



# 貝瑞酶凍晶注射劑 (Nexviazyme 10 mg/mL Powder for Concentrate for Solution for Infusion)

## 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	Nexviazyme 10 mg/mL Powder for Concentrate for Solution for Infusion	成分	Avalglucosidase alfa
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司		
含量規格劑型	100 mg/vial；注射劑		
主管機關許可適應症	用於 6 個月以上龐貝氏症(酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏)病人的長期酵素替代療法		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 用於確診為主管機關認定之 6 個月以上龐貝氏症患者，限由具兒科專科醫師證書，且經小兒遺傳及內分泌新陳代謝科或小兒神經科訓練之醫師，或具神經科專科醫師證書之醫師處方使用，並應於病歷詳實記載病程、確診之檢驗資料及治療反應，亦應符合下列任一條件： (1) 嬰兒型龐貝氏症為未滿 1 歲前發病，包括出現肌肉無力、心室肥大、肌酸激酶 (CK) 升高、或肌肉切片顯示有肝醣堆積者。 (2) 晚發型龐貝氏症為滿 1 歲後發病，包括出現肌肉無力、肌酸激酶 (CK) 持續升高、或肌肉切片顯示有肝醣堆積者。		
建議療程	建議使用劑量如下： (1) 嬰兒型龐貝氏症建議劑量為 40 毫克/公斤，每兩週一次。 (2) 晚發型龐貝氏症： • 大於或等於 30 公斤，建議劑量為 20 毫克/公斤，每兩週一次。 • 小於 30 公斤，建議劑量為 40 毫克/公斤，每兩週一次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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：

針對建議者本次提出申請 avalglucosidase alfa (AVAL)之健保給付適應症「用於六個月以上之(嬰兒型與晚發型)龐貝氏症」，目前，健保已給付同屬酵素替代療法 (enzyme replacement therapy, ERT)的藥品，僅有 alglucosidase alfa (AL)一項。故而，本案之參考品為 alglucosidase alfa。

#### 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

#### 三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案研究主題，我們在 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等電子資料庫，進行快速之系統性文獻搜尋步驟。最終，共納入 7 筆資料，包含 5 項臨床試驗。各項研究之重點數據綜整於下兩頁表。摘要如後：

##### 1. 針對「晚發型龐貝氏症」此一適應症

實證資料包含一項單臂、開放性、多國多中心之劑量調升第一期臨床試驗(NEO 1)，以及一項隨機分派、雙盲、多國多中心之第三期臨床試驗(COMET)的第一階段結果，已在期刊正式發表。COMET 試驗 49 週分析 100 位受試者的結果顯示，avalglucosidase alfa 在主要療效指標 (FVC% predicated) 的表現，不劣於 alglucosidase alfa ( $[2.89 \pm 0.88]\%$  vs.  $[0.46 \pm 0.93]\%$ ，差異 2.43% [95%CI -0.13%至 4.99%]， $P=0.0074$ [不劣性分析]、 $P=0.063$ [較優性分析])；在藥物安全性的表現則較對照組為佳。NEO1 試驗的延伸試驗仍在進行中，根據研討會摘要報告追蹤 6 年的結果，藥物安全性評估結果大致與主要試驗結果相仿。

##### 2. 針對「嬰兒型龐貝氏症」此一適應症

實證資料包含一項第二期之隨機分派、多國多中心、開放性、劑量調升試驗(mini-COMET)，以及一項第三期之單臂、多國多中心、開放性臨床試驗(baby-COMET)，這兩項試驗仍在進行中，皆有多名台灣病人參與。Baby-COMET 試驗尚無任何數據可以參考。根據研討會摘要，Mini-COMET 試驗中，被隨機分派至 Cohort 3a 組 (AVAL)的 5 位受試者年齡中位數較 Cohort 3b 組(AL/6 人)為高(8.0 vs. 3.6 歲)、行走時毋須借助輔助器(GMFCS-E&R Level 1 & 2)的比例較高(60% vs. 50%)。主要評估指標為藥物安全性。至試驗第 25 週，與試驗藥物可能相關的 TEAE 發生比例兩組相近 (20% vs. 17%)，嚴重的 TEAE 發生比例則 Cohort 3a 組較低 (0 vs. 33%)。運動功能評估方面，粗動作功能(GMFM-88 量表)分數的變化，Cohort 3a 組 (4 人)的結果為  $(11.00 \pm 10.80)$ 分、Cohort 3b 組為  $(17.00 \pm 8.44)$ 分。

病人類型	試驗名稱	試驗設計	試驗結果								
晚發型 龐貝氏症	NEO1	第一期之單臂、多國多中心、開放性、劑量調升試驗 年齡18歲以上之晚發型龐貝氏症病人，無論是否曾經接受過(AL)治療。	<p>*試驗已完成，研究結果已在期刊正式發表。</p> <p>共有9/10位未曾接受過AL治療以及12/14位曾經接受過大於等於9個月AL治療的受試者完成為期24週的試驗，平均年齡約45歲，試驗藥物劑量為每隔一週給予5, 10, 或20 mg/kg。試驗結果顯示，在試驗期間並未導致致命性的SAE或死亡報告。大部分因試驗藥物出現的AE皆屬輕至中等程度。</p>								
	NEO-EXT	NEO1 試驗之長期(六年)安全性與藥物動力學追蹤研究	<p>*試驗仍在進行中，預估2022年7月間完成，目前僅有研討會摘要數據可供參考。</p> <p>本試驗自2014年2月開始，並於2016年間，將所有受試者的不同藥物劑量皆改為每隔一週20 mg/kg。期中分析(4.5年，2018年5月)結果顯示，共有8/10位未曾接受過AL治療以及11/14位曾經接受過≥9個月AL治療者進入此延伸試驗。所有TEAE皆屬輕度，沒有死亡或致命性SAE通報；一位受試者因SAE退出試驗。追蹤至2020年2月的結果則顯示，藥物安全性評估結果大致與NEO1試驗結果相仿。有18位受試者出現抗藥抗體，效價波峰中位值為1,600(範圍：100至51,200)；有6位受試者對酵素攝取抑制抗體(enzyme uptake inhibitory antibodies)呈陽性，4位受試者對酵素活性抑制(enzyme activity inhibition)呈陽性，但未觀察到影響臨床結果。使用AVAL至多六年後，將[直立姿勢FVC占預期值百分比]以及[六分鐘步行距離]兩個指標的變化趨勢，以斜率進行預估(repeated mixed measures model)，結果如下表。進入試驗時年齡≤50歲者，其六分鐘步行距離大致皆有改善。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評估指標</th> <th>未曾接受過AL治療</th> <th>曾經接受過AL治療</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直立姿勢FVC占預期值百分比 (斜率預估)</td> <td>-0.473/年 (95%CI: -1.188 至 0.242)</td> <td>-0.648/年 (95%CI: -1.061 至 -0.236)</td> </tr> <tr> <td>6分鐘步行距離 (斜率預估)</td> <td>-0.701/年 (95%CI: -1.571 至 0.169)</td> <td>-0.846/年 (95%CI: -1.567 至 -0.125)</td> </tr> </tbody> </table>	評估指標	未曾接受過AL治療	曾經接受過AL治療	直立姿勢FVC占預期值百分比 (斜率預估)	-0.473/年 (95%CI: -1.188 至 0.242)	-0.648/年 (95%CI: -1.061 至 -0.236)	6分鐘步行距離 (斜率預估)	-0.701/年 (95%CI: -1.571 至 0.169)
評估指標	未曾接受過AL治療	曾經接受過AL治療									
直立姿勢FVC占預期值百分比 (斜率預估)	-0.473/年 (95%CI: -1.188 至 0.242)	-0.648/年 (95%CI: -1.061 至 -0.236)									
6分鐘步行距離 (斜率預估)	-0.701/年 (95%CI: -1.571 至 0.169)	-0.846/年 (95%CI: -1.567 至 -0.125)									

病人類型	試驗名稱	試驗設計	試驗結果												
嬰兒型 龐貝氏症	COMET	第三期之隨機分派、雙盲、多國中心臨床試驗 年齡3歲以上、未曾接受過治療的晚發型龐貝氏症病人	<p><b>試驗結果</b></p> <p>*本試驗分為兩個階段，現在已完成第一階段的試驗，第二階段仍在進行中，預估2023年5月試驗結束。目前第一階段之研究結果已在期刊正式發表，第二階段的研究結果僅有研討會摘要可供參考。</p> <p>本試驗共納入100位受試者，其中，95位完成第一階段試驗(49週)，AVAL組有3位亞裔受試者。主要療效指標結果如下表。在藥物安全性部分，AVAL組在嚴重TEAE(16% vs 25%)、因TEAE導致退出試驗(0 vs 8%)或死亡(0 vs 2)的比例皆較對照組為低；兩組皆有96%受試者於治療中出現抗藥抗體，惟AVAL組受試者抗體高峰效價大於等於12800的比例較低(20% vs. 33%)。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評估指標(試驗0-49週變化)</th> <th>AVAL組</th> <th>AL組</th> <th>最小平方組間平均差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>直立姿勢FVC占預期值百分比</td> <td>2.89±0.88</td> <td>0.46±0.93</td> <td>2.43 (95%CI:0.13 to 4.99)</td> </tr> <tr> <td>6分鐘步行距離，公尺</td> <td>32.21±9.93</td> <td>2.19±10.40</td> <td>30.01 (95%CI:1.33 to 58.69)</td> </tr> </tbody> </table> <p>**試驗仍在進行中，預估2024年12月間完成，目前僅有研討會摘要數據。</p> <p>試驗自2017年10月中開始。根據2020年初之研討會摘要，本試驗共納入穩定接受AL治療至少(含)6個月以上但反應不完全之22位受試者，包含來自台灣的5人。至試驗第25週，Cohort 3被隨機分派的11位受試者結果顯示，Cohort 3a組(AVAL/5人)的受試者年齡中位數較Cohort 3b組(AL/6人)為高(8.0 vs. 3.6歲)、行走時毋須借助輔助器(GMFCS-E&amp;R Level 1 &amp; 2)的比例較高(60% vs. 50%)。主要評估指標藥物安全性的表現，與試驗藥物可能相關的TEAE發生比例，兩組表現相近(20% vs. 17%)，屬於嚴重程度的TEAE則Cohort 3a組較低(0 vs. 33%)。運動功能評估方面，粗動作功能(GMFIM-88量表)分數的變化，Cohort 3a組(4人)的結果為11.00 ± 10.80分、Cohort 3b組為17.00 ± 8.44分。</p>	評估指標(試驗0-49週變化)	AVAL組	AL組	最小平方組間平均差	直立姿勢FVC占預期值百分比	2.89±0.88	0.46±0.93	2.43 (95%CI:0.13 to 4.99)	6分鐘步行距離，公尺	32.21±9.93	2.19±10.40	30.01 (95%CI:1.33 to 58.69)
	評估指標(試驗0-49週變化)	AVAL組	AL組	最小平方組間平均差											
直立姿勢FVC占預期值百分比	2.89±0.88	0.46±0.93	2.43 (95%CI:0.13 to 4.99)												
6分鐘步行距離，公尺	32.21±9.93	2.19±10.40	30.01 (95%CI:1.33 to 58.69)												
Mimi-COMET	第二期之隨機分派、多國多中心、開放性、劑量調升試驗 年齡6個月以上至18歲、曾經接受過AL治療的嬰兒型龐貝氏症病人	<p>本試驗自2021年9月1日開始，在台灣、英國、德國、比利時、義大利、荷蘭等六國進行，預估2026年12月完成。試驗預計納入18位受試者，目前尚無任何數據可以參考。(主要分析預計在2024年5月間完成)</p>													
	Baby-COMET	第三期之單臂、多國多中心、開放性臨床試驗 年齡12個月以下、未曾接受過治療的嬰兒型龐貝氏症病人													

#### 四、醫療倫理：

無系統性收集之相關資訊可供參考。惟在加拿大 CADTH 與澳洲 PBAC 之給付收載審議會議的報告中，皆有呈現病人代表的意見，茲重點呈現其內容如下：

- (一) 對於病友而言，因龐貝氏症而出現的活動與平衡能力受限、呼吸困難等症狀，明顯影響其生活品質並累及家人。雖然，部分病友過去僅接受過物理治療、部分病友僅接受過 alglucosidase alfa 治療，並因為這些療法使其病況略為改善，但是，他們仍希望有新的處置被納入給付，期望能藉此更進一步改善既有的症狀並預防疾病惡化。
- (二) 對於照護者而言，如果有新的處置方法被給付，除了可以更有效掌控病人的病況與疾病進展，更因為簡便的給藥方式可以居家自行輸注，提升病人的用藥可近性，或者避免因為接受治療往返醫院的舟車勞頓。

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 111 年 8 月 8 日所蒐集到的資料，共有 1 個病友團體提供問卷調查結果及 1 位病友回覆意見。

- (一) 病人認為疾病對生活最大的影響為肌肉無力：下肢無力影響行走能力也容易跌倒；呼吸功能退化導致呼吸急促及睡眠呼吸中止；眼皮下垂影響視力；吞嚥問題及容易嗆咳；發音模糊，有時也影響到聽力，導致人際互動的困難。
- (二) 由於多數病人有肌力不足的症狀，常需要照顧者陪伴；較嚴重的病人在如廁、洗澡及更衣等日常活動都需旁人協助。夜間病人需要使用呼吸器及咳嗽機，導致照顧者睡眠不足；此外，也常需請假陪伴病人就醫打針及復健。
- (三) 病友期待新治療可減輕相關症狀(如減少肌肉無力、提升呼吸功能、延緩惡化等)，亦期待服藥方便性提升(如拉長治療間隔少奔波、有口服劑型免挨針)。
- (四) 有 3 位病友具本品使用經驗，其中 2 位由 alglucosidase alfa 轉換為本品治療，換藥後治療兩個月時間自覺症狀有些改善，沒什麼副作用。

#### 五、成本效益：

- (一) 加拿大 CADTH 於民國 111 年 3 月公告評估報告，認為 avalglucosidase alfa 和 alglucosidase alfa 有相似的效果，且廠商所執行的最小成本分析顯示 avalglucosidase alfa 有較低的成本(廠商建議價格為加幣 1,596.59 元/瓶)，故 CADTH 建議給付。
- (二) 澳洲 PBAC 於民國 111 年 3 月公告評估報告，最小成本分析顯示 avalglucosidase alfa 和 alglucosidase alfa 有相同的成本；但 avalglucosidase alfa 若與最佳支持療法相比，其用於晚發型龐貝氏症和嬰兒型龐貝氏症的 ICER 值分別為大於 105.5 萬澳幣/QALY gained 及 45.5 萬至 55.5 萬澳幣/QALY gained，PBAC 認為 ICER 值相當高且具不確定性，不建議給付。

#### 六、財務衝擊：

- (一) 建議者認為本案藥品的臨床地位為取代 Myozyme，預估未來五年（民國 112 至 116 年）本品使用人數為第一年 85 人至第五年 104 人，本品年度藥費約第一年 12.3 億元至第五年 18.7 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 1.6 億元至第五年節省 2.4 億元。
- (二) 本報告對於建議者財務影響推估的主要疑慮在於 Myozyme 與本案藥品劑量的轉換成數估算，因兩藥品的健保給付規定及臨床使用方法基本上相同，本報告認為建議者設定的轉換成數具有不確定性。
- (三) 本報告更新罕病藥物年報資料，並調整兩藥品劑量的轉換成數，預估未來五年本品使用人數約為第一年 80 人至第五年 100 人，本品年度藥費約第一年 13.0 億元至第五年 19.3 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 0.8 億元至第五年節省 1.2 億元。

#### 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 月份及 111 年 8 月份藥品專家諮詢會議討論，結論為建議給付。建議者根據建議支付價及取代品調降方案，並參考先前本報告推估邏輯，預估未來五年本品使用人數為第一年 85 人至第五年 104 人，本品年度藥費約第一年 10.2 億元至第五年 15.5 億元，藥費財務影響約第一年節省 3.8 億元至第五年節省 5.6 億元。

本報告經相關參數校正後，預估未來五年本品使用人數第一年 82 人至第五年 97 人，本品年度藥費約第一年 10.1 億元至第五年 15.1 億元，財務影響約第一年節省 3.7 億元至第五年節省 5.5 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	Nexviazyme <sup>®</sup>	Myozyme <sup>®</sup>
主成分/含量	Avalglucosidase alfa, 100 mg/vial	Alglucosidase alfa, 50 mg/vial
劑型/包裝	注射劑；1 小瓶	注射劑；1 小瓶
WHO/ATC 碼	A16AB22	A16AB07
主管機關許可適應症	用於 6 個月以上龐貝氏症(酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏)病人的長期酵素替代療法	龐貝氏症

健保給付條件	擬訂中	詳參附錄一								
健保給付價	擬訂中	27,232 元								
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議劑量： <table border="1"> <thead> <tr> <th>病人類型</th> <th>建議劑量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>嬰兒型龐貝氏症</td> <td>40 毫克/公斤(依體重)，每隔一週投藥一次。</td> </tr> <tr> <td>晚發型龐貝氏症 (≥30 公斤)</td> <td>20 毫克/公斤(依實際體重)，每兩週一次。</td> </tr> <tr> <td>晚發型龐貝氏症 (&lt;30 公斤)</td> <td>40 毫克/公斤(依實際體重)，每兩週一次。</td> </tr> </tbody> </table> </li> <li>投予 avalglucosidase alfa 前，考慮先以抗組織胺藥物、退燒藥及/或皮質類固醇進行治療前投藥。</li> <li>初期建議輸注速率為 1 mg/kg/小時，若未出現輸注相關反應徵兆，可依照建議步驟，每 30 分鐘逐漸增加一次輸注速率。</li> </ul>	病人類型	建議劑量	嬰兒型龐貝氏症	40 毫克/公斤(依體重)，每隔一週投藥一次。	晚發型龐貝氏症 (≥30 公斤)	20 毫克/公斤(依實際體重)，每兩週一次。	晚發型龐貝氏症 (<30 公斤)	40 毫克/公斤(依實際體重)，每兩週一次。	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議劑量：每兩週給予一次劑量 20 毫克/公斤。<sup>a</sup></li> <li>輸注須大於四小時。建議輸注速率為 1 毫克/公斤/小時，根據病患耐受性每 30 分鐘增加 2 毫克/公斤/小時，直到最大輸注速率 7 毫克/公斤/小時。輸注期間每三十分鐘須監測生命徵象。若有不良輸注反應，可降低輸注速率或短暫停止輸注。</li> </ul>
病人類型	建議劑量									
嬰兒型龐貝氏症	40 毫克/公斤(依體重)，每隔一週投藥一次。									
晚發型龐貝氏症 (≥30 公斤)	20 毫克/公斤(依實際體重)，每兩週一次。									
晚發型龐貝氏症 (<30 公斤)	40 毫克/公斤(依實際體重)，每兩週一次。									
療程	配合醫囑，持續使用	配合醫囑，持續使用								
每療程花費	擬訂中	每公斤 10,892.8 元至 21,785.6 元/每二週								
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		✓								

<sup>a</sup> 建議劑量為根據罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統之藥物處方集 ([https://www.pharmaceutic.idv.tw/prescription\\_keyword.aspx](https://www.pharmaceutic.idv.tw/prescription_keyword.aspx))。而根據我國健保給付規定之第 3 節代謝及營養劑顯示，alglucosidase alfa 於未滿 1 歲前發病之嬰兒型龐貝氏症，以及經每兩週一次 20 毫克/公斤給藥後，病情無法持續改善或疾病已惡化的晚發型龐貝氏症，則可使用至高劑量(每兩週一次 40 毫克/公斤)，詳細給付規定可參考附錄一。

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)	於民國 111 年 3 月 17 日公告給付 <u>草案</u> ，擬建議給付 avalglucosidase alfa 用於治療「晚發型」龐貝氏症病人，並且須符合以下條件：	
	CADTH 給付條件	
	起 始 條 件	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議給付用於經診斷為晚發型龐貝氏症，且年齡須為 3 歲以上、能行走(ambulatory)，以及未曾接受過治療的病人。</li> <li>不建議給付符合下列任一情境之龐貝氏症病人： 具有龐貝特異性之心臟肥大、具有嚴重疾病(可定義為無法行走或需要侵入性呼吸輔助器)，或者重複測量直立姿勢之用力肺活量無法達到預期值 30% 至 85%。</li> </ul>
	續 用 條 件	治療反應的評估應每六個月進行一次。
	停 用 條 件	倘若病人出現下列任一情況必須停用 avalglucosidase alfa 治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>病人出現嚴重的輸注反應。</li> <li>病人病況嚴重且預期壽命極短。</li> <li>運動或呼吸功能的衰退速率與治療前相似，治療至病人已無法行走或需要侵入性呼吸輔助器時。</li> </ul>
	處 方	病人需於具有治療溶小體儲積症或治療其它類型神經肌肉疾病經驗的醫師處接受照護。
價 格	需與廠商協商 avalglucosidase alfa 的藥費，使其價格與 alglucosidase alfa 相比能提供節省藥費的好處。	
	CADTH 同意給付用於晚發型龐貝氏症的理由，主要依據 COMET 試驗的主要療效指標結果，顯示使用 avalglucosidase alfa 不劣於 alglucosidase alfa；而且在成本方面，avalglucosidase alfa 較 alglucosidase alfa 的成本為低，因而予以給付。	
PBAC	於民國 111 年 3 月 18 日公告，不建議將本案藥品 avalglucosidase alfa	



(澳洲)	<p>列入高度專業化藥品計畫，作為嬰兒型、青少年型及成年型龐貝氏症的治療藥品。委員會主要的考量點如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avalglucosidase alfa 用於治療晚發型龐貝氏症(包含青少年型龐貝氏症與成年型龐貝氏症)的療效結果，顯示不劣於 alglucosidase alfa。</li> <li>• 在嬰兒型龐貝氏症部分，相關的療效證據不充分，使得其不劣性聲明具有高度的不確定性。但是，整體而言，avalglucosidase alfa 可能可以提供與 alglucosidase alfa 有相似療效的結果。</li> <li>• 相對於無治療(no treatment)的情境，PBAC 委員會認為 avalglucosidase alfa 與之相比，對於嬰兒型龐貝氏症病人和晚發型龐貝氏症病人來說是一項有效的治療，但是，能夠提供的效益程度(extent of benefit)具有不確定性。此外，委員會也認為其增加的遞增成本效果比值 incremental cost effectiveness ratio, ICER)非常高且具有不確定性。</li> </ul>
NICE (英國)	<p>至民國 111 年 3 月 29 日止，僅查詢到有關本案的 HTA 評估正在進行中，預計民國 111 年 8 月發表醫療科技評估報告。</p>

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。

## 【貝瑞酶凍晶注射劑】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 111 年 08 月 11 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

龐貝氏症 (Pompe disease) 又稱為肝醣儲積症第二型 (glycogen storage disease type II)，屬於溶小體儲積症 (lysosomal storage disease) 之其中一型。龐貝氏症為罕見自體隱性遺傳疾病，病人因第 17 對染色體上有關製造酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 (acid alpha-glucosidase, GAA) 的基因缺陷，而導致 GAA 缺乏或活性不足，使肝醣 (glycogen) 堆積於全身細胞的溶小體之中，過多的肝醣滲出溶小體之外而造成肌肉細胞的損害[1]。

龐貝氏症依據發病年齡、器官損害以及進展速度，主要分為嬰兒型龐貝氏症 (infantile-onset Pompe disease, IOPD) 以及晚發型龐貝氏症 (late-onset Pompe disease, LOPD)。嬰兒型龐貝氏症為出生後 12 個月內發病，且多伴隨肥厚性心肌症 (hypertrophic cardiomyopathy)，常見臨床症狀包含心臟肥大、呼吸窘迫、肌肉無力、餵食困難，以及發育遲緩，部分病人亦出現舌頭肥大或者肝腫大 (hepatomegaly)。晚發型龐貝氏症則較無心臟方面的病變，於任何年齡層皆可能出現，疾病症狀嚴重程度以及進展速度因人而異，主要的臨床症狀為漸進性的肌肉無力以及呼吸功能不全[2]。

在診斷方面，當病人出現上述症狀，懷疑為龐貝氏症時，初步會進行抽血檢查(如：肌酸激酶[creatin kinase])[1]，並進一步確認血液或細胞中 GAA 酵素的活性是否低於正常值或沒有活性<sup>a</sup>；倘若有酵素活性缺乏的狀況，則進一步執行基因檢驗以確診。一般而言，嬰兒型龐貝氏症疾病惡化快速而較易診斷，而年長始發病的龐貝氏症則因症狀與其它肌肉疾病相似而不易被診斷出來[3]。

當確診為龐貝氏症須盡早治療。龐貝氏症目前尚無法完全治癒，僅能透過藥物治療及非藥物治療緩解相關症狀。根據加拿大專家小組於 2016 年發表的龐貝氏症治療指引說明，目前龐貝氏症主要治療藥物為 alglucosidase alfa，屬於酵素替代療法(enzyme replacement therapy, ERT)。Alglucosidase alfa 能補充病人缺乏的 GAA 酵素，標準治療劑量為依據病人體重而定，以靜脈輸注的方式每兩週給予 20 毫克/公斤。除了藥物治療之外，其它支持性照護亦可改善病人的疾病症狀和生活品質，如透過物理治療以維持肌肉力量；部分已有呼吸困難的病人則需額外使用呼吸器作為輔助治療[3]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) 本案藥品介紹

本案藥品成分為 avalglucosidase alfa，主要用於提供外源性酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶。Avalglucosidase alfa 上的 M6P 會與細胞表面的 M6P 受體形成高親合度結合，結合後 avalglucosidase alfa 會被內化並送至溶酶體，並於此進行蛋白水解性裂解，使酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶之酵素活性增加，使堆積於細胞內的肝醣能夠被分解代謝[4]。

本案藥品經衛生福利部核可之適應症為「用於 6 個月以上龐貝氏症(酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏症)病人的長期酵素替代療法」，建議者提出的建議給付適應症與上市核可適應症相同。

### (二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

根據世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 網站[5]，查詢到本案申請藥品 avalglucosidase alfa 的 ATC 分類代碼為 A16AB22，屬於 A16AB 其他消化道和代謝產品中的酵素類別 (other alimentary tract and metabolism products – enzymes)。ATC 前五碼同屬 A16AB 尚有 21 種成分，其中僅有 alglucosidase alfa 的許可適應症與本品相仿，可用於

<sup>a</sup> 嬰兒型龐貝氏症病人可進一步檢測交叉反應免疫物質狀態(cross-reactive immunologic material status, CRIM)，檢測屬 CRIM 陰性的病人代表沒有任何 GAA 酵素生成，對於治療和預後較差。

治療龐貝氏症。

於衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、化粧品許可證」查詢網頁[6]，以「龐貝氏症」為關鍵字於適應症欄位進行搜尋，查無任何品項。另查詢衛生福利部中央健康保險署之藥品給付規定，在第3節代謝及營養劑章節中[7]，與本案藥品同屬治療龐貝氏症的 alglucosidase alfa，已於我國納入給付並訂有給付規定(詳見附錄一)，惟此藥品目前列入安全監視，因此於許可證查詢網頁無法尋獲相關資訊[6]。

整體而言，與本案藥品具有相近治療地位的藥品僅有 alglucosidase alfa，相關藥品資訊詳參表三。

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
A16AB07 alglucosidase alfa	龐貝氏症	注射劑	50 mg/vial	如附錄一
A16AB22 avalglucosidase alfa (本案藥品)	用於6個月以上龐貝氏症(酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏症)病人的長期酵素替代療法	注射劑	100 mg/vial	建議收載中

### 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 Library/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)	於2022年3月17日公告。
PBAC(澳洲)	於2022年3月18日公告。
NICE(英國)	至2022年3月18日止查無資料。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料

廠商送審資料於 2022 年 2 月 25 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) [8]

加拿大 CADTH 於 2022 年 3 月 17 日公告有關本案藥品 avalglucosidase alfa 的給付草案，CADTH 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議給付 avalglucosidase alfa 之長期使用，用於治療晚發型龐貝氏症病人，並且須符合以下條件：

給付條件	
起始條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議給付用於經診斷為晚發型龐貝氏症，且年齡須為 3 歲以上、能行走(ambulatory)，以及未曾接受過治療的病人。</li> <li>不建議給付符合下列任一情境之龐貝氏症病人：具有龐貝特異性之心臟肥大(Pompe-specific cardiac hypertrophy)、具有嚴重疾病(可定義為無法行走或需要侵入性呼吸輔助器)，或者重複測量直立姿勢之用力肺活量無法達到預期值 30%至 85%。</li> </ul>
續用條件	治療反應的評估應每六個月進行一次。
停用條件	倘若病人出現下列任一情況必須停用 avalglucosidase alfa 治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>病人出現嚴重的輸注反應(infusion-related reaction)。</li> <li>病人病況嚴重且預期壽命極短。</li> <li>運動或呼吸功能的衰退速率與治療前相似，治療至病人已無法行走或需要侵入性呼吸輔助器的程度。</li> </ul>
處方條件	病人需於具有治療溶小體儲積症或治療其它類型神經肌肉疾病方面經驗的醫師處接受照護。
價格	需與廠商協商 avalglucosidase alfa 的藥費，使其價格與 alglucosidase alfa 相比，能提供節省治療藥費的好處。

#### 1. 建議給付的理由與其它臨床考量

建議 avalglucosidase alfa 給付用於晚發型龐貝氏症主要依據 COMET 試驗，其主要療效指標為基期至第 49 週之直立姿勢用力肺活量(forced vital capacity, FVC)占預期值百分比的變化(upright FVC% predicted)。試驗結果顯示，使用 avalglucosidase alfa 療效不劣於 alglucosidase alfa；而在次要療效指標包括六分鐘步行測試等多項指標，亦觀察到與主要療效指標結果方向一致，然而該試驗的次要療效指標未針對型一誤差進行控制。龐貝氏症病人需要改善力量、呼吸功能、以及預防疾病惡化的治療方法；然而，目前沒有足夠的證據表明，avalglucosidase alfa 對於病人未滿足的治療需求，相較於 alglucosidase alfa 具有更多的優勢。加

拿大 Sanofi Genzyme 公司提交 avalglucosidase alfa 的建議價格和相關藥物的成本計算，結果顯示 avalglucosidase alfa 相較於 alglucosidase alfa 成本較低，且被認為具有相似的治療效果，因而 CADTH 委員會同意予以給付。

此外，委員會也討論有關藥物轉換的議題，委員會認為目前缺乏證據支持病人自 alglucosidase alfa 轉換至使用 avalglucosidase alfa 相較於維持使用 alglucosidase alfa 具有臨床效益；此外，對於使用 alglucosidase alfa 反應不佳或者反應出現高原期(plateaued response)的病人，目前亦缺乏證據支持轉換至 avalglucosidase alfa 會具有臨床效益，因此 CDEC 不建議 avalglucosidase alfa 給付用於先前曾經使用 alglucosidase alfa 治療的病人。

## 2. 相對療效及安全性評估

CDEC 的評估主要依據一項多中心、雙盲、活性對照的第三期隨機對照試驗 (COMET)，該試驗主要研究對象為未經治療的晚發型龐貝氏症病人；此外，亦參考 avalglucosidase alfa 的第一期臨床試驗 (NEO1) 和延伸試驗 (NEO-EXT)，然因第一期臨床試驗之研究設計限制，僅被視為探索性結果。有關試驗的詳細數據詳見本報告「三.(四).2 電子資料庫相關文獻」，此處僅簡要摘述 CADTH 對於主要試驗 (COMET) 之評論。

COMET 試驗的主要療效指標為試驗基期至第 49 週直立姿勢 FVC 占預期值百分比之變化，於主要療效指標分析結果顯示，使用 avalglucosidase alfa 組不劣於使用 alglucosidase alfa 的組別 (臨界值為 -1.1%)，然而未通過優越性檢定，因此後續的次要療效指標未針對型一誤差進行控制，僅為支持性結果。而在安全性方面，使用 avalglucosidase alfa 的組別常見不良事件為鼻咽炎、背痛、頭痛；僅有對照組 (alglucosidase alfa) 的受試者因不良事件或死亡而退出試驗。幾乎所有受試者於治療中出現抗藥抗體。

CDEC 認為 COMET 試驗的主要限制為介入組與對照組兩者之間受試者的基期 (baseline) 特徵具有差異，例如：使用 avalglucosidase alfa 組別的基期年齡較小、確診和治療之間的時間較短，以及六分鐘步行的距離較長等。值得注意的是，兩組之間確診至首次輸注研究藥物之間的時間不同，且未進行統計方面的調整，可能對結果造成干擾。諮詢的臨床專家表示，兩組的差異可能源自於納入的受試者數量較少，導致兩組基期特徵差異，而且多數的情況將導致結果有利於使用 avalglucosidase alfa 的受試者，但不確定這些因素綜合考量之後對整體結果影響的方向和幅度大小。此外，於試驗雙盲階段停止試驗的 5 位受試者，皆屬於使用 alglucosidase alfa 的受試者，基於納入的受試者人數較少，不確定停止試驗而導致的資料損失，對分析結果會造成何種影響。

另一方面，依據不劣性試驗的恆定假設 (constancy assumption) 原則，COMET

試驗中的活性對照組(alglucosidase alfa)的表現，需與過去在其臨床試驗所觀察到的效果相近，並且臨床試驗設計和試驗條件也要相近。COMET 試驗與過去執行的 LOTS<sup>b</sup>試驗於臨床試驗設計和主要療效結果都支持了這個恆定假設原則，而在療效分析結果方面，以預測模型分析的結果顯示兩者的差異亦不大<sup>c</sup>。臨床專家指出，龐貝氏症屬於罕見疾病，兩個臨床試驗的 alglucosidase alfa 組受試者大致相似，然而與 LOTS 試驗相比，COMET 試驗 alglucosidase alfa 組病人的基期特性，使其在治療上較具有優勢(如：病人年齡較大、FVC 預測值較高，以及六分鐘步行測試的分數較好)，但是，廠商卻未解釋為何 alglucosidase alfa 組病人在 COMET 試驗的結果未如同在 LOTS 試驗的表現一樣好；在此情況下，有可能進一步導致 COMET 試驗結果偏向 avalglucosidase alfa 組表現較佳之可能性，並且影響後續對於兩項藥品相互之間優越性趨勢的詮釋。臨床專家總結認為，即使存在上述多項考量，仍不會影響到 avalglucosidase alfa 不劣於 alglucosidase alfa 之試驗結果。

整體而言，COMET 試驗的受試者與加拿大臨床情境相似。臨床專家認為儘管晚發型龐貝氏症的兒童族群資料有限，但可將試驗結果外推用於此族群；然而，對於嬰兒型龐貝氏症病人則不適用，必須要有更多嬰兒型龐貝氏症的臨床試驗數據支持。另一方面，鑒於龐貝氏症為終生疾病，而 COMET 試驗僅有一年的資料，長期證據有限，需持續關注 COMET 延伸試驗結果。此外，針對 COMET 試驗的部分測量指標如最大呼氣壓力(MEP)、生活品質量表 SF-12 分數、粗動作功能評估(GMFM-88)用於晚發型龐貝氏症病人的評估，其信效度尚未被驗證，因此評估結果具有不確定性。

### 3. 病友團體意見

加拿大肌肉萎縮症團體(Muscular Dystrophy Canada)與加拿大龐貝氏症協會(Canadian Association for Pompe)合作，針對成年龐貝氏症病人、病人的父母或照護者進行電話訪問，以下彙整 41 名病人提供有關龐貝氏症的意見：

- (1) 龐貝氏症對於運動能力失調(包含活動能力、肌力、平衡和活力)和呼吸功能有負面影響。生活品質為重要議題，其涵蓋社會健康、心理健康，以及病人參與日常活動能力和對家人的影響。
- (2) 部分受訪者提及並沒有接受過龐貝氏症藥物治療的經驗，主要接受物理治療。其它病友則表示多年來使用 alglucosidase alfa 進行治療，部分病友表示接受治療後初期獲得輕微的改善，然後續療效趨於平穩症狀無進一步改善；而其

<sup>b</sup> LOTS 試驗[9]為隨機分派、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，試驗對象為晚發型龐貝氏症，介入組為 alglucosidase alfa，對照組為安慰劑。

<sup>c</sup> 在預測模型中，COMET 試驗的 alglucosidase alfa 與安慰劑差異為 2.87，而 LOTS 試驗的 alglucosidase alfa 與安慰劑差異為 3.02；兩個試驗的療效分析結果差異為-0.15，相較於不劣性試驗所設定的臨界值 1.1%，差異不大。

它病友則認為有重大的改善。

- (3) 病人和照護者希望有新的治療方式能夠改善力量、呼吸功能、以及預防疾病惡化；其它病人則考量其它因素如：更好的給藥方式、藥物副作用的減少、治療能夠持續有效，以及提升用藥可近性，不須長途跋涉即可取得藥品。
- (4) 兩位接受 avalglucosidase alfa 臨床試驗的病人表達了先前使用 2 至 3 年的經驗，在臨床試驗期間，病人注意到活動能力、平衡，以及耐力的改善；最明顯的改善在於日常生活和心理健康。
- (5) 所有的龐貝氏症病友皆表示通過血液檢查進行診斷，部分病人則進一步經切片確診。部分病友表示在確定診斷之前，面臨多次的檢查和大量的等待時間，以及被誤診的壓力。

## (二) PBAC (澳洲) [10]

澳洲藥品給付諮詢委員會(PBAC)於 2022 年 3 月 18 日公告，不建議將本案藥品 avalglucosidase alfa 列入高度專業化藥品計畫(Highly Specialised Drugs Program, HSDP)，作為嬰兒型龐貝氏症(IOPD)、青少年型龐貝氏症(juvenile-onset Pompe disease, JOPD)及成年型龐貝氏症(adult-onset Pompe disease, AOPD)的治療藥品。

### 1. 不建議理由

PBAC 認為 avalglucosidase alfa 用於治療晚發型龐貝氏症(包含青少年型龐貝氏症、成年型龐貝氏症)的療效結果顯示不劣於 alglucosidase alfa。而在嬰兒型龐貝氏症的部分，其相關療效證據缺乏，使得其不劣性聲明具有高度的不確定性，然而整體而言，avalglucosidase alfa 可能提供與 alglucosidase alfa 有相似的療效結果。與無治療作為對照的情境下，PBAC 認為 avalglucosidase alfa 相較於無治療可提供嬰兒型龐貝氏症和晚發型龐貝氏症有效的治療，但其增加的遞增成本效果比值非常高且具有不確定性。

### 2. 廠商申請給付族群、給付條件

澳洲 Sanofi-Aventis 公司申請 avalglucosidase alfa 給付用於三個族群：嬰兒型龐貝氏症(年齡須 $\leq$ 24 個月)、青少年型龐貝氏症(大於 24 個月至小於 18 歲)，以及成年型龐貝氏症(年齡須 $\geq$ 18 歲)<sup>o</sup>；其中成年型龐貝氏症須符合以下任一條件，包含：呼吸功能不全(用力肺活量小於預期值 80%)、睡眠呼吸障礙、明顯肌肉無力。

<sup>o</sup> 青少年型龐貝氏症和成年型龐貝氏症又可合併稱為晚發型龐貝氏症。



在使用條件方面，廠商建議病人無長期使用侵入型呼吸輔助器、無嚴重或危及性命的疾病、無其它可能會影響藥效的醫療狀況，以及非吸菸的病人始能納入給付。於續用條件方面，病人需臨床症狀改善或疾病穩定始能續用。

### 3. 參考品

澳洲 Sanofi-Aventis 公司提交以 alglucosidase alfa 作為主要參考品，以及安慰劑(代表標準照護)作為支持性的參考品。PBAC 指出 alglucosidase alfa 收載於救命藥品計劃(Life Saving Drugs Program, LSDP)，作為治療嬰兒型、青少年，以及成年型龐貝氏症，適合作為 avalglucosidase alfa 的參考品。但 PBAC 認為，在藥品給付計畫(Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS)尚未收載任何龐貝氏症治療藥物的情況下，安慰劑亦可做為支持性的參考品。

### 4. 臨床證據評估

有關試驗的詳細數據詳見本報告「三.(四).2 電子資料庫相關文獻」，此處僅簡要摘述 PBAC 對於廠商所提交之試驗數據評論。

- (1) 晚發型龐貝氏症療效：PBAC 認為 COMET 試驗以替代指標(用力肺活量、六分鐘步行試驗)驗證 avalglucosidase alfa 於療效不劣於 alglucosidase alfa 是合理的；然而，PBAC 亦指出目前未有整體存活期(overall survival)的實證資料。
- (2) 嬰兒型龐貝氏症療效：PBAC 認為 mini-COMET 試驗<sup>f</sup>所收納的受試者年齡範圍(5.7 歲至 8.1 歲)與建議嬰兒型龐貝氏症給付的年齡範圍(首次使用年齡須 ≤ 24 個月)有所差異，且該試驗的數據有限，亦未有正式的統計分析。PBAC 認為廠商所提供的數據無法充分支持 avalglucosidase alfa 用於嬰兒型龐貝氏症不劣於 alglucosidase alfa 的假設。然而整體而言，avalglucosidase alfa 用於嬰兒型龐貝氏症療效結果可能與 alglucosidase alfa 相近。
- (3) 安全性：PBAC 認為 avalglucosidase alfa 的安全性應與 alglucosidase alfa 相當，但現有實證資料不足以支持廠商的不劣性宣稱。
- (4) 與安慰劑對照：在與安慰劑比較方面，廠商以 alglucosidase alfa(作為替代本案藥品 avalglucosidase alfa)宣稱在整體存活的評估結果優於安慰劑。PBAC 注意到廠商將短期的替代指標(用力肺活量、六分鐘步行試驗)的分析結果引申至治療後的整體存活表現。然而，短期的替代指標與病人的整體存活是否相關具有不確定性。

### 5. 消費者意見

<sup>f</sup> Mini-COMET 試驗為開放性的第二期臨床試驗，試驗目的為評估 avalglucosidase alfa 用於已有 alglucosidase alfa 治療經驗的嬰兒型龐貝氏症病人之安全性及藥物動力學；詳細數據詳見本報告「三.(四).2 電子資料庫相關文獻」。

PBAC 透過 PBS 網站蒐集消費者提供有關龐貝氏症的意見，包括龐貝氏症病人以及照顧者、醫療人員，以及相關組織如：澳洲龐貝氏症協會(Australian Pompe Association)以及澳洲罕見疾病之聲(Rare Voices Australia)，提供了以下意見：

- (1) 醫療人員：醫療人員意見提供龐貝氏症對於病人生活的影響，特別是虛弱以及呼吸議題，並且強調接受治療能讓病人回復功能，並且更積極進行社區參與。
- (2) 相關組織：PBAC 注意到澳洲龐貝氏症協會提及 avalglucosidase alfa 的粉末與溶液的混合製備時間較短，從而提供病人預約時間的靈活性，減少管理負擔，以及在家自行輸注給藥對病人的生活負擔較少。而澳洲罕見疾病之聲亦提及家庭輸注給藥帶給病人的方便性，尤其是對於偏遠地區的病人。
- (3) 龐貝氏症病人以及照顧者：病人和照顧者則說明龐貝氏症對於病人生活品質的影響、治療後的改善，以及對於取得這種可以在家自行輸注藥品的期待<sup>§</sup>。

### (三) NICE (英國) [11]

截至 2022 年 3 月 18 日止，以關鍵字「avalglucosidase alfa」搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)公開網頁，僅查詢到 avalglucosidase alfa 的評估正在進行中，預計 2022 年 8 月發表醫療科技評估報告。

### (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 3 月 18 日止，以關鍵字「avalglucosidase alfa」搜尋蘇格蘭藥物委員會(SMC)公開網頁，未有 avalglucosidase alfa 之醫療科技評估報告。

#### 2. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如

---

<sup>§</sup> PBAC 注意到消費者支持在家自行輸注給藥，PBAC 承認在家自行輸注給藥的好處，但不認為這個好處僅為 avalglucosidase alfa 獨有。PBAC 亦注意到 avalglucosidase alfa 的製備藥品的複雜度相對 alglucosidase alfa 降低。

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：龐貝氏症病人(又稱「肝醣儲積症第二型」) 排除條件：無設限
Intervention	avalglucosidase alfa
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	臨床試驗(clinical trial)、系統性文獻回顧(systematic review)、 統合分析(meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 2 日，以「avalglucosidase alfa」、「glycogen storage disease type II」、「Pompe」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

於 2022 年 3 月 2 日以前述關鍵字進行搜尋，分別於 PubMed 得到 3 筆資料，Embase 得到 50 筆資料，Cochrane Library 得到 19 筆資料。經逐筆文獻標題和摘要閱讀，排除與 PICO 不符合之文獻(如：文獻類型為評論或回顧[review]、動物試驗)，並刪除部分屬同項臨床試驗但數據較舊的研討會海報文獻<sup>h</sup>，最後共納入 7 筆資料(共計 5 項臨床試驗)進行相對療效及相對安全性探討。此外，部分文獻雖屬統合分析研究，然而這些文獻將不同的試驗族群合併分析，或者納入分析的試驗本報告皆已摘述，未提供額外訊息，因此，此處不重複摘錄。

最後納入的 5 項臨床試驗目前的進行狀態等相關資料，彙整於表四。

表四 Avalglucosidase alfa 相關臨床試驗

病人類型	試驗名	試驗對象及試驗的進行狀態
晚發型龐貝氏症	NEO1 [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>試驗期別：第一期臨床試驗</li> <li>收案對象：經 alglucosidase alfa 治療及未經治療之晚發型龐貝氏症病人</li> <li>試驗狀態：已完成並且於 2018 年發表。</li> </ul>

<sup>h</sup> 如 NEO1/NEO-EXT 試驗分別於追蹤 3.5 年和 5.5 年時皆有發表相關數據，本報告僅節錄最新之文獻結果。

病人類型	試驗名	試驗對象及試驗的進行狀態
	NEO-EXT [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>試驗期別：第二、三期臨床試驗</li> <li>收案對象：先前接受 avalglucosidase alfa 治療的晚發型龐貝氏症病人，為 NEO1 的長期追蹤研究</li> <li>試驗狀態：試驗進行中，預計 2022 年 7 月完成。</li> </ul>
	COMET [14, 15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>試驗期別：第三期臨床試驗，分成兩階段進行。</li> <li>收案對象：未經治療之晚發型龐貝氏症</li> <li>試驗狀態：試驗第一階段已完成並且發表，第二階段尚在進行中，僅有研討會摘要文獻。</li> </ul>
嬰兒型龐貝氏症	Mini-COMET [16, 17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>試驗期別：第二期臨床試驗</li> <li>收案對象：六個月以上至小於 18 歲、經 avalglucosidase alfa 治療的嬰兒型龐貝氏症</li> <li>試驗狀態：已有初步結果</li> </ul>
	Baby-COMET [18]	<ul style="list-style-type: none"> <li>試驗期別：第三期臨床試驗</li> <li>收案對象：未滿 12 個月無治療經驗的嬰兒型龐貝氏症病人</li> <li>試驗狀態：試驗進行中，預計主要分析完成時間為 2024 年 5 月。</li> </ul>

有關晚發型龐貝氏症的臨床試驗，由於 NEO1 與 COMET 同為針對晚發型龐貝氏症所進行之試驗，本報告主要摘錄屬比較性試驗的 COMET 試驗結果，並補充未涵蓋於 COMET 試驗的族群(已有治療經驗的晚發型龐貝氏症病人)之 NEO1 試驗數據，以及長期追蹤試驗 NEO-EXT 初步分析結果。而嬰兒型龐貝氏症的臨床試驗，則主要摘錄 Mini-COMET 的初步數據，及摘述 Baby-COMET 之相關研究設計。相關臨床試驗結果彙整如下：

#### A. 晚發型龐貝氏症臨床試驗

##### (a) COMET 試驗[14, 15]

##### I、COMET 試驗設計

COMET(NCT02782741)為多國、多中心、隨機分派、雙盲的第三期臨床試驗。試驗主要分成兩個階段，第一個階段為 49 週的遮盲試驗，第二階段為 240 週的開放性延伸試驗，以及 4 週的追蹤期。試驗收案對象為 3 歲以上，經確認為 GAA 酵素缺乏，或含兩種已確認的致病性 GAA 遺傳變異的龐貝氏症病人；病人為未經治療，且重複測量直立姿勢之用力肺活量(upright FVC)介於預期值之 30 至 85%<sup>i</sup>，

<sup>i</sup> 預期值則是由年齡、性別、身高對照所推算出來的一個預測數值。用力肺活量(FVC)的正常值為預期值之 80%以上。

且能不間歇和不使用步行輔助器行走 40 公尺。排除條件為：具有 alglucosidase alfa 或其它龐貝氏症試驗用藥使用經驗、病史具有龐貝氏症的心臟肥大 (cardiac hypertrophy)、需要侵入性呼吸輔助器<sup>j</sup>，或者須使用輪椅輔助的龐貝氏症病人。

於試驗第一階段，受試者以一比一分派至 avalglucosidase alfa 組或 alglucosidase alfa 組，並以基期直立姿勢 FVC 占預期值百分比(<55%或≥55%)、性別、年齡(<18 歲或≥18 歲)，以及部分國家僅能收案 18 歲以上的病人(日本或日本以外)作為分層。在給予劑量方面，avalglucosidase alfa 或 alglucosidase alfa 皆依據病人體重，以 20 mg/kg，每兩週一次給予注射。經過 49 週後，於第一階段使用 alglucosidase alfa 的組別於第二階段改成使用 avalglucosidase alfa，但對於第一階段使用何種藥物仍維持遮盲。

研究主要療效指標為試驗基期至試驗第 49 週直立姿勢 FVC 占預期值百分比之變化，關鍵次要療效指標為基期至第 49 週六分鐘步行測試(6-minute walk test, 6MWT)的變化<sup>k</sup>。在統計方面，採用分層分析策略(hierarchical testing strategy)，試驗先針對主要療效指標進行不劣性檢定，並根據 LOTS 試驗將臨界值下限設為 1.1%<sup>l</sup>；倘若前述的不劣性成立，後續再進一步執行較優性檢定。

目前 COMET 試驗已完成第一階段，以下呈現第一階段 49 週之試驗結果[14]，並且摘述第二階段的初步分析結果。

## II、COMET 試驗受試者基期資料

試驗共計收納 100 位受試者，隨機分派至接受 avalglucosidase alfa 組(51 位)或 alglucosidase alfa 組(49 位)；共計 95 位受試者完成第一階段試驗，5 位提前退出試驗。整體而言，兩組受試者基期資料未有顯著差異，詳細受試者基期資料如表五。

## III、COMET 試驗相對療效及安全性評估結果(第一階段)[14]

療效分析結果顯示，使用 avalglucosidase alfa 組於試驗第 49 週直立姿勢 FVC 占預期值百分比，相較於基期之變化為 2.89%，而 alglucosidase alfa 組相較於基期之變化為則為 0.46%。兩組之組間差異為 2.43%，95%信賴區間(confidence

<sup>j</sup> 倘若病人使用非侵入式的呼吸輔助器(non-invasive ventilation)則可納入試驗。

<sup>k</sup> 其它次要療效指標如：基期至第 49 週吸氣肌力(inspiratory muscle strength，以直立最大吸氣壓力[MIP]測量)、基期至第 49 週呼氣肌力(expiratory muscle strength，以直立最大呼氣壓力[MEP]測量)、上/下肢肌肉力量(upper/lower extremity muscle strength，以手持測力計[HHD]測量)、運動功能(motor function，以快速運動功能[QMFT]測量，分數範圍為 0 至 64 分，分數越高越佳)。

<sup>l</sup> 此臨界值的設定並非採用常見的雙尾 95%信賴區間原則(經法規單位同意)，而是根據 LOTS 試驗中，alglucosidase alfa 與安慰劑之間的差異之 80%信賴區間之下限而定(80%信賴區間：2.14%至 5.15%)，選擇 1.1%的臨界值保留了 alglucosidase alfa 相對於安慰劑的 50%治療效果。

interval, CI)介於-0.13%至 4.99%，其下限未小於預設的臨界值(-1.1%)，因此統計達到不劣性(P=0.0074)；惟因其跨越 0，因此未證明 avalglucosidase alfa 優於對照組 alglucosidase alfa(P=0.063)。其餘次要療效指標亦未控制多重檢定，僅呈現其分析數據。試驗基期至第 49 週之療效指標變化的詳細數據如表六。

有關安全性評估方面，avalglucosidase alfa 之常見不良事件為鼻咽炎(24%)、背痛(24%)以及頭痛(22%)；其它不良事件和抗藥抗體相關發生率，綜合彙整如表七。

表五 COMET 試驗受試者基期資料

	avalglucosidase alfa (n=51)	alglucosidase alfa (n=49)
年齡，歲	46.0 ± 14.5	50.3 ± 13.7
<18 歲 (%)	2%	0%
≥18 歲至 ≤44 歲 (%)	45%	39%
≥45 歲 (%)	53%	61%
性別，男 (%)	53%	51%
種族 (%)		
亞洲人	6%	0%
黑人或非裔美國人	2%	4%
白人	92%	96%
診斷為龐貝氏症的年齡，歲	44.7 ± 14.7	48.2 ± 14.6
自診斷至首次輸注研究藥物時間，年	1.30 ± 2.67	2.21 ± 4.99
直立姿勢 FVC 占預期值百分比，%	62.5 ± 14.4	61.6 ± 12.4
六分鐘步行距離，公尺	399.3 ± 110.9	378.1 ± 116.2
六分鐘步行距離占預期值百分比，%	57.3 ± 15.0	55.3 ± 16.6
MIP 占預期值百分比，%	51.74 ± 24.85 (n=48)	53.71 ± 23.47 (n=47)
MEP 占預期值百分比，%	59.17 ± 21.60 (n=48)	70.21 ± 27.32 (n=47)
手持測力(HHD)-下肢肌肉力量，分數	1330.45 ± 625.44 (n=50)	1466.16 ± 604.91 (n=46)
手持測力(HHD)-上肢肌肉力量，分數	1535.95 ± 673.60 (n=46)	1608.56 ± 633.95 (n=47)
運動功能(快速運動功能分數)	41.29 ± 10.15	42.30 ± 10.58 (n=46)
生活品質量表 SF-12 分數		
生理分數(PCS score)	35.95 ± 7.82 (n=50)	36.76 ± 9.40 (n=48)
心理分數(MCS score)	48.31 ± 10.11 (n=50)	50.58 ± 8.69 (n=48)
除年齡分布、性別，和種族以比例呈現，其餘數據為平均±標準差(standard deviation, SD)。		

表六 COMET 試驗受試者於試驗第 49 週之主要療效指標及次要療效指標變化

	avalglucosidase alfa (n=51)	alglucosidase alfa (n=49)	最小平方組間平均差 (95% CI)
直立姿勢 FVC 占預期值百分比變化，%	2.89 ± 0.88	0.46 ± 0.93	2.43 (-0.13 to 4.99)
六分鐘步行距離變化，公尺	32.21 ± 9.93	2.19 ± 10.40	30.01 (1.33 to 58.69)
六分鐘步行距離占預期值百分比變化，%	5.02 ± 1.54	0.31 ± 1.62	4.71 (0.25 to 9.17)
MIP 占預期值百分比變化，%	8.70 ± 2.09	4.29 ± 2.19	4.4 (-1.63 to 10.44)
MEP 占預期值百分比變化，%	10.89 ± 2.84	8.38 ± 2.96	2.51 (-5.7 to 10.73)
下肢 HHD 分數變化	260.69 ± 46.07	153.72 ± 48.54	106.97 (-26.56 to 240.5)
上肢 HHD 分數變化	173.54 ± 38.04	109.67 ± 38.98	63.87 (-44.76 to 172.51)
快速運動功能分數變化	3.98 ± 0.63	1.89 ± 0.69	2.08 (0.22 to 3.95)
SF-12 生理分數變化	2.37 ± 0.99	1.60 ± 1.07	0.77 (-2.13 to 3.67)
SF-12 心理分數變化	2.88 ± 1.22	0.76 ± 1.32	2.12 (-1.46 to 5.69)
數據為最小平方平均±標準誤(standard error, SE)。			

表七 COMET 試驗第一階段安全性評估結果

	avalglucosidase alfa (n=51)	alglucosidase alfa (n=49)
治療中出現的不良事件(TEAE) <sup>m</sup>	45%	49%
嚴重 TEAE	16%	25%
輸注反應	26%	33%
TEAE 導致退出試驗	0%	8%
TEAE 導致死亡	0%	2%
常見不良事件		
鼻咽炎	24%	25%
背痛	24%	10%
頭痛	22%	33%
流感	18%	4%
跌倒	14%	20%

<sup>m</sup> 治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)。

	avalglucosidase alfa (n=51)	alglucosidase alfa (n=49)
抗藥抗體(anti-drug antibody, ADA)		
治療中出現 ADA	96%	96%
治療誘導 ADA	96%	96%
抗體高峰效價 $\geq 12,800$	20%	33%
基期後的陽性中和抗體反應(neutralising antibody response)比例		
屬酵素活性的中和抗體反應	4%	8%
屬酵素攝取抑制的中和抗體反應	24%	40%

#### IV、COMET 試驗相對療效及安全性評估結果(第二階段)

試驗之第二階段仍在進行中，此處摘錄的結果係源自一篇今年在研討會報告的摘要[15]。於第二階段開放性延伸試驗期間，接續進行試驗人數為第一階段接受 avalglucosidase alfa 的 51 位受試者，以及 44 位接受 alglucosidase alfa 的受試者。於第二階段試驗中，原先使用 alglucosidase alfa 的受試者轉成使用 avalglucosidase alfa<sup>n</sup>，而原先使用 avalglucosidase alfa 則維持不變。於試驗第 97 週的分析顯示，FVC 占預期值百分比變化，於第一階段使用 avalglucosidase alfa 組增加  $2.65 \pm 1.05\%$ 、alglucosidase alfa 組增加  $(0.36 \pm 1.12)\%$ ；六分鐘步行距離變化，於第一階段使用 avalglucosidase alfa 組增加  $(18.6 \pm 12.01)$  公尺、alglucosidase alfa 組增加  $(4.56 \pm 12.44)$  公尺。

#### (b) NEO1 試驗[12]

NEO1(NCT01898364)為第一期、單臂、多國多中心、開放性試驗，試驗執行期間為 2013 年 7 月至 2015 年 2 月。研究目的為評估 avalglucosidase alfa 於未有治療經驗或經 alglucosidase alfa 治療的晚發型龐貝氏症病人之安全性、耐受性、藥物動力學、藥效學，以及探索性療效結果。有關未有治療經驗族群之 avalglucosidase alfa 與 alglucosidase alfa 的相對療效結果已於 COMET 試驗摘述，此處主要呈現進入試驗前接受 alglucosidase alfa 治療，於 NEO1 試驗使用 avalglucosidase alfa 治療之相關結果。

試驗共計收納 24 位晚發型龐貝氏症病人，其中 14 位為已經接受 alglucosidase alfa 治療九個月以上的晚發型龐貝氏症病人，平均年齡為 36.3 歲，表八重點摘錄探索性療效分析結果。而有關免疫原性部分，alglucosidase alfa 治療組中，有 5 位 (36%) 的受試者於收案時已偵測到 avalglucosidase alfa 抗體，於試驗第一週觀察到的效價最高為 1,600，其中 2 位經治療後，抗體效價大幅上升(效價為 12,800)；

<sup>n</sup> 根據 PBAC 報告，從 alglucosidase alfa 轉換成 avalglucosidase alfa 的組別，僅有 20 人完成第 97 週的追蹤。



另外 9 位於收案時未有抗體的受試者，經一週治療後有 2 位血清轉陽，最高效價為 1,600。雖有上述抗體之產生，但試驗未觀察到抗體影響酵素的吸收和活性等情事。整體而言，平均產生 avalglucosidase alfa 抗體的時間為自開始用藥後之(4.7 ± 46.6)天。

表八 NEO1 試驗受試者(經 avalglucosidase alfa 治療組)於第 25 週探索性療效結果

	avalglucosidase alfa 5 mg/kg (n=4)	avalglucosidase alfa 10 mg/kg (n=4)	avalglucosidase alfa 20 mg/kg (n=6)
直立姿勢 FVC 占預期值 百分比變化，%(範圍)	-0.5 ± 4.31 (-3.3 to 5.9)	-2.0 ± 2.24 (-3.5 to 1.3)	1.4 ± 5.71 (n=5) (-4.3 to 10.1)
六分鐘步行距離占預期值 百分比變化，%(範圍)	-1.2 ± 5.80 (-9.6 to 3.7)	0.7 ± 1.25 (-0.6 to 2.0)	-1.3 ± 8.94 (-14.8 to 6.4)
數據為平均±標準差(standard deviation, SD)。			

(c) NEO-EXT 試驗[13]

NEO-EXT 試驗仍在進行中，試驗預計完成日期為 2022 年 7 月，以下根據一篇研討會海報文獻摘述相關結果。NEO-EXT(NCT02032524)為第二、三期、單臂、多國多中心、開放性試驗，其目的為評估長期使用 avalglucosidase alfa 的安全性和藥物動力學，屬於 NEO1 的長期追蹤研究，目前試驗仍在進行中。研究收案對象為確診為龐貝氏症，且先前加入 avalglucosidase alfa 臨床試驗 (NEO1) 的受試者。研究期間為自第一位病人進入研究之日(2014 年 2 月)起算之往後六年，追蹤每位受試者自使用 avalglucosidase alfa 至退出研究或研究終止為止。Avalglucosidase alfa 給予劑量沿用 NEO1 試驗，並自 2016 年起，調整給藥劑量以 20 mg/kg 兩週一次給予。試驗追蹤指標為不良事件及治療中不良事件，包含輸注反應和死亡；亦包含生命體徵、血液、生化檢驗，以及尿液分析。

試驗共計收納 19 位病人進行長期追蹤分析，包含 8 位於 NEO1 試驗前未有治療經驗以及 11 位轉換至使用 avalglucosidase alfa 的受試者(以下簡稱轉換的受試者)。Avalglucosidase alfa 組常見的不良事件包含疲勞、頭痛、噁心和皮疹。截至 2020 年 2 月，共計 18 位受試者出現抗藥抗體，效價波峰中位值為 1,600(範圍：100 至 51,200)；有 6 位受試者對酵素攝取抑制抗體(enzyme uptake inhibitory antibodies)呈陽性反應，以及 4 位受試者對酵素活性抑制(enzyme activity inhibition)呈陽性反應，但未觀察到對臨床結果的影響。使用 avalglucosidase alfa 至多 6 年後，[直立姿勢 FVC 占預期值百分比]以及[六分鐘步行距離]兩個指標的變化趨勢，以斜率進行預估(repeated mixed measures model)。直立姿勢 FVC 占預期值百分比於未有治療經驗者的變化為-0.473/年(95%CI: -1.188 至 0.242)，而轉換的受試者變化為-0.648/年(95%CI: -1.061 至 -0.236)；六分鐘步行距離於未有治療經驗之變

化為-0.701/年(95%CI: -1.571 至 0.169)，而轉換的受試者變化為-0.846/年(95%CI: -1.567 至-0.125)。

## B. 嬰兒型龐貝氏症臨床試驗

### (a) Mini-COMET 試驗[16, 17]

Mini-COMET 試驗仍在進行中，試驗預計完成日期為 2024 年 12 月，以下根據臨床試驗網站登錄的資訊，以及一篇研討會海報文獻摘述相關結果。Mini-COMET(NCT03019406)為多國、多中心、開放性的第二期臨床試驗，試驗目的為評估 avalglucosidase alfa 用於已有 alglucosidase alfa 治療經驗的嬰兒型龐貝氏症病人之安全性及藥物動力學。試驗主要分成兩個階段，試驗第一階段為 25 週的初步分析期(primary analysis period, PAP)，第二階段則為 346 週的延長治療期，接續尚有 4 週的治療後觀察期。

試驗收案對象為年齡介於六個月至未滿 18 歲，經確認為 GAA 酵素缺乏；受試者具有心肌病變(cardiomyopathy)，且收案時已接受至少 6 個月的 alglucosidase alfa 治療。對於第一階段的受試者，需觀察到以下任一功能降低(clinical decline)，包含：呼吸功能、運動功能，和/或心臟相關參數之降低；而第二階段的受試者，則須觀察到以下任一之次優臨床反應(suboptimal clinical response)，包含：呼吸功能、運動功能，和/或新發生之眼瞼下垂。受試者若對 alglucosidase alfa 的治療產生高度抗體(high antibody titer)則須從試驗排除，且於受試期間亦不能使用免疫調節藥物治療。

受試者共分成 4 個世代(cohort)，進入世代 1 和世代 2 的受試者直接接受不同劑量的試驗藥物處置，毋須進行隨機分派分組；進入世代 3a 和 3b 的受試者，則被隨機分派接受 avalglucosidase alfa 或 alglucosidase alfa 治療。世代 1 的病人於 PAP 期接受兩週一次的 avalglucosidase alfa 20 mg/kg；世代 2 的病人則於 PAP 期使用兩週一次的 avalglucosidase alfa 40 mg/kg。當世代 1 和世代 2 的受試者的最高耐受劑量確認之後，世代 3 以隨機分派方式開始進行，受試者於 PAP 階段分派至使用兩週一次的 avalglucosidase alfa 40 mg/kg(最高耐受劑量)(世代 3a)或使用兩週一次的 alglucosidase alfa<sup>o</sup>(世代 3b)。在 PAP 階段結束之後，世代 3b 於延長治療期轉換至使用 avalglucosidase alfa 40 mg/kg，其餘世代都延續 PAP 階段使用的療程<sup>p</sup>。試驗主要療效指標為 PAP 階段出現不良事件的受試者人數以及輸注反應情況，次要療效指標則為 PAP 階段出現抗藥抗體反應、藥物動力學相關

<sup>o</sup> 以進入試驗前穩定使用 alglucosidase alfa 的劑量進行試驗，alglucosidase alfa 劑量範圍介於每兩週使用 20 mg/kg 至每週使用 40 mg/kg。

<sup>p</sup> 海報期刊顯示每個世代皆接轉換至 avalglucosidase alfa 40 mg/kg[17]，與臨床試驗網站登錄資訊略有不同（世代 1 維持第一階段使用療程 avalglucosidase alfa 20 mg/kg）[16]；本報告此處以臨床試驗網站登錄之資訊撰寫。

參數、運動功能改善等。

試驗於 2017 年 10 月 12 日至 2019 年 4 月 3 日共計收納 22 位受試者，受試者平均年齡為 6.8 歲，其中 10 位為女性；於世代 1 至世代 3b 收納的人數分別 6、5、5、6 人。表九節錄截至 2019 年 9 月 30 日之 PAP 階段分析結果[16]。而在延長治療期方面，截至 2021 年 3 月 19 日分析結果顯示，常見治療中不良事件為皮疹(8 人)，跌倒、肺炎或發燒(各有 7 人)，以及頭痛或上呼吸道感染(各有 6 人)[17]。

表九 Mini-COMET 試驗之 PAP 階段(第 25 週)分析結果[16]

人數或平均	avalglucosidase alfa 20 mg/kg 世代 1 (n=6)	avalglucosidase alfa 40 mg/kg 世代 2 (n=5)	avalglucosidase alfa 40 mg/kg 世代 3a (n=5)	alglucosidase alfa 世代 3b (n=6)
治療中出現的不良事件(TEAE)	5	5	5	5
嚴重 TEAE	1	3	0	2
輸注反應	0	2	1	1
抗藥抗體(ADA) <sup>q</sup>				
治療增強 ADA	0	0	1	2
治療誘導 ADA	0	1	3	1
運動功能評估				
粗動作功能分數變化 <sup>r</sup>	6.50 ± 22.24	9.80 ± 13.99	11.00 ± 10.80 (n=4)	17.00 ± 8.44
Pompe-PEDI 移動能力變化 <sup>s</sup>	6.19 ± 10.55	2.12 ± 4.04	2.60 ± 1.72 (n=3)	5.20 ± 5.95
快速運動功能分數變化	-0.17 ± 4.45	3.20 ± 4.55	4.25 ± 3.30 (n=4)	5.17 ± 4.54
左心室質量 Z 分數變化(M 模式) <sup>t</sup>	-0.60 ± 2.16 (n=5)	-0.60 ± 0.71 (n=2)	-0.58 ± 0.76	0.47 ± 1.76 (n=3)
運動功能評估分數以及左心室質量 Z 分數變化：平均±標準差(standard deviation, SD)。				

<sup>q</sup> 治療誘導抗藥抗體(treatment induced ADA response)為接受蛋白質類藥物治療之後而產生抗體；而治療增加抗藥抗體(treatment boosted ADA response)為治療之前已有抗體存在，而在接受蛋白質類藥物治療之後抗體效價增加。

<sup>r</sup> 粗動作功能評估量表 (Gross Motor Function Measure-88, GMFM-88) 為評估兒童動作功能及動作品質之量表，共有 5 個評量面向，總計 88 個評估題目，每個項目的分數為 0 至 3 分，分數越高代表運動功能越好。

<sup>s</sup> 龐貝氏症兒童生活功能評估量表(Pompe Pediatric Evaluation of Disability Inventory Functional Skills Scale, Pompe-PEDI)，涵蓋三個評估面向 (自我照護、移動、社會功能)，移動面向主要評估肌肉力量變化引起的移動能力變化，分數範圍為 0 至 100，分數越高代表能力越好。

<sup>t</sup> 左心室質量 Z 分數(M 模式) (Echo-Left Ventricular Mass Z-Score M-mode)：於 M 模式下以心臟超音波評估，Z 分數代表與平均值的標準差數，正常範圍為-2 至 2，大於 2 代表左心室肥大。

## (b) Baby-COMET 試驗[18]

Baby-COMET 試驗目前仍在進行中，主要分析預計完成時間為 2024 年 5 月，以下根據臨床試驗網站登錄的資訊摘錄。Baby-COMET(NCT04910776)為第三期、單臂、多國多中心、開放性試驗，其目的為評估 avalglucosidase alfa 用於 $\leq 12$ 個月、未經治療的嬰兒型龐貝氏症病人的療效、安全性、藥物動力學以及藥效學表現。研究收案對象為基因帶有致病性 GAA 遺傳變異，以及血液、皮膚或者肌肉組織呈現 GAA 酵素缺乏現象的嬰兒型龐貝氏症，並排除收案時已出現呼吸功能不全(包含使用侵入性或非侵入性的呼吸輔助器)的病人。Avalglucosidase alfa 的使用方式為依據病人體重，以 40 mg/kg 兩週一次輸注給予。試驗追蹤指標為第 52 週存活率以及未使用侵入型呼吸器輔助的存活分析，預計長期追蹤 4 年。

## (五) 建議者提供之資料

查驗中心於 2022 年 2 月收到建議者提出的送審資料，內容包含：新藥給付建議書、主要醫療科技評估組織搜尋結果、藥品核准函、藥品仿單、參考國藥價資料、臨床試驗發表文獻以及財務影響分析等資料。其中，與相對療效較為相關的評估資料為實證資料。

於實證資料部分，建議者提供本案藥品執行臨床試驗之相關結果的研討會海報，內容包含 COMET 試驗、NEO1 試驗、NEO-EXT 試驗與 Mini-COMET 試驗。建議者提供資料與本報告摘述者相同，於此不再贅述。

整體而言，建議者提供的送審資料說明清楚；然而，關於送審資料，本報告提供以下建議：

- 本案藥品 COMET 樞紐性試驗，廠商送件之時已有全文文獻發表，建議廠商提供完整文獻以供參採，應較目前提供之研討會海報資料更為完整。
- 本報告亦注意到，COMET 試驗的受試者包含 3 位亞裔病人、Mini-COMET 試驗亦有多名我國病人參與，如若建議者能於送件資料提供相關試驗數據以供參採，相信能使送審資料更加完整和穩健。
- 本報告的快速系統性文獻搜尋結果，共納入 5 項臨床試驗資料。與建議者提供的實證資料相比，我們額外搜尋到 baby-COMET 試驗之相關資料。雖然該試驗正在進行中，尚未有任何具體數據可以參考，但仍可呈現該試驗之相關收案條件等資料，讓讀者對於建議者擬申請健保給付範圍的實證資料多寡，有一個全面性的瞭解，也使得送審資料更臻完善。

## 四、療效評估結論

## (一) 療效參考品

本案藥品經我國主管機關許可的適應症為「用於 6 個月以上龐貝氏症(酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏症)病人的長期酵素替代療法」，建議者提出的建議給付適應症與核可適應症相同。

經查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心網站，與本案藥品 ATC 前五碼同屬 A16AB 且可用於治療龐貝氏症，目前僅有 alglucosidase alfa。另查詢衛生福利部中央健康保險署之藥品給付規定(第 3 節代謝及營養劑)，與本案藥品同屬治療龐貝氏症的 alglucosidase alfa 已納入健保給付，惟此藥品目前列入安全監視，因此於許可證查詢網頁無法尋獲相關資訊。整體而言，與本案藥品具有相近治療地位的藥品 alglucosidase alfa，可做為本案藥品之療效參考品。

## (二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2022 年 3 月 18 日止，僅有澳洲 PBAC 和加拿大 CADTH 公布評估報告，而於英國 NICE 公開網頁查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

1. 加拿大 CADTH: 於 2022 年 3 月 17 日公告給付草案, 建議給付 avalglucosidase alfa 用於治療晚發型龐貝氏症病人，並且須符合以下條件：

CADTH 給付條件	
起始條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>建議給付用於經診斷為晚發型龐貝氏症，且年齡須為 3 歲以上、能行走，以及未接受過治療的病人。</li> <li>不建議給付符合下列任一情境之龐貝氏症病人：具有龐貝特異性之心臟肥大、具有嚴重疾病(可定義為無法行走或需要侵入性呼吸輔助器)，或者重複測量直立姿勢之用力肺活量無法達到預期值 30% 至 85%。</li> </ul>
續用條件	治療反應的評估應每六個月進行一次。
停用條件	倘若病人出現下列任一情況必須停用 avalglucosidase alfa 治療： <ul style="list-style-type: none"> <li>病人出現嚴重的輸注反應。</li> <li>病人病況嚴重且預期壽命極短。</li> <li>運動或呼吸功能的衰退速率與治療前相似，治療至病人已無法行走或需要侵入性呼吸輔助器的程度。</li> </ul>
處方條件	病人需於具有治療溶小體儲積症或治療其它類型神經肌肉疾病方面經驗的醫師之處接受照護。
價格	需與廠商協商 avalglucosidase alfa 的藥費，使其價格與 alglucosidase alfa 相比，能提供節省治療藥費的好處。

CADTH 建議 avalglucosidase alfa 給付用於晚發型龐貝氏症主要依據 COMET 試驗，其主要療效指標顯示使用 avalglucosidase alfa 於不劣於 alglucosidase alfa；而在成本方面，avalglucosidase alfa 相較於 alglucosidase alfa 成本較低，因而予以給付。

2. 澳洲 PBAC：於 2022 年 3 月 18 日公告不建議將本案藥品 avalglucosidase alfa 列入高度專業化藥品計畫作為嬰兒型龐貝氏症、青少年型龐貝氏症及成年型龐貝氏症的治療藥品，其相關考量如下：

- Avalglucosidase alfa 用於治療晚發型龐貝氏症(包含青少年型龐貝氏症、成年型龐貝氏症)的療效結果，顯示不劣於 alglucosidase alfa。
- 在嬰兒型龐貝氏症部分，相關的療效證據不充分，使得其不劣性聲明具有高度的不確定性；但是，整體而言，avalglucosidase alfa 可能可以提供與 alglucosidase alfa 有相似療效的結果。
- 相對於無治療的情境，PBAC 委員會認為 avalglucosidase alfa 與之相比，對於嬰兒型龐貝氏症病人和晚發型龐貝氏症病人來說是一項有效的治療，但是，能夠提供的效益程度具有不確定性。此外，委員會也認為其增加的遞增成本效果比值非常高且具有不確定性。

### (三) 相對療效與安全性

經電子資料庫搜尋，最後共納入 7 筆資料(共計 5 項臨床試驗，包含 COMET、NEO1、NEO-EXT、Mini-COMET、Baby-COMET)進行相對療效及相對安全性探討。以下分為晚發型龐貝氏症和嬰兒型龐貝氏症之實證資料進行彙整：

1. 晚發型龐貝氏症：與晚發型龐貝氏症相關的臨床試驗包含 COMET、NEO1，以及 NEO-EXT 試驗。其中，COMET 主要提供未經治療族群的相對療效，而 NEO1 提供涵蓋經 alglucosidase alfa 治療及未經治療族群的單臂試驗結果(主要摘錄經 alglucosidase alfa 治療族群結果)，NEO-EXT 則提供 NEO1 試驗後之長期追蹤結果。

(1) COMET 試驗：針對未經治療族群的第三期試驗。

- 使用 avalglucosidase alfa 組於基期至試驗第 49 週直立姿勢 FVC 占預期值百分比變化不劣於 alglucosidase alfa 組，兩組之組間差異為 2.43%(95% CI: -0.13%至 4.99%，P=0.0074[不劣性分析]、P=0.063[較優性分析])
- 其餘次要療效指標則未控制多重檢定，相關探索性數據詳參內文「三.(四). 2. (2). A. (a). III、COMET 試驗相對療效及安全性評估結果」。
- 安全性評估方面，avalglucosidase alfa 之常見不良事件為鼻咽炎(24%)、背痛(24%)，以及頭痛(22%)。

- 整體而言，COMET 試驗提供了比較性結果，結果顯示 avalglucosidase alfa 不劣於 alglucosidase alfa。
- (2) NEO1 試驗：摘錄經 alglucosidase alfa 治療，轉換至 avalglucosidase alfa 的第一期單臂試驗結果。
- 使用 avalglucosidase alfa 5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg 於基期至第 25 週直立姿勢 FVC 占預期值百分比變化分別為 $-0.5 \pm 4.31\%$ 、 $-2.0 \pm 2.24\%$ 、 $1.4 \pm 5.71\%$ 。
  - 然而整體而言，上述因其研究設計之特性，皆能解讀為探索性分析結果，且該試驗亦未有對照組可供比較。
- (3) NEO-EXT 試驗：NEO1 試驗之長期追蹤結果。
- 以斜率進行[直立姿勢 FVC 占預期值百分比]此一指標的變化趨勢，在使用 avalglucosidase alfa 6 年之後，直立姿勢 FVC 占預期值百分比於未有治療經驗的受試者之變化為 $-0.473/\text{年}$ (95%CI:  $-1.188$  至  $0.242$ )；而從 alglucosidase alfa 轉換至使用 avalglucosidase alfa 的受試者之變化為 $-0.648/\text{年}$ (95%CI:  $-1.061$  至  $-0.236$ )。
  - 使用 avalglucosidase alfa 常見的不良事件包含疲勞、頭痛、噁心和皮疹。
  - 於解讀此篇文獻須注意，NEO-EXT 試驗目前僅有海報摘要結果，未有經同儕審查的全文可供檢視。
2. 嬰兒型龐貝氏症：與嬰兒型龐貝氏症相關的臨床試驗包含 Mini-COMET、Baby-COMET；其中，Baby-COMET 目前尚未有任何數據結果釋出。
- (1) Mini-COMET 試驗：已有 alglucosidase alfa 治療經驗的嬰兒型龐貝氏症病人之 avalglucosidase alfa 第二期臨床試驗。
- 於隨機分派試驗階段(世代 3a 和 3b)的第 25 週分析結果顯示，avalglucosidase alfa 常見治療中不良事件為皮疹、跌倒、肺炎或發燒等；運動功能評估變化之平均結果略低於 alglucosidase alfa，世代 3a (avalglucosidase alfa 組)和 3b (alglucosidase alfa 組)的粗動作功能分數變化結果分別為  $11.00 \pm 10.80$  分和  $17.00 \pm 8.44$  分。
  - 然而，在解讀試驗時須注意，該試驗的主要試驗終點為不良事件，收案人數少，亦未有統計檢定，整體而言數據有限，因此無法形成結論。此外，mini-COMET 試驗僅有研討會海報摘要和登錄於臨床試驗網站的數據，未有經同儕審查的全文可供檢視。
- (2) Baby-COMET 試驗：此試驗為針對 $\leq 12$  個月且未經治療的嬰兒型龐貝氏症病人之開放性第三期臨床試驗，目前未有結果數據釋出。

整體而言，目前上述五個臨床試驗僅有 COMET 試驗提供已於期刊發表之相

對療效數據佐證，該試驗對象為未經治療的晚發型龐貝氏症病人，結果顯示 avalglucosidase 不劣於 alglucosidase。而在嬰兒型龐貝氏症的部分，兩項臨床試驗正在進行中，目前分析數據僅為探索性結果，尚未有充足的臨床證據。

#### (四) 醫療倫理

本案藥品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之不足，於此處摘述加拿大 CADTH 醫療科技評估報告以及澳洲 PBAC 所蒐集之病友意見：

1. 龐貝氏症對於運動能力失調(包含活動能力、肌力、平衡和活力)和呼吸功能有負面影響。對於龐貝氏症病友而言，生活品質為重要議題，其涵蓋社會健康、心理健康，以及病人參與日常活動能力和對家人的影響。治療能讓病人回復功能，並且更積極進行社區參與。
2. 病人和照護者希望有新的治療方式能夠改善肌力、呼吸功能、以及預防疾病惡化；其它病人則考量其它因素如：更好的給藥方式、藥物副作用的減少、治療能夠持續有效，以及用藥可近性，不須長途跋涉即可取得藥品。
3. 兩位接受 avalglucosidase alfa 臨床試驗的病人表達了先前使用 2 至 3 年的經驗，在臨床試驗期間，病人注意到活動能力、平衡，以及耐力的改善；最明顯的改善在於日常生活和心理健康。
4. 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 2022 年 8 月 8 日止所蒐集到的資料，共有 1 個病友團體提供問卷調查結果及 1 位病友回覆意見。
  - I. 病人認為疾病對生活最大的影響為肌肉無力；下肢無力影響行走能力也容易跌倒；呼吸功能退化導致呼吸急促及睡眠呼吸中止；眼皮下垂影響視力；吞嚥問題及容易嗆咳；發音模糊，有時也影響到聽力，導致人際互動的困難。
  - II. 由於多數病人有肌力不足的症狀，常需要照顧者陪伴；較嚴重的病人在如廁、洗澡及更衣等日常活動都需旁人協助。夜間病人需要使用呼吸器及咳嗽機，導致照顧者睡眠不足；此外，也常需請假陪伴病人就醫打針及復健。
  - III. 病友期待新治療可減輕相關症狀（如減少肌肉無力、提升呼吸功能、延緩惡化等），亦期待服藥方便性提升（如拉長治療間隔少奔波、有口服劑型免挨針）。
  - IV. 有 3 位病友具本品使用經驗，其中 2 位由 alglucosidase alfa 轉換為本品治療，換藥後治療兩個月時間自覺症狀有些改善，沒什麼副作用。



## 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)	於 2022 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 3 月公告。
NICE (英國)	至 2022 年 3 月 21 日止，查無相關報告。
其他醫療科技評估 組織	於 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估組織，至 2022 年 3 月 21 日止，查無相關報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

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) [8]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2022 年 3 月公告相關評估報告，建議收載 avalglucosidase alfa (Nexviazyme)，用於治療 3 歲以上未曾治療過的晚發型龐貝氏症病人，並設定相關給付條件，包括病人初始條件、再評估條件、續用條件及處方條件等。CADTH 主要基於 COMET 試驗的主要療效指標結果，認為 avalglucosidase alfa 和 alglucosidase alfa 具有相似的效果，且 avalglucosidase alfa 相較於 alglucosidase alfa 成本較低，故而建議收載。

廠商提交一份本品與 alglucosidase alfa 相較的最小成本分析 (cost-minimization analysis, CMA)，結果顯示與比較品相較，本品可減少每人每年加幣 27,397 元的成本。CADTH 認為廠商模型中之臨床等效性、病人平均體重及服藥遵醫囑性部分存有不確定性；CADTH 經濟評估部分僅提供一份摘要表，相關內容如後表。

項目	說明
經濟評估類型	最小成本分析
目標族群	晚發型龐貝氏症病人
治療藥品	avalglucosidase alfa
藥品價格	100 mg/vial：加幣 1,596.59 元
治療費用	30 公斤病人每年加幣 249,752 元 75 公斤病人每年加幣 624,381 元
比較品	alglucosidase alfa
評估觀點	健康照護者
評估期間	一年
資料來源	COMET 試驗 1 和試驗 2
成本考量	藥品成本
廠商送件結果	本品每人每年成本為加幣 524,563 元 比較品每人每年成本為加幣 551,960 元 與比較品相較，本品可減少成本加幣 27,397 元
主要限制	1. 本品與比較品的臨床等效性並不確定 2. 兒童病人的平均體重具不確定性 3. 服藥遵醫囑性具不確定性
CADTH 重新分析結果	CADTH 並無進行基礎值的重新分析

## 2. PBAC (澳洲) [10]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2022 年 3 月公告相關評估報告，不建議收載 avalglucosidase alfa (Nexviazyme) 用於龐貝氏症的治療，於經濟評估的考量為臨床資料並無法支持模型外推所增加的存活效益。

廠商針對嬰兒型龐貝氏症 (infantile-onset Pompe disease, IOPD) 及晚發型龐貝氏症 (later-onset Pompe disease, LOPD)，LOPD 又可分為少年型龐貝氏症 (juvenile-onset Pompe disease, JOPD) 及成人龐貝氏症 (adult-onset Pompe disease, AOPD)，根據 avalglucosidase alfa (AVAL)、alglucosidase alfa (ALGLU) 及最佳支持療法 (best supportive care, BSC) 等不同評估策略，分別提交最小成本分析及成本效用分析 (cost-utility analysis, CUA)。

在 CMA 部分，廠商進行 AVAL 與 ALGLU 的比較，結果顯示不管是在 JOPD、AOPD 或 IOPD 族群，廠商遞增成本呈現皆為澳幣 0 元，相關摘要參見後表。

評估類型	CMA		
目標族群	LOPD (JOPD)	LOPD (AOPD)	IOPD
介入策略	AVAL	AVAL	AVAL
比較策略	ALGLU	ALGLU	ALGLU
每 2 週療程劑量	AVAL 與 ALGLU 皆 20 mg/kg	AVAL 與 ALGLU 皆 20 mg/kg	AVAL 40 mg/kg、ALGLU 20 mg/kg
病人體重	57.7 公斤	76.8 公斤	15.53 公斤
藥品價格	有效價格	有效價格	核准出廠價格(approved ex-manufacturer price, AEMP)
評估結果	遞增成本\$0 元	遞增成本\$0 元	遞增成本\$0 元

PBAC 對於廠商 CMA 經濟評估的考量為：

- (1) 在 IOPD 中，廠商提出的 ALGLU 每 2 週 20 mg/kg 的相等有效劑量 (equi-effective dose) 較 mini-COMET 試驗的平均劑量低，在 mini-COMET 試驗中，只有 1/6 接受 ALGLU 治療的病人是根據澳洲藥品管理局 (Therapeutics Goods Administration, TGA) 的核可劑量 (每 2 週 20 mg/kg)，其他病人都接受較高的劑量。
- (2) IOPD 的平均體重設定與 mini-COMET 試驗族群不同 (mini-COMET 世代 1 為 28.5 公斤、世代 2 為 32.5 公斤)。

在 CUA 部分，廠商以 ALGLU 代理 AVAL，與 BSC 進行比較，模型包括存活及死亡 2 種狀態，並針對 LOPD 或 IOPD，以不同資料來源及外推方法進行整體存活期 (overall survival, OS) 的推估。結果顯示與 BSC 相較，ALGLU 於 LOPD 的 ICER 值為大於澳幣 105.5 萬/QALY gained，於 IOPD 的 ICER 值介於澳幣 45.5 萬至 55.5 萬/QALY gained，相關摘要參見後表。

評估類型	CUA	
目標族群	LOPD	IOPD
介入策略	ALGLU (代理 AVAL)	ALGLU (代理 AVAL)
比較策略	BSC	BSC
評估期間、健康狀態與週期	30 年、存活及死亡、每 2 週為一評估週期	20 年、存活及死亡、每 2 週為一評估週期

健康狀態分配	OS 資料來自 ALGLU 藥品與 Nagura 等人研究的合併分析	OS 資料來自 ALGLU 藥品研究及自然病史研究的合併分析
外推方法	採獨立 Weibull 分布進行外推	採非獨立 generalised gamma 分布進行外推
健康生活品質	來自 Simon 等人研究，基礎個案（中度症狀）設定：8 歲為 0.414、18 歲為 0.683	
療程劑量	每 2 週 20 mg/kg	每 2 週 40 mg/kg
評估結果	與 BSC 相較可增加 4.54 個生命年、2.87 個 QALY；ICER 值分別為澳幣 75.5 萬元至 85.5 萬元/生命年，或大於澳幣 105.5 萬元/QALY gained	與 BSC 相較可增加 4.80 個生命年、1.99 個 QALY；ICER 值分別為澳幣 15.5 萬元至 25.5 萬元/生命年，或澳幣 45.5 萬元至 55.5 萬元/QALY gained

PBAC 認為在 LOPD 部份，影響模型的關鍵因素包括 JOPD 及 AOPD 的病人比例（基礎值設定分別為 19%及 81%）、效用值及 OS 資料等；在 IOPD 部份，影響模型的關鍵因素包括效用值、評估期間及外推方法等。PBAC 對於廠商 CUA 經濟評估的考量包括：

- (1) 以合併分析（pooled analysis）所產生的 KM 曲線，來進行 ALGLU 與無治療組比較的經濟評估，受制於其傳遞性（transitivity）及適用性議題，可能不合適。
- (2) 送件資料無法完整表現龐貝氏症的不同疾病狀態（如行動不便、痛苦、呼吸急促、疲勞、嗜睡等），且模型架構只有表現存活的效益，未考量減緩疾病進展的生活品質。
- (3) 澳洲資料顯示 IOPD 接受 ALGLU 治療的平均死亡年齡為 42 個月（約 3.5 歲），因此 IOPD 評估期間設定為 20 年可能太久。
- (4) 在評估兒童健狀態的效用值研究，可能將父母外溢效果（parental spillover effects）納入，導致對品質損失的重複估算；另外，相關研究結果的信賴區間太寬，顯示測量有其變異性及不確定性。

### 3. NICE（英國）[11]

至 2022 年 3 月 21 日止，並未於 NICE 網頁查詢到相關評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC（蘇格蘭）[19]

至 2022 年 3 月 21 日止，並未於 SMC 網頁查詢到相關評估報告。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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	Pompe disease
Intervention	Avalglucosidase alfa
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 3 月 2 日止，以“Avalglucosidase alfa”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

### (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，查無與本案相關之經濟研究。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他與本案相關之成本效益研究資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

龐貝氏症 (Pompe disease) 屬於肝醣儲積症第二型 (glycogen storage disease type II)，為一種罕見的遺傳性神經肌肉疾病，根據其發病期程又分為嬰兒型龐貝氏症 (infantile-onset Pompe disease, IOPD) 及晚發型龐貝氏症

(later-onset Pompe disease, LOPD) 兩種。台灣於2005年至2018年間約99.5萬名新生兒篩檢的大型研究中，共檢驗出55位龐貝氏症，發生率為1/18,090（約5.5人/每10萬人）。其中，16位被診斷時有肥厚性心肌病（hypertrophic cardiomyopathy），因此歸類為IOPD，發生率為1/62,186（約1.6人/每10萬人），並開始接受酵素替代療法（enzyme replacement therapy, ERT）；剩餘39位被歸類為LOPD，發生率為1/25,512（約3.9人/每10萬人），持續追蹤後有8位因肌酸激酶（creatine kinase, CK）、心臟相關或發展遲緩等因素開始接受ERT[20]。

根據國內適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報（以下簡稱罕病藥物年報）顯示，2020年因龐貝氏症接受Myozyme治療人數為85人，近年來治療人數平穩增加；在醫療費用部分，2020年Myozyme的年度藥費約11.61億元，每人每年平均使用約502劑；近年來每人平均使用量有顯著上升的趨勢，每人每年平均治療費用從2009年約865萬元上升至2020年約1,366萬元。2009年至2020年國內龐貝氏症治療人數與每人平均使用量參見後圖[21]。



## (二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為 A16AB22，屬「A16A OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS」的「A16AB Enzymes」類。同屬此分類的藥品成分共有 22 項，並未尋獲於我國取得上市核可

且與本品核准適應症相同的成分[5]。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「龐貝氏症」、「肝醣儲積症」等適應症關鍵字進行查詢，並未尋獲相關藥品(參見附錄四)[6]。另外，就「龐貝氏症」建議適應症範圍，目前健保具有相近給付規定條件之藥品包含 *alglucosidase alfa* 等 1 種[7]。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之選取原則，本報告認為 *alglucosidase alfa* 為可能之核價參考品。

### (三) 財務影響

建議者建議本品用於「用於 6 個月以上龐貝氏症(酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶缺乏 葡萄糖苷酶缺乏)病人的長期酵素替代療法」，預計將取代目前健保給付藥品 Myozyme (*alglucosidase alfa*)，預估未來五年(2023年至2027年)本品使用人數約第一年85人至第五年104人，本品年度藥費約第一年12.3億元至第五年18.7億元，對健保藥費財務影響約第一年節省1.6億元至第五年節省2.4億元。

建議者財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

#### 1. 臨床地位

根據申請之健保給付適應症內容，建議者認為為本品將取代目前健保已給付之藥品 Myozyme，臨床地位為取代關係。

#### 2. 目標族群及使用量

建議者根據 2015 年至 2019 年國內罕病藥物年報中，使用 Myozyme 治療龐貝氏症之年度治療人數與整體使用量，以此推估每人每年平均使用量，並以線性迴歸推估未來五年目標族群約第一年 95 人至第五年 104 人，Myozyme 每人每年平均使用劑數約第一年 600 劑至第五年 750 劑。

#### 3. 本品使用人數

建議者根據臨床專家意見及公司市場預測，認為罕病病人對新治療的接受度高，且本品具有其療效及安全性，預計會快速取代 Myozyme，未來五年市占率設定約第一年 90% 至第五年 100%，本品使用人數約第一年 85 人至第五年 104 人。

#### 4. 本品年度藥費

考量罕病藥物年報中並未針對IOPD及LOPD呈現病人數及使用量，建議者諮詢國內主要照護龐貝氏症之臨床醫師意見，以公式推估Myozyme與本品劑量轉換成數，預估未來五年本品年度使用量約第一年2.4萬劑至第五年3.7萬劑，依據建議的健保支付價推估未來五年本品年度藥費約第一年12.3億元至第五年18.7億元。建議者之推估流程及參數設定說明如下：

- (1) 假設IOPD及LOPD占比分別約60%及40%。
- (2) 將臨床醫師使用Myozyme之劑量進行加權平均，於IOPD及LOPD分別約41 mg/kg/every 2 weeks及23 mg/kg/every 2 weeks。
- (3) 以下列公式推估Myozyme與本品劑量轉換成數約0.9。

$$\left( \text{IOPD比例} \times \frac{\text{本品IOPD劑量}}{\text{Myozyme IOPD劑量}} \right) + \left( \text{LOPD比例} \times \frac{\text{本品LOPD劑量}}{\text{Myozyme LOPD劑量}} \right)$$

#### 5. 被取代品年度藥費

建議者根據罕病藥物年報所推估之Myozyme使用人數與使用量，推估被取代品未來五年年度藥費約第一年13.8億元至第五年21.1億元。

#### 6. 財務影響

建議者認為Myozyme與本品的其他醫療費用並無差異，故不予以估算。根據上述本品年度藥費扣除被取代品之年度藥費後，建議者預估未來五年，對健保藥費財務影響約第一年節省1.6億元至第五年節省2.4億元。

#### 7. 敏感度分析

建議者針對目標族群及使用量，以不同推估方法及資料年度進行敏感度分析，建議者認為敏感度分析對健保財務影響不大，相關推估邏輯與結果分述如下：

- (1) 2015年至2019年罕病藥物年報平均成長率：建議者預估未來五年目標族群約第一年90人至第五年100人，Myozyme的每人每年平均使用劑數約第一年600劑至第五年840劑；綜上，未來五年本品使用人數約第一年80人至第五年100人，本品年度藥費約第一年11.4億元至第五年19.5億元，對健保藥費財務影響約第一年節省1.5億元至第五年節省2.6億元。
- (2) 2014年至2019年罕病藥物年報線性迴歸：建議者預估未來五年目標族群約第一年100人至第五年120人，Myozyme的每人每年平均使用劑數約第一年620劑至第五年780劑；綜上，未來五年本品使用人數約第一年90人至第五年120人，



本品年度藥費約第一年13.7億元至第五年22.0億元，對健保藥費財務影響約第一年節省1.8億元至第五年節省2.8億元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

1. 建議者的財務影響分析架構大致合理，惟Myozyme與本品的用法用量相近(參見後表)，且健保署已於2021年12月公告Myozyme的藥品給付規定，本報告認為若轉換使用本品，臨床使用方法應該不會有太大的改變，因此對於建議者的轉換成數的估算存有疑慮。另外，須注意本品目前尚未取得治療6個月以下龐貝氏症之核可適應症，惟目前國內IOPD發生率低(約1.6人/每10萬人)，且新生兒數逐年降低(2021年約15.4萬人)，因此本報告認為採用罕病藥物年報的整體用藥族群進行推估應屬合理。

Myozyme (健保給付規定3.3.21)	本品
限使用標準劑量，為 Myozyme 20 mg/kg/ every 2 weeks，如需使用至高劑量 (40 mg/kg/ every 2 weeks)，僅限下列條件： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 嬰兒型龐貝氏症：未滿 1 歲前發病。</li> <li>2. 晚發型龐貝氏症：Myozyme 20 mg/kg/ every 2 weeks 用藥後，病情無法持續改善，或疾病已惡化。</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 嬰兒型龐貝氏症： 建議劑量為 40 mg/kg/ every 2 weeks。</li> <li>2. 晚發型龐貝氏症：               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 大於或等於 30 kg，建議劑量為 20 mg/kg/ every 2 weeks。</li> <li>(2) 小於 30 kg，建議劑量為 40 mg/kg/ every 2 weeks。</li> </ol> </li> </ol>

## 2. 臨床地位

本報告認為為目前健保已有給付於治療龐貝氏症的相關藥品，本品臨床地位為取代關係的設定合理。

## 3. 目標族群

本報告認為建議者的基本推估合理，本報告更新罕病藥物年報至 2020 年，並採用 2015 年至 2020 年使用 Myozyme 治療龐貝氏症之年度治療人數、使用量與每人每年平均使用量，以線性迴歸進行未來五年推估 (2023 年至 2027 年)。本報告預估目標族群約第一年 90 人至第五年 100 人，Myozyme 每人每年平均使用劑數約第一年 610 劑至第五年 770 劑。

## 4. 本品使用人數

本報告認為本品為特殊藥品，建議者設定本品後續 100% 的市占率，顯示 Myozyme (同為建議者自家產品) 將來可能退出市場，惟本品尚未獲得六個月以下嬰兒型龐貝氏症的許可適應症，對於將來可能的市占率本報告認為具有不確定；在此先依建議者設定進行推估，後續進行敏感度分析，本報告預估本品

使用人數約第一年 80 人至第五年 100 人。

#### 5. 本品年度藥費

健保署於2021年12月公告Myozyme的藥品給付規定(3.3.21)，明定Myozyme 20 mg/kg/every 2 weeks及40 mg/Kg/every 2 weeks的劑量標準，且2藥品用法用量相近，臨床醫師的使用方式應變動不大，本報告認為建議者將Myozyme與本品劑量轉換成數的設定具不確定性，後續再針對此因子進行敏感度分析。本報告採本品100 mg 1劑等同Myozyme 50 mg 2劑，以此推估未來五年本品年度使用量約第一年2.5萬劑至第五年3.8萬劑，依據建議的健保支付價推估未來五年本品年度藥費約第一年13.0億元至第五年19.3億元。

#### 6. 被取代品年度藥費

根據罕病藥物年報所推估之Myozyme使用人數與使用量，本報告推估被取代品未來五年年度藥費約第一年13.8億元至第五年20.5億元。

#### 7. 財務影響

本報告認為Myozyme與本品的臨床試驗結果為不劣性，建議者設定其他醫療費用並無差異且不予估算合理。根據上述本品年度藥費扣除被取代品之年度藥費後，本報告預估未來五年對健保藥費財務影響約第一年節省0.8億元至第五年節省1.2億元。

#### 8. 敏感度分析

本報告認為本品之市占率具有不確定性，另外根據建議者轉換成數的考量，因此針對市占率及轉換成數等參數進行敏感度分析，推估邏輯與結果分述如下：

- (1) 市占率：假設Myozyme仍存在市場，市占率被逐步取代，設定本品市占率約第一年50%至第五年90%，其餘參數設定同基礎值分析。本報告預估未來五年本品使用人數約第一年45人至第五年90人，本品年度藥費約第一年7.1億元至第五年17.3億元，對健保藥費財務影響約第一年節省0.5億元至第五年節省1.1億元。
- (2) 轉換成數：參考建議者Myozyme與本品劑量轉換成數約0.9的設定，本報告預估未來五年本品使用人數約第一年80人至第五年100人，本品年度藥費約第一年12.2億元至第五年18.2億元，對健保藥費財務影響約第一年節省1.6億元至第五年節省2.4億元。

本報告財務影響之基礎值與敏感度分析結果摘要如後表：

	本品使用人數	本品年度藥費	健保藥費財務影響
基礎值	80人至100人	13.0億元至19.3億元	節省0.8億元至節省1.2億元
敏感度分析			
1.市占率	45人至90人	7.1億元至17.3億元	節省0.5億元至節省1.1億元
2.轉換成數	80人至100人	12.2億元至18.2億元	節省1.6億元至節省2.4億元

## 七、經濟評估結論

1. 加拿大 CADTH 於 2022 年 3 月公告一份醫療科技評估報告，在符合相關條件下（包括病人狀況、再評估、續用及處方條件）建議收載 avalglucosidase alf 用於 3 歲以上未曾治療過的晚發型龐貝氏症病人。澳洲 PBAC 於 2022 年 3 月公告一份醫療科技評估報告，經濟評估考量為臨床資料並無法支持模型外推所增加的存活效益，結論為不建議給付。於英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 等組織，查無與本次申請健保給付適應症相關之評估報告。
2. 建議者認為本品臨床地位為取代關係，預估未來五年本品使用人數約第一年 85 人至第五年 104 人，本品年度藥費約第一年 12.3 億元至第五年 18.7 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 1.6 億元至第五年節省 2.4 億元。
3. 本報告認為若轉換使用本品，基於目前健保給付規定及臨床使用方法相同情境下，對於建議者在轉換成數的估算存有疑慮。本報告根據更新的罕病藥物年報資料，參考建議者市占率預估未來五年本品使用人數約第一年 80 人至第五年 100 人，本品年度藥費約第一年 13.0 億元至第五年 19.3 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 0.8 億元至第五年節省 1.2 億元。
4. 本報告針對本品市占率及劑量轉換成數進行敏感度分析，預估第一年對健保藥費的財務影響可能約節省 0.5 億元至 1.6 億元，第五年可達約節省 1.1 億元至 2.4 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本品經 2022 年 6 月份及 2022 年 8 月份之健保署藥品專家諮詢會議討論，結論為建議給付。建議者根據建議支付價及取代品調降方案，並參考先前本報告推估邏輯提供新的財務影響分析。建議者預估未來五年本品使用人數約第一年的 85 人至第五年的 104 人，本品年度藥費約第一年的 10.2 億元至第五年的 15.5 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 3.8 億元至第五年節省 5.6 億元。

本報告經相關參數校正後，預估未來五年本品使用人數約第一年的 82 人至第五年的 97 人，本品年度藥費約第一年的 10.1 億元至第五年的 15.1 億元，對健保藥費財務影響約第一年節省 3.7 億元至第五年節省 5.5 億元。

## 參考資料

1. Sihoun Hahn M, PhD. Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency). Uptodate. [https://www.uptodate.com/contents/lysosomal-acid-alpha-glucosidase-deficiency-pompe-disease-glycogen-storage-disease-ii-acid-maltase-deficiency?search=Pompe%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1~38&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2453732695](https://www.uptodate.com/contents/lysosomal-acid-alpha-glucosidase-deficiency-pompe-disease-glycogen-storage-disease-ii-acid-maltase-deficiency?search=Pompe%20disease&source=search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=default&display_rank=1#H2453732695). Published 2022. Accessed March 1, 2022.
2. Nancy Leslie LB. Pompe Disease. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261/>. Published 2017. Accessed March 11, 2022.
3. Tarnopolsky M, Katzberg H, Petrof BJ, et al. Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2016; 43(4): 472-485.
4. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: NEXVIAZYME. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Accessed March 3, 2022.
5. ATC/DDD Index 2022. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Published 2022. Accessed March 3, 2022.
6. 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>. Accessed March 3, 2022.
7. 藥品給付規定-第三節 代謝及營養劑. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2022. Accessed March 3, 2022.
8. Reimbursement Reviews - avalglucosidase alfa. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/avalglucosidase-alfa>. Accessed March 18, 2022.
9. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *The New England journal of medicine* 2010; 362(15): 1396-1406.
10. Avalglucosidase alfa: Powder for injection 100 mg in 10 mL; Nexviazyme®. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/avalglucosidase-alfa-powder-for-injection-100-mg-in->

- [10-ml%3B](#). Published 2022. Accessed March 1, 2022.
11. Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease [ID3737]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10876>. Accessed March 3, 2022.
  12. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscular Disorders* 2019; 29(3): 167-186.
  13. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, et al. NEO1/NEO-EXT studies: Safety and exploratory efficacy of repeat avalglucosidase alfa dosing after up to 6 years in participants with late-onset pompe disease (LOPD). *Molecular Genetics and Metabolism* 2021; 132(2): S34.
  14. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, et al. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *The Lancet Neurology* 2021; 20(12): 1012-1026.
  15. Kishnani P, Díaz-Manera J, Kushlaf H, et al. The avalglucosidase alfa phase 3 COMET trial in late-onset Pompe disease patients: Efficacy and safety results after 97 weeks. *Molecular Genetics and Metabolism* 2022; 135(2): S66-S67.
  16. Nct. A Study to Assess Safety and Efficacy of NeoGAA Administered Every Other Week in Pediatric Patients With Infantile-onset Pompe Disease Previously Treated With Alglucosidase Alfa. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03019406> 2017.
  17. Kronn D, Davison J, Brassier A, et al. Mini-COMET study: Safety, biomarker, and efficacy data after avalglucosidase alfa dosing for  $\geq 97$  weeks in participants with infantile-onset pompe disease (IOPD) previously treated with alglucosidase alfa who had demonstrated clinical decline. *Molecular Genetics and Metabolism* 2022; 135(2): S68.
  18. Nct. Clinical Study for Treatment-naïve IOPD Babies to Evaluate Efficacy and Safety of ERT With Avalglucosidase Alfa (Baby-COMET). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910776?term=NCT04910776&draw=2&rank=1>. Accessed March 11, 2022.
  19. SMC. Your search for "Nexviazyme" produced 0 results. <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=Nexviazyme>. Published 2022. Accessed March 21, 2022.

20. Lee NC, Chang KL, In 't Groen SLM, et al. Outcome of Later-Onset Pompe Disease Identified Through Newborn Screening. *The Journal of pediatrics* 2022.
21. 衛生福利部食品藥物管理署. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報. [https://www.pharmaceutic.idv.tw/year\\_report.aspx](https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx). Published 2022. Accessed March 1, 2022.

## 附錄

### 附錄一 先天性代謝異常之罕見疾病藥品 alpha-glucosidase 給付規範

#### 3.3.21.alpha-glucosidase(如 Myozyme)(110/12/1)

1. 用於確診為主管機關認定之罕見疾病龐貝氏症患者，限由具兒科專科醫師證書，且經小兒遺傳及內分泌新陳代謝科或小兒神經科訓練之醫師，或具神經科專科醫師證書之醫師處方使用，並應於病歷詳實記載病程、確診之檢驗資料及治療反應，亦應符合下列任一條件：
  - (1) 嬰兒型龐貝氏症為未滿 1 歲前發病，出現肌肉無力，或心室肥大，或肌酸激酶 CK 升高，或於肌肉切片顯示有肝醣堆積者。
  - (2) 晚發型龐貝氏症為滿 1 歲後發病，出現肌肉無力，或肌酸激酶(CK)持續升高，或於肌肉切片顯示有肝醣堆積者。
2. 限使用標準劑量，為 Myozyme 20 mg/kg/every 2 weeks，如需使用至高劑量 (40 mg/Kg/every 2 weeks)，僅限下列條件：
  - (1) 嬰兒型龐貝氏症：未滿 1 歲前發病。
  - (2) 晚發型龐貝氏症：Myozyme 20 mg/kg/every 2 weeks 用藥後，病情無法持續改善，或疾病已惡化。
3. 需經事前審查核准後使用，並應定期追蹤評估患者下列事項之治療效果，每次申請以 1 年為限，期滿需經再次申請核准後，始得續用：
  - (1) 嬰兒型龐貝氏症追蹤事項：肝功能、腎功能、肌酸激酶(CK)、尿液 Glc4、心電圖、心臟超音波、肌力以及整體發展，至少 1 年 2 次。抗體測定至少每年 1 次。治療目標為心臟肥大現象改善或穩定，肌肉無力現象改善或穩定，肌酸激酶(CK)數值改善或穩定，尿液 Glc4 數值改善或穩定，整體發展持續進步、穩定或減緩退化的速度。
  - (2) 晚發型龐貝氏症追蹤事項：肝功能、腎功能、肌酸激酶(CK)、尿液 Glc4、肺功能、肌力以及整體發展，至少 1 年 2 次。抗體測定至少每年 1 次。治療目標為肌肉無力現象改善或穩定，肌酸激酶 CK 數值改善或穩定，尿液 Glc4 數值改善或穩定，整體發展持續進步、穩定或減緩退化的速度。

## 附錄二 療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
<b>PubMed</b> (搜尋日期：2022 年 3 月 2 日)		
#1	(Glycogen Storage Disease Type II) OR (Pompe)	3,551
#2	(Avalglucosidase alfa) OR (GZ402666) OR (neoGAA)	5
#3	#1 AND #2	3
<b>EMBASE</b> (搜尋日期：2022 年 3 月 2 日)		
#1	(Glycogen Storage Disease Type II) OR (Pompe)	5,613
#2	(Avalglucosidase alfa) OR (GZ402666) OR (neoGAA)	52
#3	#1 AND #2	50
<b>Cochrane Library</b> (搜尋日期：2022 年 3 月 2 日)		
#1	(Glycogen Storage Disease Type II) OR (Pompe)	336
#2	(Avalglucosidase alfa) OR (GZ402666) OR (neoGAA)	19
#3	#1 AND #2	19



## 附錄三 經濟文獻搜尋策略

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期: 2022/3/2)	篇數
PubMed	1	"glycogen storage disease type ii"[MeSH Terms] OR ("glycogen"[All Fields] AND "storage"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "glycogen storage disease type ii"[All Fields] OR ("pompe"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "pompe disease"[All Fields]	2,802
	2	"Avalglucosidase"[All Fields] AND "alfa"[All Fields]	5
	3	"cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields]	94,353
	4	#1 and #2 and #3	0
EMBASE	1	pompe disease'/exp OR 'pompe disease'	4726
	2	avalglucosidase alfa'/exp OR 'avalglucosidase alfa'	42
	3	cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis'/exp OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis'/exp OR 'cost-utility analysis'	251,897
	4	#1 and #2 and #3	0
Cochrane Library	1	"Pompe disease" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
	2	"Avalglucosidase alfa" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	12
	3	"cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	53
	4	#1 and #2 and #3	0

## 附錄四、西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢 (ATC 碼: A16AB)

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
1	衛署罕菌疫輸 字第 000004 號	利甫蓋素濃 縮注射液 1 毫克/毫升	REPLAGAL 1MG/ML CONCENTRATION FOR SOLUTION FOR INFUSION	用於治療 $\alpha$ -GALACTOSIDASE A 缺乏患者(即 FABRY DISEASE)， 提供長期酵素補充治療。
2	衛署罕菌疫輸 字第 000005 號	法布瑞酶凍 晶注射劑 35 毫克/小 瓶	FABRAZYME INJECTION 35MG/VIAL	用於治 $\alpha$ -GALACTOSIDASE A 缺 乏患者 (即 FABRY DISEASE), 提供長期酵素補充治療。
3	衛署罕菌疫輸 字第 000007 號	艾德酶靜脈 注射用溶液	Aldurazyme Concentrated Solution	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。
4	衛署罕菌疫輸 字第 000008 號	艾德酶靜脈 注射劑	Aldurazyme Concentrated Solution	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。
5	衛署罕菌疫輸 字第 000011 號	移黏寶酶靜 脈輸液	ELAPRASE (idursulfase) Injection	治療韓特氏症(黏多醣症第二型， MPS II)。
6	衛部罕菌疫輸 字第 000015 號	雪瑞素 400U	Cerezyme 400U	1. 第一型高雪氏症: Cerezyme(Imiglucerase 凍晶注射 劑)用於需要長期酵素替代療法， 並經診斷確認為第一型高雪氏症 且併發下列症狀之兒童或成人病 患: a. 貧血 b. 血小板減少症 c. 骨病變 d. 肝臟腫大或脾臟腫大 2. 第三型高雪氏症: 改善高雪氏 症症狀，包括貧血、血小板減少 症、肝臟或脾臟腫大、骨病變， 但對於神經學症狀無效。
7	衛部罕菌疫輸 字第 000028 號	倍原力 150 毫克輸注液	BRINEURA 150 mg solution for infusion	治療患有神經元蠟樣脂褐質儲積 症 2 型(CLN2)疾病(也稱為三肽基 肽酶 1[TPP1]缺乏症)病人。