗[15]顯示安慰劑組病人觀察 18 個月後約有 41.6%病人之 PND 期別惡化，推估年惡化率約為 27.7%；且建議者設定接受本品治療之 FAP 第二期病人惡化比例（20%）高於未接受本品治療之第一期病人（12.5%），本報告對此假設之適當性存有疑慮。綜上，本報告認為建議者設定之 12.5%可能有所低估，但考量 PND 分期較多，若 PND 第一期病人惡化至 PND 第二期仍未符合建議給付條件，因此本報告以中間值（20.1%）做為 FAP 第一期惡化至 FAP 第二期之比例，然此參數較具不確定性，故將於情境分析中進行調整。

(3) 隔年可繼續用藥比例

建議者依據 APOLLO 臨床試驗及台灣次族群分析結果，以前一年用藥病人數扣除無法耐受、疾病惡化或死亡比例，推估次年可繼續接受用藥病人數。

首先，在因無法耐受而用藥未滿一年部分，本報告另檢視 Global OLE 試驗

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

結果[8]，整體因不良反應而停止治療病人比例為 12.3%，認為建議者設定之 12.5% 尚為合理；然而，若參考 APOLLO 臨床試驗整體病人耐受情形[15]，在接受本品治療 148 名病人之中僅 5% 病人因不良反應而停止治療，本報告另於情境分析中調整此參數。

其次，在疾病惡化而須停藥部分，本報告經查詢相關文獻，建議者設定之比例（20%）為觀察 18 個月之結果，推算每年比例約為 13.3%；且根據 Global OLE 試驗研究結果[8]，追蹤 12 個月後，不分神經病變嚴重程度之 PND 分數惡化比例為 13.7%、FAP 期別惡化比例為 5.7%；另外，本報告對於建議者設定接受治療病人惡化比例高於未接受治療病人惡化比例（12.5%）存有疑慮。因此，本報告認為建議者應高估病人惡化而須停藥之比例，故將此比例調整為 13.3%。

綜上，本報告主要校正第一年 FAP 盛行人數、FAP 第一期惡化至第二期比例、接受本品治療後惡化而須停藥之比例後，推估未來五年目標族群為第一年 45 人至第五年 73 人。

3. 本品使用人數

建議者依據內部評估接受本品治療比例，推估本品使用人數。考量目前健保未給付其他用於治療 FAP 之藥品，本報告認為建議者推估之市占率在可接受範圍內，據此推估未來五年本品使用人數為第一年 36 人至第五年 66 人。

4. 本品年度藥費

建議者根據本品使用人數及本品仿單建議用法用量計算本品年度藥費。本報告認為其推估方式為合理，依據調整後之本品使用人數，推估未來五年本品年度藥費約為第一年 3.13 億元至第五年 5.86 億元。

5. 其他醫療費用

建議者根據本品仿單之建議，並以相關健保支付價預估前置藥品費用。本報告認為建議者之計算方式應為合理，但在藥品價格設定上有所疑慮，經健保用藥品項查詢[17]，建議者在 dexamethasone、acetaminophen 及 diphenhydramine 皆使用該成分較低之支付價進行預估，本報告認為建議者可能低估此部分藥費，因此將 dexamethasone 改以使用量最高之 5 mg 劑型、acetaminophen 改以相同劑型藥品之平均價格及 diphenhydramine 改以仿單建議之注射劑型計算藥費。經調整前置藥品價格後，本報告預估其他醫療費用約為第一年 4.5 萬元至第五年 8.5 萬元。

6. 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告預估本品納入健保給付後，整體財務影響約為第一年 3.13 億元至第五年 5.86 億元。

7. 情境分析

為保守推估本品可能對健保造成的財務影響，本報告調整具有不確定性之參數進行情境分析，包含(1)參考近兩年各月份罕病通報人數並以算術平均成長率(1.73%)，將本品納入給付第一年之 FAP 盛行人數調整為 166 人；(2)考量有健保給付藥品可供治療，開始治療年齡小於 75 歲病人比例調整為第二年 85%至第五年 100%；(3)依據 Global OLE 試驗病人特性，將新發病人 FAP 第一期占比提升為 50.7%、第二期占比提升為 41.2%；(4)參考 APOLLO 臨床試驗，將 FAP 第一期病人惡化至第二期比例提升為 27.7%；(5)參考 APOLLO 臨床試驗，將因不良反應而停止治療病人比例調降為 5% (相關參數之比較如後表)。綜合上述，預估本品使用人數為第一年 38 人至第五年 91 人，財務影響約為第一年 3.35 億元至第五年 8.12 億元。

調整參數	基礎分析	情境分析
FAP 盛行人數	161 人	166 人
開始治療年齡小於 75 歲病人比例	80%	第一年 80%、 第二年 85%至第五年 100%
新發病人 FAP 第一、二期比例	49.4%、36.7%	50.7%、41.2%
第一期病人惡化至第二期比例	20.1%	27.7%
因不良反應而停止治療病人比例	12.5%	5%

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 6 月、10 月藥品專家諮詢會議討論，本報告根據健保署需求以本品每瓶 258,200 元更新財務影響評估，預估未來五年本品使用人數約為第一年 36 人至第五年 66 人，本品年度藥費及財務影響約為第一年 3.13 億元至第五年 5.85 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2022. Accessed March 17, 2022.
2. 罕藥名單 111 年 1 月 25 日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637787240245434873&type=2&cid=39785>. Published 2022. Accessed March 17, 2022.
3. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 53 次(含 52 次)會議紀錄(111.1.17 新增). 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=F03AA60A635FE3D3&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2022. Accessed March 17, 2022.
4. Canadian Drug Expert Committee Recommendation –Patisiran (Onpattro). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0598%20Onpattro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2029%2C%202019%20for%20posting.pdf>. Published 2019. Accessed March 17, 2022.
5. Saskatchewan Drug Plan: Patisiran, solution for injection, 2mg/mL(Onpattro). Government of Saskatchewan: Drug Plan and Extended Benefits Branch. <https://formulary.drugplan.ehealthsask.ca/SearchFormulary/BG/744500>. Published 2021. Accessed March 18, 2022.
6. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis [HST10]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10/resources/patisiran-for-treating-hereditary-transthyretin-amyloidosis-pdf-50216252129989>. Published 2019. Accessed March 17, 2022.
7. Medicines advice -patisiran 2mg/mL concentrate for solution for infusion (Onpattro®) [SMC ID: 2157]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4446/patisiran-onpattro-final-may-2019-for-website.pdf>. Published 2019. Accessed March 17, 2022.
8. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology* 2021; 20(1): 49-59.
9. Adams D, González-Duarte A, Mauricio E, et al. Long-term safety and efficacy of patisiran: Global open-label extension 24-month data in patients with hereditary

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- transthyretin-mediated amyloidosis. *International Society of Amyloidosis (ISA) XVII International Symposium on Amyloidosis 2020*.
10. Obici L, Coelho T, Adams D, et al. Apollo phase 3 study: impact of baseline neuropathy severity on response to patisiran. *Journal of neuromuscular diseases* 2018; 5: S225-S226.
 11. 罕見疾病通報個案統計表 . 衛生福利部國民健康署 . <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Published 2022. Accessed March 17, 2022.
 12. Chao HC, Liao YC, Liu YT, et al. Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Annals of clinical and translational neurology* 2019; 6(5): 913-922.
 13. 施孟綾, 陳幸眉, 周汎濤, 黃玉霽, 呂居學, 簡慧卿. 心臟衰竭病人之生活品質及其相關因素. *護理雜誌* 2010; 57(6): 61-71.
 14. 人口推估查詢系統 . 國家發展委員會 . <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch4.aspx?uid=3109&pid=59>. Published 2022. Accessed March 17, 2022.
 15. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New england journal of medicine* 2018; 379(1): 11-21.
 16. 詠葆玫靜脈輸注濃縮液 . 衛生福利部食品藥物管理署 . <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=70000063>. Published 2021. Accessed March 17, 2022.
 17. 健保用藥品項查詢 . 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Published 2022. Accessed March 17, 2022.
 18. 藥品給付規定 . 衛生福利部中央健康保險署 . https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2022. Accessed March 17, 2022