

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：Takhzyro solution for injection

學名：lanadelumab

事由：

1. 台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）建議將用於「遺傳性血管性水腫(hereditary angioedema, HAE)反覆發作的預防」之新成分新藥 Takhzyro[®]（lanadelumab）納入健保給付。
2. 此案前經民國 110 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論，惟後續衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）與廠商未達成協議。此次建議者再次提出新財務方案，故健保署於 112 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對本案相對療效（包含更新主要醫療科技評估組織報告）以及財務影響提供評估，以供後續研議相關事宜。

完成時間：民國 112 年 12 月 12 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

主要醫療科技評估組織皆建議給付用於 HAE，惟起始條件有所不同。NICE 對於注射頻率建議病人若病情穩定，應盡可能減少；PBAC 則是認為每四週一次與每兩週一次差異有限，並以每四週一次為基礎設計計算支出上限。

	主要醫療科技評估組織		
	加拿大 CADTH	澳洲 PBAC	英國 NICE
病人條件	12 歲以上第一型或第二型 HAE。	12 歲以上第一型或第二型 HAE 病人。	12 歲以上 HAE 反覆性發作。
給付臨床條件	起始使用 lanadelumab 治療之前，任何四週經歷至少三次 HAE 發作，並且需要急性注射藥物治療。	使用 lanadelumab 治療之前六個月內，須有 12 次以上需以 icatibant 或 C1-INH 治療的 HAE 急性發作。	使用口服藥品預防性治療之下，仍每週有兩次以上的發作且持續 8 週，或者不適用口服預防性藥品的病人。
續用或停用條件	<ul style="list-style-type: none"> 使用 lanadelumab 治療三個月時，應進行治療反應評估。 治療反應定義：於使用 lanadelumab 治療的初始三個月內，HAE 急性發作並接 	<ul style="list-style-type: none"> 經醫師判定該病人對 lanadelumab 的治療持續有反應即可續用。 對治療有反應定義為相較於基期，減少需要以 icatibant 或 C1-INH 治療的 HAE 發作 	無

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	<p>受注射治療的次數相較於 lanadelumab 治療前有減少。</p> <ul style="list-style-type: none"> 於初始治療三個月後，應每六個月評估病人對 lanadelumab 的持續反應。 持續反應：HAE 急性發作接受注射治療的次數，與 lanadelumab 治療前觀察到的發作次數相比無增加。 	次數。	
其他條件	無	<ul style="list-style-type: none"> 順利轉換至低頻率給藥的病人，須每六個月審核是否仍持續對藥品有反應。 	<ul style="list-style-type: none"> 應使用仿單記載最少劑量頻率，意即當病人處於穩定無發作時期，使用劑量應為每四週皮下注射 lanadelumab 300 mg。
<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； 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。</p>			

二、相對療效與安全性

一項雙盲、安慰劑對照、隨機分派之 HELP-03 試驗納入第一型與第二型 HAE 病人。試驗結果顯示每四週與每兩週皮下注射 lanadelumab 300 mg 組皆較安慰劑組可減少 182 天內之平均每月 HAE 發作次數(分別為-1.44 次[95%信賴區間為-1.84 至-1.04]和-1.71 次[95%信賴區間為-2.09 至-1.33])。

整體不良事件發生比例在 lanadelumab 兩種不同注射頻率組皆是高於安慰劑組。病毒性上呼吸道感染亦於每兩週注射 lanadelumab 300 mg 的組別觀察到有較高的發生率，發生率為 37.0% (每四週注射 lanadelumab 300 mg 的比例為 24.1%和；安慰劑組則為 26.8%)，而頭痛則為 33.3%(每四週注射 lanadelumab 300 mg 的比例為 17.2%；安慰劑組則為 19.5%)。在嚴重不良事件方面，每四週注射 lanadelumab 300 mg 觀察到 3 例，每兩週注射 lanadelumab 300 mg 有 1 例，安慰劑組則無。

三、醫療倫理

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告未獲得系統性收集之相關資訊可供參考。本報告自主要醫療科技評估組織報告中摘錄相關之病友意見以供參考。

考慮到 HAE 的疾病負擔和危及性命的喉部發作，病人認為迫切需要更佳的預防性治療。更好的發作控制可減輕隨時有發作可能造成之焦慮和恐懼，並減少疾病對於病人的工作、求學、旅行、運動、家務，以及社交的負面影響。病人表達重視給藥途徑之選擇；相對於現行靜脈注射，病人認為皮下注射更有價值。此外，靜脈注射治療往往需要耗費病人大量就醫時間，且在家自行進行靜脈輸注也有困難。部分病人表示靜脈已受損，或擔心多年治療後靜脈受損。

四、財務影響

1. 建議者認為本品納入給付後臨床地位為新增關係，並依據 HAE 台灣診療指引、相關文獻及專家意見等，推估未來五年（113 至 117 年）本品使用人數為第一年 1 人至第五年 6 人，並假設所有病人在用藥達無發作狀態後，治療頻率將由每 2 週 300mg 降為每 4 週 300mg，以此預估本品年度藥費(同財務影響)約為第一年 800 萬元至第五年 3,390 萬元。
2. 因 HAE 發作頻率與型態的不可預測性，導致本案財務影響推估具有一定的不確定性。本報告另分析健保資料庫探討可能符合給付條件之病人數，並針對不確定性較高的參數進行敏感度分析。
3. 本報告推估未來五年（113 至 117 年）本品使用人數為第一年 2 人至第五年 7 人，年度藥費(同財務影響)約為第一年 1,590 萬元至第五年 3,630 萬元。在敏感度分析中，若將第一年用藥人數提高為 3 人，且治療一年後僅 61% 的病人降低治療頻率，則財務影響將提高為第一年 3,110 萬元至第五年 6,220 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本報告以 112 年 6 月藥品專家諮詢會議建議之本品健保支付價更新相關數據後，估計未來五年（自 113 年至 117 年）本品年度藥費約為 1,600 萬元至 3,600 萬元，另因本案藥品臨床地位為新增關係，故新增年度藥費即為財務影響。由於專家諮詢會議建議之健保支付價與建議者原建議價相當接近，故更新結果與前述原推估結果大致相同。

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

本案為台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）建議新成分新藥 Takhzyro[®] 納入健保給付案。

本案藥品 Takhzyro[®] 得釋腫（以下簡稱本案藥品），其主成分為 lanadelumab，經衛生福利部核准適應症為「適用於 12 歲以上，做為遺傳性血管性水腫（hereditary angioedema, HAE）反覆發作的預防」，該病人須符合下列三項條件之一：(1) 曾經有過 1 個月發作 3 次(含)以上、(2) 6 個月發作達到 5 次，以及(3) 曾有過危及生命之發作。建議者建議之健保給付條件內容如下：

4.3.5. Lanadelumab (如 Takhzyro)：

1. 限用於 12 歲以上，體內 C1 酯酶抑制劑不足之遺傳性血管性水腫 HAE 患者，作為遺傳性血管性水腫反覆發作之預防，患者必須經確診為 C1 酯酶抑制劑缺乏症(C1 esterase inhibitor deficiency)，並符合下列任一臨床條件：
 - (1) 使用口服預防性藥物(如：danazol)，但於過去 8 週內每週有 2 次以上急性發作(定義：需要以急性藥物【如：新鮮冷凍血漿或 Icatibant】緊急注射治療之發作)。
 - (2) 因禁忌症、耐受性而無法接受口服治療(如 danazol)者，在開始使用 lanadelumab 治療前，患者必須在過去 4 週內至少具 3 次以上之急性發作，或曾經有過危及生命之發作(定義：需接受侵入性治療【如：氣管切開造口術、氣管內管插管】之發作)。
2. 使用維持劑量：限 300 mg/ 4 週以下。
3. 需經事前審查核准後使用，每次申請以 1 年為限。
4. 續用標準：在開始使用 lanadelumab 治療 3 個月後，即應對患者進行療效評估，且迄後仍應每 3 個月持續評估，均需達療效指標(定義：使用 lanadelumab 治療 3 個月內，無危及生命發作，且需 HAE 發作接受急性注射治療之次數 < 開始使用 lanadelumab 治療前 8 週內所觀察到之發作次數)。
5. 停用條件：HAE 發作之次數 ≥ 開始使用 lanadelumab 治療前 8 週內所觀察到之發作次數。

本案藥品前經 2021 年 6 月全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論後同意納入給付，給付條件亦同上表所述；惟後續衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）與廠商未達成協議，因而本案尚未納入健保給付。此次建議者再次提出新財務方案，故健保署於 2022 年 3 月函請財團法人醫藥品查驗中心針對本案相對療效（包含更新主要醫療科技評估組織報告）以及財務影響提供評估，以供後續研議相關事宜。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

(一) 疾病治療現況

遺傳性血管性水腫 (Hereditary angioedema, 以下簡稱 HAE) 為 C1 酯酶抑制劑 (C1 esterase inhibitor, 以下簡稱 C1-INH) 不足或功能異常的疾病, 其發生率約為 1/50,000, 為罕見疾病之一[1, 2]。HAE 的疾病特徵為重複發作的血管性水腫, 但未帶有蕁麻疹或搔癢的症狀。發作時會引起面部、口腔或氣管的腫脹, 亦可能於身體的其它部位發生, 例如於腸胃道引起的水腫而導致腹部疼痛並可能引起噁心或嘔吐等症狀。HAE 發作雖可於二到五天自行緩解, 然若血管性水腫部位涉及呼吸道則可能使病人呼吸困難, 甚至導致死亡[3]。

多數 HAE 病因為基因變異導致 C1-INH 缺乏或功能異常, 造成過量的緩激肽 (bradykinin) 產生, 因緩激肽具有增加血管通透的特性, 進而引起血管性水腫。在診斷方面, 參考我國衛生福利部國民健康署罕見疾病個案通報審查基準機制—遺傳性血管性水腫審查基準表[4], 懷疑可能為 HAE 的病人, 需進一步檢測血液的補體蛋白 (C3、C4)、C1-INH 濃度和功能活性, 及基因檢測, 以確立 HAE 診斷。根據檢測結果, 可將 HAE 分成三型。於第一型和第二型的 HAE 中皆可觀察到 C4 濃度下降, 而在 C1-INH 則觀察到濃度下降或功能不良; 非屬第一型和第二型的 HAE 則被歸類成第三型 HAE, 血液檢測 C4 和 C1-INH 皆呈正常, 須經由其它方式如基因檢測或家族史的檢視進行診斷。

在疾病治療方面, HAE 的治療主要可分為預防性治療 (prophylactic treatment) 和急性發作時的需求性治療 (on-demand treatment)。根據 WAO/EAACI 遺傳性血管性水腫指引以及美國 HAEA 發表之指引[1, 2]^a, 第一型和第二型 HAE 之需求性治療選擇包含: ecallantide、icatibant、C1-INH (包含自人類血漿純化或基因重組製成的 C1-INH), 皆可作為第一線治療以備急性發作之需求, 並避免疾病症狀繼續惡化。而在預防性治療方面, 倘若病人預知可能會有相關觸發事件而導致發作風險增加時 (如: 侵入性醫療處置、牙科手術, 或生活壓力事件等), 則需要進行短期性的預防性治療; 短期的預防性治療首選為自人類血漿純化的 C1-INH^b, 其次則為 danazol, 或是在無法取得/適用前述藥品的情況下改採用新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma)。而至於長期性預防性治療之時機, 則視病人狀況和需求而定, 第一線的長期預防性治療選擇為自人類血漿純化的 C1-INH、lanadelumab,

^a WAO/EAACI 為世界過敏組織 (World Allergy Organization, WAO) 及歐洲過敏與臨床免疫學會 (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) 的縮寫。美國 HAEA 為 US Hereditary Angioedema Association 之簡稱。

^b 基因重組製成的 C1-INH (Ruconest[®]) 目前僅取得急性發作治療之適應症 (參考美國食品藥物管理局和歐洲藥品管理局公告的仿單)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

以及 berotralstat^c；倘若第一線藥物無法取得，或病人僅接受口服藥品，則可使用二線藥品如 danazol 或 tranexamic acid^d。

有關台灣現階段 HAE 治療概況，參考一篇遺傳性血管性水腫台灣診療指引以及健保給付規定[5, 6]，目前可用於預防遺傳性血管性水腫發作的藥品為 danazol^e，亦有少數不適合以 danazol 治療的病人，改用 tranexamic acid；然而，上述藥品皆未於我國取得 HAE 相關適應症。而在急性發作時的需求性治療則有 icatibant、C1-INH (Berinert[®]) 及新鮮冷凍血漿，其中前述兩項藥品皆已取得相關適應症，並已納入健保給付。

(二) 主要醫療科技評估組織建議

本報告於療效評估部分更新主要醫療科技評估組織公告之醫療科技評估報告^f，以呈現與本案藥品相關的給付建議。

1. CADTH (加拿大) [8]

加拿大 CADTH 於 2019 年 11 月公告醫療科技評估報告，CADTH 加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載本案藥品 lanadelumab 用於常規性預防 HAE 發作，並且須符合以下條件：

給付條件	
起始 條件	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡為 12 歲以上。 • 經具有 HAE 診斷經驗的醫師確診為第一型或第二型 HAE。 • 起始使用 lanadelumab 治療之前，任何四週內經歷至少三次 HAE 發作，並且需要急性注射藥物治療。
續用 條件	<ul style="list-style-type: none"> • 使用 lanadelumab 治療三個月時，應進行治療反應評估。 • 治療反應定義：於使用 lanadelumab 治療的初始三個月內，HAE 急性發作接受注射治療的次數相較於使用 lanadelumab 治療前有減少。

^c 於美國 HAEA 的指引未提及 berotralstat，該藥於指引出版之時尚未於美國核准上市。

^d WAO/EAACI 較不建議使用 tranexamic acid 作為長期預防性藥品，因療效較弱；僅建議於無法取得第一線藥品，且不適用 danazol 之情況使用[1]。

^e 目前 danazol 未取得遺傳性血管性水腫之相關適應症，屬於仿單標示外使用 (off-label use)。可作為預防遺傳性血管性水腫發作之 C1-INH (如：Cinryze[®]、Haegarda[®])，以及 berotralstat 亦未於我國取得藥品許可證[7]。

^f 主要醫療科技評估組織縮寫：

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會
NICE	National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

給付條件	
	<ul style="list-style-type: none"> • 於初始治療三個月後，應每六個月評估病人對 lanadelumab 的持續反應。 • 持續反應：HAE 急性發作接受注射治療的次數，與 lanadelumab 治療前觀察到的發作次數相比無增加。
停用條件	<ul style="list-style-type: none"> • 病人若對治療反應不足 (inadequate response) 或無反應 (loss of response) 之情形，則應停用 lanadelumab。 ✓ 反應不足：於使用 lanadelumab 治療的初始三個月內，HAE 急性發作接受注射治療的次數並無減少。 ✓ 無反應：較起始 lanadelumab 治療前，接受急性注射治療的次數增加。
處方條件	<ul style="list-style-type: none"> • 病人需由具有血管性水腫診斷和管理經驗的專家進行照護。 • Lanadelumab 不應與其它長期預防性藥品 (如：C1-INH) 合併使用。 • 於反應不足或反應消失之情形下，lanadelumab 劑量不應增加至每兩週大於 300 mg 的劑量。
價格	調降價格

(1) 給付建議考量因素

HELP-03 試驗結果顯示，lanadelumab 可提供第一型或第二型 HAE 具有臨床意義的效益。在建議給付對象方面，因納入 CADTH 審查的臨床試驗 (HELP-03 和 HELP-04) 僅限於第一型或第二型的 HAE，因此未有臨床證據支持給付於其它型的 HAE。在處方條件方面，因 lanadelumab 未有與其它長期預防性藥品合併使用研究，因此未建議合併使用。Lanadelumab 與目前可用於長期預防性藥品相比具有潛在優勢，因為該藥品非從人類血漿中提取，並且給藥頻率較低。

在價格方面，lanadelumab 的年度藥費高於其它 C1-INH。CADTH 校正廠商的經濟模型之後，認為與 Cinryze[®] (C1-INH) 相比，若要使每 QALY 的遞增成本效益低於 5 萬美元，則至少需降價 59%。由於 lanadelumab 與 C1-INH 之間缺乏直接比較證據，且加拿大廠商 (Shire Pharma Canada ULC) 提供的間接比較模型具有侷限性，使 lanadelumab 與 C1-INH 之間的相對療效具有不確定性，因此 lanadelumab 的成本效益結果具有高度不確定性。

(2) 執行層面之考量

- 檢測層面：須檢測 C1-INH 的濃度和活性和 C1q 的濃度[§]，以排除非第一型或

[§] C1q 檢測可以鑑別病人屬於遺傳性血管性水腫 (HAE)，或屬於疾病造成的 C1-INH 缺乏 (acquired C1-INH deficiency)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

第二型 HAE 的病人。CDEC 建議，由於檢測取得的不確定性以及可能帶給健保系統帶來額外負擔，加拿大廠商應確保檢測之可用性並提供資金協助。

- 給付對象：未接受長期預防性治療的病人，現行的發作率可做為給付參採基準；若為已接受長期預防性治療的病人，則病人的發作病史可做為參考。
- 減少發作次數之閾值討論：雖然制定減少 HAE 發作次數的具體閾值有一定的難度，但 CADTH 諮詢的臨床專家表示，倘若急性發作須接受注射治療的次數至少減少 50%，則認為具有臨床意義。
- 急性發作治療藥品需求性：接受長期預防性治療的病人，仍需常備急性發作的治療藥物。

(3) 相對療效及安全性評估

A. 臨床試驗設計與結果摘述

CADTH 主要參考雙盲、安慰劑對照，以及隨機分派的 HELP-03 試驗。該試驗為研究 lanadelumab 用於第一型或第二型的 HAE 之使用情形。受試者若有接受其他長期預防性治療，除 12 至 18 歲病人外，皆應進入至少兩週之洗除期 (washout period)；再進入 4 或 8 週的導入期 (run-in period，又稱洗滌期)。於治療階段，符合條件的受試者以 3:2:2:2 隨機分配至皮下注射^h：(a)安慰劑 (41 人)、(b)每四週 lanadelumab 150 mg (27 人)、(c)每四週 lanadelumab 300 mg (28 人)、(d)每兩週 lanadelumab 300 mg (27 人)，並根據導入期的發作頻率分層隨機分派ⁱ。於 26 週治療後，受試者可選擇後續是否接受開放式的追蹤試驗 (HELP-04 試驗)。

HELP-03 試驗主要療效指標為六個月內 (第 0 天至第 182 天) 經研究人員確認的 HAE 發作次數^j；次要療效指標為經研究人員確認發作且需要急性治療的次數、經研究員確認的中度或重度 HAE 發作次數^k，以及經研究員確認的第 14 天至第 182 天的 HAE 發作次數。

於 HELP-03 試驗顯示，每四週注射 lanadelumab 300 mg 和每兩週注射 lanadelumab 300 mg 的組別，於開始用藥至第 182 天觀察到 HAE 發作次數顯著

^h CADTH 僅關注加拿大衛生部核准的劑量，意即每四週注射 lanadelumab 300 mg 或每兩週注射 lanadelumab 300 mg。

ⁱ 分層為：每四週發作 1 次或少於 2 次、每四週發作 2 次或少於 3 次、每四週發作 ≥3 次。

^j 具有包含以下任一與遺傳性血管性水腫發作之症狀或徵兆一致之事件，包含：周邊血管性水腫 (肢體、面部、頸部、軀幹和/或生殖器的皮膚腫脹)、腹部血管性水腫 (腹痛合併/不合併腹脹、噁心、嘔吐或腹瀉)，以及喉部血管性水腫 (喘鳴、呼吸困難、說話困難、吞嚥困難、喉嚨緊縮，或舌頭、上顎、懸雍垂或喉部的腫脹)。

^k 研究員依據以下標準評估遺傳性血管性水腫發作的嚴重程度：輕度 (短暫或輕度不適)、中度 (輕度至中度的活動受限，並且需要些微協助)、嚴重 (活動受限，需要協助)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

下降。與安慰劑相比，每四週注射 lanadelumab 300 mg 和每兩週注射 lanadelumab 300 mg 在平均發作次數的最小平方平均百分比改變量分別為-73.3% (95% CI^l: -82.4 至-59.5%, P<0.001) 和-86.9% (95% CI: -92.8 至-76.2%, P<0.001)。當改變觀察時間的起訖點(即第 7 天至第 182 天、第 14 天至第 182 天、第 70 天至第 182 天)，亦觀察到 lanadelumab 與 HAE 發作率下降相關。使用 lanadelumab 300 mg 亦觀察到相對於安慰劑降低中度和重度 HAE 發生率、高致病率的 HAE 發作(嚴重發作如:住院、血液動力相關症狀^m、喉部發作)，及需要緊急治療的 HAE 發生率。

此外，探索性結果亦顯示 lanadelumab 於生活品質具有顯著臨床意義的改善。生活品質是以 AE-QoL 進行測量ⁿ；當總分改善 6 分設為最小臨床重要差異時，可觀察到安慰劑組有 37% 受試者的生活品質改善達臨床意義，而每四週注射 lanadelumab 300 mg 組則有 63% (相對安慰劑組勝算比為 2.91, P=0.04)，每兩週注射 lanadelumab 300 mg 組有 81% (相對安慰劑組勝算比為 7.20, P=0.01)。然而，須注意 AE-QoL 指標為探索性結果，並未校正多重檢定。

整體不良事件發生比例在 lanadelumab 兩種不同注射頻率組皆是高於安慰劑組。在安全性方面，注射部位疼痛是所有治療組最常見的不良事件，於安慰劑、每四週注射 lanadelumab 300 mg、每兩週注射 lanadelumab 300 mg 各組分別為 29.3%、31.0%、51.9%，每兩週注射 lanadelumab 300 mg 的組別有較高的發生率。病毒性上呼吸道感染亦於每兩週注射 lanadelumab 300 mg 的組別觀察到有較高的發生率，發生率為 37.0% (每四週注射 lanadelumab 300 mg 的比例為 24.1% 和；安慰劑組則為 26.8%)，而頭痛則為 33.3% (每四週注射 lanadelumab 300 mg 的比例為 17.2%；安慰劑組則為 19.5%)。試驗並未觀察到任何死亡事件。在嚴重不良事件方面，每四週注射 lanadelumab 300 mg 觀察到 3 例(腎盂腎炎、半月板損傷、躁鬱症)，每兩週注射 lanadelumab 300 mg 有 1 例(導管部位感染)，安慰劑組則無。因不良事件而退出試驗則是在安慰劑組與每四週給予一次 lanadelumab 組分別各有一例。

加拿大廠商亦提交一份間接比較分析 lanadelumab 與其它長期預防性治療之相對療效和安全性，CADTH 並未公告相關數據細節，因此無法摘述。

B. 療效相關評論

^l Confidence interval, 信賴區間。

^m 血液動力相關症狀(hemodynamically significant): 收縮壓 < 90 mmHg, 需要靜脈輸液, 暈厥或幾乎暈厥。

ⁿ AE-QoL: 血管性水腫的生活品質評估量表, 評估共計 17 題, 包含四個面向: 功能、疲勞/心情、恐懼/羞愧, 以及飲食。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- 相對療效：CADTH 認為目前缺乏 lanadelumab 相對於 C1-INH 於長期預防療效的直接比較證據。加拿大廠商所提供的間接比較受到臨床和方法學的限制（包含：不同的研究設計、治療時間、收案基準、救援藥物，以及併用長期預防性治療），這些差異導致間接比較分析存在相當大的不確定性。
- 年齡：在 HELP-03 試驗中，受試者未滿 18 歲的人數稀少，然因 HAE 此疾病之稀有性，故法規單位認為是合理的。儘管未滿 18 歲之次族群分析結果具相當不確定性，但點估計結果顯示仍與整體研究結果一致。
- 啟動長期預防性治療之發作頻率閾值：目前並無普遍接受的閾值。HELP-03 試驗的病人基期發作頻率約為四週內發作三至四次，CADTH 諮詢的臨床專家表示該次數與現行臨床啟動長期預防性治療的發作頻率一致。
- 給藥間隔：在 HELP-03 試驗中，每四週 lanadelumab 300 mg 相對於安慰劑於 HAE 的發作率顯著下降。然而，須注意對於先前已使用每兩週 lanadelumab 300 mg 的病人，調降給藥頻率的療效或安全性方面仍缺乏實證。根據加拿大衛生部核准的建議劑量，倘若病人控制良好（如：無發作）超過六個月，則可考慮延長至每四週給藥 lanadelumab 300 mg。

(4) 病友團體意見

病友團體意見主要來自 HAE Canada 組織，為透過線上問卷方式調查而得。以下摘述病友團體觀點（包含病人和照護者）：

- 考慮到 HAE 的疾病負擔和危及性命的喉部發作，病人認為迫切需要更佳的預防性治療。
- 更好的發作控制可減輕隨時有發作可能而造成之焦慮和恐懼，並減少疾病對於病人的工作、求學、旅行、運動、家務，以及社交的負面影響。
- 病人表達重視給藥途徑之選擇；相對於靜脈注射，病人認為皮下注射更有價值。靜脈注射治療往往需要耗費病人大量就醫時間，且在家自行進行靜脈輸注也是困難和不舒服。部分病人表示靜脈已受損，或擔心多年治療後靜脈受損。
- 病人表示需要非人類血漿製成的治療選項。

2. PBAC（澳洲）[9-11]

澳洲 PBAC 分別於 2019 年 7 月、2020 年 7 月，以及 2021 年 7 月公告有關本案藥品的評估報告[9-11]，最終於 2021 年 7 月建議將本案藥品 lanadelumab 收載用於預防 HAE 的反覆發作。PBAC 指出當時於澳洲並無 danazol 可用，且針對每月發作八次以下的病人並無可用之預防治療，故認為對此群病人臨床上高度需要可耐受且有效的預防性治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

PBAC 認為，對部分病人而言，lanadelumab 相較於標準治療，於降低血管性水腫發作方面提供許多臨床益處。在經濟分析方面，PBAC 認為儘管 ICER 值仍具不確定性，但因是使用在特定族群且人數較少，再以風險分攤協議（Risk Sharing Arrangement, RSA；具體為設定支出上限[expenditure cap]）管理^o，所以可以接受。除 RSA 外，澳洲廠商（Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd）亦提供特殊價格協議（special pricing arrangement，即保密折扣）。相關給付條件和臨床證據討論如下：

(1) 給付條件

使用 lanadelumab 的初始條件為：HAE 第一型與第二型病人、年齡為 12 歲以上，且在使用 lanadelumab 治療之前的六個月內，至少須有 12 次以上需治療的 HAE 急性發作；該藥品不可與 C1-INH 合併使用，但 PBAC 接受先前使用過 C1-INH 的病人，轉換使用 lanadelumab。

其中，需治療的急性發作定義為需要立即使用 icatibant 或濃縮 C1-INH 治療的嚴重 HAE，且申請時須檢附治療前六個月的血管性水腫發作次數作為基期測量值。

在續用方面，經醫師判定該病人對 lanadelumab 的治療持續有反應即可續用；其中，對治療有反應為相較於基期，需要以 icatibant 或 C1-INH 治療的 HAE 發作次數減少。於順利轉換至低頻率給藥的病人，須每六個月審核是否仍持續對藥品有反應。

(2) 參考品

澳洲廠商於第三次送件提請 lanadelumab 納入給付的族群為於 6 個月內經歷 12 次以上發作，且需要治療的 HAE，澳洲廠商以標準照護（急性發作時按需求給藥，藥品包含 icatibant 或靜脈輸注 C1-INH）作為本案藥品的參考品。

PBAC 認為於每月發作未達八次的病人，由於目前於澳洲已無 danazol 可作為常規性預防治療，因此標準照護包含按需求使用 icatibant 或靜脈注射 C1-INH。而針對每月發作八次以上的病人，最適合的參考品則為以 C1-INH^p進行常規性的

^o PBAC 認為每四週給藥與每兩週給藥相比並無明顯差異，因此認為應以每四週注射一次之費用作為計算基礎。

^p 根據 PBAC 於 2019 年 7 月發表的 lanadelumab 第一次評估報告，C1-INH 於澳洲取得的許可適應症主要分成三類：急性發作、術前預防、長期預防；主要藥品為 Cinryze[®]和 Berinert[®]，兩者中僅有 Berinert[®]獲得澳洲國家血液主管機關（National Blood Authority, NBA）補助作為常規預防，其適用對象為每月急性發作次數 8 次以上的 HAE 病人。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

預防治療。

(3) 臨床證據評估

由於澳洲廠商於第三次送件未新增臨床證據，本報告節錄第二次送件之相關臨床證據評估與討論。

澳洲廠商提出 HELP 臨床試驗⁹作為本案藥品主要療效證據。試驗結果顯示於第 0 天至第 182 天，每四週注射 lanadelumab 300 mg 和每兩週注射 lanadelumab 300 mg 相對於安慰劑組顯著減少 HAE 每月發作次數，分別相對安慰劑下降 73.3% 和 86.9%；其它次要臨床試驗指標亦被觀察到顯著降低，包含需要急性治療的每月發作次數，分別相對安慰劑下降 74.2% 和 87.3%；中度或重度的每月發作次數，分別相對安慰劑下降 73.3% 和 83.4%。其它詳細臨床數據詳見表一。在安全性部分，lanadelumab 相對於安慰劑於較常出現的（5% 以上）治療相關不良事件比例分別為：注射部位疼痛（41.7% vs. 26.8%）、頭痛（7.1% vs. 2.4%）、注射部位紅斑（9.5% vs. 2.4%），以及注射部位瘀傷（6.0% vs. 0%）。

PBAC 認為 HELP 臨床試驗可支持 lanadelumab（合併依需求治療）的療效優於安慰劑（無常規預防，合併依需求治療），然而評估認為試驗的人數較少，95% 信賴區間較寬，因此 lanadelumab 300 mg 在降低發作率的增益幅度並不明確。其次，安慰劑組並未接受其他常規預防介入，故實務上澳洲臨床上的發作情形應低於安慰劑組。此外，PBAC 認為 lanadelumab 300 mg 每兩週一次和每四週一次的療效差異不大。而在安全性的部分，PBAC 認為 lanadelumab 相對標準治療於安全性較差，但根據現有的臨床證據，lanadelumab 的耐受性佳。

表一、HELP 臨床試驗之主要療效指標和次要療效指標結果

	lanadelumab 150 mg Q4W (N=28)	lanadelumab 300 mg Q4W (N=29)	lanadelumab 300 mg Q2W (N=27)	安慰劑 (N=41)
試驗導入期 ^r 的發作 頻率，平均(標準差)	3.22 (1.83)	3.71 (2.51)	3.52 (2.33)	4.02 (3.27)
主要療效指標：治療期間每月發作頻率（計算期間：第 0 天至第 182 天）				
平均次數，次 (95% CI)	0.48 (0.31 to 0.73)	0.53 (0.36 to 0.77)	0.26 (0.15 to 0.46)	1.97 (1.64 to 2.36)
相較安慰劑次數差	-1.49	-1.44	-1.71	-

⁹ 即 CADTH 報告中之 HELP-03 試驗。

^r 導入期（run-in phase）：為 HELP 試驗於正式給予試驗用藥前為期四週的觀察期，確立受試者的基期發作次數是否符合研究的收案條件（前四週有一次以上經研究員確認的發作）。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	lanadelumab 150 mg Q4W (N=28)	lanadelumab 300 mg Q4W (N=29)	lanadelumab 300 mg Q2W (N=27)	安慰劑 (N=41)
異，次 (95% CI [†] ， P 值)	(-1.90 to -1.08, <0.001)	(-1.84 to -1.04, <0.001)	(-2.09 to -1.33, <0.001)	
相較安慰劑比率， % (95% CI，P 值 [¶])	0.24 (0.15 to 0.39, <0.001)	0.27 (0.18 to 0.41, <0.001)	0.13 (0.07 to 0.24, <0.001)	-
次要療效指標：治療期間每月發作須急性治療的頻率（期間：第 0 天至第 182 天）				
平均次數，次 (95% CI)	0.31 (0.18 to 0.53)	0.42 (0.28 to 0.65)	0.21 (0.11 to 0.40)	1.64 (1.34 to 2.01)
相較安慰劑次數差 異，次 (95% CI [†] ， P 值)	-1.32 (-1.69 to -0.95, <0.001)	-1.21 (-1.58 to -0.85, <0.001)	-1.43 (-1.78 to -1.07, <0.001)	-
相較安慰劑比率， % (95% CI，P 值 [¶])	0.19 (0.11 to 0.34, <0.001)	0.26 (0.16 to 0.41, <0.001)	0.13 (0.07 to 0.25, <0.001)	-
次要療效指標：治療期間每月中重度發作頻率（期間：第 0 天至第 182 天）				
平均次數，次 (95% CI)	0.36 (0.22 to 0.58)	0.32 (0.20 to 0.53)	0.20 (0.11 to 0.39)	1.22 (0.97 to 1.52)
相較安慰劑次數差 異，次 (95% CI [†] ， P 值)	-0.86 (-1.18 to -0.53, <0.001)	-0.89 (-1.20 to -0.58, <0.001)	-1.01 (-1.32 to -0.71, <0.001)	-
相較安慰劑比率， % (95% CI，P 值 [¶])	0.30 (0.17 to 0.50, <0.001)	0.27 (0.16 to 0.46, <0.001)	0.17 (0.08 to 0.33, <0.001)	-
†估計值來自模型參數的非線性函數。所有 p 值皆是與安慰劑組比較之結果。				
¶P 值已經多重檢定校正。				

(4) 消費者意見

於各次評估報告中，各項意見描述 HAE 的發作情形，如疼痛和腫脹，以及無法預測何時發作以及發作可能致命。消費者意見特別強調目前可用的預防性治療為靜脈注射方式給藥，並說明該給藥途徑可能帶來感染和靜脈損傷的風險；部分病人需要藉由相關醫療中心的協助才有辦法施打，以及注射時間較長等問題。此外，部分病人雖然符合資格但無法使用靜脈注射給藥，因此消費者認為若有皮下注射劑型，將會帶來好處。部分消費者亦提出，部分病人不符合資格澳洲國家

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

血液主管機關（National Blood Authority, NBA）補助 C1-INH 的標準，但若這類病人使用預防性治療，其生活品質將會得到改善。

3. NICE（英國）[12]

英國 NICE 於 2019 年 10 月公告有關本案藥品的評估報告，建議將本案藥品 lanadelumab 收載作為預防 12 歲以上 HAE 反覆性發作，並且須符合以下條件才建議給付：

- 給付對象條件限於現行英國國民健康服務體系英格蘭（National Health Service [NHS] England）給付 C1-INH 做預防性治療之對象，意即在口服預防性藥品治療之下，仍每週有兩次以上的發作且持續 8 週；或者不適用口服的病人^s；
- 應使用仿單記載最少劑量頻率，意即當病人處於穩定無發作時期，使用劑量應為每四週皮下注射 lanadelumab 300 mg^t；
- 廠商應根據商業協議（commercial arrangement）提供藥品。

相關評估內容摘述如後：

(1) 給付考量

HAE 一旦發作會使病人身體各部位腫脹；儘管以長期口服預防性藥品治療（例如弱化雄性激素）以及 C1-INH，但部分病人仍會頻繁發作。

Lanadelumab 的許可適應症雖涵蓋預防 HAE 反覆性發作，但未有試驗將 lanadelumab 與長期口服預防性藥品進行比較，因此無法替代該治療。因此，英國廠商（Shire，現整合至 Takeda）建議將 lanadelumab 給付對象限於符合 NHS England 藥品給付政策中以 C1-INH 做長期預防性治療的人群；在此情境下，C1-INH 為最適合的參考品。一篇隨機分派試驗的結果顯示，lanadelumab 相對於安慰劑 HAE 發作次數較少；lanadelumab 和 C1-INH 之間亦有間接比較呈現相對療效。

Lanadelumab 不符合 NICE 的臨終條款。根據藥品仿單，如果病情處於穩定無發作時期，則可使用較長的給藥頻率（每四週一次）；然而，未有給藥頻率調降之相關試驗，且給藥頻率調降對於成本效益估計具有很大的影響。雖然 lanadelumab 相對於 C1-INH 的成本效益估計具不確定性，然其估計結果落於

^s 參考 NHS England 針對自人類血漿純化的 C1-INH 用於預防第一型和第二型 HAE 發作之藥品採購政策（Clinical Commissioning Policy）[13]，口服預防性藥品為雄性激素（如 danazol）和纖維蛋白溶解劑（fibrinolytics，如 tranexamic acid）。不適用包含具有禁忌症或無法耐受者。

^t 建議的起始劑量為每兩週皮下注射 lanadelumab 300 mg。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍，因此建議 lanadelumab 限用於適合以 C1-INH 作為長期預防性治療的族群。當病人情況恢復至穩定無發作期時，其最低給藥頻率間隔需與產品仿單訊息一致。

(2) 參考品

英國廠商認為在臨床地位限縮於以 C1-INH 做長期預防性治療的族群時，C1-INH 為最適合參考品，將屬於 C1-INH 的 Berinert[®]和 Cinryze[®]納入作為混合對照組。

臨床專家說明 Berinert[®]和 Cinryze[®]為臨床上常用選項，另有 Ruconest[®]則為較不常用之選項^u。儘管 Berinert[®]目前僅核准用於治療急性發作情境，臨床專家說明倘若經常性使用治療藥物（如每週多次），其治療模式則類似於以 C1-INH 做為長期預防性治療的方式。此外，有關口服預防性藥品，委員會亦了解到相關臨床試驗證據較為缺乏，因此認同廠商設定口服藥品非屬該臨床地位的合適參考品。

綜合上述，委員會認為 C1-INH 為該臨床地位的唯一參考品。

(3) 相對療效及安全性評估討論

- 使用族群（基礎期發作次數）議題：英國廠商所提交的臨床證據（HELP-03 試驗）與建議給付情境不同。該試驗受試者收案條件為過去 4 週內至少發作過一次，然而申請給付情境為每週發作兩次以上。英國廠商提交符合建議給付情境之次族群分析資料，然實證資料審查小組（evidence review group, ERG）認為分析人數過少而具有不確定性。廠商亦提供基期每月發作次數少於 3 次與大於 3 次的次族群分析，顯示使用 lanadelumab 達無發作狀態後至下次首次發作的時間並無差異。臨床專家認為不論病人發作的次數為何，預期 lanadelumab 的治療結果會相似。因此，委員會結論認為試驗結果可外推至建議的臨床情境，然於每月八次以上發作的次族群分析結果因人數較少而較不穩健。
- 較長給藥間隔之長期證據：委員會亦注意到一項開放性試驗（HELP-04）蒐集 lanadelumab 長期使用的證據，包含自 HELP-03 試驗收案的病人；然該試驗並未針對較長給藥間隔（每四週一次）之研究結果進行蒐集。委員會結論認為長期使用較長給藥間隔之結果具不確定性。
- 間接比較證據：英國廠商使用 HELP-03 試驗和一項交叉設計的試驗（CHANGE）進行間接比較。英國廠商的間接比較分析結果顯示，在兩種給藥頻率之下，

^u Berinert[®]和 Cinryze[®]為自人類血漿純化的 C1-INH；Ruconest[®]為基因重組製成的 C1-INH。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

lanadelumab 皆相對於 C1-INH 有較低的平均發作頻率。因此，委員會認為相對於 C1-INH，lanadelumab 具有臨床療效。

(三) 療效評估結論

各主要醫療科技評估組織皆已發布 lanadelumab 用於預防性治療 HAE 的 HTA 評估報告。加拿大 CADTH、澳洲 PBAC，和英國 NICE 皆建議將 lanadelumab 納入用於常規性預防 HAE 發作。各主要醫療科技評估組織皆認為 lanadelumab 具有一定效果，但建議給付之對象有所不同。加拿大 CADTH 給付對象為 12 歲以上第一型或第二型 HAE，起始使用 lanadelumab 治療之前四週經歷至少三次 HAE 發作，並且需要急性注射藥物治療；澳洲 PBAC 建議給付對象為 12 歲以上第一型或第二型 HAE 病人，並且於使用 lanadelumab 治療之前六個月內，須有 12 次以上需以 icatibant 或 C1-INH 治療的 HAE 急性發作；英國 NICE 給付對象條件限於以 C1-INH 做預防性治療之對象（使用口服藥品預防性治療之下，仍每週有兩次以上的發作且持續 8 週，或者不適用口服的病人）。

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 2019 年 11 月公告
PBAC (澳洲)	於 2019 年 7 月、2020 年 7 月、2021 年 7 月公告
NICE (英國)	於 2019 年 10 月公告
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2019 年 12 月公告與本品相關之醫療 科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供 1 篇成本效益研究

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH (加拿大) [8]

由於相關評估內容均已於前次 HTA 評估時進行完整摘述，故以下僅摘錄評估重點供參。

CADTH 於 2019 年 11 月公告與 lanadelumab 相關之醫療科技評估報告，報告中指出由於廠商所提之成本效益分析，在 lanadelumab 與比較組 C1 酯酶抑制劑 (C1 esterase inhibitor) 間的相對療效、降低治療頻率的病人比例、效用值設定、以及健康照護利用未能反映加拿大臨床實務等部分具有不確定性，故 CADTH 進一步調整建議者模型重新進行分析。分析結果顯示，相較於 Cinryze® 或 Berinert®，lanadelumab 仍是具有優勢的治療選擇；而相較於未接受預防性治療，lanadelumab 的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio) 為 6,872,940 加幣/經生活品質校正生命年 (quality adjusted life years, QALY)，在願付閾值 (willingness to pay, WTP) 為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，lanadelumab 需降價 84.7% 才可符合成本效益。故 CADTH 最終建議在廠商同意降低 lanadelumab 支付價格為前提下，建議收載 lanadelumab 作為 12 歲以上、罹患遺傳性血管性水腫反覆發作之

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

常規性預防治療。詳細建議收載條件請見本報告療效評估段落。

2. PBAC (澳洲) [9-11]

PBAC 於 2019 年 7 月、2020 年 7 月分別公告與 lanadelumab 相關之醫療科技評估報告，由於相關評估內容均於前次評估時進行完整摘述，且最終結論均未建議將本品收載給付，故在此不另贅述。

PBAC 於 2021 年 7 月再次公告與 lanadelumab 相關之醫療科技評估報告，報告中提及由於澳洲已不能再使用 danazol，且針對每月復發次數 ≤ 8 次者，目前未有給付相關藥品可供治療故具有臨床需求，且認為本品相對於標準治療確實降低遺傳性血管性水腫的復發頻率，故雖然本次廠商所提報之成本效益分析結果仍具有不確定性，但相關不確定性可藉由財務風險分攤協議以及可定義且數量較小的目標族群中進行管理，故仍建議將 lanadelumab 收載給付做為 12 歲以上罹患遺傳性血管性水腫反覆發作病人的常規性預防性治療。詳細建議收載條件請見療效評估。

3. NICE (英國) [12]

由於相關評估內容均已於前次評估時進行完整摘述，故以下僅摘錄評估重點供參。

NICE 於 2019 年 10 月公告與 lanadelumab 相關之醫療科技評估報告，報告中指出，在 12 歲以上、遺傳性血管性水腫反覆發作的目標族群中，lanadelumab 相較於 C1 酯酶抑制劑是具成本效益的預防性治療選擇，然而報告亦提及相關成本效益估計結果具有不確定性，而原因包括病人的給藥頻率證據目前尚不充分，例如：若是設定 61% 的目標族群屬較低的給藥頻率，則成本效益結果將會更高；或是由於 lanadelumab 的 QALY 上升相較於成本上升來的小，而導致在不同臨床情境間之成本效益估計會發生明顯變動。最終 NICE 決議在廠商願意提供 lanadelumab 商業協議之前提下，針對可長期接受 C1 酯酶抑制劑進行預防性治療之 12 歲以上、罹患遺傳性血管性水腫反覆發作的病人，建議收載本品作為上述族群的常規性預防性治療。詳細建議收載條件請見本報告療效評估段落。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

由於相關評估內容均已於前次 HTA 評估時進行完整敘述，故以下僅摘錄評估重點供參。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

SMC 於 2019 年 12 月公告與 lanadelumab 相關之醫療科技評估報告，報告中指出由於廠商所提交之模型中，C1 酯酶抑制劑的療程劑量具不確定性、設定較高比例的病人可降低 lanadelumab 的使用頻率、網絡統合分析中的相對療效估計具有限制、以及 lanadelumab 與 C1 酯酶抑制劑發作情形的估計方法不一致等因素，使得廠商所提交之成本效益分析結果具不確定性。在考慮了所有相關臨床證據以及病人與臨床專業共同參與小組（Patient and Clinician Engagement, PACE）的相關意見後，基於 lanadelumab 於蘇格蘭可視為一孤兒藥的前提下，SMC 可接受 lanadelumab 成本效益分析結果較高的不確定性，因此建議在以病人可近性方案（patient access scheme）所提供之支付價折扣或是更優惠之價格下，有條件收載 lanadelumab 作為 12 歲以上、罹患遺傳性血管性水腫反覆發作的病人的常規性預防性治療。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	hereditary angioedema
Intervention	lanadelumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 3 月 28 日止，進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

依前述搜尋策略於 CRD、Cochrane、PubMed、Embase 以及 INAHTA 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀後，查獲 1 篇以 lanadelumab 為介入策略且與本案相關之經濟評估研究。

該篇研究為 Agboola 等人於 2019 年發表[15]，以美國為情境，旨在探討 lanadelumab 作為遺傳性血管性水腫反覆發作預防性治療的成本效益。該研究設定罹患第 1、2 型遺傳性血管性水腫病人為目標族群，介入策略為 Cinryze®（C1 酯酶抑制劑，靜脈注射）、Haegarda®（C1 酯酶抑制劑，皮下注射）、Takhzyro®（lanadelumab），比較策略為未接受預防性治療。分析時以美國健康照護系統為觀點，使用馬可夫模型，評估期間設定為終生，模型週期為 1 個月，並設定年折現率為 3.0%，分別對健康結果與成本進行折現。模型中病人基礎特性來自 Cinryze®、Haegarda®、Takhzyro® 樞紐試驗的加權平均，計算遺傳性血管性水腫每個月發作 3.39 次，並以三種介入組與比較組在成本、存活、生活品質校正後存活（quality-adjusted survival）的差異推估遞增成本效益比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）。

分析結果指出，相較於未接受預防性治療，三種介入策略所估計之 ICER 值均高於美國現行公認之願付閾值（willingness to pay, WTP）15 萬美金/經生活品質校正生命年（quality adjusted life years, QALYs），故皆未達成本效益。研究者指出相關估計對於遺傳性血管性水腫每個月發作次數、預防性治療以及需求性治療（on demand treatment）、治療效果估計極具敏感性。此外，若按 Takhzyro® 仿單建議，以每 2 週 300 mg 的起始劑量後治療 6 個月後沒有發作者，或可降低至使用每 4 週 300 mg 進行治療之設定進行情境分析，則當 75% 的病人降低治療頻率後，Takhzyro® 所估計之 ICER 值將低於美國公認之 WTP，可視為具有成本效益的治療選擇。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供 1 篇與本案相關之成本效益研究，然相關研究皆於前段文獻回顧中被納入，於此不再贅述。

（二） 財務影響

依建議者所提供之財務影響分析，係設定 Takhzyro®（lanadelumab，以下簡稱本品）用於 12 歲以上，體內 C1 酯酶抑制劑不足之遺傳性血管性水腫（hereditary angioedema, HAE）患者，作為遺傳性血管性水腫反覆發作之預防治療。建議者推估本品給付後未來五年（自 2024 年至 2028 年）之年度藥費第一年約 800 萬元至 3,390 萬元，由於本品的臨床地位對健保財務而言屬新增關係，故本品年度藥

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

費即為藥費財務影響。

建議者財務分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

1. 臨床地位

建議者認為目前健保尚未給付 HAE 反覆發作之預防性治療，故本品的給付對健保財務而言屬新增關係。

2. 目標族群推估

(1) 12 歲以上 HAE 病人數推估

建議者引用 HAE 台灣指引中所登載 2017、2019、2020 以及 2021 我國 HAE 病人數，以線性回歸模式推估未來五年（自 2024 年至 2028 年）的病人數約 50 人至 60 人。建議者另引用 2021 年中華民國戶政司統計資料，指出該年度 12 歲以上人口約佔我國總人口的 90%，並假設 HAE 病人的年齡分布與我國總人口年齡分布相同，預估未來五年 12 歲以上的 HAE 病人數約為第一年約 40 人至第五年約 50 人。

(2) 有臨床症狀且須接受長期預防性治療之 HAE 病人數推估

a. 有臨床症狀之 HAE 病人數推估

建議者參考 2019 年、2022 年 Firazyr[®] 醫療科技評估報告，報告中提及臨床醫師表示我國約有七成病人為具症狀者，又提及經健保資料庫分析 HAE 用藥給付首年約三成病人有處方紀錄，次年約五成，故綜合考量下，建議者保守假設約有七成的 HAE 病人有臨床症狀而接受治療，推估未來五年 12 歲以上、具臨床症狀的 HAE 病人約 30 人至 40 人。

b. 須接受長期預防性治療之 HAE 病人數推估

建議者引用一篇來自美國的研究摘要，指出 HAE 的病人中約有 18% 的病人自述在過去 6 個月內的發作次數大於 18 次，又經諮詢臨床醫師表示約有 20% 的 HAE 病人因喉頭發作而接受氣切手術，故根據上述資訊假設具臨床症狀的 HAE 病人中有 20% 的病人將接受長期預防性治療，推估未來五年 12 歲以上、具臨床症狀且須接受長期預防性治療的 HAE 病人第一年約 6 人至第 5 年約 8 人。

3. 本品使用人數推估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者表示經諮詢臨床醫師，認為符合給付規範中所有要件，且完成需求性評估計畫可開始接受長期預防性治療之病人每年約 1 至 2 人，而新用藥病人次年仍會持續接受治療，故用藥人數預期逐年累積，又根據專家意見自第三年起，每年將會有 1 名病人因未定期追蹤、調整治療計畫或個人因素而中斷治療，推估未來五年本品累積用藥人數第一年約 1 人至第五年約 6 人。

4. 本品年度藥費推估

在各年度新用藥病人部份，建議者設定第 26 週治療結束時會評估病人是否繼續接受後續治療，並根據 HELP-03 臨床試驗研究結果，意圖治療 (Intent-to-Treat, ITT) 族群的主要評估指標指出相較於安慰劑組，所有接受本品治療者平均 HAE 發作率皆呈統計顯著下降，因此假設當年度新接受治療之人數，於接受治療 26 週全數皆有治療反應，並完成當年度的 52 週治療。

建議者設定初次使用本品的病人，按仿單建議的起始劑量於第 1 週至第 26 週每 2 週施打本品 300mg。而再經 26 週的治療後，參考 HELP-03 試驗中第 70 天至第 182 天達無發作的病人比例，設定約 77%病人在第 27 週至第 52 週降低治療頻率至每 4 週施打本品 300 mg，其餘病人則仍維持每 2 週施打本品 300 mg；然而由於病人數甚少，故各年度新使用本品的病人再乘以 77%後以四捨五入取概數後皆會於第 27 週至第 52 週降低治療頻率為每 4 週施打本品 300mg，而不會有任何新使用本品病人後續仍維持每 2 週施打本品 300mg。經過一年治療後，建議者假設所有病人皆會達到穩定無發作狀態，並持續每 4 週施打本品 300mg 的治療模式，估計未來五年本品年度藥費第一年約為 800 萬元至第五年約 3,390 萬元。

5. 財務影響

由於本品的給付對於健保財務而言屬新增關係，故年度藥費同藥費財務影響，估計未來五年藥費財務影響第一年約增加 800 萬元至第五年約增加 3,390 萬元。

6. 敏感度分析

建議者假設新使用本品之病人於治療第 26 週後全數皆可降低治療頻率（自每 2 週施打 300mg 本品降低至每 4 週施打 300mg 本品），且後續無病人停藥之前提下進行敏感度分析，敏感度分析結果顯示未來五年使用本品的累積治療人數第一年約 1 人至第五年約 7 人；藥費財務影響第一年約增加 800 萬元至 3,900 萬元。

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，但在使用人數推估與療程劑量設定之客觀資料有限的情形下，建議者執行的敏感度分析可能不足以表達本案財務影響評估的不確定性，本報告對於建議者所做之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位

經檢視現行給付規定與我國 HAE 台灣診療指引[5]，目前台灣僅 danazol 可作為 HAE 的長期預防治療選項，然根據本次建議給付條件（同 2021 年 8 月共同擬訂會議核定本品健保給付規定），本品是使用於口服性預防性藥品（如：danazol）後仍有多次急性發作，或不適用口服預防性治療病人，故本報告認為本品的納入給付對健保財務而言為新增關係，建議者之設定應屬合理。

2. 目標族群推估

(1) 12 歲以上之 HAE 病人數

建議者以 2017、2019、2020 以及 2021 等年度公告之 HAE 台灣診療指引的病人數為基礎，進行線性回歸推估未來五年病人數，並假設 HAE 病人之人口分布與全人口之年齡分布相同，但未說明相關假設緣由。本報告參考前次評估的諮詢結果，於 2021 年 1 月時，我國 41 位 HAE 病人中僅有 1 位病人小於 12 歲，本報告考量 HAE 為罕見疾病，在我國目前也僅 16 個家庭罹患該疾病，預期後續人數成長程度有限，在絕大多數 HAE 病人皆為 12 歲以上之前提下，本報告認為該假設應屬合理。在資料來源、推估方式與年齡分布假設均與建議者相同的設定下，本報告推估結果與建議者一致，推估未來五年 12 歲以上的 HAE 病人數約為第一年約 40 人至第五年約 50 人。

(2) 有臨床症狀且須接受長期預防性治療之 HAE 病人數推估

a. 有臨床症狀之 HAE 病人數推估

建議者參考臨床醫師意見與健保資料庫分析之處方紀錄進行 HAE 病人中具臨床症狀者之比例假設，本報告認為由於 Firazyr[®]納入健保給付之時間不長，故前期成長可能會較為快速，又臨床醫師之意見亦具有不確定性，故對該參數之設定具有疑慮。本報告參考 HAE 台灣臨床指引中所登載之約 75% 的病人具有臨床症狀[5]，並引用該比例進行後續推估，本報告推估未來五年 12 歲以上、具臨床症狀的 HAE 病人約 30 人至 40 人。

b. 須接受長期預防性治療之 HAE 病人數推估

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

參考前次評估進行臨床諮詢之結果，專家表示長期預防需考量疾病嚴重度、發作頻率、生活品質、資源可用型以及當病人接受適當需求性治療（on demand therapy）後仍無法充分控制急性發作等各方因素，由於建議者目前對於長期預防治療之認定，是以 HAE 具高發作率或曾因喉頭發作而接受重大手術者，故本報告認為建議者所設定之病人群應與建議給付條件所定義的目標族群相符。

建議者本次設定 12 歲以上、具臨床症狀之 HAE 病人中需接受長期預防性治療之病人比例，與前次送件評估之設定一致，針對該參數本報告認為在建議者未說明相關數據所定義之病人群是否具重疊性，且本土客觀數據又缺乏之前提下，該參數可能具不確定性，然參考前次評估分析健保資料庫之結果，確認建議者所推估之目標族群數與健保資料庫分析進行推估之結果並無太大差異，故相關參數或可反映我國本土現況，因此本報告按建議者假設 12 歲以上、具臨床症狀之 HAE 病人中需接受長期預防性治療之病人比例為 20% 進行後續推估，估計未來五年本案之目標族群第一年約 7 人至第五年約 8 人。

3. 本品使用人數推估

本報告認為建議者在此部分的估計是以符合接受長期預防性治療的病人數為基礎，亦即是以具高發作率或曾因喉頭發作而接受重大手術之病人作為條件，故已將建議給付條件納入考量，因此在新使用本品的病人數設定上，本報告認為人數可能低估。另外參考前次評估，臨床專家表示目前符合建議給付條件者人數不多，且使用本品前仍須同時考慮建議給付條件中的所有要件，依其臨床經驗，本品納入給付後即會開始使用的病人可能最多 2 人。由於缺乏其他適當資料可參考，本報告假設本品納入給付後第一年至第四年的新用藥人數分布按臨床專家經驗每年皆 2 人，至第五年目標族群全數會使用本品，預估未來五年新用藥人數約為第一年 2 人至第五年 0 人。

在持續治療病人部分，建議者假設自第三年起每年有 1 人退出治療，但未提供資料佐證。本報告另參考 NICE 評估報告中陳述[12]，廠商根據 HELP-03 臨床試驗假設本品使用者有 91% 會終生接受治療進行經濟分析，NICE 認為尚在合理範圍，故本報告參考該份報告估計未來五年僅有 1 人退出治療，並按建議者之設定假設該病人於第三年退出治療，且不再重新使用本品，預估未來五年的本品累積用藥人數約為第一年 2 人至第五年 7 人。

4. 本品年度藥費推估

建議者在此部分的推估主要根據臨床試驗，設定接受本品治療 26 週後，將有 77% 病人降低治療頻率，自每 2 週施打本品 300mg 降低為每 4 週施打本品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

300mg。然而由於參考國際間主要醫療科技組織評估報告均指出目前仍缺乏降低治療頻率或每四週施打本品 300mg 的長期證據支持，因此臨床上降低治療頻率的病人比例具不確定性，且認為引用該臨床試驗可能有造成高估降低治療頻率的風險。此外，我國臨床專家表示當病人接受 6 個月的治療後，病人病況若達穩定無發作之狀況下，確實可能降低治療頻率。在各評估報告校正方式不盡相同且無其他適當資料可參考下，本報告先採用建議者之設定作為基礎分析，預估未來五年的本品年度藥費約為第一年 1,590 萬元至第五年 3,630 萬元。

5. 財務影響

由於本品的給付對於健保財務而言屬新增關係，故年度藥費同藥費財務影響，估計未來五年藥費財務影響第一年約增加 1,590 萬元至第五年約增加 3,630 萬元。

6. 敏感度分析

本報告考量各年度新用藥人數之設定以及降低治療頻率之比例具不確定性，故對相關因子進行敏感度分析，分析結果如表二所示。

表二、敏感度分析

調整因子	財務影響 (2024 年至 2028 年)
(A)調整各年度新使用本品人數：第一年至第二年每年 3 人、第三年至第四年每年 1 人、第五年 0 人，預估各年度累積使用本品人數為第一年約 3 人至第五年約 7 人	第一年 2,630 萬元至第五年 3,630 萬元
(B)參考 NICE 評估報告[12]，設定治療第一年並無病人降低治療頻率，並於治療一年後有 61%病人降低治療頻率至每 4 週施打本品 300 mg	第一年 2,070 萬元至第五年 6,220 萬元
(A)和(B)同時調整	第一年 3,110 萬元至第五年 6,220 萬元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新財務影響推估

本案業經 2023 年 6 月藥品專家諮詢會議討論，建議收載給付用於遺傳性血管水腫(hereditary angioedema, HAE)病人，並核定健保支付價，爰此，本報告進行財務影響更新。

在以最新核定之健保支付價更新相關數據後，由於專家諮詢會議核定之健保支付價與建議者原建議價相似，故更新結果與原推估結果大致相同，本報告估計未來五年（自 2024 年至 2028 年）本品年度藥費約為 1,600 萬元至 3,600 萬元，因健保尚未給付藥品用於 HAE 預防治療，故本案藥品臨床地位為新增關係，因此新增年度藥費即為財務影響。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77(7): 1961-1990.
2. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2021; 9(1): 132-150.e133.
3. Bruce Zuraw MF, MD, PhD, DSc. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): Pathogenesis and diagnosis. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-due-to-c1-inhibitor-deficiency-pathogenesis-and-diagnosis?csi=791b5ac6-f1af-4ea4-a2af-da974495ed12&source=contentShare>. Published 2023. Accessed March 23, 2023.
4. 罕見疾病個案快速審查條件之「審查基準表」及「送審資料表」。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1041>. Published 2023. Accessed March 25, 2023.
5. 徐世達. 遺傳性血管性水腫(HAE)台灣診療指引. 台灣氣喘衛教學會.
<http://www.asthma-edu.org.tw/asthma/photo/HAE%E5%8F%B0%E7%81%A3%E8%A8%BA%E7%99%82%E6%8C%87%E5%BC%95%E5%AE%8C%6%95%B4final%E5%85%AD%E7%89%88===== %E5%BE%90%E4%B8%96%E9%81%941080512.pdf>. Published 2019. Accessed March 23, 2023.
6. 健保藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. Accessed March 24, 2023.
7. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/HList.aspx>. Published 2023. Accessed March 7, 2023.
8. Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Takhzyro (lanadelumab). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/lanadelumab>. Published 2020. Accessed March 6, 2023.
9. Public Summary Document - lanadelumab (Takhzyro®) - July 2019 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/lanadelumab-solution-for-injection-300-mg-in-2-ml-takhzyro>. Published

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

2019. Accessed March 6, 2023.
10. Public Summary Document - lanadelumab (Takhzyro®) - July 2020 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/lanadelumab-solution-for-subcutaneous-injection-300-mg>. Published 2020. Accessed March 6, 2023.
 11. Public Summary Document - lanadelumab (Takhzyro®) - July 2021 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health and Aged Care. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/lanadelumab-solution-for-subcutaneous-injection-300-mg>. Published 2021. Accessed March 6, 2023.
 12. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [TA606]. The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>. Published 2019. Accessed March 6, 2023.
 13. Clinical Commissioning Policy: Plasma-derived C1-esterase inhibitor for prophylactic treatment of hereditary angioedema (HAE) types I and II. NHS England. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Plasma-derived-C1-esterase-inhibitor-for-prophylactic-treatment-of-hereditary-angioesema-types-I-and-II.pdf>. Accessed March 10, 2023.
 14. Scottish Medicines Consortium-Lanadelumab 300mg solution for injection(Takhzyro®)SMC2206. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lanadelumab-takhzyro-full-smc2206/>. Published 2019. Accessed Mar. 20, 2023.
 15. Agboola F, Lubinga S, Carlson J, Lin GA, Dreitlein WB, Pearson SD. The Effectiveness and value of lanadelumab and C1 esterase inhibitors for prophylaxis of hereditary angioedema attacks: a summary from the institute for clinical and economic review’s california technology assessment forum. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 2019; 25(2): 143-148.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄一、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2023.03.28	1 "angioedemas, hereditary"[MeSH Terms] OR ("angioedemas"[All Fields] AND "hereditary"[All Fields]) OR "hereditary angioedemas"[All Fields] OR ("hereditary"[All Fields] AND "angioedema"[All Fields]) OR "hereditary angioedema"[All Fields]	3,300
		2 "lanadelumab"[Supplementary Concept] OR "lanadelumab"[All Fields]	87
		3 "economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	1,052,012
		4 #1 and #2 and #3	7
Cochrane Library	2023.03.28	1 2 Trials matching hereditary angioedema in Title Abstract Keyword AND lanadelumab in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	2
CRD	2023.03.28	1 Results for: ((lanadelumab) AND (hereditary angioedema):TI) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0
Embase	2023.03.28	1 'hereditary angioedema' AND lanadelumab AND 'cost'/exp	11
INAHTA	2023.03.28	1 (hereditary angioedema) AND (lanadelumab) AND (cost)	0