

安紫酶注射劑 500/1500IU^a

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	Adzynma powder and solvent for solution for injection	成分	rADAMTS13
建議者	台灣武田藥品工業股份有限公司		
藥品許可證持有商	尚未取得我國主管機關核可之藥品許可證		
含量規格劑型	注射劑；500 IU、1500 IU		
主管機關許可適應症 ^a	【本案藥品尚未取得藥品許可證，以下為罕見疾病藥品認定適應症】 用於先天性血栓性血小板低下紫斑症之病人，作為預防性治療或需要時酵素補充療法。		
建議健保給付之適應症內容	用於先天性血栓性血小板低下紫斑症之預防性治療		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， 1. <u>限曾發生一次急性事件（acute episode）</u> 2. <u>使用劑量為每兩週一次，每次 40 IU/Kg</u>		
建議療程	每兩週一次，每次 40 IU/Kg 於靜脈輸注，速率為每分鐘 2 至 4 mL；持續使用。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		
rADAMTS13, recombinant a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 13			

^a 衛生福利部食品藥物管理署在 114 年 4 月 24 日公告，新增認定 rADAMTS13 為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」，截至 114 年 8 月 25 日尚未取得藥品許可證，故此為認定為罕藥之適應症內容。藥物用法用量、商品名等均取自建議書與建議者提供之仿單草本，正式內容應以主管機關核准者為準。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本報告在綜合考量 WHO ATC code、相對療效實證、臨床治療指引建議、健保收載現況後，認為本案藥品無適當參考品^b。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - (一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得一項第三期、開放式作業、隨機對照交叉試驗^c。受試者年齡須在 0 至 70 歲間，透過基因診斷為遺傳性 rADAMTS13 缺乏。符合條件之預防性治療受試者會隨機分派至先接受 rADAMTS13 組或先接受標準治療組^d。試驗主要階段分為三階段，各階段為期 6 個月；完成第一階段後在第二階段會轉換至另一項治療；在第三階段時，標準治療組轉為 rADAMTS13 並繼續治療，rADAMTS13 組則繼續相同治療。48 名安全性分析受試者年齡中位數為 33 歲（範圍自 3 至 68 歲），女性占約 6 成；白種人占 7 成、亞裔占 1 成。約 7 成受試者先前曾接受過新鮮冷凍血漿治療。
 - (二) 預防性治療群組主要療效指標分析結果顯示，接受 rADAMTS13 期間均無人發生血栓性血小板低下紫斑症（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）急性症狀事件；接受標準治療組則有一人發生一起 TTP 急性事件^e，其原因為病毒感染引起。此發生率差異由於過低，無法進行統計檢定，僅能計算預防性治療群組中標準治療組發生 TTP 急性事件年發生率為 0.07（95%信賴區間 0.00 to 0.18）。次要指標中，血小板減少年發生率則以 rADAMTS13 期間較低，年發生率為 0.74（95%信賴區間 0.37 to 1.50）；標準治療年發生率為 1.73（95%信賴區間 0.92 to 3.23）。需求性治療群組中有 2 人發生 TTP 急性事件後接受 rADAMTS13 治療，治療後血小板計數與 ADAMTS13 活性均有上升。
 - (三) 一項發表於研討會摘要，整合第三期試驗兩個群組並加入後續長期 3b 試驗受試者（納入原第三期試驗受試者與額外 20 人）分析之結果則發現，總共有 7 人發生 TTP 急性事件，其中有 5 人為需求性治療群組、1 人為前述預防性治療群組中的標準治療期間發生、1 人發生於 3b 試驗的篩選階段。上述病人中有 3 人以

^b 療效參考品則可為新鮮冷凍血漿。rADAMTS13 組主要為每兩周一次，每次 40 IU/Kg；標準治療組由研究者決定接受新鮮冷凍血漿、經 Solvent/Detergent 法處理後的血漿或 von Willebrand factor 製劑。

^c 此試驗可區分為預防治療群組（cohort）和需求治療群組。考量本案建議給付規定限制為預防治療群組，本報告於此亦僅摘錄預防治療群組結果。

^d 試驗分為預防性治療群組與需求性治療群組；統計分析檢定僅針對預防性治療，且本案建議者建議治療用法為預防性治療，故此處僅摘錄預防性治療研究設計與療效結果。

^e 定義見內文表四。

rADAMTS13 治療，治療後使血小板數量有所增加，並未觀察到有產生 rADAMTS13 抗體。

- (四) 發表於研討會摘要，針對兒童的次族群分析是結合主要試驗與後續 3b 試驗受試者，共有 6 名男性與 8 名女性兒童受試者；7 人未滿 6 歲、7 人為 6 至 12 歲。在第三期試驗預防性治療群組中，rADAMTS13 治療期間和標準治療期間均無人發生 TPP 急性症狀；在 3b 試驗 rADAMTS13 治療期間（平均觀察 0.65 年）年發生率則為 0.21（標準差為 0.51）；血小板減少症年發生率在第三期試驗預防性治療群組之 rADAMTS13 第一階段與第二階段治療期間、rADAMTS13 第三階段期間、標準治療期間、3b 試驗 rADAMTS13 預防性治療期間則分別為 2.98、0.69、4.05、1.86。
- (五) 在安全性方面，rADAMTS13 治療期間發生所有不良事件比例略低於標準治療組（71% vs. 84%）。不良事件發生比例傾向較標準治療高者包含腹瀉、偏頭痛、噁心；傾向標準治療發生比例較高者則有疲憊、血小板減少、蕁麻疹、咽喉痛。在第一與第二階段，rADAMTS13 期間被認定與治療有關不良事件比例明顯較標準治療期間低（9% vs. 48%），其中標準治療期間有 1 人發生與治療相關之嚴重不良事件；rADAMTS13 治療期間發生過敏相關不良事件比例也較標準治療期間高（0 vs. 36%）。嚴重不良事件方面，在兩個不同治療期間中均分別有 1 人發生，但兩組均無人死亡。結合 3b 試驗受試者之後續追蹤分析未發現有與 rADAMTS13 有關之嚴重不良事件，但有 1 人發生 3 種不良事件。

四、醫療倫理：本案藥品無系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：其他醫療科技評估組織尚無相關資料可供參考。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估未來五年（民國 115 年至 119 年）本品使用人數約為第一年 3 人至第五年 5 人，本品年度藥費為第一年 1,891 萬元至第五年 3,151 萬元，基於本品臨床地位為新增關係，本品藥費等同對健保藥費的財務影響。
- (二) 本報告認為建議者重複計算盛行率與確診率可能低估目標族群人數，校正相關假設及參數後，預估未來五年（民國 115 年至 119 年）本品每年使用人數為 12 人，未來五年，本品每年年度藥費為 7,563 萬元，基於本品臨床地位為新增關係，本品藥費等同對健保藥費財務影響。
- (三) 本報告於情境分析中調高急性事件發生率，預估未來五年本品每年使用人數為 17 人，未來五年每年本品年度藥費約為 1.07 億元，本品年度藥費即健保藥費財務影響。

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	Adzynma [®]	無合適參考品
主成分/含量	rADAMTS13/500、1500 IU	-
劑型/包裝	注射劑/玻璃小瓶裝	-
WHO/ATC 碼	B01AD13	-
主管機關許可適應症 ^a	尚未取得藥品許可適應症，以下呈現衛生福利部罕見疾病及藥物審議會議認定之適應症（衛授食字第1141413082 號）： 用於先天性血栓性血小板低下紫斑症之病人，作為預防性治療或需要時酵素補充療法。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法 ^a	每兩週一次，每次 40 IU/Kg 於靜脈輸注	-
療程 ^a	建議者檢附之仿單擬稿未敘明使用療程，本報告認為本品將持續使用，直至病人出現無法耐受之不良事件。	-
每療程花費	擬訂中	-
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		-
具間接比較 （indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 114 年 8 月 25 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 114 年 8 月 25 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 114 年 8 月 25 日止，查無相關資料。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自民國 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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。

【安紫酶注射劑^a】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 114 年 09 月 08 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

血栓性血小板低下紫斑症（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）為一種罕見但致命的血液疾病^f，發生率為每年每百萬人 2 至 6 例，不到 5% 的 TTP 為先天性（congenital TTP, cTTP），其他 95% 以上為後天免疫型（immune-mediated TTP, iTTP），在特定族群中如幼兒與孕婦，cTTP 可能佔所有 TTP 的 25% 至 50%[1]。另有報告指出 cTTP 佔 TTP 國際登錄資料庫所有案件的 2% 至 10%[2]，盛行率約為百萬分之一[3]。

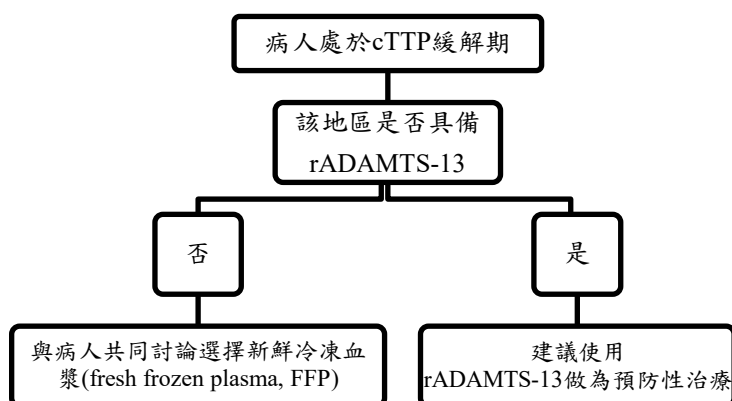
TTP 主要是 ADAMTS-13 蛋白酶受自體抗體抑制活性（iTTP）或先天基因突變造成蛋白酶缺乏活性（cTTP）。而 ADAMTS-13 蛋白酶主要是由肝臟星狀細胞（hepatic stellate cells）及內皮細胞製造並釋放至血液中，負責切割超大溫韋伯因子（ultra-large von Willebrand factor, UL-VWF）；當 ADAMTS-13 蛋白酶缺乏活性時會使 UL-VWF 在血管內皮組織、血管損傷位置累積，造成血小板黏附

^f 於衛生福利部罕見疾病及藥物審議會第 70 次罕見疾病審議會議同意血栓性血小板低下紫斑症列入罕見疾病
(<https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/GetFile.ashx?lang=c&type=2&sid=239e7644652b43e8b0efba2c0e2896f1>)。

(adhesion) 與凝集 (aggregation)，導致微血管形成血栓，進而造成缺血性器官損傷及死亡[4]。

患有 TTP 病人會出現嚴重的血小板減少（低於 $30 \times 10^9/L$ ）、微血管病變溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA) 造成血紅素、血比容下降、乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高、產生破碎紅血球 (fragmented RBC) 以及不同程度的器官損傷。TTP 可由 ADAMTS-13 活性檢驗診斷（活性 $<10\%$ ），但非所有醫療院所都有此檢驗項目，在 ADAMTS-13 活性檢測結果尚未取得前可利用 French score[5]或 PLASMIC score[6]來協助診斷^g。

根據國際血栓與止血學會 (International society on thrombosis and haemostasis, ISTH) 2025 年更新血栓性血小板低下紫斑症指引[4]，對於處於緩解期的 cTTP 病人，委員會建議使用重組 ADAMTS-13 (recombinant ADAMTS13, rADAMTS13) 取代輸注血漿以預防急性症狀（基於中等確定性證據強烈建議^h）。委員會評議中提及，雖然死亡率與急性 TTP 兩項主要療效指標沒有呈現顯著差異，但在研究假設的 TTP 症狀（血小板減少、乳酸脫氫酶上升、血清肌酸酐升高、神經症狀及腹痛）以及探索性指標（綜合 TTP 症狀及其他 TTP 症狀）有觀察到差異，另外接受 rADAMTS-13 的病人血中 ADAMTS-13 活性高於輸注血漿，並且可以維持在 10% 活性以上。委員會注意到目前尚缺乏 rADAMTS-13 的價格與成本效益相關數據，這可能會成為各國採用的障礙，綜合以上評議內容，委員會基於中等證據強烈建議使用 rADAMTS-13 取代輸注血漿用以預防 cTTP 急性症狀。ISTH 2025 年更新指引建議採取以下醫病共享決策模型 (shared decision making, SDM) 治療緩解期的 cTTPⁱ：



^g French score 觀察的臨床檢驗數值為血小板數量、血清肌酸酐及抗核抗體 (antinuclear antibodies)；PLASMIC score 則觀察血小板數量、血清肌酸酐、溶血性疾病指標 (網狀紅血球計數、紅血球結合蛋白、間接膽紅素)、是否有活性期癌症、器官或幹細胞移植病史、平均紅血球體積及國際標準比值比 (international normalized ratio)。

^h ISTH 2025 TTP 指引中採用 GRADE 證據品質表 (the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations)，將證據分為高、中、低與非常低；強烈建議定義為建議病人、醫療人員、政策制定者及研究人員，於大部分的情境下建議採取的措施；有條件建議為不同類型病人應與醫療人員共同決策後採取措施。

ⁱ 使用 rADAMTS-13 於指引中建議為中等的證據等級強烈建議；使用新鮮冷凍血漿的建議為低度證據有條件建議使用。

TTP 於緩解期誘發急性症狀的風險因子包含：感染（包含流行性感冒、社區型肺炎、牙齒牙周感染及腸胃炎）、懷孕、嚴重外傷或手術、胰臟炎、服用口服避孕藥、服用毒品或其他藥物（quinine、ticlopidine、clopidogrel、cyclosporine、tacrolimus 及免疫治療藥物）。通常 TTP 病人會在急性症狀緩解後逐月追蹤 ADAMTS-13 活性三個月，之後的一年內每三個月追蹤一次，最後以每 6 至 12 個月定期追蹤，若 ADAMTS-13 活性 $<10\%$ 就視為有較高急性症狀復發風險。而緩解期的懷孕病人當檢測到 ADAMTS-13 活性顯著下降（ $<30\%$ ），即使沒有臨床症狀，仍考慮採取血漿置換術與類固醇治療[4]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

（一） 本案藥品介紹

Adzyna 是一種經純化雙變異體人類重組「具有血小板反應蛋白模體 13 的去整合素及金屬蛋白酶」(rADAMTS13)，使用重組 DNA 技術在倉鼠卵巢(CHO)細胞中表現（天然 rADAMTS13 Q23 和變異體 rADAMTS13 R23 的混合物，兩種變異體比率範圍受到控制）。Adzyna 是內源性 ADAMTS13 的重組形式，為一種血漿鋅金屬蛋白酶，藉由將大型和超大型類血友病因子（VWF）多聚體切成較小單元，調節 VWF 活性進而降低 VWF 的血小板結合特性及其形成為小血栓的傾向。

目前 Adzyna 尚未取得我國藥品許可證，經衛生福利部罕藥認定之適應症為：「用於先天性血栓性血小板低下紫斑症（Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, cTTP）之病人，作為預防性治療或需要時酵素補充療法（Enzyme Replacement Therapy, ERT）」[7]；本次建議者建議健保給付之適應症為：「用於先天性血栓性血小板低下紫斑症之預防性治療」，給付規定包含 (1) 限用於曾發生一次急性事件；(2) 使用劑量為每兩週一次，每次 40 IU/Kg。

（二） 與本案具有相近治療地位相近藥品

1. WHO ATC 分類碼

經查詢世界衛生組織藥品統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）之 ATC/DDD Index 網頁[8]，本案藥品之 ATC 碼為 B01AD13，屬血液和造血器官（B, blood and blood forming organs）、抗血栓藥物（B01A, antithrombotic agents）之酶（B01AD, Enzymes），此一分類下共有 13 項成分，僅本案藥品可用於先天性血栓性血小板低下紫斑症。

2. 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢

於食品藥物管理署「西藥許可證查詢」頁面以「先天性血栓性血小板低下紫斑症」為適應症關鍵字查詢，未獲得任何資料。若以「血栓性血小板低下紫斑症」為關鍵字查詢可查獲 caplacizumab，其核可適應症為：「適用於合併血漿置換術及免疫抑制劑，治療患有後天性血栓性血小板低下紫斑症（acquired thrombotic thrombocytopenic purpura; aTTP）之成人及 12 歲以上且體重 40 公斤以上的青少年病人」，與本案先天性血栓性血小板低下紫斑症非屬同一適應症[9]。

3. 健保藥品給付規定

依據中央健康保險署 2025 年 8 月 1 日更新之健保藥品給付規定，現尚無藥品之給付規定載明用於「先天性血栓性血小板低下紫斑症」之藥物治療[10]。

4. 國際指引治療選擇

根據國際血栓與止血學會（International society on thrombosis and haemostasis, ISTH）2025 年更新血栓性血小板低下紫斑症指引，對於處於緩解期的 cTTP 病人，委員會建議使用重組的 ADAMTS-13 取代輸注血漿以預防急性症狀；若該地區無重組的 ADAMTS-13 則可與病人共同討論選擇新鮮冷凍血漿預防性治療[4]。

5. 具有相近治療地位之藥品

綜合以上蒐集資料，現尚無其他已取得我國主管機關核可適應症且已獲健保給付之藥品可用於先天性血栓性血小板低下紫斑症治療。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC （加拿大）	至 2025 年 8 月 25 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至 2025 年 8 月 25 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2025 年 8 月 25 日止查無資料。
其他實證資料	FDA 審查臨床報告、EMA 審查臨床報告、PMBA 審查

	臨床報告
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 7 月收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

截至 2025 年 8 月 25 日止，於加拿大藥品及醫療科技評估機構(CDA-AMC) 公開網頁，以「Adzynma、rADAMTS13、apadamtase alfa、cinaxadamtase alfa」為關鍵字進行檢索，未查獲相關評估報告。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2025 年 8 月 25 日止，搜尋澳洲藥品給付計畫 (Pharmaceutical Benefits Scheme) 公開網頁，以「Adzynma、rADAMTS13、apadamtase alfa、cinaxadamtase alfa」為關鍵字進行檢索，未查獲相關評估報告。

(三) NICE (英國) [11]

截至 2025 年 8 月 25 日止，搜尋英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁，以「Adzynma、rADAMTS13、apadamtase alfa、cinaxadamtase alfa」為關鍵字進行檢索，其中 apadamtase alfa 為關鍵字可查獲「apadamtase alfa 用於預防與治療 rADAMTS13 缺乏引起的先天性血栓性血小板低下紫斑症」網頁，但 NICE 尚未開始進行評估作業。

(四) 其他實證資料

1. 各國法規單位

(1) FDA (美國) [12]

美國食品及藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 於 2023 年 11 月 9 日公告審核結果，Adzynma 適應症為成人與兒童先天性血栓性血小板低下紫斑症病人的預防性治療或需要時酵素補充療法，其依據為 281102 試驗，期中分析結果顯示該產品於減少 TTP 急性症狀具有臨床益處，並證明 cTTP 兒童與成人病人，每日一次用於治療 TTP 急性症狀的療效。

FDA 臨床審查報告中指出，試驗的主要療效指標為 TTP 急性症狀的發生率，期中分析時納入 37 例個案，預防性治療組未發生 TTP 急性症狀，標準治療組發生 1 例 TTP 急性症狀。安全性部分，常見不良事件包含頭痛、腹瀉、腹痛、噁心、上呼吸道感染、頭暈及嘔吐。

FDA 認為僅由標準治療組的一例急性症狀無法得出有意義的療效結論，但根據收集到的 ADAMTS13 活性檢驗數據與藥物動力學數據，rADAMTS13 組病人如預期的 ADAMTS13 蛋白酶活性增加，血小板減少症及乳酸脫氫酶數值升高均有緩解。雖然研究中僅納入 12 例兒童病人，由於 cTTP 的病因及兒童與成人的治療方式一致，基於研究中的成人療效結果及藥物動力學數據，療效可外推至兒童病人。整體的利益及風險分析結果支持核准用於成人與兒童先天性血栓性血小板低下紫斑症病人的預防性治療或需要時酵素補充療法。

(2) EMA（歐洲）[13]

歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）於 2024 年 7 月 8 日公告審核結果，適應症為：Adzynma 為一種酵素補充療法，治療先天性血栓性血小板低下紫斑症的成人與兒童病人，Adzynma 適用於任何年齡層病人。

目前尚無藥物核可用於 cTTP 的預防性治療。目前標準治療是透過定期或需要時進行血漿輸注，另外於急性症狀時會採取血漿置換術。雖然以上方法已經證明對於 cTTP 的療效，但血漿治療需依賴捐贈者提供，且血漿中的 ADAMTS13 蛋白酶含量不規則。因此，在臨床上存在迫切的未滿足醫療需求（strong unmet need）。

EMA 審查報告中指出，若於懷孕期間接受 Adzynma 治療有產生抗體的潛在風險，若產生抗體可能藉由胎盤傳遞，造成新生兒出現類似 TTP 的情況，因此在 Adzynma 獲得許可後，需要對此進行適當的監測（已經登載於上市後風險管理計畫）。雖然懷孕期女性被視為 TTP 高風險族群，但目前並無妊娠期、胎兒與新生兒相關安全性證據。

關於臨床試驗證據部分，由於 TTP 急性症狀發生率較低，因此只進行描述性分析。後續審查委員會繼續檢視歐洲廠商提供後續 3 期與 3b 期試驗數據，但仍未於 Adzynma 治療組觀測到有病人發生急性症狀。由於無法獲得完整性的臨床證據，EMA 評估 Adzynma 的整體利益及風險結果為正面影響，給予特殊情況許可（exceptional circumstances）。歐洲廠商同意 EMA 核准結果，並於後續提供 281102 試驗（第三期試驗）最終結果、延伸 3b 期單臂前瞻性開放式多中心臨床試驗結果、上市後安全性研究結果（post-authorisation safety study, PASS）及每年更新安全性及療效相關資訊。

(3) PMDA (日本) [14]

日本醫藥品醫療機器綜合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 於 2024 年 3 月核可 Adzynma 治療 12 歲以上青少年及成人先天性血栓性血小板低下紫斑症，審查的結果顯示該藥品對於先天性血栓性血小板低下紫斑症具有療效及可接受的安全性，但要求日本廠商必須制定合適的風險管理計畫，並持續蒐集使用 Adzynma 治療病人的療效及安全性相關數據。

PMDA 於審查報告中陳述，日本目前沒有其他已核准藥物治療先天性血栓性血小板低下紫斑症，目前使用的血漿輸注治療有感染症及過敏反應的不良反應，根據 Adzynma 三期臨床試驗，在 TTP 預防性治療方面呈現不亞於血液製劑的療效，並且可以用於急性症狀治療，也具有可接受的安全性，對於醫療實務具有其意義。PMDA 認為臨床試驗中沒有觀察到中和性抗體的產生，但由於 Adzynma 是一種重組蛋白質藥物，若病人體內產生抗體會導致藥物失去療效，相關資料應由後續研究蒐集。

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	thrombotic thrombocytopenic purpura
Intervention	ADAMTS13、apadamtase alfa、cinaxadamtase alfa
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review, clinical trial

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 8 月 18 日止，以上述關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告於 2025 年 8 月 18 日止，使用前述關鍵字及附錄二之檢索策略進行檢索，由於多國監管機構提及有後續臨床試驗，故檢索策略條件納入臨床試驗 (clinical trial)，於 PubMed 查獲 33 筆資料；於 Embase 查獲 296 筆資料；於 Cochrane Library 查獲 16 筆資料。排除重複資料後逐筆閱讀標題及摘要進行篩選，標題摘要符合的篩選條件初步納入 6 筆資料，6 筆皆為臨床試驗相關文獻資料，包含 1 項第三期樞紐試驗及其 4 篇相關研討會摘要[15-19]、1 項第一期臨床試驗[20]，並額外摘述 1 項後續 3b 期研究摘要[21]。以下重點摘錄試驗之相關內容：

A. 三期樞紐試驗 (NCT03393975) [15]

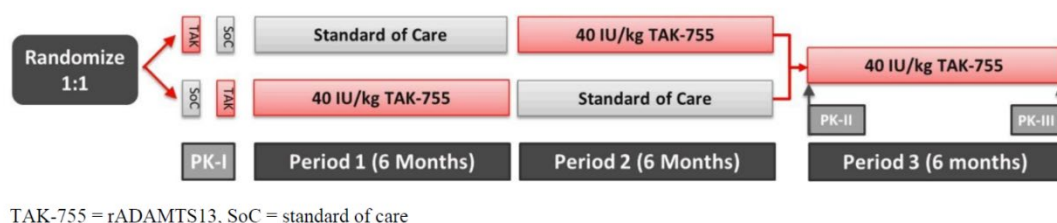
a. 試驗設計 (此試驗是由 Takeda 公司資助)

研究目的	此項試驗的目的為評估 rADAMTS13 在預防及治療先天性血栓性血小板低下紫斑症急性症狀的療效及安全性
研究設計	- 為一項前瞻性、隨機對照、開放式交叉設計多中心三期試驗，試驗將受試者分為預防性治療族群及需求性治療族群。 - 預防性治療族群部分，研究將受試者以 1:1 分為兩組 (rADAMTS13 組與標準治療組) 進行三個階段試驗，試驗中包含兩個藥物動力學交叉試驗評估期 (PK I、PK II) 及試驗結束的藥物動力學評估 (PK III)，並以洗除期間 (washout period) 間隔。試驗會於兩組進行首次藥物動力學交叉評估 (PK I)，接著受試者進行第一階段 6 個月預防性治療對照試驗，完成後兩組交叉互換預防性治療方式進行第二階段 6 個月預防性治療對照試驗；結束後進行第二次藥物動力學交叉試驗 (PK II)。最後兩組都接受 rADAMTS13 進行第三階段 6 個月預防性治療；試驗結束時進行第三次藥物動力學評估 (PK III)，詳細試驗流程見圖一。 - 需求性治療試驗族群部分，符合試驗受試者資格但經歷 TTP 急性症狀者可以加入需求性治療試驗，試驗將隨機分派以標準治療或 rADAMTS13 進行需求性治療，當 TTP 急性症狀緩解後，受試者可以選擇加入預防性治療組繼續進行試驗或是退出試驗。
研究族群	主要納入條件 - 受試者年齡 0 至 70 歲之間，未滿 18 歲受試者須完成主管機關審查核可。 - 須有遺傳性 rADAMTS13 缺乏診斷，試驗定義如下： - 透過基因診斷並於病歷登載紀錄，且 - rADAMTS13 活性經由螢光共振能量轉移檢測低於 10% (納入試驗前已有接受預防性治療受試者可以超過 10%) - 受試者於篩選階段出現輕微 TTP 症狀可以納入試驗 (僅限加入預防性治療族群)。

	4. 受試者正在接受預防性治療或至少有一次 TTP 急性症狀病史且無法耐受標準治療(僅限加入預防性治療族群)。 5. 年滿 16 歲受試者須具備 Karnofsky score $\geq 70\%$，未滿 16 歲受試者須具備 Lansky score $\geq 80\%$。 6. 受試者需經過抗體或 PCR 檢測 C 型肝炎，若結果陽性須為慢性且穩定狀態。 7. 若受試者為生育年齡女性，需確認未受孕，並同意於受試期間進行避孕措施 主要排除條件 1. 受試者曾被診斷出其他類型微血管病變溶血性貧血，包含後天性 TTP。 2. 受試者曾在試驗篩選前 30 天發生 TTP 急性症狀（符合此條件者僅限加入預防性治療族群）。 3. 受試者病歷紀錄或篩選階段有 rADAMTS13 抗體。 4. 受試者有先天或後天免疫缺陷病史，HIV 陽性者 CD4 count $< 200/\text{mm}^3$。 5. 受試者被診斷為嚴重心血管疾病（NYHA III或IV級）。 6. 受試者因末期腎臟疾病須接受長期透析。 7. 受試者曾診斷肝臟功能障礙，但不限於以下情況： (1) 血清丙胺酸轉移酶(ALT)高於正常值 2 倍以上 (2) 國際標準比值比(INR)大於 1.5 (3) 低白蛋白血症(Hypoalbuminemia) $< 24 \text{ g/L}$ (4) 門靜脈高壓(Portal vein hypertension)，如原因不明脾腫大、食道靜脈曲張 8. 受試者在試驗篩選階段患有流行性感冒、過敏性鼻炎／結膜炎、支氣管氣喘(僅限加入預防性治療族群)
試驗介入	• 預防性治療族群： 1. rADAMTS13 組受試者若加入試驗前已使用每週一次標準治療者以 rADAMTS13 每週一次劑量 40 IU/Kg，其他受試者以每 2 週一次劑量 40 IU/Kg 進行預防性治療。 2. 標準治療組由研究者決定接受新鮮冷凍血漿、經 Solvent/Detergent 法處理後的血漿或 von Willebrand factor 製劑。 • 需求性治療族群[†]： 1. rADAMTS13 組在 TTP 急性症狀發生時會接受起始劑量 40 IU/Kg，第二天輸注 20 IU/Kg，之後每天輸注 15 IU/Kg 直到急性症狀緩解後再繼續接受 15 IU/Kg 輸注兩天。 2. 標準治療組依照試驗中心規定進行標準治療。
研究指標	主要療效指標：

	- 接受 rADAMTS13 或標準治療，於預防性治療期間發生 TTP 急性事件的發生率 次要療效指標摘要： - 急性症狀對於 rADAMTS13 有治療反應的比率 - 急性症狀利用 rADAMTS13 治療或標準治療後達到緩解的時間長度 - 血小板減少症發生率，試驗定義為血小板數量下降超過 25% 或低於 150,000 /μL - 微血管病變溶血性貧血(MAHA)發生率，試驗定義為乳酸脫氫酶(LDH)升高 1.5 倍 - 神經系統相關症狀(如意識混亂、發聲困難、語言障礙、局部或全身性運動功能異常包含癲癇) - 腎功能異常發生率，試驗定義為血清肌酸酐升高 1.5 倍 - 腹痛發生率 - 因發生 TTP 亞急性症狀(subacute)需要調整治療劑量情況的發生率 - 非 TTP 急性症狀而需要調整治療劑量的發生率 - 受試者使用最終確認劑量期間發生 TTP 急性症狀發生率 - 不良事件相關安全性數據 - 藥物動力學相關數據 - 健康相關生活品質(HRQoL)問卷 - 醫療資源耗用情況資料 探索性指標摘要： - 接受 rADAMTS13 或標準治療的 6 個月內次要療效指標 3.至 7. 綜合指標發生率 - 接受 rADAMTS13 或標準治療最後階段預防性治療次要療效指標 3.至 7.綜合指標發生率 - 次要療效指標 3.至 7.發生時需要調整治療劑量的發生率 - 預防性治療期間 TTP 亞急性症狀發生率 - 其他藥物動力學參數評估
統計分析及其他資訊	- 預計納入 42 名成人、15 名青少年(12 至 17 歲)或兒童(未滿 12 歲)，其中 36 名成人與 12 名青少年或兒童納入預防性治療組。6 名成人及 3 名青少年或兒童納入需求性治療組，考量疾病盛行率低及 10%試驗退出率，預防用藥組的試驗人數足夠評估 rADAMTS13 療效、安全性(含產生抗體)及藥物動力學特性。所有結果以點估計值及 95%信賴區間呈現，信賴區間寬度並未以多重比較進行調整，因此不應用於判定治療效果。 - TTP 急性症狀與亞急性症狀發生率以廣義線性混合模型計算，

	模型採用負二項式分布處理數據過度分散的情況。 3. 安全性部分，設定預防性治療組 30 名成人中有 15 名接受新鮮冷凍血漿，受試者於治療期間接受 14 次輸注，總計達 210 次輸注，根據文獻記載 6% 嚴重不良反應發生率，則於 210 次輸注中可以觀察到至少 1 次嚴重不良反應的機率超過 99%。 4. 需求性治療組的樣本數並非為統計檢定設定，不會進行顯著性檢定。
縮寫：cTTP: congenital thrombotic thrombocytopenic purpura; MAHA: microangiopathic hemolytic anemia; LDH: lactate dehydrogenase; HRQOL: health-related quality of life; PCR: polymerase chain reaction testing; HIV: human immunodeficiency virus; CD4: cluster of differentiation 4; ALT: Alanine amino transferase; INR: International Normalized Ratio; *Karnofsky score 為評估 16 歲以上病人體能狀態的量表，分數越低表示身體功能越差，70% 為病人可以照顧自己，但無法進行正常活動或主動從事工作[22]。Lansky score 為評估未滿 16 歲病人體能狀態，分數越低表示身體功能越差，80% 為病人劇烈運動受限，容易疲勞[23]。 †臨床醫療人員依照病人血小板數量及乳酸脫氫酶來診斷 TTP 急性症狀。	



圖一、三期試驗三階段試驗流程圖[15]

b. 受試者基期資料

試驗報告提供自 2017 年 10 月 13 日至 2022 年 8 月 12 日為止之受試者數據，進行期中分析的結果。受試者分為需求性治療族群及預防性治療族群，5 位受試者加入需求性治療族群，其中有 3 位後續加入預防性治療組、2 位退出試驗。預防性治療族群共有 51 位受試者（含 3 位需求性治療結束後入組受試者），預防性治療篩選階段 2 位受試者未通過篩選，1 位退出試驗，此 48 位受試者皆列為安全性分析族群；試驗進行中 2 位受試者未列入期中療效分析（1 名受試者確定診斷為後天型 TTP，另 1 名受試者在標準治療期間發生過敏反應，待轉換標準治療方式後再重新加入預防性治療試驗並完成試驗）。期中分析以 46 位受試者數據進行療效分析，其中 32 位成人及青少年完成了試驗，14 位受試者（8 位兒童未滿 12 歲，1 位青少年及 5 位成人受試者）仍進行試驗中。受試者基期資料以整體安全性分析族群呈現於表三。

表三、受試者基期資料（數據截至 2022 年 8 月 12 日，此為安全性分析族群）

試驗分組	先接受 rADAMTS13 再 接受標準治療組	先接受標準治療 再接受 rADAMTS13 組	整體安全性分析 族群
受試者人數	21	27	48
年齡中位數(範圍)	42 (3 to 54)	27 (5 to 68)	33 (3 to 68)
年齡分布 no. (%)			
18 歲以上	16 (76)	20 (74)	36 (75)
12 至未滿 18 歲	1 (5)	3 (11)	4 (8)
6 至未滿 12 歲	1 (5)	3 (11)	4 (8)
未滿 6 歲	3 (14)	1 (4)	4 (8)
性別 no. (%)			
男性	9 (43)	11 (41)	20 (42)
女性	12 (57)	16 (59)	28 (58)
BMI 中位數(範圍)	27.3 (15.3 to 37.7)	22.7 (15.1 to 33.3)	24.1 (15.1 to 37.7)
種族 no. (%)*			
亞裔	2 (10)	3 (11)	5 (10)
非裔	0	1 (4)	1 (2)
白種人	15 (71)	17 (63)	32 (67)
多種族	0	1 (4)	1 (2)
未記錄	4 (19)	5 (19)	9 (19)
確診年齡中位數 (範圍)	20 (0 to 50)	4 (0 to 58)	10 (0 to 58)
過去 12 月曾發生 TTP 急性症狀 no. (%)	5 (24)	3 (11)	8 (17)
過去 12 月曾發生 TTP 亞急性症狀 no. (%)	2 (10)	3 (11)	5 (10)
先前 cTTP 治療†no. (%)	21 (100)	26 (96)	47 (98)
新鮮冷凍血漿	16 (76)	17 (63)	33 (69)
Solvent/Detergent 法處理血漿	5 (24)	6 (22)	11 (23)
von Willebrand factor 製劑	0	3 (11)	3 (6)
縮寫: BMI: body mass index; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; cTTP: congenital TTP *種族來源依據試驗中心當地法規			

試驗分組	先接受 rADAMTS13 再 接受標準治療組	先接受標準治療 再接受 rADAMTS13 組	整體安全性分析 族群
†標準治療組有一名受試者未紀錄加入試驗前的治療情況			

c. 相對療效結果

療效分析依據試驗 2017 年 10 月 13 日至 2022 年 8 月 12 日受試者數據，在預防性治療受試者群組中，接受 rADAMTS13 預防性治療三個階段均無受試者發生 TTP 急性症狀；1 例受試者在接受標準治療期間發生 TTP 急性症狀（由病毒感染引起）。因為主要療效指標 TTP 急性症狀發生率過低，因此僅呈現原始發生率，以標準治療進行預防性治療時 TTP 急性症狀平均年發生率為 0.05（95% confidence interval, CI: 0.00 to 0.14）。

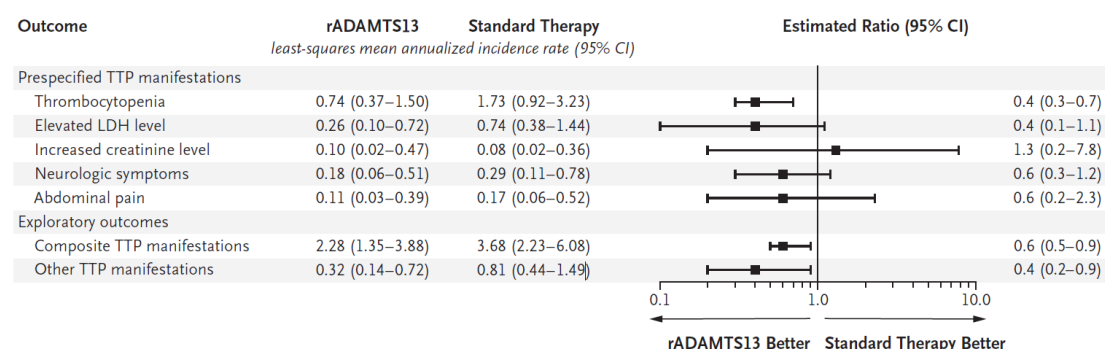
在試驗第一階段及第二階段以 rADAMTS13 進行預防性治療受試者未發生 TTP 亞急性症狀，而標準治療於二階段中共 4 名受試者發生 5 例 TTP 亞急性症狀，TTP 亞急性症狀平均年發生率為 0.25（95% CI:0.05 to 0.53）；試驗第三階段時，2 名接受 rADAMTS13 進行預防性治療受試者發生 2 例 TTP 亞急性症狀，平均年發生率為 0.07（95% CI:0.00 to 0.18），詳細 TTP 急性症狀與亞急性症狀試驗定義詳見表四。

表四、TTP 急性症狀與亞急性症狀定義

	TTP 急性症狀	TTP 亞急性症狀	獨立的臨床病徵
試驗定義條件	符合以下檢驗數據條件	以下條件符合兩項，或符合一件必須包含檢驗數據*	以下條件任何一項
血小板減少症	血小板數量對比基期下降 50% 以上或血小板數量小於 100,000/ μ L	血小板數量對比基期下降 25% 以上或血小板數量小於 150,000/ μ L	血小板數量對比基期下降 25% 以上或血小板數量小於 150,000/ μ L
乳酸脫氫酶升高 (LDH) [†]	LDH 數值對比基期增加 2 倍或檢驗上限值 2 倍	LDH 數值對比基期增加 1.5 倍或檢驗上限值 1.5 倍	LDH 數值對比基期增加 1.5 倍或檢驗上限值 1.5 倍
TTP 相關臨床徵兆或症狀	無須此條件，但如果有觀察到相關症狀需紀錄	器官特異性徵兆或症狀： 1. 腎臟症狀，定義為血清肌酸酐升高 1.5 倍 2. 神經系統症狀(頭痛、意識混亂、記憶問題、易怒、感覺異常、發聲困難、語言障礙、視覺障礙、局部或全身性	

		運動功能異常包含癲癇) 3. 發燒(38°C) 4. 疲憊或嗜睡 5. 腹痛
縮寫：TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; cTTP: congenital TTP; LDH: lactate dehydrogenase; MAHA: microangiopathic hemolytic anemia *血小板數量或 LDH 數值 †在試驗計畫書上稱為微血管病變溶血性貧血(MAHA)T		

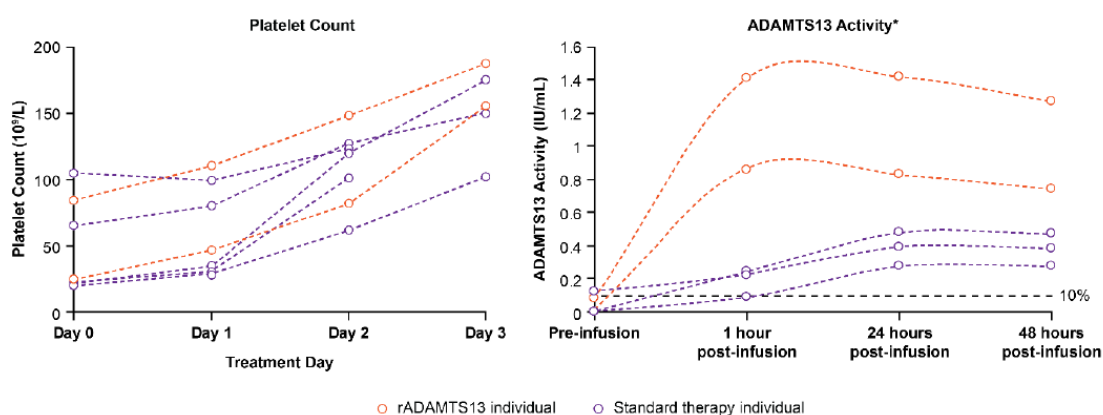
試驗中紀錄 TTP 急性及亞急性症狀的發生率，其中血小板減少症是試驗中最常見的 TTP 徵兆，在試驗第一階段與第二階段經調整的血小板減少症年發生率^j於 rADAMTS13 進行預防性治療時為 0.74 (95% CI:0.37 to 1.50)，以標準治療進行預防性治療的血小板減少症年發生率為 1.73 (95% CI:0.92 to 3.23)。rADAMTS13 進行預防性治療在其他試驗預先設定的 TTP 徵兆指標包含乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高、神經系統症狀及腹痛年發生率低於標準治療，試驗中只有少數受試者 (rADAMTS13 組於試驗前兩階段為 3 位、第三階段 1 位，標準治療組 2 位) 血清肌酸酐升高達試驗定義的基期 1.5 倍，但仍屬於正常值範圍；詳細試驗紀錄 TTP 徵兆發生率估計值於圖二。



圖二、TTP 徵兆發生率估計值 (信賴區間寬度並未以多重比較進行調整，因此不應用於判定治療效果) [15]

需求性治療部分共有 6 名受試者發生 7 例 TTP 急性症狀 (包含 1 例為標準治療預防性治療期間發生 TTP 急性症狀)，2 名受試者使用 rADAMTS13 治療 TTP 急性症狀，於輸注 1 小時後 ADAMTS13 活性平均為 1.14 IU/mL，標準治療組為 0.18 IU/mL，TTP 急性症狀治療後血小板數量與 ADAMTS13 活性變化如圖三。(需求性治療組的樣本數並非為統計檢定設定，不會進行顯著性檢定)

^j TTP 急性及亞急性發生率會以廣義線性混合模型計算年發生率的估計值。



圖三、TTP 急性症狀治療後血小板數量與 ADAMTS13 活性變化[15]

d. 安全性結果

在試驗第一階段與第二階段數據中，rADAMTS13 進行預防性治療 71%受試者發生不良事件 (95% CI: 56 to 84)，84%標準治療組受試者發生不良事件 (95% CI: 70 to 93)；在試驗第三階段 rADAMTS13 進行預防性治療 73%受試者發生不良事件 (95% CI: 55 to 86)。大多數的不良事件為輕度至中度，頭痛、偏頭痛、鼻咽炎為 rADAMTS13 組常見不良事件。在第一、第二階段時 rADAMTS13 組與標準治療組重度不良事件 (severe adverse events) 比率為 7%與 14%；rADAMTS13 組沒有受試者因為不良事件停止治療也無過敏反應的不良事件，而標準治療組有 7 名受試者因不良事件暫時中斷治療，1 名受試者中止藥物治療，16 名受試者發生 24 例過敏反應事件；嚴重不良事件 (serious adverse event) 在 rADAMTS13 組於第一、第二階段試驗觀察到 1 例，第三階段觀察到 5 例，均未被認為與 rADAMTS13 治療有關；標準治療組於第一、第二階段觀察到 7 例嚴重不良事件，1 例發燒不良事件被認為與標準治療相關。所有受試者中並未檢測到中和抗體，也未觀察到抗體指數上升情況；詳細不良事件種類結果如表五、不良事件彙整表如表六。

表五、不良事件種類 (僅摘錄受試者不良事件比率 10%以上不良事件)

編碼用辭	試驗第一、第二階段 rADAMTS13 組 (人數：45)		試驗第一、第二階段 標準治療組 (人數：44)		試驗第三階段 rADAMTS13 組 (人數：36)	
	受試者人數 No. (%)	不良事件數量	受試者人數 No. (%)	不良事件數量	受試者人數 No. (%)	不良事件數量
頭痛	11 (24.4)	50	10 (22.7)	67	9 (25.0)	46
鼻咽炎	6 (13.3)	9	5 (11.4)	10	3 (8.3)	3
疲憊	1 (2.2)	1	7 (15.9)	10	3 (8.3)	3
腹瀉	6 (13.3)	7	1 (2.3)	2	2 (5.6)	2

偏頭痛	6 (13.3)	10	3 (6.8)	5	4 (11.1)	6
噁心	4 (8.9)	7	2 (4.5)	4	4 (11.1)	5
血小板減少	3 (6.7)	5	5 (11.4)	7	0	0
蕁麻疹	0	0	6 (13.6)	8	2 (5.6)	2
嗜睡	4 (8.9)	6	3 (6.8)	6	4 (11.1)	5
咽喉痛	2 (4.4)	4	5 (11.4)	7	1 (2.8)	1
上呼吸道感染	5 (11.1)	5	1 (2.3)	1	1 (2.8)	1
腹痛	2 (4.4)	6	4 (9.1)	5	4 (11.1)	7
頭暈	4 (8.9)	8	0	0	4 (11.1)	4

表六、不良事件彙整表

不良事件類型*	試驗第一、第二階段 rADAMTS13 組 (人數：45)			試驗第一、第二階段標準治療組 (人數：44)			試驗第三階段 rADAMTS13 組 (人數：36)		
	受試者 人數	受試者比率 %(95% CI)	不良事 件數量	受試者 人數	受試者比率 %(95% CI)	不良事 件數量	受試者 人數	受試者比率 %(95% CI)	不良事 件數量
所有不良事件	32	71 (56 to 84)	229	37	84 (70 to 93)	278	26	72 (55 to 86)	176
與治療有關不良事件†	4	9 (3 to 21)	10	21	48 (33 to 63)	37	1	3 (0 to 15)	6
依照嚴重程度排序的不良事件									
輕度	17	38 (24 to 54)	-	14	32 (19 to 48)	-	13	36 (21 to 54)	-
中度	12	27 (15 to 42)	-	17	39 (24 to 55)	-	8	22 (10 to 39)	-
重度(Severe)	3	7 (1 to 18)	-	6	14 (5 to 27)	-	5	14 (5 to 30)	-
過敏相關不良事件‡	0	0 (0 to 8)	0	16	36 (22 to 52)	24§	0	0 (0 to 10)	0
任何嚴重不良事件(serious)	1	2 (0 to 12)	1	7	16 (7 to 30)	7	4	11 (3 to 26)	5
與治療相關嚴重不良事件†	0	0 (0 to 8)	0	1	2 (0 to 12)	1	0	0 (0 to 10)	0
不良事件造成中止試驗	0	0 (0 to 8)	0	0	0 (0 to 8)	0	0	0 (0 to 10)	0
不良事件造成治療中止	0	0 (0 to 8)	0	1	2 (0 to 12)	1	0	0 (0 to 10)	0
不良事件暫時中斷治療	0	0 (0 to 8)	0	7	16 (7 to 30)	8	0	0 (0 to 10)	0
不良事件造成死亡	0	0 (0 to 8)	0	0	0 (0 to 8)	0	0	0 (0 to 10)	0
*所有不良事件數據是由首次使用 rADAMTS13 與標準治療後開始記錄，信賴區間寬度並未以多重比較進行調整，因此不應用於判定治療效果。 †不良事件與治療相關性由研究人員判定。 ‡依據醫學學術辭典過敏反應定義，事件發生於試驗藥物治療當天，且過敏事件需要使用抗過敏藥物與退燒藥物治療。 §此項數據包含兩名以上受試者的不良事件：4 名受試者共 6 例蕁麻疹、4 名受試者共 5 例皮疹、4 名受試者共 4 次藥物過敏反應、3 名受試者共 3 例搔癢症									

e. 3b 期後續追蹤臨床試驗登錄資料[21]

rADAMTS13 三期試驗後續進行 3b 期試驗，為一項前瞻性、開放性、多中心、單臂臨床試驗，為評估 rADAMTS13 治療 TTP 急性症狀以及 cTTP 病人長期預防性治療的療性和安全性，試驗登錄編號為 NCT04683003，試驗預計於 2027 年 3 月完成。

受試者為三期試驗 57 名受試者，並新增加入 20 名受試者，共計 77 名受試者試驗納入及排除標準與三期試驗相同，原三期受試者接續接受 3b 期試驗預期可以蒐集 6 年 rADAMTS13 治療的療效與安全性數據。

治療以兩種方式進行，每週或每兩週進行 rADAMTS13 預防性治療，另一種為當 TTP 急性症狀發生時，以 rADAMTS13 進行需求性治療。試驗預計每 12 週追蹤一次，最長預計追蹤 3 年，若發生 TTP 急性症狀將每天接受 rADAMTS13 治療至疾病緩解，並於緩解後 4 週進行追蹤，3b 期試驗的主要療效指標及次要療效指標彙整於表七。

表七、3b 期試驗主要及次要療效指標(試驗預計於 2027 年 3 月完成)

主要療效指標	治療期間發生與治療相關不良事件(TEAE)及嚴重不良事件(SAE)的發生率
次要療效指標	- 以 rADAMTS13 預防性治療期間 TTP 急性症狀的發生次數 - 以 rADAMTS13 預防性治療期間 TTP 急性症狀的年發生率，計算方式為治療期間急性症狀發生次數除以受試者觀察期(年) - 當 TTP 急性症狀發生時，以 rADAMTS13 進行需求性治療緩解的情況(血小板數量大於 150,000/ μL 或血小板恢復至基期的 75%且乳酸脫氫酶檢驗數值小於基期 1.5 倍或正常值上限的 1.5 倍)，也記錄急性症狀的緩解時間、整體治療劑量。 - 受試者最後使用的治療方法、劑量及急性症狀年發生率 - TTP 亞急性症狀發生時，調整治療劑量的發生率 - 非急性症狀時，調整治療劑量的發生率 - 血小板減少症發生率(血小板數量下降 25%或血小板數量小於 150,000/ μL)、微血管病變發生率 - 神經系統、腎臟功能、腹痛等症狀發生率 - 評估受試者於家中進行預防性治療的 TTP 急性症狀發生率 - 記錄所有不良事件

	11. 中和性抗體檢查 12. 健康相關生活品質紀錄 13. 其他醫療資源耗用量
--	--

f. 受試者兒童次族群結果研討會摘要[16]

根據三期試驗及 3b 期試驗，數據截至 2023 年 6 月 20 日，三期試驗共 8 名兒童受試者（4 名未滿 6 歲、4 名 6 歲至未滿 12 歲）與 3b 期試驗 6 名受試者（3 名未滿 6 歲、3 名 6 歲至未滿 12 歲），此族群分析共納入 6 名男性、8 名女性兒童受試者數據。

其中 rADAMTS13 預防性治療組平均觀察期為 0.54 ± 0.03 年、標準治療組平均觀察期為 0.53 ± 0.04 年，第三階段為 0.54 ± 0.03 年，而 3b 期試驗平均觀察期為 0.65 ± 0.30 年。rADAMTS13 的藥物動力學特性於不同年齡中結果大致相同，受試者所發生的不良事件均被認為與 rADAMTS13 治療無關，也無嚴重不良事件；2 名受試者發生 3 項不良事件（輸注過敏反應、發熱及心搏過速），被認為與標準治療有關，另有 2 名受試者有記錄到嚴重不良事件（發熱及血小板減少症），其中發熱被認為與標準治療有關。所有兒童受試者未發生因不良事件造成中止藥物治療及死亡，也未檢測到 rADAMTS13 中和性抗體。詳細兒童於試驗中的數據於表八。

表八、兒童受試者試驗數據

療效指標	第三期試驗 rADAMTS13 預 防性治療組	第三期試驗 標準治療組	3b 期試驗 rADAMTS13 預 防性治療組
平均觀察期(年，平 均值±標準差)	0.54 ± 0.03 第三階段: 0.54 ± 0.03	0.53 ± 0.04	0.65 ± 0.30
急性症狀年發生率 (平均值±標準差)	0 第三階段: 0	0	0.21 ± 0.51
亞急性症狀年發生率 (平均值±標準差)	0.23 ± 0.65 第三階段: 0	0.51 ± 0.95	0.41 ± 0.64
血小板減少症年發生 率(平均值±標準差)	2.98 ± 6.32 第三階段: 0.69 ± 1.96	4.05 ± 7.62	1.86 ± 2.04
LDH 升高年發生率 (平均值±標準差)	3.21 ± 8.37 第三階段: 2.90 ± 8.19	3.00 ± 8.49	0.63 ± 1.05

療效指標	第三期試驗 rADAMTS13 預防性治療組	第三期試驗 標準治療組	3b 期試驗 rADAMTS13 預防性治療組
不良事件數量（受試者人數）	39 (8) 第三階段: 17 (4)	21 (7)	26 (5)
嚴重不良事件（受試者人數）	0	2(2)	無紀錄

g. 受試者輸注時間及輸注次數研討會摘要[17]

一項 rADAMTS13 第三期臨床試驗摘要記錄 rADAMTS13 治療與標準治療的輸注時間與輸注次數，研究數據截至 2023 年 8 月 11 日，共 48 名患者接受預防治療。標準治療組中，33 名接受新鮮冷凍血漿，8 名接受經 Solvent/Detergent 法處理血漿，4 名同時接受新鮮冷凍血漿及 Solvent/Detergent 法處理血漿，3 名接受 von Willebrand factor 製劑。

rADAMTS13 用於預防性治療的平均輸注時間為(5.6±3.7)分鐘(47 名受試者)，標準治療為(165±137)分鐘（48 名受試者）。rADAMTS13 治療期間平均輸注次數為(34±13)次，未發現任何與過敏反應相關的不良事件，無不良事件導致 rADAMTS13 治療中斷或停止試驗。標準治療期間平均輸注次數為(17±6)次，共有 17 名患者發生 26 次與過敏反應相關的不良事件，12 次不良事件發生後使用抗組織胺、類固醇或退燒藥進行治療，標準治療期期間，8 名患者的 9 次不良事件導致治療中斷，其中有 7 次與過敏反應相關。

h. 後續追蹤 TTP 急性症狀研討會摘要[18]

一項研討會摘要納入前述第三期試驗與後續追蹤之 3b 試驗病人數據，探討後續 TTP 急性症狀追蹤情況；數據截止至 2022 年 8 月 12 日，研究數據中有 7 名 TTP 急性症狀受試者，有 5 名為三期試驗的需求性治療組受試者，另 1 名為三期試驗預防性治療的標準治療組受試者在接受標準治療期間發生 1 次急性 TTP 症狀；另有 1 名受試者於後續 3b 期試驗中，於篩選階段發生 1 次 TTP 急性症狀。

7 名受試者共發生了 8 次 TTP 急性症狀，TTP 急性症狀均未發生在受試者接受 rADAMTS13 預防性治療期間，且所有 TTP 急性症狀受試者年齡均 18 歲以上；3 名受試者以 rADAMTS13 治療，2 名受試者以新鮮冷凍血漿治療（其中 1 名受試者發生兩次急性症狀），2 名受試者以經 Solvent/Detergent 法處理血漿治療；治療後的第三天血小板數量，使用 rADAMTS13 治療讓血小板數量平均增加五倍以上，標準治療讓血小板數量平均增加 3 倍。4 名接受標準治療的受試者有 2 名的輕度治療期間發生不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE）認

為與標準治療有關；3 名接受 rADAMTS13 治療受試者，其中 1 名出現三種 TEAE（發燒、噁心、血小板增多症），並無發現與 rADAMTS13 治療相關嚴重 TEAE，也沒有觀察到 ADAMTS13 抗體的產生。

i. 第三期試驗受試者基因相關數據研討會摘要[19]

一項研討會摘要探討第三期試驗中 48 名受試者的基因相關數據，其中 24 名受試者（50%）遺傳資料來自於病史數據、7 名受試者（15%）資料源於試驗的檢測及 17 名受試者（35%）資料來自病史數據及試驗檢測；於 46 名受試者中發現了兩種基因突變，其中 16 名為兩個等位基因相同突變的同型合子（homozygotes）、30 名受試者為等位基因帶有不同突變的混合型雜合子（compound heterozygotes），1 名受試者帶有 4 個致病性突變，另 1 名受試者為 1 個雜合子致病性突變及 1 個未知突變。研究篩檢出 47 種不同的致病性突變，其中發現 7 種新的致病突變。

B. 一期臨床試驗[20]

一期臨床試驗是一項前瞻性、開放式、多中心試驗，目的為首次在人體中評估 rADAMTS13 的安全性、耐受性、抗體及藥物動力學特性。納入的受試者年齡介於 12 至 65 歲之間，基礎期 ADAMTS-13 活性低於 6%且篩選階段沒有急性 TTP 症狀，並排除中風、心臟病腎臟、肝臟功能異常受試者。

共有 15 名受試者接受試驗（2 名受試者為青少年分別為 16 及 17 歲），被分別分配到 5、20、40 U/kg 三個劑量（有一名受試者接受了 47.5 U/kg）。單次輸注後可以觀察到 ADAMTS-13 活性增加，三種劑量分別維持 ADAMTS-13 活性 24、240 及 288 小時，40 U/kg 劑量組 ADAMTS-13 活性的平均最終半衰期（mean terminal half-life）為 59.2 小時，試驗中沒有受試者出現 cTTP 急性症狀且輸注後的 6 天之內，受試者血小板數量呈現上升趨勢。

所有 15 名受試者對於 rADAMTS-13 耐受性良好，沒有觀察到受試者出現過敏反應，也未觀察到嚴重不良事件及造成研究中止的不良事件。也沒有觀察到受試者於試驗期間出現 ADAMTS-13 抗體。試驗中 2 名青少年的 ADAMTS-13 活性、抗體與藥物動力學數據未觀察到與成人有顯著差異。

(五) 建議者提供之資料

建議者以非突破創新新藥提出申請，建議之給付規定為「用於先天性血栓性血小板低下紫斑症之預防性治療：1.限曾發生一次急性事件（acute episode）、2.

使用劑量為每兩週一次，每次 40 IU/Kg」。

建議者送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者為：附件三「新藥及療效參考品之療效評估文獻摘述及文獻資料」、附件七「其他參考文獻」，本報告摘錄其中包含三期樞紐試驗[15]、國際血栓與止血學會血栓性血小板低下紫斑症 2025 年更新指引[4]，於此不再贅述。建議者另提供一篇 cTTP 急性症狀年發生率及嚴重度文獻以及日本 cTTP 病人由標準治療轉換 rADAMTS13 治療真實世界數據[24]（摘述於附錄一）。雖然建議者提供之整體實證看似完整，但未說明是否經系統性文獻回顧搜尋步驟獲得，故本報告無法得知此是否已代表本案完整可得實證。此外，若建議書可加以設定本案討論之臨床情境（PICO），呈現符合本案討論情境之相對療效實證情形並加以論述，將更能有助於呈現本案藥品價值。

四、療效評估結論

（一） 療效參考品

本案藥品 Adzynma[®]注射劑，主成分為 rADAMTS13。目前 Adzynma 尚未取得我國藥品許可證，經衛生福利部罕藥認定之適應症為：「用於先天性血栓性血小板低下紫斑症（Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, cTTP）之病人，作為預防性治療或需要時酵素補充療法（Enzyme Replacement Therapy, ERT）」，建議者建議之給付規定為「用於先天性血栓性血小板低下紫斑症之預防性治療」，並另訂定給付規定。

本報告綜合考量 WHO ATC code、我國主管機關核可適應症、國際臨床治療指引與我國現行臨床專家共識，本報告認為本案藥品合適的療效參考品為新鮮冷凍血漿輸注。

（二） 主要醫療科技評估組織建議

截至 2025 年 8 月 25 日止，以「Adzynma、rADAMTS13、apadamtase alfa、cinaxadamtase alfa」為關鍵字檢索主要醫療科技評估組織網站，加拿大 CDA-AMC、英國 NICE，澳洲 PBAC 未尋獲相關評估報告。

（三） 相對療效與安全性

於電子資料庫以「thrombotic thrombocytopenic purpura」、「ADAMTS13、apadamtase alfa、cinaxadamtase alfa」進行搜尋，經排除重複文獻以及逐筆文獻標題及摘要閱讀後，本案藥品實證主要來自一項第三期臨床試驗。

第三期試驗為一項前瞻性、隨機對照、開放式交叉設計多中心試驗。此試驗

將分為預防性治療群組及需求性治療群組。預防性治療群組部分，研究將受試者以 1:1 分為兩組（rADAMTS13 組與標準治療組）進行三個階段交叉試驗；需求性治療納入符合資格試驗受試者。

受試者年齡 0 至 70 歲之間，須具備遺傳性 rADAMTS13 缺乏受試者基因診斷紀錄且 rADAMTS13 活性檢測低於 10%。試驗共有 46 名受試者納入預防性治療群組分析，而有 5 位受試者納入需求性治療群組，療效分析依據試驗 2017 年 10 月 13 日至 2022 年 8 月 12 日受試者數據，在預防性治療群組三個階段中，接受 rADAMTS13 預防性治療並無受試者發生 TTP 急性症狀；1 例受試者在接受標準治療進行預防性治療期間發生 TTP 急性症狀。

安全性部分，嚴重不良事件（serious adverse event）在 rADAMTS13 組於第一、第二階段試驗觀察到 1 例、第三階段觀察到 5 例均被認為與 rADAMTS13 治療無關；標準治療組於第一、第二階段觀察到 7 例嚴重不良事件，1 例發燒不良事件被認為與標準治療相關，所有受試者中並未檢測到中和抗體。

整體而言，三期臨床試驗的主要療效指標因 TTP 發生率過低未能顯示出 rADAMTS13 與標準治療顯著差異，目前試驗所蒐集之 ADAMTS13 活性檢驗數據與藥物動力學數據，可以觀察到使用 rADAMTS13 受試者其體內 ADAMTS13 蛋白酶活性增加、血小板減少症及乳酸脫氫酶數值升高均有緩解，並且有可接受的安全性結果。原三期臨床試驗受試者與新收納受試者正進行後續 3b 期臨床試驗，預計於 2027 年 3 月完成，預期可以提供最長 6 年試驗數據，相關療效與安全性證據有待後續 3b 期試驗結果補充及驗證。

（四） 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考。

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 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；輔以 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
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 8 月 8 日止，查無評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 8 月 8 日止，查無評估報告。
NICE (英國)	至 2025 年 8 月 8 日止，查無評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2025 年 8 月 8 日 止，查無評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供其他成本效益研究資料。

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

1. CDA-AMC (加拿大)

經搜尋 CDA-AMC 網頁，至 2025 年 8 月 8 日止，查無 rADAMTS13 (ADZYNM) 相關評估報告。

2. PBAC (澳洲)

經搜尋 PBAC 網頁，至 2025 年 8 月 8 日止，查無 rADAMTS13 (ADZYNM) 相關評估報告。

3. NICE (英國)

經搜尋 NICE 網頁，至 2025 年 8 月 8 日止，查無 rADAMTS13 (ADZYNM) 相關醫療科技評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

經搜尋 SMC 網頁，至 2025 年 8 月 8 日止，查無 rADAMTS13（ADZYNM）相關醫療科技評估報告。

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	納入條件：congenital thrombotic thrombocytopenic purpura 排除條件：未設限
Intervention	ADZYNMA OR rADAMTS13
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 8 月 8 日止，以“congenital thrombotic thrombocytopenic purpura”、“ADZYNMA”、“rADAMTS13”及“cost-effectiveness”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

以上述關鍵字進行搜尋，查無與本案相關之研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

先天性血栓性血小板低下性紫斑症 (congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, cTTP) 又稱為 Upshaw-Schulman 綜合症，是一種極其罕見的遺傳性血栓微血管病變，其發生率約為百萬分之一[3]。此疾病的成因是由於人類第 9 號染色體上名為 ADAMTS13 的基因突變所致，該基因負責製造一種可將超大凝血因子 (UL-VWF) 裂解為較小分子的蛋白質，若此功能受損，會導致血管內形成微小血栓，進而引起血小板低下及器官缺血性損傷，嚴重時可能致命[25]。

cTTP 的臨床表現有兩個高峰期：嬰幼兒期和成年期。大約三分之二的病人會在出生後出現嚴重的黃疸及血小板低下。成人發病則常由懷孕或感染等因素誘發。最主要的診斷線索是嚴重且不明原因的血小板低下以及微血管內溶血性貧血。然而，由於臨床表現多樣且症狀不明顯導致診斷困難，要確診必須仰賴 ADAMTS13 活性檢測 (需低於 10%)，並排除免疫性成因 (無抗 ADAMTS13 抗體)，同時透過基因檢測發現具 ADAMTS13 基因突變[25]。目前罕見疾病通報時須檢附的資料為病歷紀錄、檢驗紀錄 (ADAMTS13 activity < 10% 及 Anti ADAMTS13 antibody negative)、基因檢測報告 (ADAMTS13 mutation 1 及 ADAMTS13 mutation 2) [26]。

由於病人的基因缺陷導致體內 ADAMTS13 活性低下，cTTP 的治療方式是定期血漿輸注，以不斷輸血來補充 ADAMTS13 酵素蛋白。在急性發作期，輸注 1 至 2 單位的新鮮冷凍血漿 (FFP) 可以迅速提升血小板計數並改善症狀。國際上建議將血漿輸注作為維持性治療，劑量與頻率需依據病人情況調整，通常為每 1 至 3 週一次，一旦停止便會復發。儘管血漿輸注是有效的治療，但長期使用可能引起過敏反應，甚至有因輸血而感染疾病的風險[25, 27]。目前國際上也在發展重組 ADAMTS13(rADAMTS13)藥物，2023 年起已有部分國家 (美國、日本、波蘭) 核准使用，能取代血漿輸注、降低過敏與感染風險[28-32]。

cTTP 於 2023 年 10 月 25 日被公告新增為罕見疾病，根據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計表，自 2023 年 11 月起通報個案數為 1 人，至 2025 年 2 月個案數增至 2 人，目前尚無死亡案例通報[26]。

(二) 核價參考品之建議

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為 B01AD13，屬「B01A ANTITHROMBOTIC AGENTS」的「B01AD Enzymes」類。同屬此分類共有 13 種成分。經查詢衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁，前述成分中已獲得許可證的成分有 2 項 (排除本品與已註銷)，但其中並無與本品核准適應症相同的成分。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁，先設定「血栓性」、「血小板低下」、「紫斑症」為適應症關鍵字進行查詢，查

無與本品具有相似治療地位且已納入健保給付之藥品成分¹。

由於現我國並無與本品相同許可適應症且已納入健保給付之藥品，因此本報告認為本案並無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者提出一份財務影響評估報告，預估本品若納入健保給付用於曾發生一次急性事件之先天性血栓性血小板低下紫斑症(cTTP)病人之預防性治療，未來五年(2026年至2030年)本品使用人數約為第一年3人至第五年5人，本品年度藥費約為第一年1,891萬元至第五年3,151萬元；基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費即為對健保之藥費財務影響，即第一年增加1,891萬元至第五年增加3,151萬元，建議者分析之相關假設及估算過程如後。

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品將用於治療曾發生一次急性事件之cTTP病人之預防性治療。建議者認為由於目前並無其它獲准用於先天性血栓性血小板低下紫斑症治療且獲得健保給付之藥品，故沒有被取代的醫療科技，本品臨床地位為新增關係。

(2) 目標族群推估

建議者使用國發會2026年至2030年台灣人口預估(中推估)為基礎，參考國外文獻cTTP盛行率為百萬分之一推算病人數[3]，並徵詢專家意見認為確診率從20%逐年提升至40%，推估未來五年之盛行病人數為第一年5人至第五年9人，每年約增加1名新發cTTP病人。

(3) 使用人數推估

建議者參考國外文獻設定cTTP病人發生急性事件(acute episode)的比率為50%[33]，並假設本品納入健保給付後符合條件之病人100%都會接受預防性治療，據此推估未來五年本品使用人數為3人至5人。另於情境分析中設定本品市占率由80%逐年提升至88%。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品仿單建議用法用量，預防性治療(prophylaxis)採每2週一次，每次40 IU/Kg，假設成人體重60Kg，依本品健保建議價格為101元/IU，並設定

¹ Cablivi 許可適應症為後天性血栓性血小板低下紫斑症，非先天性。

每年為 52 週，推估人年藥費約為 630 萬元。

綜上所述，建議者預估未來五年本品年度藥費約為第一年 1,891 萬元至第五年 3,151 萬元。

(5) 取代藥品年度藥費

建議者認為目前並無其它獲准用於先天性血栓性血小板低下紫斑症預防治療且獲得健保給付之藥品，本品之臨床地位為新增關係，故並無被取代藥品及費用。

(6) 財務影響

建議者基於本品臨床地位為新增關係，本品藥費等同對健保藥費的財務影響，約為第一年增加 1,891 萬元至第五年增加 3,151 萬元。

(7) 情境分析

建議者設定本品市占率由第一年 80%逐年提升至第五年 88%進行情境分析，預估未來五年本品使用人數為 2 人至 4 人，未來五年年度藥費約為第一年 1,260 萬元至第五年 2,521 萬元，本品藥費即健保財務影響。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，然而本報告認為建議設定之 cTTP 確診率可能有低估財務影響之虞，使財務影響評估具有不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

(1) 臨床地位設定

本報告經查詢《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁以及健保已給付藥品與給付規定，並詢問臨床專家意見，認為目前我國並無與本品相同許可適應症且已納入健保給付之治療藥品，故建議者設定本品為「新增關係」應屬合理。

(2) 目標族群推估

國民健康署罕見疾病通報中先天性血栓性血小板低下紫斑症於 2023 年 11 月剛開始納入通報不久且確診人數極少，僅 2 人，諮詢臨床專家意見並參考國外 cTTP 盛行率後，本報告認為建議者以國發會未來人口數推估、cTTP 盛行率估算未來五年 cTTP 盛行病人數之推估方式應屬合理；然而盛行率為疾病確診後統計

而來，建議者以盛行病人數再乘上確診率有低估病人數之虞。

綜上，本報告以未來人口數推估、cTTP 盛行率及確診率 100%推估未來五年目標族群為 23 人。

(3) 本品使用人數推估

本報告經諮詢我國醫學中心血液相關專科臨床專家意見，認為相較於使用本品治療（10 分鐘），現行以定期輸血進行預防治療相當耗費病人時間（6 小時），且病人容易出現過敏反應及感染疾病風險，導致生活品質不佳，故 cTTP 病人應該都會接受本品治療，故建議者設定接受治療的比率為 100%應可接受；惟建議者引用試驗參數設定發生過一次急性事件(acute episode)的比率 50%可能有低估，本報告暫參考建議者設定，另於敏感度分析參考專家諮詢意見設定為 75%。綜上，本報告推估未來五年本品使用人數為 12 人。

(4) 本品年度藥費

本報告參考文獻資料及諮詢臨床專家表示，cTTP 病人通常於兒童時期就會發病，故建議者設定 cTTP 病人平均體重 60Kg 可能會高估使用量，本報告考量建議者採用之參數屬保守估計，故暫參考建議者之設定，以本品仿單用法用量及健保建議價格推估人年藥費為 630 萬元。

綜上，本報告預估本品未來五年年度藥費約為 7,563 萬元。

(5) 取代藥品年度藥費

基於本品臨床地位為新增關係，本報告認為建議者設定無取代藥品費用合理。

(6) 其他醫療費用推估

本報告認為本品納入健保後將取代目前 cTTP 預防性治療之輸血醫療項目，惟取代之醫療科技費用與本品年度藥費差異甚大，應可忽略不計。

此外，徵詢專家意見表示目前確診 cTTP 所需之 ADAMTS13 activity 檢驗及 ADAMTS13 mutation 基因檢測費皆未納入健保給付，共需花費約 4 萬元。

(7) 財務影響

基於本品臨床地位為新增關係，本品藥費等同對健保藥費的財務影響，約為增加 7,563 萬元。

(8) 情境分析

本報告參考臨床醫師經驗，75%病人會出現急性事件，推估未來五年本品使用人數為 17 人。未來五年每年度藥費約為 1.07 億元，本品藥費即健保藥費財務影響。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

截至 2025 年 8 月 8 日止，查無主要醫療科技評估組織針對本案藥品的評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者申請本品用於先天性血栓性血小板低下紫斑症病人的預防性治療，預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數於第一年約為 3 人至第五年約為 5 人，本品年度藥費約為第一年 1,891 萬元至第五年 3,151 萬元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費的財務影響。建議者另進行本品市占率之情境分析，預估未來五年本品使用人數為 2 人至 4 人，未來五年年度藥費約為第一年 1,260 萬元至第五年 2,521 萬元，本品藥費即為健保藥費財務影響。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者設定之確診率、發生急性事件比率等參數，可能有低估財務影響之虞。本報告經參考相關文獻及諮詢專家，調整相關參數後預估本品使用人數約為 12 人，本品年度藥費約為 7,563 萬元，基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等同對健保藥費財務影響。
3. 本報告於情境分析中調高急性事件發生率，預估未來五年本品使用人數為 17 人，未來五年每年度本品年度藥費約為 1.07 億元，本品年度藥費即健保藥費財務影響。

參考資料

1. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18(10): 2486-2495.
2. Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2019; 133(15): 1644-1651.
3. Sakai K, Hamada E, Kokame K, Matsumoto M. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura: genetics and emerging therapies. *Annals of Blood* 2022; 8: 24.
4. Zheng XL, Al-Housni Z, Cataland SR, et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2025; S1538-7836(25)00360-5.
5. Coppo P, Schwarzingner M, Buffet M, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One* 2010; 5(4): e10208.
6. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology* 2017; 4(4): e157-e164.
7. 修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」。衛生福利部。
<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638811789819691581&type=2&cid=48841>. Published 2025. Accessed August 18th, 2025.
8. ATC / DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2025. Accessed August 18th, 2025.
9. 西藥許可證查詢。衛生福利部食品藥物管理署。
<https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Published 2025. Accessed August 18th, 2025.
10. 健保用藥品項網路查詢服務。中央健康保險署。
<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2025. Accessed August 18th, 2025.
11. Apadamtase alfa for preventing and treating congenital thrombotic thrombocytopenic purpura caused by ADAMTS-13 deficiency [ID6192]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11130>. Published 2023. Accessed August 18th, 2025.

12. ADZYNMA. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/adzynma>. Published 2023. Accessed August 18th, 2025.
13. Adzynma. European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/adzynma>. Published 2024. Accessed August 18th, 2025.
14. Report on the Deliberation Results: Adzynma. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. <https://www.pmda.go.jp/files/000272019.pdf>. Published 2024. Accessed August 18th, 2025.
15. Scully M, Antun A, Cataland SR, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine* 2024; 390(17): 1584-1596.
16. Scully M, Berger C, Biebuyck N, et al. Recombinant ADAMTS13 Prophylaxis in Pediatric Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study. *Blood* 2024; 144(Supplement 1): 141-141.
17. Scully M, Biebuyck N, Coppo P, et al. Treatment Burden during a Phase 3 Randomized, Crossover Study of Recombinant ADAMTS13 Prophylaxis and Standard of Care in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Hamostaseologie* 2025; 45: S114.
18. Scully M, Ortel TL, Yu Z, et al. Recombinant ADAMTS13 for the Treatment of Acute TTP Events in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Controlled, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 692-692.
19. Diogo D, Zhang P, Hassenpflug W-A, et al. Mutation Analysis of the ADAMTS13 Gene in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura from the rADAMTS13 Phase 3 Study. *Blood* 2024; 144: 4002.
20. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 130(19): 2055-2063.
21. A Phase 3b, Prospective, Open-label, Multicenter, Single Treatment Arm, Continuation Study of the Safety and Efficacy of TAK-755 (rADAMTS13, Also Known as BAX 930/SHP655) in the Prophylactic and On-demand Treatment of Subjects With Severe Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP; Upshaw-Schulman Syndrome, or Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura). In: I. Takeda Development Center Americas, Shire, eds.; 2020.

22. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13: 72.
23. Lansky LL, List MA, Lansky SB, Cohen ME, Sinks LF. Toward the development of a play performance scale for children (PPSC). *Cancer* 1985; 56(7 Suppl): 1837-1840.
24. Sakai K, Hamamura A, Yoshimura Y, et al. Therapeutic switch from plasma to recombinant ADAMTS13 for patients with congenital TTP from Japanese real-world data. *Blood* 2025; 145(20): 2390-2395.
25. 財團法人罕見疾病基金會. 先天性血栓性血小板低下性紫斑症 congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. <https://web.tfrd.org.tw/article.html?articleID=Congenital%2520Thrombotic%2520Thrombocytopenic%2520Purpura&submenuIndex=0>. Published 2025. Accessed Aug 11th, 2025.
26. 國民健康署. 「罕見疾病個案通報審查基準」摘要彙總表. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=4960>. Published 2025. Accessed August 18th, 2025.
27. 邵冰如. 罕病認定／搶救 TTP 之 6：TTP 病患陷困境 應考慮納入罕病保護傘. <https://health.udn.com/health/story/5962/5684819>. Published 2021. Accessed August 18th, 2025.
28. Heo YA. Apadamtase Alfa: First Approval. *Drugs* 2024; 84(4): 467-472.
29. Takeda Pharmaceutical Company. Takeda's ADZYNMA (ADAMTS13, recombinant-krhn) Approved by U.S. FDA as the First and Only Recombinant ADAMTS13 Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP). <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2023/takeda-adzynma-approved-by-fda-as-the-first-and-only-recombinant-adamts13-enzyme-replacement-therapy-for-the-treatment-of-congenital-thrombotic-thrombocytopenic-purpura/>. Published 2023. Accessed August 18th, 2025.
30. Takeda Pharmaceutical Company. Takeda Receives Positive CHMP Opinion for Recombinant ADAMTS13 (rADAMTS13) in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP). <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2024/positive-chmp-opinion-for-adamts13-in-cttp/>. Published 2024. Accessed August 18th, 2025.
31. Takeda Pharmaceutical Company. Takeda Announces Approval of ADZYNMA® Intravenous Injection 1500 (apadamtase alfa /cinaxadamtase alfa) in Japan for Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP).

<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2024/adzyna-japan-regulatory-approval/>. Published 2024. Accessed August 18th, 2025.

32. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M, et al. Real-world safety and efficacy of rADAMTS13 in the treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients in Poland. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2025; 23(2): 635-640.
33. Tarasco E, Bütikofer L, Friedman KD, et al. Annual incidence and severity of acute episodes in hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2021; 137(25): 3563-3575.

附錄

附錄一、日本 cTTP 病人由標準治療轉換 rADAMTS13 治療觀察性研究[24]

本研究比較新鮮冷凍血漿與 rADAMTS13 於 14 名日本籍病人的療效及安全性。14 名病人原均接受新鮮冷凍血漿作為預防性治療。rADAMTS13 於輸注後 15 分鐘，病人 ADAMTS13 活性中位數顯著高於輸注新鮮冷凍血漿（68.4% 比上 15.9%， $p = 0.001$ ），rADAMTS13 輸注一週後與新鮮血漿相比仍可維持較好 ADAMTS13 活性（11.6% 比上 5.1%， $p = 0.001$ ），病人於 rADAMTS13 輸注後未出現過敏反應。

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
Pubmed (搜尋日期：2025 年 8 月 18 日止)		
#1	"Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic"[Mesh]	5,406
#2	"ADAMTS13 Protein"[Mesh]	2,436
#3	#1 AND #2 Filters: (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR networkmetaanalysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	33
EMBASE (搜尋日期：2025 年 8 月 18 日止)		
#1	'thrombotic thrombocytopenic purpura'/exp	21,762
#2	'von willebrand factor cleaving proteinase'/exp	7,728
#3	#1 AND #2	4,436
#4	#3 AND ('clinical trial'/de OR 'meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	296
Cochrane Library (搜尋日期：2025 年 8 月 18 日止)		
#1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic] explode all trees	56
#2	MeSH descriptor: [ADAMTS13 Protein] explode all trees	31
#3	#1 AND #2	16

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：截至 2025 年 08 月 08 日止)		
#1	Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	7,627
#2	ADZYNMA OR rADAMTS13	54
#3	cost	1,216,264
#4	#1 AND #2 AND #3	0
	納入篇數	0
Cochrane Library (搜尋日期：截至 2025 年 08 月 08 日止)		
#1	Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura	27
#2	ADZYNMA OR rADAMTS13	19
#3	cost	83,753
#4	#1 AND #2 AND #3	0
	納入篇數	0
EMBASE (搜尋日期：截至 2025 年 08 月 08 日止)		
#1	('congenital'/exp OR congenital) AND thrombotic AND thrombocytopenic AND ('purpura'/exp OR purpura)	1,250
#2	adzynma'/exp OR adzynma OR radamts13	152
#3	'cost'	1,266,832
#4	#1 AND #2 AND #3	1
	納入篇數	0