

Oxlumo^{®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	Oxlumo	成分	lumasiran
建議者	艾拉倫股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	1. 單位含量：94.5mg/0.5mL 2. 包裝規格量：94.5mg 3. 劑型：注射劑		
主管機關許可適應症	目前僅取得食品藥物管理署之罕見疾病藥物認定，適應症為「治療原發性高草酸鹽尿症 1 型 (primary hyperoxaluria type 1, PH1)」，尚未獲得藥品許可證 ^b 。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	☒ 無 ☐ 有		
建議療程 ^c	1. 體重<10 公斤： 每月接受 6mg/kg 劑量，共三劑；隨後，每月接受 3mg/kg 劑量。 2. 體重介於 10 至 20 公斤： 每月接受 6mg/kg 劑量，共三劑；隨後，每三個月接受 6mg/kg 劑量。 3. 體重>20 公斤： 每月接受 3mg/kg 劑量，共三劑；隨後，每三個月接受 3mg/kg 劑量。		
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		

^a 根據建議者提供的送審資料，本案藥品目前沒有中文品名，所以此處僅列出英文品名。

^b 經查證，衛生福利部食品藥物管理署在 2024 年 8 月 14 日公告，新增認定 lumasiran 為「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」。截至 2024 年 11 月 30 日，本案藥品尚未獲得食品藥物管理署核發之上市許可。

^c 根據歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）與美國食品藥物管理局（U.S. Food & Drug Administration, USFDA）公告的本案藥品仿單，在用法部分，無論體重為何，維持治療（maintenance dose）階段將在初始劑量（loading dose）階段結束後一個月開始。此處所呈現者，為建議者於送審資料提供的建議療程，與歐美地區仿單內容並不一致，值得留意。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本品以突破創新新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，本報告參考 WHO ATC code、相對療效實證、國際與國內臨床指引、藥品許可證與健保藥品給付情形，認為本案藥品無合適參考品。

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，主要獲得三項第III期臨床試驗與一項第I/II期臨床試驗，以及一項使用歐洲多國多中心之資料之回溯性研究。三項第III期臨床試驗包含一項隨機對照試驗 illuminate A，以及兩項單組試驗 illuminate B 與 illuminate C。此處摘述前述三項第III期臨床試驗，其他研究結果參見內文，此處不再贅述。

(二) 三項臨床試驗納入條件與重要特徵摘要如下表：

試驗名稱	illuminate A 試驗 (39 人) (目前追 蹤至 36 個月)	illuminate B 試 驗 (18 人) (目前追蹤至 30 個月)	illuminate C 試驗 (21 人) (追蹤至 6 個月的結果已正式於期刊發表，追蹤至 12 與 24 個月的結果僅為研討會摘要)
病人主要納入條件			
年齡	≥6 歲	<6 歲	未設限制
AGXT+	V	V	V
24-Uox	平均 ≥0.7	未限制	未限制
eGFR	≥30	年齡 ≥12 個月： eGFR>45 年齡 <12 個月： UOx:Cr>ULN	年齡 ≥12 個月：eGFR ≤45 & Pox ≥20 年齡 <12 個月：血液 Cr 高於正常上限值 接受「血液透析」且透析次數已穩定四週以 上者可進入試驗。
病人主要排除條件			
有 SO 病史	V	V	未限制
曾經移植	V	V	V
其他限制	—	正在常規接受 「腹膜透 析」，或者規 劃未來 6 個月	接受「腹膜透析」或「血液+腹膜透析」 者被排除。

		內將開始進行透析者。	
病人部份基礎資訊			
VB6+	56%	61%	52%
亞裔	15% (6 人)	僅 2/18 人非白人，族裔未明	19% (4 人)
Pox	15.0±7.4	11.5 (6.6, 30.6)	未透析組(cohort A) 57.9 (22.7, 134.0) 透析組(cohort B) 103.7 (56.3, 167.0)
*AGXT+：指經基因檢測，病人具有原發性高草酸鹽尿症 1 型之突變基因 AGXT；24-Uo：尿液 24 小時草酸鹽的排泄量，單位為 mmol/24hr/1.73m²；Cr：creatinine 肌酸酐；eGFR：腎絲球濾過率，單位為 ml/min/1.73m²；有 SO 病史：SO (systemic oxalosis) 全身性草酸毒血症；曾經移植：指曾有肝臟或腎臟移植病史；VB6+：指受試者目前正在接受維他命 B6 治療；Pox：血液草酸鹽水平，此處根據不同試驗文獻呈現結果，以 A±B 呈現平均值與標準差，以 A (B,C) 呈現中位數與範圍，單位皆為 μmol/L，正常上限值為 12.11 μmol/L；UOx:Cr：尿液草酸鹽與肌酸酐比值；ULN：正常上限值。			

1. illuminate A 試驗兩組受試者在已出現症狀，包含無症狀、腎結石、腎鈣質沉積症等比例並不相似。
2. illuminate A 試驗納入仍有腎功能之 6 歲以上兒童與成年病人。主要指標為兩組受試者在 6 個月時，病人 24 小時尿液草酸鹽排泄量的百分比平均變化，lumasiran 組顯著優於安慰劑組，且具統計意義(−53.5%，95% CI −62.3 to −44.8；P<0.0001)。Lumasiran 組在各項次要療效指標亦達統計上顯著優於安慰劑組。
3. illuminate B 試驗針對納入仍有腎功能之 6 歲以下兒童病人。主要療效指標自試驗開始至試驗第 6 個月，病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值的百分比平均變化為−72.0%。
4. illuminate C 試驗針對腎功能嚴重不佳的病人，分為透析組與透析組呈現。主要指標自試驗開始至第 6 個月，病人血液草酸鹽改變百分比的平均變化；在透析組透析前測量為−42.4%；在未透析組為−33.3%。
5. 三項試驗長期追蹤結果（額外追蹤：illuminate A 36 個月；illuminate B 30 個月）大致顯示持續治療仍可保持尿液草酸鹽或血液草酸鹽濃度改變百分比，在正常範圍內。
6. 三項主要臨床試驗皆是以尿液中與血液中草酸鹽濃度或尿液之草酸-肌酸酐比值等作為療效指標；是否可以此作為臨床指標「腎結石事件、腎臟衰竭、草酸毒血症」等之替代性指標仍屬未知。

(三) illuminate A 試驗 6 個月時，試驗組有 85%病人、對照組有 69%病人曾經歷不良事件；追蹤至 36 個月時，有 3 位病人因為不良事件而中斷治療，有一位病人因為不良事件退出試驗。illuminate B 試驗追蹤至 30 個月時，有一位病人發生嚴重不良事件。illuminate C 試驗追蹤至 30 個月時，81%病人曾通報至少一次不良事件。整體來說，最常見的不良事件為注射部位反應；因不良事件中斷治療或退出

試驗者，並未遭認定與試驗治療有關；此外，亦無受試者於試驗中死亡。

四、醫療倫理：

- (一) 本案無系統性收集之相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告參考主要醫療科技評估組織報告中收集到之病友意見。
- (二) 病友指出罹患 PH1 最大的負擔是身體方面的傷害以及情緒方面的壓力。此外，病人代表也同時強調誤診（醫師對於 PH1 的認識不足）以及獲得及時且適當照護的問題。
- (三) 病人代表與照護者反映了幾項關於治療方面的問題，內容包含需要對嬰兒或幼童插入胃造瘻管（gastrostomy tube）、需要接受手術以移除結石、經過一段時間維他命 B 治療可能失去療效、需要密集接受透析治療（intensive dialysis）、治療順從性差（noncompliance）。病人代表表示，現有用以治療 PH1 的療法（包含透析）仍不足。這些療法也很難降低腎臟結石、需要接受腎臟且／或肝臟移植、腎臟衰竭、草酸鹽中毒的可能性。
- (四) 曾接受過 lumasiran 治療的病人表示，他們的病況與生活品質皆有改善。

五、成本效益：

- (一) 建議者未提出國內藥物經濟學研究。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於民國 112 年 2 月建議有條件給付 lumasiran 用於治療 PH1，以降低兒童及成人病人尿液草酸鹽水平。CDA-AMC 重新分析結果顯示 lumasiran 加上已建立的臨床管理相較於已建立的臨床管理，ICER 值為 2,171,687 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，藥物價格須降低 95%才具有成本效益。
2. 英國 NICE 於民國 112 年 4 月公告高度專業科技報告（highly specialised technologies guidance），只有在廠商依據商業協議（commercial arrangement）提供下，建議給付 lumasiran 在其上市許可範圍內，用於治療所有年齡層的 PH1 病人。在使用委員會建議的假設，並應用 lumasiran 的保密折扣及同意的 QALY 權重後，ICER 值很可能會落在 NICE 通常認為對高度專業科技而言是 NHS 資源適當使用的範圍內。因此，建議收載 lumasiran 作為治療 PH1 的選擇。
3. 蘇格蘭 SMC 於民國 112 年 11 月公告，基於許可證持有者未提出申請資料，故未建議收載 lumasiran 用於治療所有年齡層的 PH1 病人。
4. 至民國 113 年 11 月 13 日止，澳洲 PBAC 無公告與 lumasiran 相關之醫療科技評估報告。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估本品納入健保給付，未來五年（民國 115 年至民國 119 年）本品使用人數約為第一年 1 人至第五年 19 人，本品年度藥費（即為藥費財務影響）約為第一年 0.12 億元至第五年 1.61 億元。另依 PH1 盛行率、疾病診斷率、本品市佔率及病人平均體重進行敏感度分析，未來五年財務影響約為第一年 0.12 億元至 0.35 億元，第五年 0.27 億元至 4.84 億元。
- (二) 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，但在本品年度藥費推估部分，建議者以國民營養健康狀況變遷調查 4 歲至 6 歲平均體重 20.1 公斤進行估計，本報告檢視相關研究顯示病人診斷年齡中位數為 11 歲至 17 歲，故在病人體重設定部分使財務影響評估具有不確定性，因此本報告將校正相關參數重新推估。
- (三) 本報告參考國民營養健康狀況變遷調查 13 歲至 15 歲平均體重 56.8 公斤重新估計，推估未來五年（民國 115 年至民國 119 年）本品使用人數約為第一年 2 人至第五年 28 人，本品年度藥費（即為藥費財務影響）約為第一年 0.46 億元至第五年 4.76 億元。另依 PH1 盛行率、疾病診斷率、本品市佔率及病人平均體重進行敏感度分析，未來五年財務影響約為第一年 0.23 億元至 0.69 億元，第五年 0.46 億元至 9.29 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												
商品名	Oxlumo [®]	無合適參考品												
主成分/含量	Lumasiran 94.5mg/0.5mL	-												
劑型/包裝	注射液劑	-												
WHO/ATC 碼	A16AX18	-												
主管機關許可適應症	治療原發性高草酸鹽尿症 1 型(PH1)	-												
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	Oxlumo 以皮下注射的方式給予。Oxlumo 的推薦劑量包括每月一次共三劑的起始劑量，隨後在最後一次起始劑量後一個月開始給予維持劑量，劑量是根據體重來計算的，如下表所示： <table border="1"> <thead> <tr> <th>體重</th><th>起始劑量</th><th>維持劑量 (在最後一次起始劑量後一個月開始)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><10 kg</td><td>每月一次 6 mg/kg，共三劑</td><td>每月一次 3 mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始</td></tr> <tr> <td>10 kg ~ <20 kg</td><td>每月一次 6 mg/kg，共三劑</td><td>每三個月(每季)一次 6mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始</td></tr> <tr> <td>20 kg 以上</td><td>每月一次 3 mg/kg，共三劑</td><td>每三個月(每季)一次 3mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始</td></tr> </tbody> </table>	體重	起始劑量	維持劑量 (在最後一次起始劑量後一個月開始)	<10 kg	每月一次 6 mg/kg，共三劑	每月一次 3 mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始	10 kg ~ <20 kg	每月一次 6 mg/kg，共三劑	每三個月(每季)一次 6mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始	20 kg 以上	每月一次 3 mg/kg，共三劑	每三個月(每季)一次 3mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始	-
體重	起始劑量	維持劑量 (在最後一次起始劑量後一個月開始)												
<10 kg	每月一次 6 mg/kg，共三劑	每月一次 3 mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始												
10 kg ~ <20 kg	每月一次 6 mg/kg，共三劑	每三個月(每季)一次 6mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始												
20 kg 以上	每月一次 3 mg/kg，共三劑	每三個月(每季)一次 3mg/kg，在最後一次起始劑量後一個月開始												
療程	持續使用	-												
每療程花費	擬訂中	-												
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	-
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)	於民國 112 年 2 月公告。委員會在下列條件被滿足的情況下，始同意收載 lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療，以降低這些孩童與成年病人的尿液草酸鹽水平（同適應症）。 1. 使用 lumasiran 的起始條件 (1) 病人須經基因檢測確診罹患原發性高草酸鹽尿症 1 型。 (2) 病人的尿液草酸鹽排泄量，已經 3 至 6 個月的標準化治療（包含維他命 B6）且治療順從性佳，仍無法恢復至正常。對於末期腎臟病病人或者正在接受透析（dialysis）的病人，應改為測量血液草酸濃度。 2. 使用 lumasiran 的停藥條件 (1) 當病人準備接受肝臟移植±腎臟移植時，應停止繼續接受 lumasiran 治療。 (2) 經實驗室檢測結果顯示，治療沒有反應或失去反應（loss of response）時，病人應停止繼續接受 lumasiran 治療。此處所謂有反應的定義為，對於可以測量尿液草酸鹽含量的病人，lumasiran 治療可以使其 24 小時尿液草酸鹽排泄量，降低至正常上限值（upper limited normal, ULN）的 1.5 倍以下^d。 3. 處方 lumasiran 的條件 (1) Lumasiran 須由有診斷和照護原發性高草酸鹽尿症 1 型病人經驗的腎臟科醫師或代謝疾病專科醫師處方。 (2) 在初次處方之後，後續的藥品處方可由小兒科醫師代為處理^e。 4. lumasiran 價格的要求 廠商需至少降價 95%，才能讓遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）落於可接受的閾值範圍（五萬元加幣）內，如此，委員會才會同意收載 lumasiran。 5. 收載 lumasiran 的可行性（feasibility of adoption） 若根據廠商提出的給付價格，在給付 lumasiran 後第一年，可能的預算衝擊將超過 4,000 萬加幣。基於廠商的估算與 CDA-AMC

^d 臨床醫師提醒委員會以下三點：(1) 對於尚無法自行控制排尿的孩童，應以檢測其「草酸：肌酸酐比值（oxalate：creatinine ratio）」替代，並且在此比值下降 30% 的情況下，認為 lumasiran 治療有效；此一比值每年應至少偵測兩次。(2) 針對屬於末期腎臟疾病或者正在透析的病人，如果他們的血液草酸水平在一年 lumasiran 治療後下降 15%，則被視為治療有效。(3) 在起始治療後，如果病人的尿液或血液草酸鹽水平有降低，但是，後來轉為較治療前增加，則視為治療失去反應。

^e 提出此項建議的理由是，考量到加拿大某些地區可能沒有腎臟病專科醫師或代謝疾病專科醫師。

	經濟評估小組的估算有所差異，因此，應關切預算衝擊大小的不確定性的問題。
PBAC（澳洲）	至民國 113 年 11 月 30 日尚未公告。
NICE（英國）	於民國 112 年 4 月公告。委員會建議，如果英國廠商同意執行商業協定 ^f （commercial arrangement）內的要求，則委員會同意收載 lumasiran，用於各個年齡層的 PH1 病人治療（同適應症）。

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。

^f 商業協議內容為保密折扣。根據審議會報告內容我們可以知道，委員會說明因接受肝臟移植後理應解決疾病原因，故 lumasiran 不適用於已接受肝臟移植的病人。

【Oxlumo[®]】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 113 年 12 月 05 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，讀者不宜自行引伸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[§][1-17]

高草酸鹽尿症（hyperoxaluria）係指尿液中排泄的草酸鹽過量。根據病因學的分類，可以將之粗分為原發性高草酸鹽尿症（較罕見）與繼發性高草酸鹽尿症（較常見）。雖然，這兩類高草酸鹽尿症都可能讓病人產生尿路結石，但是，疾病的發病速度、嚴重程度以及導致病人出現局部或全身性併發症的情況，卻截然不同。

（一）原發性高草酸鹽尿症（primary hyperoxaluria, PH）

原發性高草酸鹽尿症（primary hyperoxaluria, PH）屬於體染色體隱性遺傳，肇因於遺傳缺陷或缺乏一種特定的酵素，使得病人體內草酸鹽顯著累積。相關症

[§] 針對本案研究主題「lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療」，我們於 2024 年 10 月 29 日，首先經由 Google 搜尋引擎，輸入關鍵字“hyperoxaluria”後，僅獲得一篇[1]由歐洲地區多個醫學會提出的治療共識；在中文資訊部分，輸入關鍵字“高草酸鹽尿症”後，未發現任何由醫院或醫學會發表的治療指引或治療共識，僅有一篇[2]回顧類文獻，簡介高草酸尿症的病生理機轉與輔助診斷工具。其次，我們在 PubMed 電子資料庫，鍵入關鍵字“hyperoxaluria”與“guidance or guideline or consensus”，並未發現 Google 搜尋引擎查找結果之外的新資訊。據此，這個章節我們將以上述兩篇文獻為主，簡要介紹原發性高草酸鹽尿症 1 型。

狀多在兒童時期出現，發病年齡（中位數）4 至 5 歲，患病過程中，可能出現多次復發的草酸鈣尿路結石（calcium oxalate nephrolithiasis episode）、腎鈣質沉積症（nephrocalcinosis）、進行性腎損傷，最終發展為末期腎臟疾病（end-stage renal disease, ESRD）。根據 Hopp 等人[3]於 2015 年在期刊發表的公共全外顯子定序（public whole exome sequencing）研究^h，原發性高草酸鹽尿症的盛行率，估計約為 1：58000。

原發性高草酸鹽尿症又可以按照病人缺陷基因影響的酵素不同，次分為 PH 第一型、PH 第二型、PH 第三型等三種亞型。

1. PH 第一型（PH1）

PH 第一型約佔所有原發性高草酸鹽尿症病人的 70~80%[2, 4, 5]，是三種亞型中最常見者，病人的疾病狀況也最嚴重。此種亞型肇因於丙氨酸乙醛酸氨基轉移酶基因（alanine glyoxylate aminotransferase gene, AGXT）的隱性遺傳突變，使得肝細胞過氧化小體（peroxisome）內，一種維生素 B6 依賴的酵素丙氨酸乙醛酸氨基轉移酶（alanine glyoxylate aminotransferase, AGT）活性喪失或缺乏。

正常情況下，丙氨酸乙醛酸氨基轉移酶（AGT）會催化乙醛酸（glyoxylate）轉為甘氨酸（glycine），但是，在缺乏 AGT 的情況下，乙醛酸鹽會大量積聚並迅速代謝成草酸鹽（oxalate）。草酸鹽是一種難溶性有機酸，通常經由腎臟排泄出體外。當草酸鹽與鈣結合使得尿液中的草酸鈣達到飽和，進而沉積在腎臟的不同部位，病人便會出現 PH 第一型的主要症狀反覆性尿路結石與進展性腎鈣質沉積症。

病人通常於孩童期間即會出現草酸鈣結晶尿、反覆性尿路結石等症狀。隨著腎功能逐漸下降，尿液中草酸鹽的排泄量降低，草酸鹽轉而在身體其他部位沉積，導致全身性草酸毒血症ⁱ（systemic oxalosis, SO），症狀可能表現在神經、眼睛（失明）、皮膚（壞疽[gangrene]）、骨骼（關節疼痛、骨性貧血、骨折）、血管（鈣化、肺動脈高壓）、心臟（心律不整、心臟驟停、心臟衰竭）。值得注意的是，Bhasin 等人[6]於 2015 年發表的研究顯示，PH 第一型病人的發病年齡與突變之間，基因型與表現型關係（genotype-phenotype relationship）並不明顯，亦即，同一家族內具有相同基因型的兄弟姐妹，也可能有明顯不同的臨床表現^j（intrafamilial clinical heterogeneity）。

^h 利用一項登錄資料庫「Rare Kidney Stone Consortium Primary Hyperoxaluria registry」進行；該登錄資料庫位於美國。

ⁱ 此時病人的腎絲球濾過率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）已由正常值 $eGFR \geq 90$ ml/min/1.73m² 降至 $eGFR < 30 \sim 40$ ml/min/1.73m²[14]。

^j 目前還不明確瞭解導致這種情況的原因。

2. PH 第二型 (PH2)

PH 第二型約佔所有原發性高草酸鹽尿症病人的 10%，肇因於細胞質內的乙醛酸還原酶-羥基丙酮酸還原酶 (glyoxylate reductase–hydroxypyruvate reductase, GRHPR) 位在第 9 號染色體上的基因突變^k。此種類型病人的病情嚴重程度較 PH 第一型為輕，而且病人的腎功能較能維持，很少在一歲之內即出現嚴重腎衰竭，後續進展為末期腎臟病的可能性也較低。但是，並不能簡單以發病年齡區分 PH 第一型與第二型，過去有數篇[7,8]文獻呈現一些 PH 第二型病人未被診斷出來或者誤診的情形[2]。

3. PH 第三型 (PH3)

PH 第三型約佔所有原發性高草酸鹽尿症病人的 10%，肇因於遺傳突變，使得肝細胞粒線體內的 4-羥基-2-酮戊二酸醛縮酶 (4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase, HOGA) 位在第 10 號染色體的 *HOGA 1* 基因功能缺損。此類型病人的病況是三種亞型中最輕的，部分病人可能沒有症狀 (silent)，或者，出生後數十年間僅出現若干次尿路結石復發的情況，很少出現進展性的腎鈣質沉積症與末期腎臟病，某些病人的症狀甚至隨著時間改善[2]。

4. 原發性高草酸鹽尿症不同亞型比較[9]

PH 亞型	突變基因	基因位點	PH 佔比	定義	遺傳方式
第一型	<i>AGXT</i>	2q37.3	70~80%	尿液草酸鹽>1 mmol/1.73 m ² /天 尿液草酸鹽與肌酸酐比值升高	體染色體 隱性遺傳
第二型	<i>GRHPR</i>	9q11	~10%	同上	同上
第三型	<i>HOGA1</i>	10q24.2	~10%	同上	同上

(二)繼發性高草酸鹽尿症 (secondary hyperoxaluria)

繼發性高草酸鹽尿症 (secondary hyperoxaluria) 的成因有飲食中攝取過多的草酸鹽、草酸鹽前驅物 (precursors)，或者，由於胃腸道吸收脂肪不良/吸收草酸增加、腸道微生物群改變、囊性纖維化 (cystic fibrosis) 等原因出現高草酸鹽尿症。舉例來說，腸源性高草酸鹽尿症 (enteric hyperoxaluria) 係指由於胃腸道^l或胰臟切除術，或者，由於發炎性腸道疾病 (如克隆氏症)、慢性膽道疾病、胰臟病變、短腸症後群，致使出現胃腸道吸收脂肪不良或吸收草酸增加的情況。而飲食中富含草酸者，主要為菠菜、甜菜根、奇異果等蔬果以及豆腐、堅果類、茶類

^k 值得注意的是，AGT 僅分布於肝細胞內，GRHPR 雖然主要分布於肝細胞，但是，全身各組織內也有 GRHPR 存在。所以，當病人病況進展至末期腎臟病時，肝移植不具根治性效果，只能考慮腎臟移植的可能性[2, 7]。

^l 如減肥手術 (胃繞道手術、空回腸繞道手術)。

等，富含草酸前驅物主要為維他命 C。

及時診斷出原發性高草酸鹽尿症至關重要，可以避免病人病況持續惡化。可是，根據 Hoppe 等人[7]的研究結果，有多至 50%病人被確診時，已屬於慢性腎臟疾病或腎臟衰竭階段，有將近 10%病人，是在疾病復發接受腎臟移植時才被確診。因此，對於出現腎結石或尿路結石的病童以及出現復發性草酸鈣結石的成年病人，皆須考量是否罹患原發性高草酸鹽尿症。根據歐洲醫療保健專業人員網絡 ERKNet (European Network of Healthcare Professionals) 以及歐洲高草酸鹽尿聯盟 (OxalEurope) 於 2023 年聯合發表的臨床診療共識[1]，建議對於所有疑似罹患原發性高草酸鹽尿症的病人，應及早給予基因檢測做為診斷的黃金標準 (gold standard)；並建議最遲應在病人出現高草酸鹽尿症疑似症狀 30 天內，或者出現嚴重腎臟衰竭 30 天內即給予基因檢測^m。值得注意的是，這份共識引用了三篇發表於 2010 年至 2015 年間的研究結果，認為如果屬於 p.Gly170Arg 或 p.Phe152Ile 同合子突變併有 p.Pro11Leu 多型性的 PH 第一型病人，將最有可能對於維生素 B6 治療 (pyridoxine therapy) 有反應，使得病人的尿液草酸鹽濃度急遽下降甚至恢復正常ⁿ。除此之外，病人尚需要接受多種生化檢測，例如 24 小時尿液草酸排泄量、結晶尿分析、血液草酸濃度、尿路結石分析。

在治療部分，ERKNet/OxalEurope 臨床診療共識建議，對於疑似罹患原發性高草酸鹽尿症病人，遵循以下流程處置^o。(如圖 1)：

^m 在我國，國民健康署之《罕見疾病個案通報審查基準機制[15]》針對「原發性高草酸鹽尿症」的通報，需準備的資料包含病歷資料（臨床病史、詳細家族史、系統回顧之病歷資料）、血液及尿液生化檢查、影像學檢查、基因檢測報告等。其中，在基因檢測部分，需有 *AGXT*、*GRHPR* 或 *HOGAI* 任一基因的至少一個致病位點，並檢附實驗室報告。經過進一步查證，我國已有多家醫院與基因檢測公司，提供高草酸尿症之基因檢測服務（包含產前帶因篩檢[carrier scan]、單一已知基因變異位點檢測等）。另外，根據《罕見疾病醫療照護費用補助辦法[16]》，針對全民健康保險法未能給付之費用，如確診疑似罕見疾病之檢查、檢驗費用，得依該法申請補助。

ⁿ 目前還沒有任何生化檢測，或者臨床型-基因型吻合 (genotype-phenotype correlation) 適用於 PH 第二型或 PH 第三型[1]。

^o 這個處置流程的建議，在檢測流程部分與美國梅約診所 (Mayo Clinic) 的檢測建議相似[10]。

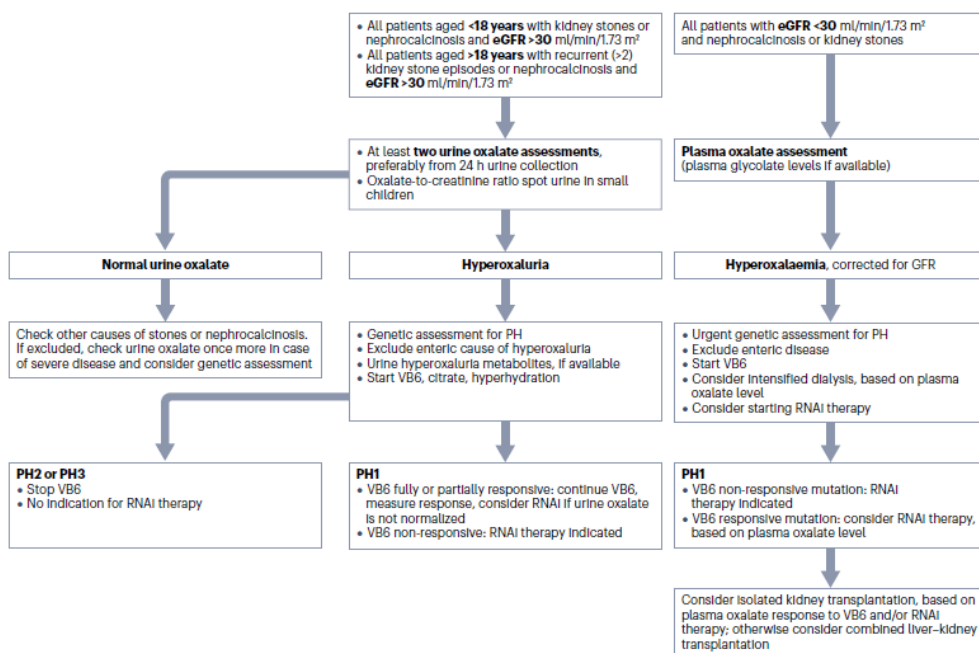


圖 1、疑似罹患原發性高草酸鹽尿症病人的處置流程[1]

由圖 1 我們瞭解到，當病人已確認有高草酸鹽尿時，應盡速進行基因檢測，並在排除腸源性高草酸鹽尿症後，給予維他命 B6 等處置^p。如果病人對於維他命 B6 治療沒有反應，則應給予 RNA 干擾藥物（RNA interference agent），如 lumasiran 或 nedosiran。目前，除前述兩項 RNA 干擾藥物之外，沒有其他經法規單位核准上市之藥物可以使用^q。

ERKNet/OxalEurope 臨床診療共識認為 RNA 干擾藥物目前的表現雖然令人振奮，但是，對於眾人更為關切的指標，例如改善病人復發性腎結石、進展性腎鈣質沉積症、腎功能惡化的情況，仍待較長期^r、實證等級較高^s的研究證實。此一部分，經過我們的快速單一電子資料庫（PubMed）查詢，本案藥品 lumasiran 有兩篇於 2023 年 10 月間[11]及 2024 年 9 月間[12]發表的中長期追蹤研究於期刊發表，分別為一項多中心回溯性研究（追蹤時間中位數 18 個月）以及單臂樞紐試驗 Illuminate B study 的期中分析（30 個月）^t。兩項研究結果皆大致顯示，lumasiran 的治療效益延續^u。ERKNet/OxalEurope 臨床診療共識對於 RNA 干擾

^p 其他可能的處置尚有給予藥物（如結石清 citrate）、喝大量的水（hyperhydration）、減少含草酸食物的攝入等；末期腎臟病人需進行透析或腎臟/肝腎移植。

^q 在細胞培養與動物模型中，癲癇治療藥品 stiripentol 亦展現抑制 LDH 生成作用（與 nedosiran 同），使得尿液草酸鹽水平下降，但是，臨床案例報告顯示，對於表現型較嚴重 PH1 病人，無法降低其血液草酸鹽水平[17]。目前，全球尚無用 stiripentol 於 PH1 治療的上市許可適應症。

^r 針對本案藥品，撰寫該份共識之時僅有樞紐試驗 Illuminate C study 有一項為期 12 個月的延伸試驗結果可以參考。

^s 多數已發表研究為案例報告（case reports）。

^t 查詢結果顯示，針對另一項 RNA 干擾藥物 nedosiran，已有一篇[13]於 2024 年 3 月間發表的第三期臨床試驗 PHYOX 3 的期中分析結果（30 個月）。

^u 更為詳細數據請參閱本報告第（四）節「其他實證資料」章節。

藥物的使用與監測建議（包含起始條件與可能的停用條件），詳如附錄一。

截至目前為止，治癒高草酸鹽尿症第一型病人的唯一方法即是肝臟移植。ERKNet/OxalEurope 臨床診療共識提出多篇實證資料說明此種療法的成效。針對同時併有腎臟衰竭的病人，進行肝腎移植/單獨腎臟移植的決定，應視個別病人病況由醫師決定。共識建議對於病況屬於晚期（ $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ），且對維他命 B6 治療沒有反應又無法接受 RNA 干擾藥物治療的高草酸鹽尿症第一型病人，給予肝腎移植的處置（建議等級：強烈建議）。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[21-26]

本案藥品 lumasiran 為一雙鍊小分子干擾核糖核酸（small interfering RNA, siRNA），與含有 GalNAc（triantennary N-acetylgalactosamine）的配體共價連接。siRNA 抑制肝細胞內羥基氧化酶 1（hydroxyacid oxidase 1, *HAO1*）基因的信使核糖核酸（messenger RNA），使得甘醇酸氧化酶（glycolate oxidase, GO）的水平降低。因為甘醇酸氧化酶數量減少，形成甘醇酸的數量以及由甘醇酸轉為草酸的數量都會下降。基於甘醇酸氧化酶位於 AGT 酶的上游，因此，lumasiran 的藥物作用機轉與原發性高草酸鹽尿症 1 型的 *AGXT* 突變基因無關。由下圖我們也可以瞭解，另一項 RNA 干擾藥物 nedosiran 的作用機轉，與本案藥品並不相同，係抑制肝細胞內的乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase, LDH）產生。

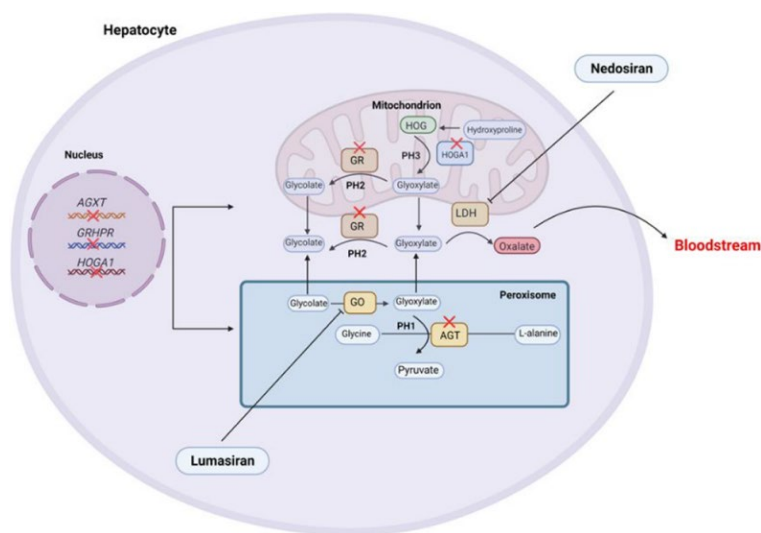


圖 2、lumasiran 的藥物作用機轉[18]

首先，在世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology）頁面[19]，查詢到本案申請藥品之 ATC 碼為 A16AX18，屬消化道和新陳代謝類（A，alimentary tract and metabolism）之其他消化道和新陳代謝物（A16A，other alimentary tract and metabolism products）之各種消化道和

新陳代謝物（A16AX，various alimentary tract and metabolism products）。此一分類項下共有 24 項成分，僅本案藥品可用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療^v。

其次，在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面[22]，鍵入關鍵字「註銷狀態：未註銷；適應症：高草酸鹽尿症」，未獲得任何資料。ERKNet/OxalEurope 臨床診療共識建議的治療選項之一維他命 B6（pyridoxine），目前健保給付之適應症（2024 年 10 月 24 日版[23]），未包含本案目標族群^w。

綜上，目前並無其他已上市且已獲健保給付之藥品可用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療。

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 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
CDA-AMC （加拿大）	於 2023 年 2 月公告
PBAC（澳洲）	至 2024 年 11 月 30 日尚未公告
NICE（英國）	於 2024 年 4 月公告
其他實證資料	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果
建議者提供之資料	2024 年 10 月接獲送審資料一份

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

(一) CDA-AMC（加拿大）[24]

^v 另一項 RNA 干擾藥物 nedosiran 已於 2023 年 9 月間獲得美國食品藥物管理局的上市許可，用於年齡 9 個月以上且有保留腎功能（如 eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m²）之原發性高草酸鹽尿症 1 型病人[20]；截至 2024 年 11 月 30 日，尚未於歐洲藥品管理局或我國食品藥物管理署網頁查詢到任何藥品上市許可資訊。進一步查詢 WHO 之 ATC/DDD 網頁，亦未查到相關 ATC 碼。後經 Google 網頁查詢，該藥品將於 2025 年被編碼為 A16AX25[21]。

^w 如健保給付規定附表三，適應症有妊娠嘔吐、維生素 B6 有效之皮膚炎、預防及治療其他藥品所引起神經病變。

2024 年 10 月 29 日在 CDA-AMC 官網鍵入關鍵字“lumasiran”，共獲得一筆 [24] 資料，即本案藥品用於原發性高草酸鹽尿症 1 型之孩童和成年病人治療的給付審議報告（2023 年 2 月 8 日公告）。以下將重點摘要此份報告內容以供參考。

1. 委員會建議內容

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）建議，在下列條件被滿足的情況下，收載 lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療，以降低這些孩童與成年病人的尿液草酸鹽水平（同適應症）。

(1) 使用 lumasiran 的起始條件

- A. 病人須經基因檢測確診罹患原發性高草酸鹽尿症 1 型。
- B. 病人的尿液草酸鹽排泄量，已經 3 至 6 個月的標準化治療（包含維他命 B6）且治療順從性佳，仍無法恢復至正常。對於末期腎臟病病人或者正在接受透析（dialysis）的病人，應改為測量血液草酸濃度。

(2) 使用 lumasiran 的停藥條件

- A. 當病人準備接受肝臟移植±腎臟移植時，應停止繼續接受 lumasiran 治療。
- B. 經實驗室檢測結果顯示，治療沒有反應或失去反應（loss of response）時，病人應停止繼續接受 lumasiran 治療。此處所謂有反應的定義為，對於可以測量尿液草酸鹽含量的病人，lumasiran 治療可以使其 24 小時尿液草酸鹽排泄量，降低至正常上限值（upper limited normal, ULN）的 1.5 倍以下^x。

(3) 處方 lumasiran 的條件

- A. Lumasiran 須由有診斷和照護原發性高草酸鹽尿症 1 型病人經驗的腎臟科醫師或代謝疾病專科醫師處方。

^x 臨床醫師提醒委員會以下三點：（1）對於尚無法自行控制排尿的孩童，應以檢測其「草酸：肌酸酐比值（oxalate：creatinine ratio）」替代，並且在此比值下降 30% 的情況下，認為 lumasiran 治療有效；此一比值每年應至少偵測兩次。（2）針對屬於末期腎臟疾病或者正在透析的病人，如果他們的血液草酸水平在一年 lumasiran 治療後下降 15%，則被視為治療有效。（3）在起始治療後，如果病人的尿液或血液草酸鹽水平有降低，但是，後來轉為較治療前增加，則視為治療失去反應。

針對上述內容委員會瞭解，病人尿液或血液草酸鹽水平的檢測情況，可能會受到檢測試劑、檢測時間、食物攝取等因素影響；而醫師反覆檢測病人這些數值並解讀其結果，亦為管理 PH1 病人病況發展以及治療反應的重要項目。此外，對於疾病進展至需要透析的病人，在開始接受 lumasiran 治療前，需先提供血液草酸鹽濃度的數值，以做為日後評估治療成效的基準值。

B. 在初次處方之後，後續的藥品處方可由小兒科醫師代為處理^y。

(4) lumasiran 價格的要求

加拿大廠商需至少降價 95%，才能讓遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）落於可接受的閾值範圍（五萬元加幣）內，如此，委員會才會同意收載 lumasiran。

(5) 收載 lumasiran 的可行性（feasibility of adoption）

若根據加拿大廠商提出的給付價格，在給付 lumasiran 後第一年，可能的預算衝擊將超過 4000 萬加幣。基於廠商的估算與 CDA-AMC 經濟評估小組的估算有所差異，因此，應關切預算衝擊大小的不確定性問題。

2. 委員會審議的實證資料

加拿大廠商提供兩個面向的資料：

- (1) 針對本案研究主題進行的系統性文獻回顧，包含廠商提供給加拿大衛生部的樞紐試驗，以及先前計畫書中提及的數項試驗資訊；包含 illuminate A、illuminate B、illuminate C 等三項試驗。另外，尚有兩項支持性試驗資訊，即第 1/2 期之 ALN-G01 to 001 試驗及其延伸性試驗 ALN-G01 to 002。
- (2) 廠商提供的長期延伸性試驗資訊，藉以強調當時系統性文獻回顧可以獲得的實證資料的侷限性（gaps in the evidence）。

3. 委員會建議的理由

- (1) 一項雙盲、隨機分派、多國多中心之第三期臨床試驗（illuminate A study）結果顯示，與安慰劑相比，lumasiran 可以降低 6 歲以上 PH1 病人的 24 小時尿液草酸鹽水平。而另外兩項單臂第三期臨床試驗（illuminate B study/illuminate C study）結果則顯示，lumasiran 可以降低年齡 6 歲以下 PH1 病童以及有腎臟疾病同時有或未接受透析之 PH1 病人的血液或尿液草酸鹽水平。
- (2) 雖然，lumasiran 符合部分病人的需求（如減少體內草酸形成），但是，對於眾人關注的某些指標（如預防腎結石形成、預防病況進展至末期腎病、改善病人生活品質、延緩需要器官移植的時間等），仍卻乏相關實證資料，用以支持使用 lumasiran 的效益，故無法有明確結論。
- (3) 根據委員會經濟小組按照廠商提出的給付建議價格估算，lumasiran 並未達

^y 提出此項建議的理由是，考量到加拿大某些地區可能沒有腎臟病專科醫師或代謝疾病專科醫師。

到醫療照護體系收載的價值要求閾值，因此，加拿大廠商必須降價。

- (4) 根據加拿大廠商的給付建議價格，收載 lumasiran 後最初三年的預算衝擊可能會達到 1.22 億加幣。但是，目前尚未知實際的預算衝擊如何，因為不確定會有多少 PH1 病人符合 lumasiran 的給付條件。

4. 委員審議時的考量點

- (1) 委員於會議時討論到，現行療法對於 PH1 病人有尚未滿足的醫療迫切需求 (unmet need)。例如，病人接受治療的順從性可能不好、現行療法未解決肝臟製造草酸過量的問題、對於病人長期併發症可能療效有限或者沒有效益等。同時，委員會也討論到，雖然，肝臟移植（或肝腎移植）是治癒 PH1 病人的唯一方法，但是存在諸多問題，例如，手術死亡率高、病人需要終身服用免疫抑制劑、異體移植存活率不佳、對 PH1 病人施行肝腎移植經驗少。
- (2) 雖然，臨床醫師提醒委員保留 PH1 病人的腎臟功能，避免病況進展至末期腎病狀態的重要性。但是，委員會檢視三項 illuminate 試驗的結果，lumasiran 對於腎臟功能的長期治療效益仍不明，仍舊需要更多病人的長期使用結果，以更好的瞭解 lumasiran 在 eGFR、延緩需要透析的時間以及避免腎臟衰竭等指標的表現。委員會討論當時手邊可以獲得的實證資料，並沒有很明確的展現 lumasiran 將會改善 PH1 病人的死亡率以及併發症發病率 (morbidity)。
- (3) 委員會討論到，經過一段時間的治療後，與安慰劑相比，lumasiran 對於減少腎結石是否有較佳的表現，仍舊不明。另一方面，lumasiran 療法是否可以改善 PH1 病人的生活品質，如果可以改善的話會到如何程度，仍舊不明。
- (4) 委員會討論到關於評估治療成效的問題。臨床醫師提醒，雖然，治療有效的定義為病人的尿液和血液草酸鹽含量恢復正常，但是，全身性草酸毒血症 (SO) 病人可能希望一項治療可以改善他們的症狀，例如皮膚沉積物被清除、心臟射出分數恢復正常、肌肉骨骼或血管問題改善。
- (5) 委員會討論到，關於使用替代指標 (surrogate outcomes) 評估 PH1 病人治療成效的不確定性問題。因為，及早治療對於這群病人是很重要的，如果因為評估指標的問題而影響到病人未能在應該接受治療的時間點接受治療，後果將很嚴重。委員會討論到，基於尿液與血液的動力學情況複雜，所以病人在接受 lumasiran 初期治療後，其體內過量的草酸鹽雖然降低，但是有時候並不一定能立即反映在尿液與血液的草酸鹽水平上。舉例來說，已有顯著全身性草酸毒血症 (SO) 的病人，即使接受肝臟移植或 lumasiran 治療，也可能需要多年後才會出現尿液草酸鹽排泄量恢復正常的情況，因為，身體需要時間逐漸清除已囤積在組織內的草酸。

- (6) 委員會討論到，病人應該在腎臟移植前或移植後接受 lumasiran 治療，以便能降低其尿液與血液草酸鹽水平。
- (7) 委員會討論到經濟分析的不確定性。基於 lumasiran 無法 100%有效預防病人病況進展至末期腎病，或者，由於廣泛篩檢使得有更多病童在疾病尚未出現症狀之時，即開始接受 lumasiran 治療等問題，都使得當下的經濟分析具有一定程度的不確定性，所以，需要在廠商同意大幅降價的情況下始有可能收載 lumasiran。除此之外，因為在成年人群中，尚未對 PH1 做出全面性的診斷 (underdiagnosis)，在嬰幼兒部分，加拿大也尚未有全面性的 PH1 常規篩檢，所以目前預算衝擊的估算有可能是低估的。

5. 委員會對於實證的看法

- (1) ILLUMINATE-A 試驗兩組病人的基礎期特徵，包含性別、族群、病人用藥史、PH1 症狀、是否使用維生素 B6 等皆有差異。然而，尚不清楚這是否影響效應值方向與程度，特別是使用維生素 B6。即使有次族群分析，亦無法得出穩健結論^z。
- (2) 三項試驗人數皆因此項疾病為罕見疾病而有不足。
- (3) 臨床專家期待 lumasiran 為終身治療，故三項試驗追蹤時間不足。
- (4) 對於 PH1 病人治療效益評估相關指標的「臨床有意義差異 (minimal important differences)」定義，似乎仍未明確^{aa}。
- (5) ILLUMINATE-A 與 ILLUMINATE-B 試驗皆排除可能有肝功能不全、已接受腎臟移植、已有全身性草酸毒症 (oxalosis)；ILLUMINATE-C 試驗排除已接受腹膜透析者。因此有上述特性病人以 lumasiran 治療有其不確定性。

6. 病人代表意見

委員會收到兩個病人代表團體的意見，分別是「草酸中毒與高草酸尿症基金會 (Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation, OHF)」以及「加拿大罕見疾病組織 (Canadian Organization for Rare Disorders, CORD)」。病人意見係以網路問卷與

^z Illuminate A、illuminate B 與 illuminate C 三項試驗中，分別有 56%、61%與 52%病人同時服用維他命 B6。基於其亦有降低體內草酸的功用，因此，試驗結果呈現出來病人體內草酸降低的治療效益，無法明確有多少源自本案藥品 lumasiran 的表現。雖然，illuminate A 試驗進行了次族群分析，而且並未發現維他命 B6 使用與否對於病人治療效果有明顯差異。但是，基於分析人數少 (22 人有使用 vs. 17 人未使用) 等侷限性，無法以此做出穩健的結論。

^{aa} 舉例來說，對於仍保有腎臟功能的病人，其血液草酸鹽水平應有多少的改變始具有最小臨床重要差異；相對地，對於腎臟功能已經很差的病人來說，其尿液草酸鹽水平又應該有多少的改變始具有最小臨床重要差異？

焦點團體方式，向病人本人以及照護者詢問，共獲得 43 份回覆；其中，有 18 位曾接受過 lumasiran 治療^{bb}。總結來說，病人代表表達以下四點情況：

- (1) 罹患 PH1 最大的負擔是身體方面的傷害（例如，頻繁透析、多次住院、骨折等）以及情緒方面的壓力（例如，擔心腎臟衰竭、肝腎移植、沒有已上市的治療藥品可以使用）。此外，病人代表也同時強調誤診（醫師對於 PH1 的認識不足）以及獲得及時且適當照護的問題。
- (2) 病人代表與照護者反映了幾項關於治療方面的問題，內容包含需要對嬰兒或幼童插入胃造瘻管（gastrostomy tube）、需要接受手術以移除結石、經過一段時間維他命 B 治療可能失去療效、需要密集接受透析治療（intensive dialysis）、治療順從性差（noncompliance）。
- (3) 病人代表表示，現有用以治療 PH1 的療法（包含透析）仍不足。這些療法也很難降低腎臟結石、需要接受腎臟±肝臟移植、腎臟衰竭、草酸鹽中毒的可能性。
- (4) 曾接受過 lumasiran 治療的病人表示，他們的病況與生活品質皆有改善。

(二) PBAC（澳洲）[25]

2024 年 10 月 29 日我們在澳洲衛生部的“Pharmaceutical Benefits Scheme”網頁之“Pharmaceutical Benefits Advisory Committee”頁面，經由“Public Summary Documents by Product”路徑，鍵入關鍵字“lumasiran”，並未尋獲與本案藥品相關的資訊。

(三) NICE（英國）[26]

2024 年 10 月 29 日我們在 NICE 網頁，鍵入關鍵字“lumasiran”，共尋獲兩筆資料。其中一筆[26]資料為 NICE 委員會，針對本案藥品用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療的給付審議報告[2023 年 4 月 19 日公告]。以下將重點呈現此份報告的內容以供參考。

1. 委員會建議

如果廠商同意執行商業協定（commercial arrangement，價格折扣）內的要求，則委員會同意收載 lumasiran，用於各個年齡層的 PH1 病人治療（同適應症）。

^{bb} 16 位病人的意見源自網路問卷，2 位病童一件源自焦點團體詢問。

2. 委員會建議理由

PH1 是一種罕見的遺傳疾病，其病況會嚴重影響病人及其家屬的生活品質。病人會反覆出現腎結石並導致腎臟損傷、腎臟衰竭甚至多器官衰竭。目前的標準治療是依病人腎功能決定，包含一些支持性療法、透析肝腎移植。

臨床試驗結果顯示，病人在接受 6 個月 lumasiran 合併標準治療後，可以較單獨接受標準治療者，降低其體內草酸鹽水平。但是，在經濟模型的分析中，罹患 PH1 疾病與晚期腎臟疾病對於病人生活品質的影響仍未知，所以，成本效用分析的估算 (cost-effectiveness estimates) 也具有不確定性。雖然如此，lumasiran 仍有可能提供 PH1 病人重要的臨床治療效益。所以，為妥適運用 NHS 資源，國民保健署 (National Health Service, NHS) 以高度專業技術 (highly specialized technologies, HST) 收載 lumasiran 用於罕病 PH1 治療。

3. 委員會審議的實證資料

委員會審議的實證資料包括廠商提供的送審資料、病人代表意見、臨床專家意見，以及證據審查小組 (Evidence Review Group, ERG) 進行的系統性文獻回顧結果。其中，被納入討論的臨床試驗共有五項，分別為 illuminate A、illuminate B、illuminate C、ALN-G01-001B^{cc}、ALN-G01-002^{dd}等試驗。

4. 委員會的考量點

- (1) 藉由病人代表的陳述，委員瞭解到 PH1 是一種罕見但嚴重、有可能致命的疾病，影響病人及其家屬的生活品質深遠。舉例來說，需要接受透析療法的 PH1 病人，每週的透析次數遠高於傳統一般的每週透析次數 (6~7 次/每週 vs. 3 次/每週)，而且，血液草酸鹽水平可能在透析後 24 小時內即開始上升^{cc}。其他可能的治療方法，例如，長期每天攝入大量的水、服用維他命 B6，對於病人的服藥順從性有著極高的要求；即使可以接受移植，也有一定程度的併發症與死亡風險。據此，委員會瞭解目前有醫療迫切需求 (unmet medical need) 尚未被滿足。
- (2) 委員會瞭解到在英國有少數病人，經由早期獲取藥物計劃 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency's early access to medicines scheme, EAMS)，參與數個國際性臨床試驗接受 lumasiran 治療。基於資訊保密，具體數據無法公開，但是，共同參與試驗的醫師強調，患有草酸毒血症的病童

^{cc} 為一項第 1/2 期、隨機分派、安慰劑對照之劑量探索試驗。

^{dd} 為一項第 2 期、開放式作業 (open-label)、觀察藥物安全性的延伸性試驗，納入先前參加 ALN-G01-001B 試驗病人。

^{ee} 這些病人每天晚上也需要在家裡進行腹膜透析。

在接受 lumasiran 治療後，已觀察到存活時間延長的情況。除此之外，還有病人的尿液草酸排泄量已恢復正常或接近正常，因此，他們的腎臟功能得以穩定維持，並且減少腎結石的發生頻率。據此，委員會認為 lumasiran 可以改善 PH1 病人及其家人的生活品質。

- (3) 委員會討論廠商與證據審查小組在參考品選擇上的不同意見。最終，根據歐洲一項登錄系統（OxalEurope）內的資料以及臨床醫師意見，認定英國大部分需要接受移植處置的 PH1 病人，都會進行肝腎移植手術，僅有少部分病人單獨接受肝臟移植（isolated liver transplant）。據此，廠商將參考品「標準治療」內剔除單獨肝臟移植是合理的做法。

- (4) 委員會針對 lumasiran 使用時機進行討論：

- A. 廠商建議 lumasiran 應用於尚未接受肝腎移植或單獨肝臟移植的 PH1 病人。在孩童部分，已接受標準療法但體內草酸仍舊過高者，應給予 lumasiran 治療；在成人部分，已屬慢性腎臟疾病末期的 PH1 病人，應給予 lumasiran 治療。但是，成人部分排除疾病進展至腎臟疾病初期或者有其他嚴重共病者，原因是當時仍不清楚，lumasiran 是否應給予沒有快速疾病進展徵象之腎臟疾病早期 PH1 病人。
- B. 臨床醫師認為 lumasiran 應給予那些腎臟功能尚未衰退，但是體內已有草酸鈣沉積情況的 PH1 病童；或者，給予那些腎臟功能已減退或具有嚴重嬰兒表現型（severe infantile phenotype）的 PH1 病童。據此，希望能夠預防病童在幼時因為嬰兒草酸毒血症而出現的可能併發症。

另一方面，臨床醫師認為 lumasiran 應給予已有腎功能快速惡化或頻繁形成腎結石且情況嚴重的 PH1 病人。除此之外，臨床醫師也認為應針對罹患晚期腎臟疾病但在接受移植時尚未確診 PH1 的病人，緊急給予 lumasiran；如果移植術後腎臟功能仍舊下降，應考量給予 PH1 的診斷並開始給予 lumasiran。

- C. 委員會討論病人在進行肝腎移植後是否需要接受 lumasiran 治療的問題。臨床醫師表示，因為肝臟移植後將使病人體內肝臟特異性酶恢復用以處理過量草酸的問題，所以，在肝腎移植或單獨肝臟移植後使用 lumasiran 治療並不合適。不過，臨床醫師也解釋到，對於已有全身性草酸毒血症（SO）的病人，雖然移植可以預防體內生成草酸，但是體內已經積存的過量草酸，仍需要一段時間才得以清除。臨床醫師同時也認為，某些 PH1 病人及早使用 lumasiran，有可能可以避免日後接受透析或移植的需要。

總結上述討論，委員會將不建議 lumasiran 用於已接受肝臟移植的 PH1 病人，

並且認為廠商建議的 lumasiran 使用時機與臨床醫師建議的情境大致相符。

(5) 委員會討論收載 lumasiran 後可能的使用人數預估問題：

- A. 廠商擷取英國國家腎臟罕見疾病登錄系統（National Registry of Rare Kidney Disease, RaDaR）內高草酸尿症病人數，以估算可能適合接受 lumasiran 治療的人數。證據審查小組基於登錄系統非強制登錄性質，認為人數估算有可能低估。
- B. 臨床醫師認為當 lumasiran 收載後，在成人部分，最初應會出現一個使用高峰，但是之後會漸趨平緩；在孩童部分，年齡在兩歲以下者，所有病童都會接受 lumasiran 治療，每年大概會有 3 至 4 人，年齡較長之病童，則會給予那些已有腎鈣質沉積症或腎功能已下降者，這個年齡層大約會有 40% 病童會接受 lumasiran 治療。值得注意的是，部分病人家長表示，他們比較希望等到病童已出現疾病進展症狀時，才開始讓他們接受 lumasiran 治療，希望盡可能延長病童的正常生活時間。

總結上述討論，委員會認為審議當時仍無法明確知道 lumasiran 收載後，具體會使用的病人數有多少。不過，委員會認為實際人數應該不會太多。

(四) 其他實證資料

1. 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	納入條件：原發性高草酸鹽尿症 1 型之孩童和成年病人 排除條件：無
Intervention	lumasiran（包含同時服用維他命 B6 或其他處置）
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 11 月 7 日止，以 (lumasiran) 與 (primary hyperoxaluria) 做為主要關鍵字，並使用醫學主題詞 (MeSH term) 進行文獻搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. Cochrane Library

2024 年 11 月 7 日在 Cochrane Library 網頁，鍵入關鍵字”lumasiran”後，共獲得 3 筆資料。這 3 筆資料皆為臨床試驗類資訊，經過逐筆資料標題與摘要閱讀，其中有 2 筆資料為第三期臨床試驗 illuminate A study 資訊，1 筆資料為第 1/2 期臨床試驗資訊。基於第 1/2 期試驗中，有一部分為比較 PH1 病人接受 lumasiran 與安慰劑的安全性表現差異，所以，亦將之納入彙整。總結 Cochrane Library 的文獻搜尋，共有 2 篇[27, 28]文獻被納入進一步彙整。

B. PubMed

2024 年 11 月 7 日在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字”lumasiran”後，共獲得 80 筆發表在 1993 年至 2024 年間、研究對象為人類的資料。其中，共有 44 篇文獻在近五年發表；屬於隨機對照臨床試驗類的研究共有 2 篇，與 Cochrane Library 搜尋結果重複；屬於一般臨床試驗類的研究共有 6 篇，包含 1 篇為第 1/2 期臨床試驗的延伸性試驗、3 篇為呈現第三期單臂臨床試驗 illuminate B study 結果、2 篇為呈現第三期單臂臨床試驗 illuminate C study 結果；44 篇文獻中沒有包含任何系統性文獻回顧或統合分析類研究。總結 PubMed 的文獻搜尋，共有 6 篇[12, 14, 29-32]^{ff}文獻被納入進一步彙整。

C. Embase

2024 年 11 月 7 日在 Embase 網頁，鍵入關鍵字”lumasiran”與”primary hyperoxaluria”後，共有 21 筆資料屬於隨機對照試驗類文獻、5 筆資料屬於系統性文獻回顧或統合分析類文獻。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，並排除與 Cochrane Library、PubMed 搜尋結果重複以及研討會摘要類資訊，共有 3 篇[33-35]^{gg}illuminate A study 試驗的長期追蹤結果以及一篇[11]歐洲多中心的長期追蹤結果被納入彙整。被排除的資料中，有一篇[36]為 Shouli 等人於 2024 年 3 月間，在英國皇家兒科與兒童健康學院(Royal College of Paediatrics and Child Health)舉辦的研討會，提出一份系統性文獻回顧分析結果，內容

^{ff} Lieske 等人[30]於 2023 年提出的研討會摘要，呈現 illuminate C 試驗第 24 個月的數據。雖然資訊並不完整（實證等級低）但屬於重要資訊，我們仍將之納入彙整。惟解讀數據時宜謹慎。

^{gg} Lieske 等人[35]於 2022 年提出的研討會摘要，呈現 illuminate A 試驗第 24 個月的數據。雖然資訊並不完整（實證等級低）但屬於重要資訊，我們仍將之納入彙整。惟解讀數據時宜謹慎。

簡要呈現截至 2023 年 10 月之前在 Cochrane Library、PubMed 與 ScienceDirect 發表，lumasiran 用於 PH1 病人治療的療效與安全性表現。共有 4 篇文獻被納入、總試驗人數 98 人，最長追蹤時間將近三年。各項指標的分析大致皆獲得正向的結果^{hh}。基於這些資訊源自研討會摘要仍不完整，故予以排除。總結 Embase 的文獻搜尋，共有 3 篇[11, 33, 34]文獻被納入彙整。

(3) 電子資料庫文獻搜尋總結

針對本案研究主題「lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型 (PH1) 病人的相對療效與相對安全性表現」，我們於 2024 年 11 月 7 日經由 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等大型電子資料庫，按照預先設定的關鍵字與 PICOS 條件，進行快速的系統性文獻搜尋步驟，共尋獲 109 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀後，共有 12 篇文獻（含兩篇研討會摘要）與本案較相關被納入。這些文獻分別為 lumasiran 的一項第 1/2 期試驗[27]及其延伸性試驗結果[31]、三項第 3 期臨床試驗及長期追蹤結果[12, 14, 28-30, 32-35]，以及一項包含歐洲四個國家的真實世界數據[11]。基於案件執行時間有限，以下將重點彙整三項第 3 期臨床試驗與真實世界數據相關文獻，第 1/2 期試驗的 2 篇文獻僅在附註簡要說明ⁱⁱ。

Lumasiran 用於 PH1 治療的實證資料，共有三項多國多中心之第 3 期臨床試驗，分別是（1）雙盲、隨機分派、安慰劑對照、為期 60 個月之 illuminate A 試驗，（2）單臂、開放式作業、為期 60 個月之 illuminate B 試驗，（3）單臂、開放式作業、為期 60 個月之 illuminate C 試驗。這三項試驗的前 6 個月皆屬於試驗期，後 54 個月屬於延伸試驗期^{jj}。收納病人的主要差異在於，illuminate A 試驗與 illuminate B 試驗收納仍保有腎功能的病人，而 illuminate C 試驗收納了晚期腎臟病的病人；illuminate A 試驗納入年齡 6 歲（含）以上的病人，illuminate B 試驗納入年齡在 6 歲以下的病人，illuminate C 試驗則未限制納入病人的年齡。三項試驗的主要病人納入條件、排除條件與其他基礎資訊，如表 三、表 四所示。

^{hh} 包括降低病人血液草酸水平、24 小時尿液草酸水平、尿液之草酸/肌酸酐比值、腎結石事件，腎鈣質沉積症情況改善或解決。此外，所有研究中，沒有病人死亡的情況，但是，共有 3 位病人中斷治療（1 位病人是因為藥物不良事件，2 位病人是因為後續要接受肝/腎移植手術）。

ⁱⁱ 經過動物模型的研究，一項單盲、隨機、安慰劑對照、多國多中心之第 1/2 期試驗(NCT02706886, ALN-G01-001)，分為兩個部分於 2016 年 3 月初及 2019 年 1 月底開始進行。試驗目的係評估 lumasiran 用於健康成年人與 PH1 病人的安全性、藥物動力學等表現。在試驗第二部分，主要納入 20 位年齡 6 至 64 歲、經基因檢測確診為 PH1 的病人。病人以 3:1 比例被隨機分派至不同劑量之 lumasiran 組（17 人）或安慰劑組（3 人），惟至試驗第 85 天之後，將進入開放式作業（open-label）之延伸試驗期（NCT03350451），先前安慰劑組的病人可以轉而接受 lumasiran 治療。試驗結果以描述性統計呈現。簡單來說，PH1 病人的 24 小時尿液草酸鹽較基礎值之平均最大降幅為 75%；所有 PH1 病人也都達到了尿液草酸鹽水平小於等於 1.5 倍的正常上限值[27]。而延伸試驗期的結果亦有 94%病人持續達到或接近前述結果[31]。

^{jj} Illuminate A 試驗的延伸試驗期間，最初 3 個月病人仍舊盲化，後 51 個月改為開放式作業。在最初 3 個月，安慰劑組病人都接受 lumasiran 治療，lumasiran 組病人第 1 個月仍舊接受 lumasiran，後 2 個月改為安慰劑。自第 4 個月開始，所有病人都接受 lumasiran 治療，如附錄二之圖示。

表 三、Lumasiran 三項試驗與一項歐洲四國多中心真實世界數據研究之基礎資料彙整表*[11, 12, 14, 28, 29, 32, 33]

試驗名稱 (試驗設計)	病人納入條件				病人排除條件		病人其他基礎資訊 (部分)		
	年齡	AGXT +	24-Uox	eGFR	有 SO 病史	曾經移植	VB6 +	亞裔	Pox
illuminate A 試驗 (第 3 期 RCT/39 人) (目前追蹤至 36 個月)	≥6 歲	V	平均 ≥ 0.7	≥30	V	V	56%	15%(6 人)	15.0±7.4
illuminate B 試驗 (第 3 期單臂/18 人) (目前追蹤至 30 個月)	<6 歲	V	---	年齡 ≥ 12 個月：eGFR>45 年齡< 12 個月：血液 Cr≤ULN	V	V	61%	僅 2/18 人非白人，族裔未明	11.5 (6.6, 30.6)
					正在常規接受[腹膜透析]，或者規劃未來 6 個月內將開始進行透析者。				
illuminate C 試驗 (第 3 期單臂/21 人) (追蹤至 6 個月的結果已正式於期刊發表，追蹤至 12 與 24 個月的結果僅為研討會摘要)	未設限制	V	---	年齡 ≥ 12 個月：eGFR≤45 & Pox≥20 年齡< 12 個月：血液 Cr 高於正常上限值	未限制	V	52%	19%(4 人)	未透析組(cohort A) 57.9 (22.7, 134.0)
				接受「血液透析」且透析次數已穩定四週以上者可進入試驗。	接受「腹膜透析」或「血液+腹膜透析」者被排除。				透析組(cohort B) 103.7 (56.3, 167.0)
歐洲 RWD 研究 (回溯性/33 人) (追蹤時間中位數在未透析組為 18 個月、透析組為 15 個月)	未設限 (2 天~59 歲) (14 位成人)	未設限	(進入試驗前接受治療的時間中位數為 18 個月[範圍 6~27 個月]。透析組共有 13 人，其中 6 位成人、5 位病童接受血液透析，1 位成人接受腹膜透析，1 位病童接受[血液+腹膜透析]。未透析組病人之 eGFR 皆大於 45 ml/min/1.73m ² ，除一位病人之 eGFR 為 28 ml/min/1.73m ² 。這些病人都有顯著的高草酸鹽尿症症狀，他們有的沒有接受 VB6 治療，或者，雖然接受 VB6 治療但是 Uox 沒有明顯下降。)				76% (以試驗時併用 L 藥數據反推)	---	未透析組(20 人) 14 人接受相同 L 藥劑量之分析結果： 10.5±4.1
									透析組(13 人) 9 人接受相同 L 藥劑量之分析結果： 78.0±40.2

*AGXT +：指經基因檢測，病人具有原發性高草酸鹽尿症 1 型之突變基因；24-Uo：尿液 24 小時草酸鹽的排泄量，單位為 mmol/24hr/1.73m²；Cr：creatinine 肌酸酐；eGFR：腎絲球濾過率，單位為 ml/min/1.73m²；有 SO 病史：SO (systemic oxalosis) 全身性草酸毒血症；曾經移植：指曾有肝臟或腎臟移植病史；VB6 +：指受試者目前正在接受維他命 B6 治療；Pox：血液草酸鹽水平，此處根據不同試驗文獻呈現結果，以 A±B 呈現平均值與標準差，以 A (B,C) 呈現中位數與範圍，單位皆為 μmol/L，正常上限值為 12.11 μmol/L；UOx:Cr：尿液草酸鹽與肌酸酐比值；ULN：正常上限值；RWD：real world data 真實世界數據；L 藥：lumasiran。

表 四、三項 illuminate 試驗之病人基礎資料彙整表[2, 5, 12, 14, 28-30, 32-35]

指標	illuminate A 試驗		illuminate B 試驗		illuminate C 試驗	
	安慰劑組 (13 人)	illuminate 組 (26 人)	年齡<2 歲 (4 人)	年齡≥2 至 6 歲 (14 人)	未透析組 (6 人)	已透析組 (15 人)
年齡 (歲) (中位數)(範圍)	11.0 (6~60)	16.5 (6~47)	1.0 (0.2~1.9)	4.0 (2~5)	9.0 (0~40)	6.0 (1~59)
年齡 0 至<1 歲	---	---	2 人(50%)	0	---	---
年齡≥1 至<2 歲	---	---	2 人(50%)	0	---	---
年齡≥2 至<6 歲	---	---	0	14 人(100%)	---	---
年齡≥6 至<18 歲	8 人(62%)	14 人(54%)	---	---	---	11 人(73%)
年齡≥18 至<65 歲	5 人(38%)	12 人(46%)	---	---	---	4 人(27%)
女性	5 人(38%)	8 人(31%)	1 人(25%)	9 人(64%)	3 人(50%)	6 人(40%)
亞裔	3 人(23%)	3 人(12%)	僅有 2 人非白人亦非亞裔		1 人(17%)	3 人(20%)
24h 尿液草酸排泄量 (中位數 [範圍])(單位 mmol/24h/1.73m ²) (正常上限值為 0.51 mmol/24h/1.73m ²)	1.68 (0.68, 2.84)	1.77 (0.76, 3.05)	---	---	2.01 (0.56, 2.47) (5 人之數據)	1.28 (1.28, 1.28) (1 人之數據)
單時間點尿液之草酸-肌 酸酐比值 (中位數[範圍])(單位 mmol/mmol)	---	---	1.2 (0.7, 1.7)	0.4 (0.2, 1.2)	0.33 (0.08, 1.38) (6 人之數據)	0.54 (0.45, 0.62) (2 人之數據)
			正常值[2]: 0-6 個月<0.325~0.360 7-24 個月<0.132~0.174	正常值[2]: 2-5 歲<0.098~0.101 5-14 歲<0.070~0.082	無病人之年齡分層資訊，所以無法引用正常值以對照。	
血液草酸濃度 (中位數[範圍])(單位 μmol/L) (正常上限值為 12.11 μmol/L)	13.1 (7.8, 28.4)	13.1 (7.0, 43.5)	19.7 (7.1, 30.5)	10.5 (6.6, 19.9)	57.9 (22.7, 134.0)	103.7 (56.3, 167.0)
腎絲球濾過率 eGFR (中位數[範圍])(單位 mL/min/1.73m ²)	76.1 (36.3, 125.6)	84.7 (31.7, 131.4)	118.4(102.3,134.5)	110.7(64.7,174.1)	16.5 (8.6, 34.1) (5 人之數據)	---

指標	illuminate A 試驗		illuminate B 試驗		illuminate C 試驗	
	安慰劑組 (13 人)	illuminate 組 (26 人)	年齡<2 歲 (4 人)	年齡≥2 至 6 歲 (14 人)	未透析組 (6 人)	已透析組 (15 人)
eGFR ≥ 90	4 人(31%)	9 人(35%)	2 人(50%)	12 人(86%)	---	---
eGFR 界於 60 至 90 之間	6 人(46%)	13 人(50%)	0	2 人(14%)	---	---
eGFR 界於 45 至 60 之間	1 人(8%)	2 人(8%)	0	0	---	---
eGFR 界於 30 至 45 之間	2 人(15%)	2 人(8%)	2 人(50%)	0	---	---
每週透析次數 (中位數[範圍])	---	---	---	---	---	6 (3, 7)次
試驗當時出現的症狀 (presenting symptoms)						
無症狀(家族篩檢時)	3 人(23%)	2 人(8%)	5 人(28%)		---	---
腎結石	7 人(54%)	21 人(81%)	5 人(28%)		---	---
腎鈣質沉積症	7 人(54%)	10 人(39%)	8 人(44%)		---	---
末期腎臟疾病	0 人	0 人	0 人		---	---
其他症狀*	3 人(23%)	4 人(15%)	5 人(28%)		---	---
已接受的治療						
服用維他命 B6	9 人(69%)	13 人(50%)	3 人(75%)	8 人(57%)	4 人(67%)	7 人(47%)
病人參與試驗的情況(前 6 個月)						
完成前六個月試驗者	13 人(100%)	25 人(96%)	4 人(100%)	14 人(100%)	6 人(100%)	15 人(100%)
中斷試驗藥物-不良事件	0 人	1 人(4%)	0 人	0 人	0 人	0 人
中斷試驗藥物-其他原因	0 人	1 人(4%)	0 人	0 人	0 人	---
退出試驗者	0 人	1 人(4%)	0 人	0 人	0 人	---

*其他症狀如體重減輕、代謝性酸中毒、尿液出現草酸鈣晶體、泌尿道感染、急性腎衰竭等。

上述試驗皆由 Alnylam Pharmaceuticals 出資進行。Illuminate A (ALN-G01-003, NCT03681184)、illuminate B (ALN-G01-004, NCT03905694)、illuminate C (ALN-G01-005, NCT04152200) 等三項試驗的實證資料發表概況，以及試驗評估的主次要指標說明如下頁表 五所示。據此，我們可以大概瞭解以下兩點資訊：

- A. 目前本案實證資料，用於「仍保有腎功能病人」的試驗結果已發表文獻較多，年齡 6 歲以上病人的試驗結果已追蹤至第 36 個月，年齡 6 歲以下的結果也已追蹤至 30 個月；而「晚期腎臟病病人」的試驗結果已發表文獻少，僅追蹤至試驗第 6 個月（研討會摘要已有試驗第 12 與 24 個月的部分資訊）。
- B. 在評估指標部分，三項試驗的主要評估指標「病人的尿液或血液草酸鹽變化」皆屬於替代性指標，並非臨床關注之硬指標（如腎臟衰竭、需要肝和/或腎移植、存活等）。Milliner 等人[37]於 2020 年聚集法規單位專家、臨床專家與學界專家，針對原發性高草酸鹽尿症臨床試驗指標的選擇，根據已發表實證資料與專家意見，提出以下建議（詳細說明如附錄三）：
 - (a) 可做為臨床指標者，包括腎結石事件、腎臟衰竭、草酸毒血症（oxalosis）。
 - (b) 可做為替代性指標者，包括尿液草酸鹽、血液草酸鹽、腎功能惡化（eGFR 斜率）。若以「尿液草酸鹽」此項指標來說，根據多項登錄系統的數據分析結果，如果病人的尿液草酸鹽有顯著變化（例如接近正常值），則可做為一項替代指標，用於已屬慢性腎臟病 1-3a 期之原發性高草酸鹽尿症病人的治療新藥（加速核准）上市評估基礎；血液草酸鹽雖然也可以做為已屬慢性腎臟病 3b-5 期之原發性高草酸鹽尿症病人的治療效益評估，但是，當時仍未知血液草酸鹽的改變量需要達到多少，才能轉為臨床效益表現出來。

綜上，即使我們聚焦在 illuminate A 試驗較為長期的試驗結果（第 36 個月的數據），基於尿液草酸鹽之替代性指標特性，將之做為臨床關注的預防病人腎臟衰竭、避免進行移植等指標的預測說明（如因果關聯性），是否仍有不確定性仍需靜待真實世界數據進一步支持，須由國內高草酸鹽尿症之醫學專家認定^{kk}。應留意之處是，雖然，illuminate A 試驗也有觀察病人腎結石事件的情況，但是屬於探索性指標，不宜用於進行決策。

三項 illuminate 試驗的主次要指標數據，重點呈現於表 六。

^{kk} 本案建議者於送審資料中，提出一份由英國公司（HEOR Value Hub）進行的分析[2024 年 8 月 20 日版]，內容係以馬可夫模型預估 PH1 病人接受本案藥品治療後的終身效益（包含需要透析、移植或死亡的情況）。根據建議者於送審資料中陳述，與現有臨床處置相比，模型分析結果顯示早期使用本案藥品能顯著減少與 PH1 疾病惡化相關的透析、移植及死亡。具體數據請參閱公文第 6/10 頁第 4 點說明或送審資料之附件十三（原始報告）。

表 五、三項 illuminate 試驗之實證資料發表概況與評估主次要指標說明[12, 14, 28-30, 32-35]

實證資料發表概況/ 試驗結束時間/評估指標	illuminate A			illuminate B			illuminate C		
	發表年代	期刊文獻	研討會摘要	發表年代	期刊文獻	研討會摘要	發表年代	期刊文獻	研討會摘要
實證資料發表概況									
試驗第 06 個月的結果	2021 年	V		2022 年	V		2023 年	V	
試驗第 12 個月的結果	2021 年	V		2023 年	V		2022 年		V
試驗第 24 個月的結果	2022 年		V	---	---	---	2023 年		V
試驗第 30 個月的結果	---	---	---	2024 年	V		---	---	---
試驗第 36 個月的結果	2024 年	V		---	---	---	---	---	---
試驗結束時間									
	已於 2024 年 1 月中結束			已於 2024 年 7 月底結束			預計 2025 年 7 月結束		
評估指標									
試驗的 <u>主要</u> 評估指標	尿液草酸鹽排泄量的變化			尿液草酸鹽排泄量的變化(根據草酸-肌酸酐比值評斷)			血液草酸鹽水平的變化		
試驗的 <u>次要</u> 評估指標	1. 尿液草酸-肌酸酐比值的變化 2. 血液草酸鹽水平的變化 3. 腎臟功能(如 eGFR)			同左 (次要指標並非用以支持藥品仿單相關宣稱)			1.尿液草酸-肌酸酐比值的變化 2.尿液草酸鹽水平的變化 3.腎臟功能(如 eGFR)		
試驗的 <u>探索性</u> 評估指標	1. 腎結石事件 2. 病人生活品質			1. 腎結石事件			1.腎結石事件 2.病人生活品質		
試驗 <u>未</u> 評估的指標	1. 隨著時間喪失肝臟功能的情況 2. 預防透析或移植的情況			同左			同左		

表 六、三項 illuminate 試驗之主次要指標結果彙整表*† [12, 14, 28-30, 32-35]

illuminate A 試驗†		
追蹤時間	6 個月	36 個月
試驗人數(試驗組/對照組)	26/13 人 (進入試驗初始)	24/13 人 (進入試驗延伸期初始)
主要指標	自試驗開始至試驗第 6/36 個月，病人 24 小時尿液草酸鹽排泄量的百分比平均變化(經校正病人體表面積)(mean ; SEM)	
試驗組	-65.4% (2.9) 95% CI -71.3 to -59.5	-63.5% (4.3)
對照組	-11.8% (3.8) 95% CI -19.5 to -4.1	-57.5% (10.7)
兩組差異	-53.5% 95% CI -62.3 to -44.8 ; P<0.0001	---
次要指標 1	自試驗開始至試驗第 6/36 個月，病人 24 小時尿液草酸鹽排泄量的平均變化(經校正病人體表面積)(mean ; SEM) (單位 mmol/24hr/1.73m ²)	
試驗組	-1.24 (0.06) 95% CI -1.37 to -1.12	---
對照組	-0.27 (0.08) 95% CI -0.44 to -0.10	---
兩組差異	-0.98 95% CI -1.18 to -0.77 ; P<0.001	---
次要指標 2	自試驗開始至試驗第 6/36 個月，病人 24 小時尿液之草酸-肌酸酐比值的百分比平均變化(mean ; SEM)	
試驗組	-62.5% (4.0) 95% CI -70.7 to -54.4	-63.6% (4.7)
對照組	-10.8% (5.4) 95% CI -21.6 to 0.0	-62.6% (9.0)
兩組差異	-51.8% 95% CI -64.3 to -39.3 ; P<0.001	---
次要指標 3	自試驗開始至試驗第 6/36 個月，病人血液草酸鹽水平的百分比平均變化(mean ; SEM)	
試驗組	-39.8% (2.9) 95% CI -45.8 to -33.8	-36.0% (無 SEM 數據)
對照組	-0.3% (4.3) 95% CI -9.1 to 8.5	-35.0% (無 SEM 數據)
兩組差異	-39.5% 95% CI -50.1 to -28.9 ; P<0.001	---

次要指標 4		在試驗第 6/36 個月，病人 24 小時尿液草酸鹽 ≤ 1.5 倍正常上限值的比例 (經校正病人體表面積)	
試驗組	84.0% 95% CI 64 to 95	76.0%	
對照組	0% 95% CI 0 to 25	92.0%	
兩組差異	84.0% 95% CI 55 to 94 ; P<0.001	---	
次要指標 5		在試驗第 6/36 個月，病人 24 小時尿液草酸鹽 ≤ 正常上限值的比例 (經校正病人體表面積)	
試驗組	52% 95% CI 31 to 72	---	
對照組	0% 95% CI 0 to 25	---	
兩組差異	52% 95% CI 23 to 70 ; P=0.001	---	
次要指標 6		自試驗開始至試驗第 6/36 個月，病人血液草酸鹽水平的平均變化(mean ; SEM)(單位 μmol/L)	
試驗組	-7.5 (0.77) 95% CI -9.0 to -5.9	-8.1‡ (無 SEM 數據)	
對照組	1.3 (1.12) 95% CI -1.0 to 3.5	-5.5‡ (無 SEM 數據)	
兩組差異	-8.7 95% CI -11.5 to -6.0 ; P<0.001	---	
次要指標 7		自試驗開始至試驗第 6/36 個月，病人腎絲球濾過率 eGFR 的平均變化§(單位 mL/min/1.73m²) (mean ; SEM)	
試驗組	-0.11 (6.49)	-0.70 (1.80)	
對照組	-2.57 (10.65)	-7.30 (2.10)	
兩組差異	---	---	
探索性指標 1		發生腎結石事件的比例變化	
lumasiran/lumasiran 組	病人自報在進入試驗前 12 個月時，每人年的腎結石事件發生比例為 3.19 件(95%CI 2.57, 3.96)		
	1.09 95%CI 0.63, 1.88	0.46 95%CI 0.19, 1.11	
安慰劑/lumasiran 組	病人自報在進入試驗前 12 個月時，每人年的腎結石事件發生比例為 0.54 件(95%CI 0.26, 1.13)		
	0.66 95%CI 0.25, 1.76	0.35 95%CI 0.09, 1.42	

探索性指標 2		腎鈣鹽沉積程度的變化	
lumasiran/lumasiran 組	23 位病人 87%病人屬於穩定狀態 13%病人屬於情況有改善	18 位病人 50%病人屬於穩定狀態 6%病人屬於情況有改善 33%病人鈣鹽沉積已解決 11%病人沉積情況更嚴重	
安慰劑/lumasiran 組	無 6 個月時的數據	11 位病人	
	12 個月時的數據 11 位病人 82%病人屬於穩定狀態 9%病人屬於情況有改善 9%病人沉積情況更嚴重	36%病人屬於穩定狀態 18%病人屬於情況有改善 36%病人鈣鹽沉積已解決 9%病人沉積情況更嚴重	
illuminate B 試驗			
試驗追蹤時間	6 個月	30 個月	
試驗人數	18 人	18 人	
主要指標 自試驗開始至試驗第 6/30 個月，病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值的百分比平均變化 (mean；SEM)	-72.0% (2.7) 95%CI -77.5 to -66.4；P<0.001	-75.8% (4.5) (無 95%CI 與 P 值數據)	
次要指標——自試驗開始至試驗第 6/30 個月差異			
病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值≤正常上限值的人數	1 人 (6%)	7 人 (39%)	
病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值≤1.5 倍正常上限值的人數	9 人 (50%)	1 人 (72%)	
病人血液草酸鹽水平的平均變化百分比(mean；SEM)	-32.1% (6.7)	-42.5% (6.0)	
病人腎絲球濾過率 eGFR 的平均變化(mean；SEM) (單位 mL/min/1.73m ²)	-0.30 (3.8)	-2.0 (4.7)	
探索性指標——自試驗開始至試驗第 6/30 個月的變化			
發生腎結石事件的比例變化	病人自報在進入試驗前 12 個月時，每人年的腎結石事件發生比例為 0.24 件(無 95%CI 數據)		
	0.24 無 95%CI 數據	---	
		24 個月時的數據 0.25 無 95%CI 數據	

腎鈣鹽沉積程度的變化	14 位病人 43%病人屬於穩定狀態 57%病人屬於情況有改善		14 位病人 7%病人屬於穩定狀態 71%病人屬於情況有改善 14%病人鈣鹽沉積已解決 7%病人情況不確定	
illuminate C 試驗¶				
分組	未透析組		已透析組	
試驗追蹤時間	6 個月	24 個月	6 個月	24 個月
試驗人數	6 人		15 人	
主要指標	自試驗開始至第 6/24 個月， 病人血液草酸鹽改變百分比的平均變化(mean；SEM)		自試驗開始至第 6/24 個月，病人透析前血液草酸鹽改變百分比的平均變化 (mean；SEM)	
試驗組	-33.3(17.6)%	-60.5% (無 SEM 數據)	-42.4(4.0)%	-30.6% (無 SEM 數據)
次要指標——自試驗開始至第 6/24 個月差異				
病人於透析期間其血液草酸鹽 24 小時變化的曲線下面積 (AUC _{0-24h}) 平均改變百分比 (mean；SEM)	---	---	-41.4(4.4)%	---
病人單時間點尿液之草酸-肌 酸酐比值的百分比平均變化 (mean；SEM)	-39.5(9.4)%	---	---	---
病人 24 小時尿液草酸鹽排泄量 的百分比平均變化(經校正病人體表 面積)(mean；SEM)	-10.6(6.8)%	---	---	---
發生腎結石事件的比例變化	病人自報在進入 試驗前 12 個月 時，每人年的腎 結石事件發生比 例為 3.20 件 (95%CI 1.96, 5.22)	---	病人自報在進入 試驗前 12 個月 時，每人年的腎 結石事件發生比 例為 0.07 件 (95%CI 0.01, 0.71)	---
	1.48 95%CI 0.55, 3.92		0.00 95%CI 0.00, 0.53	
腎鈣鹽沉積程度的變化	進入試驗時 5 位有腎 鈣鹽沉積 2 位病況穩定 3 位病況改善	---	進入試驗時 2 位有腎 鈣鹽沉積 2 位病況改善	---
* mean：平均值；SEM：standard error of the mean 平均值的標準誤。				
†目前每項指標在不同試驗已於期刊正式發表的結果的追蹤時間長短不一；不同指標在不同時間點的分析 人數也不盡相同。				
‡illuminate A 試驗在第 6 個月之後，對照組病人全部由安慰劑治療轉為接受 lumasiran 治療；所以，表格				

內第 36 個月的數據分別為試驗組(lumasiran/lumasiran)以及對照組(安慰劑/lumasiran)的分析結果。再者，主要指標、次要指標 1、2、3、6 的結果，皆為計算試驗第 3 至第 6 個月的百分比變化平均數(mean percent change)。而試驗第 36 個月時的結果，則呈現自試驗開始(2019 年 1 月)至 2022 年 2 月底所有病人完成 36 個月追蹤的數據；相關指標皆以描述性統計呈現。

- § 此處結果係援引自加拿大 CDA-AMC 的評估報告。部分數據於原始報告中被塗黑，所以此處無法呈現。
- ¶ illuminate C 試驗目前僅有試驗第 6 個月的結果已於期刊正式發表，試驗第 24 個月的結果僅有研討會摘要。雖然研討會摘要資訊不完整實證等級低，考量到資訊的全面性，仍以灰體字表示以供參考，惟解讀時宜謹慎。
- ‡ 文獻中僅呈現試驗第 36 個月時，兩組病人的血液草酸鹽含量，無具體降低數量。此處之數字係由圖表之折線圖反推出來。

由表 4 的彙整結果，我們可以大概瞭解以下兩點資訊。值得注意的是，illuminate A 試驗在第 6 個月之後的延伸階段，所有病人都接受 lumasiran 治療。三項試驗的病人在進入試驗前已穩定接受維他命 B6 治療者，可以在試驗階段持續服用。

A. 針對仍保有腎功能的病人

(a) 年齡 6 歲（含）以上的病人

根據雙盲、隨機分派、安慰劑對照之第三期 illuminate A 試驗結果，主要療效指標自試驗開始至試驗第 6 個月，39 位病人 24 小時尿液草酸鹽排泄的平均變化量(經校正病人體表面積)，lumasiran 組下降 65.4%、對照組下降 11.8%，兩組差異 53.5% (95%CI -62.3 to -44.8; P<0.0001)。對照組病人在第 6 個月之後轉為 lumasiran 治療，其尿液草酸鹽快速下降。追蹤至 36 個月的結果，lumasiran-lumasiran 組 24 位病人的結果與試驗第 6 個月時的表現相近(下降 63.5%)，安慰劑-lumasiran 組 13 位病人的尿液草酸鹽排泄量平均值則有顯著降低(下降 57.5%)。所有病人的尿液草酸鹽平均排泄量持續維持在一個低的水平，如附錄四圖示。

試驗的次要指標係依據階層順序進行統計分析^{II}。試驗第 6 個月時的分析結果顯示，lumasiran 組病人在所有指標的表現皆具統計顯著較對照組為佳。至試驗第 36 個月時，所有病人的尿液與血液草酸鹽含量大致維持在接近正常值的範圍內。

試驗的探索性指標「發生腎結石事件的比例變化」以及「腎鈣鹽沉積程度的變化」，自試驗初始至第 36 個月大致皆顯示正向的結果。

在藥物安全性評估部分，「試驗第 6 個月」時，試驗組有 85%病人、對照組有 69%病人曾經歷不良事件。這些不良事件皆屬輕至中度，沒有重

^{II} 被納入進行階層順序統計分析的指標，並未包含「eGFR 表現」此項指標。因為，在接受治療後第 6 個月時，預期病人的 eGFR 表現應不會有非常明顯的差異。

度不良事件 (severe adverse events) 或死亡案例被通報。試驗組有一位病人因為疲勞與注意力障礙中斷治療。試驗組最常見 (>10%) 的不良事件為注射部位不良反應^{mmm} (38% vs. 對照組 0%) 以及頭痛 (12%); 對照組最常見的不良事件為頭痛 (23%)、鼻炎 (15%)、上呼吸道感染 (15%)。追蹤至「試驗第 36 個月」時, 92% 病人曾經歷不良事件, 最常見者 (≥15%) 有注射部位不良反應 (49%)、腹痛 (21%)、頭痛 (18%)、COVID-19 (15%)。有四位 (10%) 病人出現嚴重不良事件 (serious adverse events), 有兩位 (5%) 病人出現重度不良事件, 有 3 位病人因為不良事件而中斷治療, 有一位病人因為不良事件退出試驗; 但是這些情況皆被判定與 lumasiran 無關。沒有死亡案例通報。

(b) 年齡 6 歲以下的病人

根據單臂、開放式作業之第三期 illuminate B 試驗結果, 主要療效指標自試驗開始至試驗第 6 個月, 18 位病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值的變化 (百分比), 平均下降 72.0% (平均值的標準誤 2.7%), 95%CI -77.5 to -66.4; $P < 0.001$; 追蹤至第 30 個月時, 18 位病人的數據與試驗第 6 個月時的表現相近ⁿⁿ。在次要療效指標部分, 自試驗第 6 個月至第 30 個月時, 病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值落於正常或接近正常範圍的人數比例, 明顯增加 (6%→39%; 50%→72%)。圖示如附錄五。而試驗的探索性指標「發生腎結石事件的比例變化」以及「腎鈣鹽沉積程度的變化」, 自試驗初始至第 24 個月大致皆顯示正向的結果。

在藥物安全性評估部分, 在「試驗第 6 個月」時, 所有病人皆有通報至少一次不良事件, 這些不良事件的嚴重程度多屬於輕至中度。有一位病人通報嚴重不良事件, 沒有死亡案例通報, 也沒有病人因為不良事件中斷或退出試驗。較常見 (>15%) 的不良事件有發熱 (33%)、鼻炎 (22%)、上呼吸道感染 (17%)、嘔吐 (17%)。其中, 被認為與 lumasiran 治療有關者, 為兩位病人出現注射部位不良反應、一位病人頭痛。追蹤至「試驗第 30 個月」時, 所有病人都通報過不良事件, 但是, 沒有病人因為不良事件中斷治療或退出試驗, 也沒有死亡案例通報。有一位病人通報嚴重不良事件^{oo}, 但是, 沒有重度不良事件被通報。被認為與 lumasiran 治療有關的不良事件, 為 3 位病人出現注射部位不良反應 (嚴重程度屬於輕度, 包含注射部位疼痛、變色 [discoloration]、出現紅斑)。

^{mmm} 注射部位不良反應 (injection-site reaction) 包含注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位不舒服等。

ⁿⁿ 自試驗開始至試驗第 30 個月, 病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值的變化, 平均下降 75.8% (平均值的標準誤 4.5%), 無 95% 信賴區間與 P 值數據。

^{oo} 病人出現病毒感染, 嚴重程度屬於中度, 被認為與 lumasiran 治療無關。

B. 針對病況已屬於晚期腎臟病的病人

根據單臂、開放式作業之第三期 illuminate C 試驗結果，在主要療效指標部分，針對還沒有透析的 6 位病人，自試驗開始至第 6 個月，病人血液草酸鹽的變化，平均降低 33.3%（標準誤 17.6%）（95% CI -15.2 to 81.8）；針對已經在透析的 15 位病人，病人透析前血液草酸鹽的變化，平均降低 42.4%（標準誤 4.0%）（95% CI 34.2 to 50.7）。在次要療效指標部分，自試驗開始至第 6 個月，病人於透析期間其血液草酸鹽 24 小時變化的曲線下面積（AUC_{0-24h}），降低了 41.4%（標準誤 4.4%）（95% CI -50.7 to -34.2）。自試驗開始至試驗第 6 個月，病人單時間點尿液之草酸-肌酸酐比值變化，未透析組病人降低 39.5%（標準誤 9.4%）（95% CI -64.1 to -14.9）。而試驗的探索性指標「發生腎結石事件的比例變化」以及「腎鈣鹽沉積程度的變化」，自試驗初始至第 6 個月大致皆顯示正向的結果。

在藥物安全性評估部分，在「試驗第 6 個月」時，81% 病人曾通報至少一次不良事件，沒有病人因為不良事件中斷試驗或退出試驗，也沒有死亡案例通報。針對沒有透析的 6 位病人，最常見（>15%）的不良事件有發熱（17%）、注射部位不良反應（17%）、嘔吐（17%）；這些不良事件的嚴重程度多屬輕至中度。針對已經在透析的 15 位病人，最常見的不良事件有發熱（33%）、注射部位不良反應（27%）；多種嚴重不良事件大多與透析相關。與 lumasiran 相關的不良事件，最常見者為注射部位不良反應（5/21 人；24%）。

本試驗第 12/24 個月的數據仍不完整（研討會摘要），此處予以略過不表（數據參考表 五）。

多國多中心之真實世界數據

Martin-Higueras 等人[11]在 2023 年底於期刊發表的一項回溯性研究，分析來自德國、西班牙、希臘、匈牙利四個國家 12 個臨床中心的 33 位 PH1 病人，自 2021 年 1 月開始接受 lumasiran 治療的情況。這些病人的年齡範圍自 2 天至 59 歲，其中有 10 位成年人、14 位女性，有 20 位病人仍保有腎功能、13 位正在接受透析。接受 lumasiran 治療期間，仍保有腎功能的病人，會同步接受標準療法（如 citrate、喝大量的水[hyperhydration]、維他命 B6 等）；而接受透析的病人則會同步接受治療腎臟衰竭的標準藥物。分析結果重點摘要如下：

- A. 針對仍保有腎功能的 20 位病人，追蹤時間（中位數）18 個月時的分析結果顯示，這些病人的 24 小時平均尿液草酸鹽排泄量，由最初的 1.88（標準差 0.8） mmol/1.73m²，於 lumasiran 治療 3 個月後下降至 0.73（標準差 0.3） mmol/1.73m²（降幅 61%）、治療 12 個月後下降至 0.72（標準差 0.3） mmol/1.73m²（降幅 62%），治療 18 個月後下降至 0.65（標準差 0.2）

mmol/1.73m² (降幅 66%)。個別病人的情況如下表所示：

表 七、多國多中心真實世界數據的個別病人在不同時間點尿液草酸鹽 (Uox) 達到或接近正常值的情況^{PP} (單位 mmol/24h/1.73m²) [11]

	治療第 3 個月	治療第 12 個月	治療第 18 個月
Uox 達到正常值	4 人(12%)	4 人(12%)	5 人(15%)
Uox 接近正常值	6 人(18%)	5 人(15%)	3 人(9%)
Uox 部分反應	6 人(18%)	6 人(18%)	4 人(12%)

如果進一步針對病人是否同時接受維他命 B6 處置進行分析，整體而言，有接受維他命 B6 者，其平均尿液草酸鹽水平較低，但是，在整個追蹤期間，未接受維他命 B6 治療的病人，其平均尿液草酸鹽水平的降幅較大，如下表所示。

表 八、不同時間點病人平均尿液草酸鹽數值 – 有接受 vs. 未接受維他命 B6 (單位 mmol/24h/1.73m²) [11]

	治療前	治療第 3 個月	治療第 12 個月	治療第 18 個月
有接受維他命 B6 者 mean(SD)	1.50(0.5)	0.67 (0.2) 降幅 56%*	0.73 (0.4) 降幅 51%*	0.60 (0.2) 降幅 60%*
未接受維他命 B6 者 mean(SD)	2.72(0.6)	0.86 (0.3) 降幅 68%*	0.70 (0.2) 降幅 74%*	0.73 (0.2) 降幅 73%*

*與治療前相比達統計顯著

所有病人的血液草酸鹽水平大致維持穩定，如下表所示。

表 九、不同時間點病人平均血液草酸鹽數值 (單位 μmol/L) [11]

	治療前	治療第 3 個月	治療第 12 個月	治療第 18 個月
Pox mean(SD)	10.48 (4.1)	6.96 (4.1) 降幅 35%*	9.31 (3.6) 降幅 13%	9.9 (3.6) 降幅 7%

*達統計顯著

B. 針對已經在透析的 13 位病人，追蹤時間 (中位數) 15 個月時的分析結果顯示，這些病人的平均血液草酸鹽變化顯著；病人是否同步接受維他命 B6 治療並沒有對結果有明顯影響，但是，沒有接受維他命 B6 的病人的血液草酸

^{PP} 作者根據 Alnylam's study 定義，Uox 正常值為 Uox<0.5 mmol/24h/1.73m²；Uox 接近正常值為 0.5<Uox<0.75 mmol/24h/1.73m²，亦即正常上限值的 1.5 倍；Uox 部分反應為 Uox>0.75 mmol/24h/1.73m² 但是低於基礎值。

鹽水平較高，如下表所示。

表 十、已經在透析的 13 位病人，不同時間點病人平均血液草酸鹽數值（單位 $\mu\text{mol/L}$ ）[11]

	治療前	治療第 3 個月	治療第 12 個月	治療第 18 個月
Pox mean(SD)	78.0 (40.2)	37.2 (16.9) 降幅 52%*	43.1 (16.3) 降幅 45%*	59.3 (23.8) 降幅 24%

*達統計顯著

綜上，作者總結研究結果認為，lumasiran 治療是安全且有效的。對於仍保有腎功能的 PH1 病人，lumasiran 可以有效降低其尿液草酸鹽水平；而對於正在進行血液透析還沒有出現全身性草酸毒血症的病人，lumasiran 可以降低其血液草酸鹽水平。但是，每位病人接受的藥物劑量應視個別病況進行調整。對於在接受血液或腹膜透析的病人，其治療效益評估除依據血液草酸鹽的變化之外，應包含骨骼影像學分析。針對部分保有腎功能也沒有全身性草酸毒血症的病人，在接受 lumasiran 治療後，其尿液草酸鹽為什麼沒有降低至正常值或接近正常值，具體原因仍未明。

(五) 建議者提供之資料

本案建議者艾拉倫股份有限公司自評 Oxlumo (lumasiran) 為突破創新新藥，並於送審資料第十一節《證明突破創新新藥之療效顯著性》段落，提供一項由 IQVIA 公司完成的系統性文獻搜尋與彙整資料以供參考。

整體而言，送審資料內容說明大致清楚。在附件十一呈現的系統性文獻搜尋步驟說明亦條理清楚，並具體陳述納入文獻的實證等級（已發表文獻 vs. 研討會摘要）。

基於 PH1 疾病的罕見，但是我們進行醫療科技評估的作業時間短促，許多資料無法詳讀、多方諮詢臨床醫師亦力有未逮（包含沒有找到有治療成年病人經驗的醫師）。在我國法規單位也尚未公告他們的審議結果之際，我們期待建議者進一步說明的內容如下：

1. 針對病況已屬晚期腎臟病的病人，目前「已發表」文獻僅有 illuminate C 試驗第 6 個月的 21 位病人資料（包含 6 位尚不需要透析、15 位已經在透析的病人數據），這些數據是否已足夠穩健（即使已考量 PH1 屬於罕見疾病的情況下）？與此當下是否有任何進一步想要補充說明的內容⁹⁹？

⁹⁹ 例如，近期將有更長追蹤時間的文獻於期刊發表，或者，已有登錄系統在蒐集相關數據等。

2. 目前，三項 illuminate 試驗所觀察的指標，皆未包含預防病人未來需要進行透析或移植的情況，這個部分是否有其他規劃可以補充說明？

四、療效評估結論

1. 參考品

針對本案研究主題「lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型 (PH1) 病人的相對療效與相對安全性表現¹¹」，illuminate A、illuminate B、illuminate C 等三項第 3 期臨床試驗納入不同年齡層與不同病況嚴重程度的病人。據此，可能的參考品有飲食控制（限制高草酸含量食物攝入量）、攝入大量的水（hyperhydration）、服用維他命 B6、透析、接受移植（肝臟移植、肝腎移植）等多種組合。

在藥物治療部分，雖然，目前有另一項 RNA 干擾藥物 nedosiran 已經美國食品藥物管理局核准上市，且與本案有相近的目標族群。但是，該藥品目前尚未於我國上市也未獲得健保給付，所以，無法做為本案相對療效與相對安全性評估之對照參考品。

綜上，本案藥品用於原發性高草酸鹽尿症 1 型病人的相對療效與相對安全性評估，目前沒有同治療地位已給付藥品可以做為參考品。

2. 相對療效與相對安全性的評估結果

針對本案研究主題「lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型 (PH1) 病人的相對療效與相對安全性表現」，我們於 2024 年 11 月 7 日經由 Cochrane Library、PubMed 與 Embase 等大型電子資料庫，按照預先設定的關鍵字與 PICOS 條件，進行快速的系統性文獻搜尋步驟，共有 12 篇文獻（含兩篇研討會摘要）被納入。以下將重點呈現三項第 3 期臨床試驗（含長期追蹤結果），以及一項包含歐洲四個國家的真實世界數據。簡要而言，我們大概可以獲得以下兩點資訊：

(1) 三項第三期臨床試驗

在治療效益評估部分，針對「仍保有腎功能」且年齡 6 歲（含）以上病人的實證資料源自一項雙盲、隨機分派、安慰劑對照之第三期試驗（illuminate A）。自試驗開始至試驗第 6 個月，39 位病人 24 小時尿液草酸鹽排泄的平均變化量（經校正病人體表面積），lumasiran 組下降 65.4%、對照組下降 11.8%，兩組差異 53.5%（95% CI -62.3 to -44.8；P<0.0001）。追蹤至 36 個月的結果，lumasiran-lumasiran 組 24 位病人的結果與試驗第 6 個月時的表現相近（下降

¹¹ 不包含已接受肝臟移植或肝腎移植的病人。

63.5%)，安慰劑-lumasiran 組 13 位病人的尿液草酸鹽排泄量平均值則有顯著降低（下降 57.5%）。所有病人的尿液草酸鹽平均排泄量持續維持在一個低的水平。而「仍保有腎功能」且年齡在 6 歲以下病人的實證資料，源自一項單臂、開放式作業之第三期 illuminate B 試驗結果。自試驗開始至試驗第 6 個月，18 位病人單時間點之尿液草酸-肌酸酐比值的變化（百分比），平均下降 72.0%（標準誤 2.7%），95% CI -77.5 to -66.4； $P < 0.001$ ；追蹤至第 30 個月時，18 位病人的數據與試驗第 6 個月時的表現相近。另一方面，針對「病況已屬於晚期腎臟病」的病人，實證資料源自一項單臂、開放式作業之第三期 illuminate C 試驗。對於還沒有透析的 6 位病人，自試驗開始至第 6 個月，病人血液草酸鹽的變化，平均降低 33.3%（標準誤 17.6%）（95% CI -15.2 to 81.8）；對於已經在透析的 15 位病人，病人透析前血液草酸鹽的變化，平均降低 42.4%（標準誤 4.0%）（95% CI 34.2 to 50.7）。追蹤至 12 個月或 24 個月的數據，目前僅有研討會摘要資訊不完整，此處予以略過不表。

在藥物安全性評估部分，三項試驗的短期（試驗第 6 個月時）與長期（追蹤至試驗第 30 或 36 個月）數據大致皆顯示，不良事件多屬輕至中度，沒有死亡案例通報；少數因不良事件中斷試驗或退出試驗者，經判定皆與 lumasiran 治療無關。Illuminate C 試驗中，正在接受透析的病人有較多的嚴重不良事件，經判斷皆與透析有關。而三項試驗中與 lumasiran 治療相關之不良事件，最常見者是注射部位不良反應（illuminate A 36 個月時 49%；illuminate B 30 個月時 17%；illuminate C 6 個月時 24%）。

Illuminate A 試驗已於 2024 年 1 月中結束，illuminate B 試驗已於 2024 年 7 月底結束，illuminate C 試驗預計在 2025 年 7 月初結束。這三項試驗的總試驗長度皆為 60 個月。

(2) 一項四國多中心之真實世界數據

Martin-Higueras 等人在 2023 年底於期刊發表的一項回溯性研究，分析來自德國、西班牙、希臘、匈牙利四個國家 12 個臨床中心的 33 位 PH1 病人，自 2021 年 1 月開始接受 lumasiran 治療的情況。這些病人的年齡範圍 2 天至 59 歲，其中有 14 位成年人、14 位女性，有 20 位病人仍保有腎功能、13 位正在接受透析。接受 lumasiran 治療期間，仍保有腎功能的病人，會同步接受標準療法；而接受透析的病人則會同步接受治療腎臟衰竭的標準藥物。

作者總結研究結果認為，lumasiran 治療是安全且有效的（具體數據詳如表 5~8）。對於仍保有腎功能的 PH1 病人，lumasiran 可以有效降低其尿液草酸鹽水平；而對於正在進行血液透析還沒有出現全身性草酸毒血症的病人，lumasiran 可以降低其血液草酸鹽水平。但是，每位病人接受的藥物劑量應視

個別病況進行調整。對於在接受血液或腹膜透析的病人，其治療效益評估除依據血液草酸鹽的變化之外，應包含骨骼影像學分析。針對部分保有腎功能也沒有全身性草酸毒血症的病人，在接受 lumasiran 治療後，其尿液草酸鹽為什麼沒有降低至正常值或接近正常值，具體原因仍未明。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 11 月 30 日止，針對 lumasiran 用於原發性高草酸鹽尿症 1 型治療，目前已有加拿大 CDA-AMC 與英國 NICE 等兩個醫療科技評估組織建議給付，給付範圍同上市許可適應症。惟加拿大設有用藥之起始與停藥條件，並要求廠商須至少降價 95%，讓遞增成本效果比值落於可接受的閾值範圍內，始同意收載。英國則要求英國廠商同意商業協定始同意給付，惟具體內容不明。

4. 醫療倫理

無系統性搜尋之相關資訊可供參考。然為避免疏漏，以下重點摘要加拿大醫療科技評估組織 CDA-AMC 於其評估審議報告中呈現的，他們蒐集該國病人與照護者的意見。

以下資訊源自兩個病人代表團體的意見，分別是「草酸中毒與高草酸尿症基金會 (Oxalosis and Hyperoxaluria Foundation, OHF)」以及「加拿大罕見疾病組織 (Canadian Organization for Rare Disorders, CORD)」。病人意見係以網路問卷與焦點團體方式，向病人本人以及照護者詢問，共獲得 43 份回覆；其中，有 18 位曾接受過 lumasiran 治療。總結來說，病人代表表達以下四點情況：

- (1) 罹患 PH1 最大的負擔是身體方面的傷害（例如，頻繁透析、多次住院、骨折等）以及情緒方面的壓力（例如，擔心腎臟衰竭、肝腎移植、沒有已上市的治療藥品可以使用）。此外，病人代表也同時強調誤診（醫師對於 PH1 的認識不足）以及獲得及時且適當照護的問題。
- (2) 病人代表與照護者反映了幾項關於治療方面的問題，內容包含需要對嬰兒或幼童插入胃造瘻管（gastrostomy tube）、需要接受手術以移除結石、經過一段時間維他命 B 治療可能失去療效、需要密集接受透析治療（intensive dialysis）、治療順從性差（noncompliance）。
- (3) 病人代表表示，現有用以治療 PH1 的療法（包含透析）仍不足。這些療法也很難降低腎臟結石、需要接受腎臟±肝臟移植、腎臟衰竭、草酸鹽中毒的可能性。
- (4) 曾接受過 lumasiran 治療的病人表示，他們的病況與生活品質皆有改善。

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；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
CDA-AMC（加拿大）	於 2023 年 2 月公告。
PBAC（澳洲）	至 2024 年 11 月 13 日止，並未於 PBAC 網頁查詢到相關評估報告。
NICE（英國）	於 2023 年 4 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：2023 年 11 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究。

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. CDA-AMC（加拿大）[24]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC)於 2023 年 2 月建議有條件給付 lumasiran 用於治療原發性高草酸鹽尿症 1 型（primary hyperoxaluria type 1, PH1）（以下簡稱 PH1），以降低兒童及成人病人尿液草酸鹽水平，並需符合以下條件：

(1) 起始條件：

- i. 病人必須經基因確認診斷為 PH1。

- ii. 可測量尿液草酸鹽水平的病人，必須在遵守標準治療（包括維生素 B6）3 至 6 個月，無法正常排泄尿液中的草酸鹽。
- (2) 停藥條件：
- i. 如果病人已經接受肝臟移植（無論是否進行腎臟移植），須停止使用 lumasiran。
 - ii. 如果有證據顯示沒有反應（反應定義為對於可測量尿液草酸鹽水平的病人，將 24 小時尿液草酸鹽水平降低至小於正常上限的 1.5 倍），或失去反應，應停止治療。
- (3) 處方條件：
- i. 初次處方須由具有診斷及管理 PH1 經驗的腎臟科或新陳代謝科醫師進行。
 - ii. 初次處方後，後續處方的更新可以由兒科醫師進行，而無需由腎臟科或新陳代謝科醫師開立。
- (4) 其他條件：
- i. 降低價格。
 - ii. 須評估採用 lumasiran 的可行性。

在經濟評估部分，廠商提交一份成本效用分析，設定目標族群為患有 PH1 的兒童及成人病人。介入策略為 lumasiran 加上已建立的臨床管理，比較策略為已建立的臨床管理（包括草酸鹽控制飲食、大量補充水分、維生素 B6 及口服檸檬酸鹽補充劑）。研究採用馬可夫模型，分析期間設定為終生，並採加拿大公共經費健康照護付費者（Canadian publicly funded health care payer）觀點。模型中的主要參數來自 ILLUMINATE-A、ILLUMINATE-B 及 ILLUMINATE-C 臨床試驗。

CDA-AMC 認為廠商所提交之成本效用評估有以下幾項限制：

- (1) 廠商假設 lumasiran 在阻止慢性腎臟病進展方面是 100% 有效的，基於對血液草酸鹽水平及 eGFR 下降速度的觀察。然而，此種關係的性質仍是推測性的。CDA-AMC 認為假設 lumasiran 能夠阻止慢性腎臟病進展過於樂觀，因為在臨床試驗中尚未確認其在慢性腎臟病進展方面的益處。
- (2) 用於模型的肝腎聯合移植率被低估。CDA-AMC 諮詢的臨床專家指出，接近末期腎臟病的 PH1 患者（尤其是兒童病人）會被優先考慮進行移植，因為較早進行肝臟移植將顯著改善健康結果。
- (3) 廠商假設會對處於第 4 期慢性腎臟病及末期腎臟病的病人使用高強度透析。然而，根據 CDA-AMC 諮詢的臨床專家意見，處於第 4 期慢性腎臟病的成人病人不太可能開始透析，且通常不會使用結合腹膜透析及血液透析的強化透析方案。
- (4) 對於第 4 期慢性腎臟病及末期腎臟病的健康狀態，對兒童及成人病人均應用照顧者負效用值。父母負效用值（針對 6 至 17 歲兒童的父母）被應用於模型中的所有病人；由於未提供照顧者負效用值的 EQ-5D 數據來源，廠商的計算存在高度不確定性。關於健康狀態效用，納入來自多種事件的負效用值導致

某些健康狀態的效用值為負（比死亡更差），臨床專家認為不合理。

CDA-AMC根據上述限制，減少透析費用並排除接受透析的第4期慢性腎臟病成人病人、將肝腎聯合移植率提高到更為現實的數值、對第4期慢性腎臟病及末期腎臟病病人使用較高的基線效用值並移除照顧者負效用，以及調整基線慢性腎臟病狀態的分佈以反映ILLUMINATE臨床試驗的結果。CDA-AMC重新分析結果顯示lumasiran加上已建立的臨床管理相較於已建立的臨床管理，遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）為2,171,687加幣/經生活品質校正生命年（quality adjusted life year, QALY）gained，當成本效益閾值為50,000加幣/QALY gained時，藥物價格須降低95%才具有成本效益。

2. PBAC（澳洲）[25]

至2024年11月13日止，並未於PBAC網頁查詢到相關評估報告。

3. NICE（英國）[26]

於2023年4月公告高度專業科技報告（highly specialised technologies guidance），只有在廠商依據商業協議（commercial arrangement）提供下，建議給付lumasiran在其上市許可範圍內，用於治療所有年齡層的PH1病人。

PH1是一種罕見的遺傳性疾病，可能對病人及其家庭和照顧者的生活品質造成重大影響。臨床試驗證據顯示，經過6個月的治療後，lumasiran加上標準治療相較於單獨使用標準治療，能降低病人的草酸鹽水平。經濟模型中PH1及晚期腎臟病對病人生活品質的影響尚不確定，使得成本效益估計存在不確定性。儘管如此，lumasiran可能會為PH1病人提供重要的臨床益處，並且在高度專業服務（highly specialised service）下，為合適的使用NHS資源，因此建議收載lumasiran在NHS中使用。

廠商以馬可夫模型評估lumasiran加上標準治療相較於標準治療的成本效益，採NHS觀點，設定目標族群為患有PH1的病人，以慢性腎臟病分期（1至2期、3a期、3b期、4期、5期或末期腎臟病）、移植後及死亡為健康狀態，週期為6個月，分析期間為終生。病人無法從較嚴重的慢性腎臟病分期轉移到較輕的分期，因為腎功能的損失無法恢復。對於慢性腎臟病4期及末期腎臟病健康狀態，以血液草酸鹽 $>50\text{ }\mu\text{mol/L}$ 作為區分未控制及已控制草酸鹽水平的閾值。模型中的主要參數來自ILLUMINATE臨床試驗及已發表文獻，且對成本及效果進行3.5%之折現。

委員會對廠商分析提出之疑慮包含：

- (1) 委員會認為廠商使用 ILLUMINATE-A 的 EQ-5D 數據估算較早期慢性腎臟病健康狀態（1 至 3b 期）的效用值是適當的，並認為應使用 ILLUMINATE-C 次族群的 EQ-5D 效用平均值估算晚期慢性腎臟病健康狀態的效用值（根據廠商及實證資料審查小組（evidence review group, ERG）的情境分析）；但此效用值估算結果存在高度不確定性，因為其來自不包含成人的小型次族群。
- (2) 廠商的情境分析模擬不同比例的病人隨時間重新開始 lumasiran 治療（10%、30%、50%、70%、90%），委員會認為這些情境分析的結果顯示對 ICER 有較大影響；由於缺乏證據顯示停止 lumasiran 治療的影響，因此委員會認為無法將這些情境分析納入決策過程。
- (3) 廠商及 ERG 都提出情境分析，使用不同的成本折現率（3.5%）及健康結果折現率（1.5%），大幅降低 ICER。委員會指出雖然 lumasiran 治療可以防止過多草酸鹽的產生，但大多數病人體內仍會有高濃度的草酸鹽負擔，需要進一步的治療來清除；委員會認為 lumasiran 能為 PH1 病人提供益處，但並非治癒性治療，因此不適用較低的折現率。
- (4) ERG 認為 lumasiran 的藥物浪費成本較高，若能提供更小的瓶裝，這些成本可能會降低。委員會了解廠商並未預計提供更小瓶裝的 lumasiran 以減少浪費，且 lumasiran 將以單次使用的瓶裝形式提供，因此無法進行開瓶共用。委員會回顧僅建議在 lumasiran 的上市許可範圍內使用的原則。

對於高度專業科技，若最合理的 ICER 低於 100,000 英鎊/QALY gained，通常認為是 NHS 資源的有效利用。若最合理的 ICER 高於 100,000 英鎊/QALY gained，必須考慮增進治療改善的幅度，以判斷該科技作為 NHS 資源有效利用的可接受性。當未折現的 QALY 增加 10 到 30 之間時，委員會理解若有令人信服的證據表明該治療提供顯著的 QALY 增加，可以應用 1 至 3 的權重。由於 PH1 晚期腎臟病病人的效用估算存在高度不確定性，使得成本效益結果也存在不確定性。考慮到相關不確定性，委員會同意將 QALY 權重設定為 2.0，以作為決策的基礎。

Lumasiran 加上標準治療相較於標準治療，廠商的基礎決定性及機率性 ICER 值均低於 200,000 英鎊/QALY gained；委員會偏好的決定性及機率性 ICER 值約為 200,000 英鎊/QALY gained。委員會指出，預期 lumasiran 的使用將主要集中在比廠商模型所反映的上市許可範圍人口更小的群體。在使用委員會偏好的假設，並應用 lumasiran 的保密折扣及同意的 QALY 權重後，ICER 值很可能會落在 NICE 通常認為對高度專業科技而言是 NHS 資源適當使用的範圍內。因此，建議收載 lumasiran 作為治療 PH1 的選擇。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

於 2023 年 11 月 10 日公告基於許可證持有者未提出申請資料，故未建議收載 lumasiran 用於治療所有年齡層的 PH1 病人。

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	primary hyperoxaluria
Intervention	lumasiran
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 studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 29 日止，以“primary hyperoxaluria”、“lumasiran”等做為關鍵字進行搜尋，並經標題及摘要閱讀後，未搜尋到與 lumasiran 相關之成本效益評估文獻，搜尋策略請見附錄表二。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供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

PH1 的盛行率約為百萬分之一至百萬分之三，每年在歐洲的活產新生兒中約有 1:100,000 的發生率。在歐洲、美國及日本的登錄資料中，PH 約佔兒童末期腎臟病的 1%。而 PH 在近親結婚較為普遍的國家中更為盛行：約 10% 的科威特及約 13% 的突尼西亞末期腎臟病兒童患有 PH[38]。

(二) 核價參考品之建議

本案建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準之原則提出之核價參考品建議，相關考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024[19]編碼為「A16AX18」，屬「A16A：OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS」的「A16AX：Various alimentary tract and metabolism products」類，未有同屬此分類具相近適應症的藥品成分。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材許可證查詢網頁[22]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「原發性高草酸鹽尿症、草酸、未註銷」為適應症關鍵字進行查詢，未有具相關適應症的成分。而就本品建議給付之適應症範圍，目前健保亦不具有相近給付條件之藥品成分。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行 head-to-head 之臨床對照試驗之選取原則，本報告認為本案藥品無適合之核價參考品。

(三) 財務影響

● 建議者推估

建議者預估若本品納入健保給付於治療 PH1，未來五年(2026 年至 2030 年)本品使用人數約為第一年 1 人至第五年 19 人，本品年度藥費約為第一年 0.12 億元至第五年 1.61 億元，本品年度藥費等同藥費財務影響。建議者之推估過程說明如後。

1. 臨床地位設定

建議者認為目前無其他藥品取得 PH 疾病相關之許可適應症，故本品之臨床地位為「新增關係」。

2. 目標族群人數推估

建議者依國家發展委員會 2026 年至 2030 年中推估全國人口統計值[39]，再根據國外研究中 PH1 的盛行率約為百萬分之一至百萬分之三[38]，設定 PH1 的盛行率約為百萬分之二，推估未來五年目標族群人數約為第一年 47 人至第五年 46 人。

3. 本品使用人數推估

建議者根據罕見疾病通報統計表顯示目前我國 PH 病人僅 1 位[40]，認為應納入疾病診斷率以反映實際可能被診斷為 PH1 之病人數。建議者參考罕見疾病通報統計表、國外市場經驗等，估計未來五年疾病診斷率約為 2%至 45%，推估診斷為 PH1 之病人約為第一年 1 人至第五年 21 人。

建議者認為部分臨床醫師仍可能以維生素 B6 治療病人，但維生素 B6 未有 PH1 相關適應症且未取得健保給付，因此本品仍有較高之市佔率。故設定本品市佔率為固定 90%，推估未來五年本品使用人數約為第一年 1 人至第五年 19 人。

4. 本品年度藥費推估

由於本品建議用量需依據病人體重估計，建議者考量目前我國病人體重約為 20 公斤，且未來新診斷病人應多為兒童，故參考國民營養健康狀況變遷調查[41]，以 4 歲至 6 歲平均體重 20.1 公斤進行後續估計。並針對不同體重設定進行敏感度分析。

建議者依本品仿單建議用法用量（體重 20 公斤以上：起始劑量為每月每公斤體重 3 毫克，持續 3 個月；維持劑量為每三個月每公斤體重 3 毫克）、本品建議支付價格，設定開瓶不共用，推估本品每人每年藥費約為首年 1,152 萬元、後續年 768 萬元，未來五年本品年度藥費約為第一年 0.12 億元至第五年 1.61 億元。

5. 財務影響推估

建議者預估本品納入健保給付於 PH1 之治療，未來五年(2026 年至 2030 年)年度藥費等同對健保之藥費財務影響，約為第一年 0.12 億元至第五年 1.61 億元。

6. 敏感度分析

調整因子	藥費財務影響（2026 年至 2030 年）
PH1 盛行率	
0.0001%	第一年 0.12 億元至第五年 0.84 億元
0.0003%	第一年 0.23 億元至第五年 2.50 億元

疾病診斷率	
0.2%至 5%	第一年 0.12 億元至第五年 0.27 億元
3.8%至 85%	第一年 0.23 億元至第五年 3.11 億元
市佔率	
100%	第一年 0.12 億元至第五年 1.81 億元
病人平均體重（對應國民營養健康狀況變遷調查之年齡層[41]）	
12.6 公斤（2 個月至 3 歲）	第一年 0.12 億元至第五年 1.61 億元
36.9 公斤（7 歲至 12 歲）	第一年 0.23 億元至第五年 3.23 億元
65.5 公斤（19 歲以上）	第一年 0.35 億元至第五年 4.84 億元

● 查驗中心之評論與校正

本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，但在本品年度藥費推估部分使財務影響評估具有不確定性，本報告對建議者之財務影響推估結果評論如下：

1. 臨床地位設定

建議者認為本品臨床地位為「新增關係」。本報告經查詢本品核准之適應症及建議給付條件，目前未有具相關適應症及健保給付條件的其他藥品，因此認為建議者之設定應屬合理。

2. 目標族群人數推估

建議者依國家發展委員會 2026 年至 2030 年中推估全國人口統計值[39]，再根據國外研究中 PH1 的盛行率約為百萬分之一至百萬分之三[38]，設定 PH1 的盛行率約為百萬分之二，以推估未來五年目標族群人數。本報告經檢視文獻及諮詢臨床專家意見[38]，認為以百萬分之一至百萬分之三估計 PH1 的盛行率應屬合理；故以更新之國家發展委員會 2026 年至 2030 年中推估全國人口統計值[42]，以及保守設定 PH1 的盛行率約為百萬分之三，推估未來五年目標族群人數約為第一年 70 人至第五年 69 人。

3. 本品使用人數推估

建議者參考罕見疾病通報統計表、國外市場經驗等，估計疾病診斷率約為 2% 至 45%，推估診斷為 PH1 之病人，並設定本品市佔率為 90%推估未來五年本品使用人數。本報告認為雖然建議者有陳述相關設定原由，但因缺乏其他進一步之證據，本報告較難驗證並認為疾病診斷率及市佔率之設定或具不確定性。本報告暫依建議者之設定，推估未來五年診斷為 PH1 之病人約為第一年 2 人至第五年 31 人，本品使用人數約為第一年 2 人至第五年 28 人，並於後續針對疾病診斷率及市佔率進行敏感度分析。

4. 本品年度藥費推估

建議者設定病人平均體重為 20.1 公斤，依本品仿單建議用法用量（體重 20 公斤以上：起始劑量為每月每公斤體重 3 毫克，持續 3 個月；維持劑量為每三個月每公斤體重 3 毫克）、本品建議支付價格，設定開瓶不共用，推估本品年度藥費。本報告經檢視本品仿單建議用法用量顯示，體重 20 公斤以上：起始劑量為每月每公斤體重 3 毫克，持續 3 個月，維持劑量為每三個月每公斤體重 3 毫克，在最後一次起始劑量後一個月開始。在最後一次起始劑量後一個月開始部分與建議者之設定略有不同，惟經試算此差異對於年度藥費並無影響。

在病人體重部分，本報告檢視一篇分析罕見腎結石協會 PH（Rare Kidney Stone Consortium PH, RKSC PH）登錄資料，共 384 名來自超過 40 個國家的 PH1 病人，顯示診斷年齡中位數為 11 歲[43]；另一篇日本包含 59 位 PH 病人的研究顯示診斷年齡中位數為 17 歲[44]。因此，本報告參考國民營養健康狀況變遷調查[41]，以 13 歲至 15 歲平均體重 56.8 公斤進行估計，依本品仿單建議用法用量、本品建議支付價格，設定開瓶不共用，推估本品每人每年藥費約為首年 2,304 萬元、後續年 1,536 萬元，未來五年本品年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 4.76 億元。另外，考量病人體重具不確定性，本報告依不同體重設定進行敏感度分析。

5. 其他醫療費用推估

關於基因檢測費用，本報告諮詢臨床專家意見，目前為由病人自費以及部分可能有補助（如臺大兒童醫院補助一半的費用），故不予列入其他醫療費用之推估。

6. 財務影響推估

本報告預估本品納入健保給付於 PH1 之治療，未來五年（2026 年至 2030 年）年度藥費等同對健保之藥費財務影響，約為第一年 0.46 億元至第五年 4.76 億元。

7. 敏感度分析

本報告考量部分參數設定具有不確定性，故進行敏感度分析如下表所示：

調整因子	藥費財務影響（2026 年至 2030 年）
PH1 盛行率	
0.0001%	第一年 0.23 億元至第五年 1.46 億元
0.0002%	第一年 0.23 億元至第五年 3.23 億元
疾病診斷率	

0.2%至 5%	第一年 0.23 億元至第五年 0.46 億元
3.8%至 85%	第一年 0.69 億元至第五年 9.29 億元
市佔率	
100%	第一年 0.46 億元至第五年 5.30 億元
病人平均體重（對應國民營養健康狀況變遷調查之年齡層[41]）	
12.6 公斤（2 個月至 3 歲）	第一年 0.23 億元至第五年 2.38 億元
20.1 公斤（4 歲至 6 歲）	第一年 0.23 億元至第五年 2.38 億元
36.9 公斤（7 歲至 12 歲）	第一年 0.46 億元至第五年 4.76 億元
65.5 公斤（19 歲以上）	第一年 0.69 億元至第五年 7.14 億元

七、經濟評估結論

（一）主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2023 年 2 月建議有條件給付 lumasiran 用於治療 PH1，以降低兒童及成人病人尿液草酸鹽水平。CDA-AMC 重新分析結果顯示 lumasiran 加上已建立的臨床管理相較於已建立的臨床管理，ICER 值為 2,171,687 加幣/QALY gained，當成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 時，藥物價格須降低 95%才具有成本效益。
2. 英國 NICE 於 2023 年 4 月公告高度專業科技報告（highly specialised technologies guidance），只有在廠商依據商業協議（commercial arrangement）提供下，建議給付 lumasiran 在其上市許可範圍內，用於治療所有年齡層的 PH1 病人。在使用委員會偏好的假設，並應用 lumasiran 的保密折扣及同意的 QALY 權重後，ICER 值很可能會落在 NICE 通常認為對高度專業科技而言是 NHS 資源適當使用的範圍內。因此，建議收載 lumasiran 作為治療 PH1 的選擇。
3. 至 2024 年 11 月 13 日止，澳洲 PBAC 無公告與 lumasiran 相關之醫療科技評估報告。

（二）財務影響

1. 建議者預估若本品納入健保給付於治療 PH1，未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 1 人至第五年 19 人，本品年度藥費約為第一年 0.12 億元至第五年 1.61 億元，本品年度藥費等同藥費財務影響。
2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構大致合宜，但在本品年度藥費推估部分，建議者以國民營養健康狀況變遷調查 4 歲至 6 歲平均體重 20.1 公斤進

行估計，本報告檢視相關研究顯示病人診斷年齡中位數為 11 歲至 17 歲，故在病人體重設定部分使財務影響評估具有不確定性。

3. 本報告參考國民營養健康狀況變遷調查 13 歲至 15 歲平均體重 56.8 公斤重新估計，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 2 人至第五年 28 人，本品年度藥費約為第一年 0.46 億元至第五年 4.76 億元，本品年度藥費等同藥費財務影響。

參考資料

1. Groothoff JW, Metry E, Deesker L, et al. Clinical practice recommendations for primary hyperoxaluria: an expert consensus statement from ERKNet and OxalEurope. *Nat Rev Nephrol* 2023; 19(3): 194-211.
2. 洪瑋良. 高草酸尿症的病生理機轉與輔助診斷工具. *內科學誌* 2024; 35(2): 143~156.
3. Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(10): 2559-2570.
4. Assessment report - Oxlumo (lumasiran). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxlumo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2020. Accessed Oct. 29, 2024.
5. Integrated Review - Oxlumo (lumasiran). U.S. Food & Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214103Orig1s0001IntegratedR.pdf. Published 2020. Accessed Oct. 19, 2024.
6. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol* 2015; 4(2): 235-244.
7. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(8): 467-475.
8. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med* 2013; 369(7): 649-658.
9. Salvadori M, Tsalouchos A. Liver Transplantation for Monogenic Metabolic Diseases Involving the Kidney. *J Ren Hepat Disord* 2017; 1: 29-40.
10. Hyperoxaluria Diagnostic Algorithm. MAYO Clinic Laboratories. https://www.mayocliniclabs.com/-/media/it-mmfiles/Special-Instructions/E/3/1/Hyperoxaluria_Diagnostic_Algorithm. Published 2024. Accessed Oct. 29, 2024.
11. Martin-Higueras C, Borghese L, Torres A, et al. Multicenter Long-Term Real World Data on Treatment With Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep* 2024; 9(1): 114-133.
12. Frishberg Y, Hayes W, Shasha-Lavsky H, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 30-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Front Pediatr* 2024; 12: 1392644.
13. Groothoff J, Sellier-Leclerc AL, Deesker L, et al. Nedosiran Safety and Efficacy in PH1: Interim Analysis of PHYOX3. *Kidney Int Rep* 2024; 9(5): 1387-1396.

14. Michael M, Groothoff JW, Shasha-Lavsky H, et al. Lumasiran for Advanced Primary Hyperoxaluria Type 1: Phase 3 ILLUMINATE-C Trial. *Am J Kidney Dis* 2023; 81(2): 145-155.e141.
15. 罕見疾病個案通報審查基準 - 原發性高草酸鹽尿症. 衛生福利部國民健康署.
https://www1.cgmh.org.tw/intr/intr4/c8a600/account/%E9%80%81%E5%AF%A9%E8%B3%87%E6%96%99%E8%A1%A8%E5%8F%8A%E5%AF%A9%E6%9F%A5%E5%9F%BA%E6%BA%96%E8%A1%A8_72_%E5%8E%9F%E7%99%BC%E6%80%A7%E9%AB%98%E8%8D%89%E9%85%B8%E9%B9%BD%E5%B0%BF%E7%97%87.pdf. Accessed Nov. 4th, 2024.
16. 罕見疾病醫療照護費用補助辦法. 衛生福利部食品藥物管理署.
[https://www.orphan-drug.org/download/law_download/%E7%BD%95%E8%A6%8B%E7%96%BE%E7%97%85%E6%B3%95%E8%A6%8F/1%E7%BD%95%E8%A6%8B%E7%96%BE%E7%97%85%E9%86%AB%E7%99%82%E7%85%A7%E8%AD%B7%E8%B2%BB%E7%94%A8%E8%A3%9C%E5%8A%A9%E8%BE%A6%E6%B3%95\(1060908\).pdf](https://www.orphan-drug.org/download/law_download/%E7%BD%95%E8%A6%8B%E7%96%BE%E7%97%85%E6%B3%95%E8%A6%8F/1%E7%BD%95%E8%A6%8B%E7%96%BE%E7%97%85%E9%86%AB%E7%99%82%E7%85%A7%E8%AD%B7%E8%B2%BB%E7%94%A8%E8%A3%9C%E5%8A%A9%E8%BE%A6%E6%B3%95(1060908).pdf). Published 2017. Accessed Nov. 4th, 2024.
17. Gang X, Liu F, Mao J. Lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: What we have learned? *Front Pediatr* 2022; 10: 1052625.
18. Liu A, Zhao J, Shah M, et al. Nedosiran, a Candidate siRNA Drug for the Treatment of Primary Hyperoxaluria: Design, Development, and Clinical Studies. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2022; 5(11): 1007-1016.
19. ATC / DDD Index 2024. Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed Oct. 29, 2024.
20. Label - Rivfloza (nedosiran). U.S. Food & Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215842s000lbl.pdf. Published 2023. Accessed Nov. 5th, 2024.
21. New ATC 5th levels. Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://atcddd.fhi.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/. Accessed Nov. 5th, 2024.
22. 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>. Accessed Oct. 29, 2024.
23. 健保藥品給付規定 [2024.10.24 版]. 衛生福利部食品藥物管理署.
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Published 2024. Accessed Nov. 4th, 2024.

24. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Oxlumo (Lumasiran). Canada's Drug Agency (CDA-AMC). <https://www.cda-amc.ca/lumasiran>. Published 2023. Accessed Oct. 29, 2024.
25. Public Summary Documents by Product. The Pharmaceutical Benefits Scheme, Department of Health and Aged Care, Australian Government. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>. Accessed Oct. 29, 2024.
26. Lumasiran for treating primary hyperoxaluria type 1. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst25/resources/lumasiran-for-treating-primary-hyperoxaluria-type-1-pdf-50216320994245>. Published 2023. Accessed Nov. 6, 2024.
27. Frishberg Y, Deschênes G, Groothoff JW, et al. Phase 1/2 Study of Lumasiran for Treatment of Primary Hyperoxaluria Type 1: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(7): 1025-1036.
28. Garrelfs SF, Frishberg Y, Hulton SA, et al. Lumasiran, an RNAi Therapeutic for Primary Hyperoxaluria Type 1. *N Engl J Med* 2021; 384(13): 1216-1226.
29. Hayes W, Sas DJ, Magen D, et al. Efficacy and safety of lumasiran for infants and young children with primary hyperoxaluria type 1: 12-month analysis of the phase 3 ILLUMINATE-B trial. *Pediatr Nephrol* 2023; 38(4): 1075-1086.
30. Lieske J, Magen D, Sellier-Leclerc A-L, et al. Lumasiran for Primary Hyperoxaluria Type 1 and Impaired Kidney Function: 24-Month Analysis of the Phase 3 ILLUMINATE-C Trial: FR-PO592. *Journal of the American Society of Nephrology* 2023; 34: 566-566.
31. Hulton S-A. Lumasiran: expanding the treatment options for patients with primary hyperoxaluria type 1. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2021; 9(7-10): 189-198.
32. Sas DJ, Magen D, Hayes W, et al. Phase 3 trial of lumasiran for primary hyperoxaluria type 1: A new RNAi therapeutic in infants and young children. *Genet Med* 2022; 24(3): 654-662.
33. Hulton SA, Groothoff JW, Frishberg Y, et al. Randomized Clinical Trial on the Long-Term Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1. *Kidney Int Rep* 2022; 7(3): 494-506.
34. Saland JM, Lieske JC, Groothoff JW, et al. Efficacy and Safety of Lumasiran in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1: Results from a Phase III Clinical Trial. *Kidney International Reports* 2024; 9(7): 2037-2046.
35. Lieske J, Groothoff J, Frishberg Y, et al. PD05-03 EFFICACY AND SAFETY OF LUMASIRAN IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA

- TYPE 1: 24-MONTH ANALYSIS OF THE ILLUMINATE-A TRIAL. *Journal of Urology* 2022; 207.
36. Al Shouli R, Elfakky M. LUMASIRAN EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1: A SYSTEMATIC REVIEW. *Archives of Disease in Childhood* 2024; 109: A70-A72.
 37. Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2020; 15(7): 1056-1065.
 38. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1729-1736.
 39. 中華民國人口推估（2022 年至 2070 年）。國家發展委員會。
<https://ppws.ndc.gov.tw/Download.ashx?u=LzAwMS9VcGxvYWQvNDY0L3JlbGZpbGUvMTAzNDcvNTAvMTMxNmIxMGYtMzUzYS00NDk3LTk2N2YtN2M2MjA5ZjIwNzZmLnBkZg%3d%3d&n=5Lit6I%2bv5rCR5ZyL5Lq65Y%2bj5o6o5LywKDIwMjLlubToh7MyMDcw5bm0KeWgseWRii5wZGY%3d&icon=.pdf> . Accessed November 19, 2024.
 40. 罕見疾病通報個案統計表。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558> . Accessed November 19, 2024.
 41. 國民營養健康狀況變遷調查(106－109 年)。衛生福利部國民健康署。
https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf . Accessed November 18, 2024.
 42. 國家發展委員會人口推估查詢系統。國家發展委員會。
https://pop-proj.ndc.gov.tw/Custom_Detail_Statistics_Search.aspx?n=39&Query=11cbb699-b044-46f3-a48a-52dc9fdc4f61 . Accessed November 19, 2024.
 43. Singh P, Viehman JK, Mehta RA, et al. Clinical characterization of primary hyperoxaluria type 3 in comparison with types 1 and 2. *Nephrol Dial Transplant* 2022; 37(5): 869-875.
 44. Takayama T, Nagata M, Ichiyama A, Ozono S. Primary hyperoxaluria type 1 in Japan. *Am J Nephrol* 2005; 25(3): 297-302.

附錄

附錄一、ERKNet/OxalEurope 臨床診療共識對於 RNA 干擾藥物的使用與監測建議以及生化檢測建議[1]

RNA 干擾藥物的使用與監測建議：

Group ^a	Start	Cessation criteria after 6 months of therapy	Six-monthly analyses for 5 years and cessation criteria
Group A (VB6 ^b , eGFR >30)	We recommend starting therapy	Uox >1.5 UL or less than a 30% reduction in Uox ^b or a deterioration of the clinical condition or evidence of a SAE ^c	SAE or deterioration in clinical condition related to RNAi therapy ^c
Group B (VB6 ^b , eGFR >30)	We suggest starting therapy, based on patient characteristics (not fully VB6 responsive, severe disease)	Uox >1.5 UL or <30% reduction Uox ^b ; or deterioration of clinical condition or evidence of a SAE ^c	SAE or deterioration in clinical condition related to RNAi therapy ^c
Group C (VB6 ^b , eGFR <30)	We recommend starting therapy	Decrease in Pox <20% from baseline or deterioration of clinical condition or evidence of a SAE ^c	Stop if decrease in Pox is <20% ^{d,e} from baseline; discuss options if the decrease in Pox is <30% from baseline ^{d,e} . Also stop treatment if there is evidence of an SAE OR deterioration in clinical condition related to RNAi therapy ^c
Group D (VB6 ^b , eGFR <30)	We suggest starting therapy based on patient characteristics (not fully VB6 sensitive, rapidly deteriorating kidney function in case of eGFR 20–30)	Decrease in Pox <20% from baseline ^{d,f} or deterioration of clinical condition as assessed by a committee; or evidence of a SAE ^c	Stop therapy if the decrease in Pox is <20% ^{g,h} ; discuss options if the decrease in Pox is <30% ^{d,f} . Also stop treatment if there is evidence of a SAE or deterioration in clinical condition related to RNAi therapy ^c
Group E (no genetic diagnosis, eGFR <30)	We recommend starting therapy with monthly monitoring of Pox levels	Decrease Pox <20% of baseline or deterioration of clinical condition as assessed by a committee; or evidence of a SAE ^c . Also stop therapy if the suspected PH diagnosis is not confirmed genetically	Not applicable
Group F (no ongoing clinical disease)	We suggest starting therapy in adults and recommend starting therapy in children	Uox >1.5 UL or <30% reduction Uox of baseline; or deterioration of clinical condition as assessed by a committee; or evidence of a SAE ^c	SAE or deterioration in clinical condition related to RNAi therapy ^c
Group G (full VB6 ^b)	We do not recommend starting therapy	Not applicable	Not applicable

eGFR, estimated glomerular filtration rate (units: mL/min/1.73 m²); PH, primary hyperoxaluria; Pox, plasma oxalate; RNAi, RNA interference; SAE, severe adverse event; UL, upper level reference value; Uox, urinary oxalate excretion; VB6, vitamin B6 (also known as pyridoxine). ^aGroup A patients are defined as patients of any age with (genetically established) PH1; and biochemically established non-responsiveness to pyridoxine therapy or with mutation consistent with pyridoxine unresponsiveness; and urinary oxalate excretion >1.5 times the upper reference limit (based on at least two samples); and a clinical phenotype of PH1, characterized by active stone disease and/or nephrocalcinosis and/or renal impairment (but with eGFR >30 mL/min/1.73 m²). Group B patients are defined as patients of any age with genetically established PH1; and biochemically established partial responsiveness to pyridoxine therapy (that is, urinary oxalate level 1.0–1.5 times the upper reference limit of normal while on pyridoxine treatment); and a clinical phenotype of PH1, characterized by active stone disease and/or nephrocalcinosis and/or renal impairment (but with eGFR >30 mL/min/1.73 m²). Group C patients are defined as patients of any age with genetically established PH1; and a mutation consistent with pyridoxine unresponsiveness and eGFR <30 mL/min/1.73 m². Group D patients are defined as patients of any age with genetically established PH1; and a mutation consistent with pyridoxine responsiveness and eGFR <30 mL/min/1.73 m². Group E patients are defined as patients with clinically suspected PH1 with stage 5 CKD based on elevated plasma oxalate levels (>80 µmol/L in those with stage 5D CKD; >10 µmol/L in patients not on dialysis) and plasma glycolate levels, but awaiting genetic confirmation. Group F patients are defined as patients of any age with genetically established PH1; and biochemically established non-responsiveness to pyridoxine therapy or with a mutation consistent with pyridoxine non-responsiveness; and urinary oxalate excretion >1.5 times the upper reference limit (based on at least two samples); and no ongoing clinical disease. Group G patients are defined as patients of any age with genetically established PH1; and biochemically established full pyridoxine responsiveness (urinary oxalate less than the upper reference limit of normal while on pyridoxine treatment); and a clinical phenotype of PH1, characterized by active stone disease and/or nephrocalcinosis and/or renal impairment (but eGFR >30 mL/min/1.73 m²). ^bUox per 24 h or Uox-to-creatinine ratio. ^cDeterioration should be evaluated in the context of the individual patient; recurrent attacks due to pre-existing stones are not a criterion for failure. Only consider SAEs that are potentially related to lumasiran. ^dEvaluated in patients on a stable dialysis regimen or in pre-dialysis patients with a stable eGFR; otherwise discussion. ^eIn patients who do not undergo kidney transplantation during therapy course. In patients who do undergo kidney transplantation, evaluate the response to RNAi therapy on Pox, taking into account the expected reduction in relation to eGFR and estimation of stored oxalate. High Uox levels after kidney transplantation may be the result of oxalate release from bone. ^fIn patients who have not undergone kidney transplantation; in patients who do undergo kidney transplantation, consider stopping lumasiran 3 months after kidney transplantation if Uox excretion is normalized; repeat measurement of Uox every month and restart lumasiran if Uox increases >1 UL.

接受 RNA 干擾藥物治療病人的生化檢測建議：

Recommended biochemical analyses in patients on RNA interference therapy

Patients with PH and eGFR >30 ml/min/1.73m²

- Should be monitored every 3–6 months during the first year or therapy and thereafter every 6 months for 5 years, and thereafter once yearly
- Analyses should include assessment of urinary levels of oxalate, glycolate, citrate, calcium and creatinine (2×24h), as well as assessment of kidney function, electrolytes, vitamin B6 level (if indicated), liver enzymes, ultrasonography of bone and heart (including speckle tracking) and an eye examination

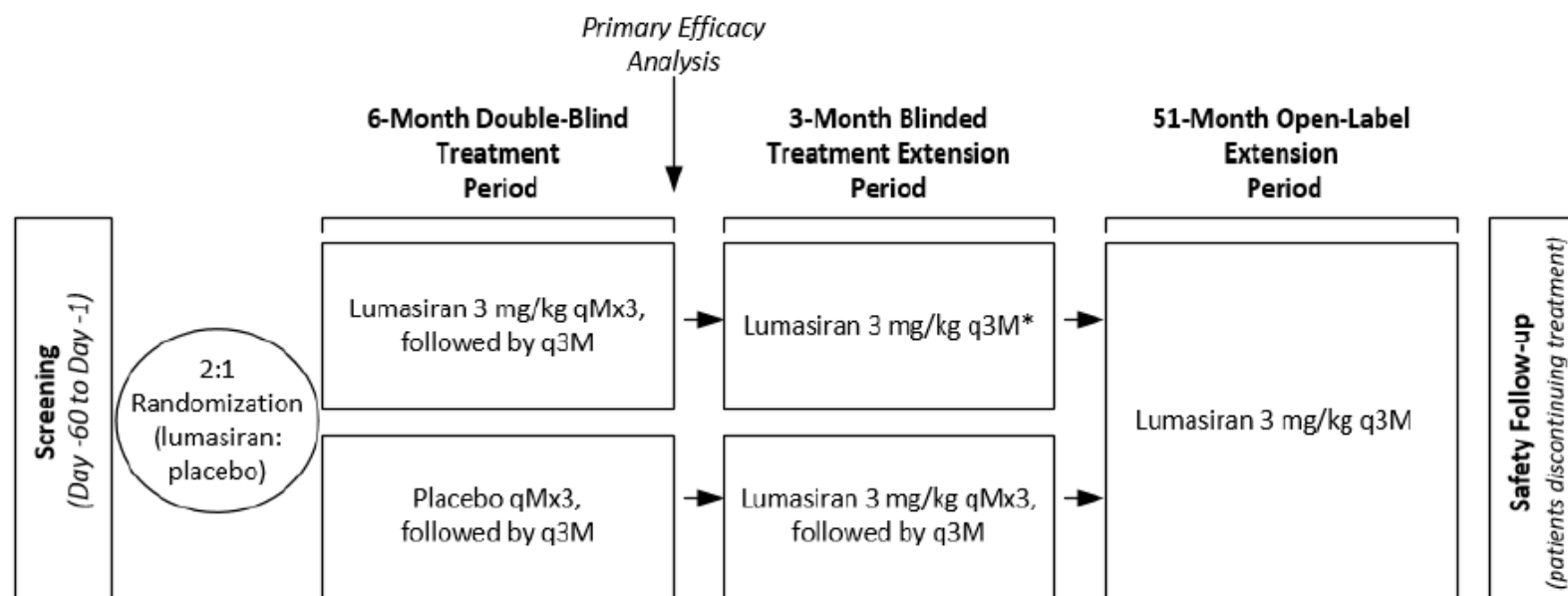
Patients with PH and eGFR <30 ml/min/1.73m² or stage 5D chronic kidney disease

- Analyses that should be performed every 3 months include assessment of plasma oxalate level, kidney function, electrolytes, vitamin B6 level (if indicated), liver enzymes
- Ultrasonography of bone and heart (including speckle tracking) and an eye examination should be performed yearly

Kidney transplant recipients with PH

- Assuming estimated glomerular filtration rate (eGFR) of the transplanted kidney is >30 ml/min/1.73m², follow the guidance outlined for patients with primary hyperoxaluria (PH) and eGFR >30 ml/min/1.73m² with the addition of plasma oxalate measurements, until parameters are normalized

附錄二、illuminate A 試驗的試驗設計圖解[7]



Abbreviations: q3M=once every 3 months; qM=once monthly; qMx3=once monthly for 3 consecutive months

* Patients randomized to lumasisiran will also receive 2 qM doses of placebo during the 3-month blinded treatment extension period.

附錄三、原發性高草酸鹽尿症與臨床試驗指標資訊[40]

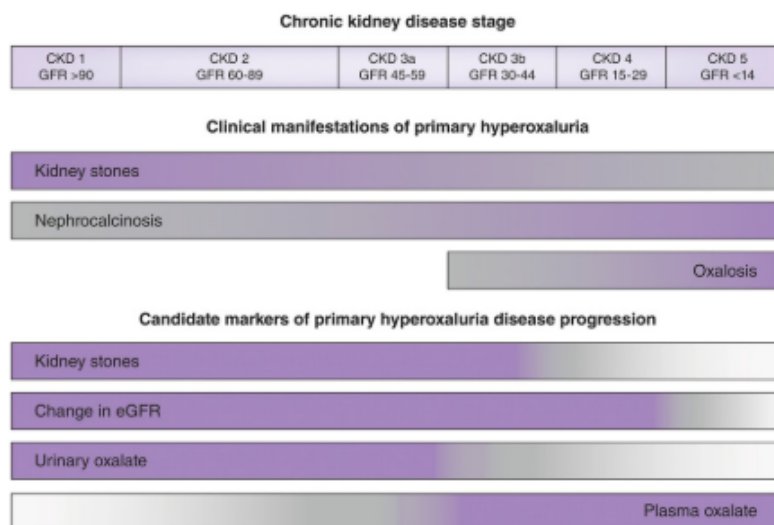
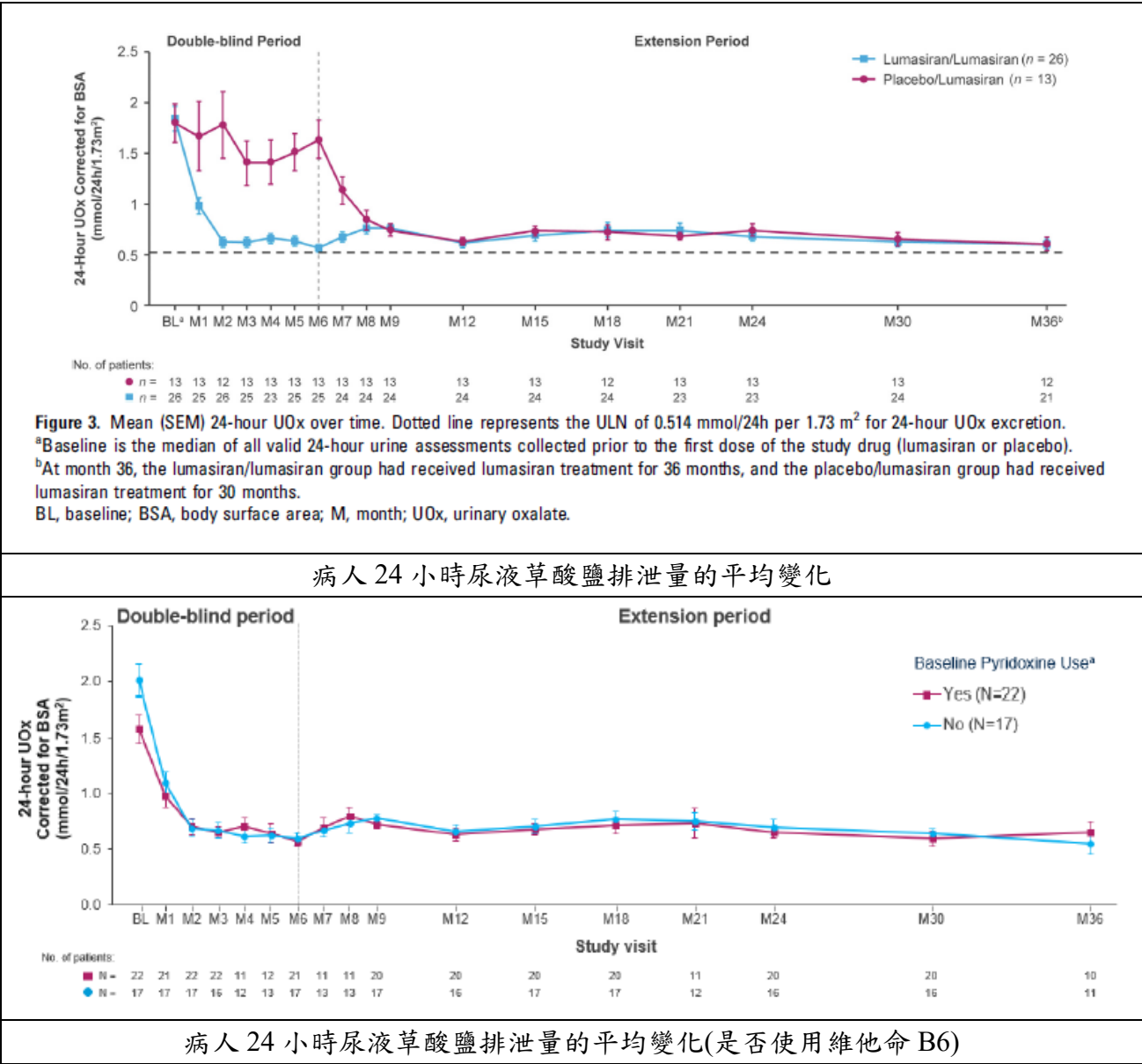


Figure 1. | Clinical manifestations observed in primary hyperoxaluria and candidate markers of progression vary by kidney disease stage. The consequences of hepatic oxalate overproduction (upper bars) are shaded to reflect high (purple) to low (gray) relative frequency, as best is known at this time. The clinical and biochemical markers (lower bars) are shaded to indicate those supported by clinical and experimental evidence (purple), while those with insufficient data and need for further research are shaded lighter (gray). Figure modified from the original provided courtesy of S. Hulton.

Table 2. Gaps in data requiring additional research		
End Point	CKD Population (Stage)	Gaps in Data
Kidney stones	1–3b	Standards for definition of clinical stone event do not exist Standards for radiographic assessment of stone burden are not available Quantitative methods for stone assessments which avoid ionizing radiation not available No reported studies
	4–5 ^a	
Slope of GFR	1–4	Changes in rate of decline by CKD stage are not well defined Patient-patient variability is not well understood Discontinuity in eGFR formula performance as children transition to adulthood (52)
Urine oxalate excretion	1–3a	Correlation between spot urine oxalate/creatinine and 24-h urine oxalate excretion not established Confirmation of the relationship of urine oxalate excretion and incident ESKD in a validation cohort Relationship of urine oxalate and plasma oxalate over the range of GFR not well described Interplay between urine oxalate and plasma oxalate and the development of intrarenal calcium oxalate crystals and kidney damage are poorly understood Quantitative effect of reduction of urine oxalate on GFR and stone burden is not known
	3b–5 ^a	Effect of low GFR on urine oxalate has not been described; urine oxalate expected to decrease at low GFR due to declining kidney function.
Plasma oxalate concentration	1–3a ^a	Not widely used in clinical practice; minimal data available Biologic variation not characterized Association with later irreversible morbidity and mortality not studied
	3b–5	Biologic variation not well characterized Standards for sample collection, processing, and measurement are lacking Interpretation requires correction for GFR due to kidney clearance Dynamic equilibrium between plasma oxalate and tissue oxalate stores is poorly understood Predictive value of elevated plasma oxalate on clinical end points including risk for ESKD not defined Magnitude of decrease in plasma oxalate needed to achieve a meaningful clinical benefit not known Quantitative effect of plasma oxalate on systemic oxalosis is not known
Evidence supporting the association of potential end points with disease progression differs by CKD stage. Urine oxalate is a more useful biomarker when kidney function is preserved but is expected to decrease as GFR falls to low levels. Plasma oxalate becomes the biomarker of choice when the failing kidney is no longer able to adequately excrete oxalate into the urine (CDK stages 3b–5). Additional study is needed to determine whether plasma or urine oxalate performs better as a biomarker in CKD stage 3.		
^a Minimal data available.		

附錄四、illuminate A 試驗部分指標的 36 個月變化圖[37]



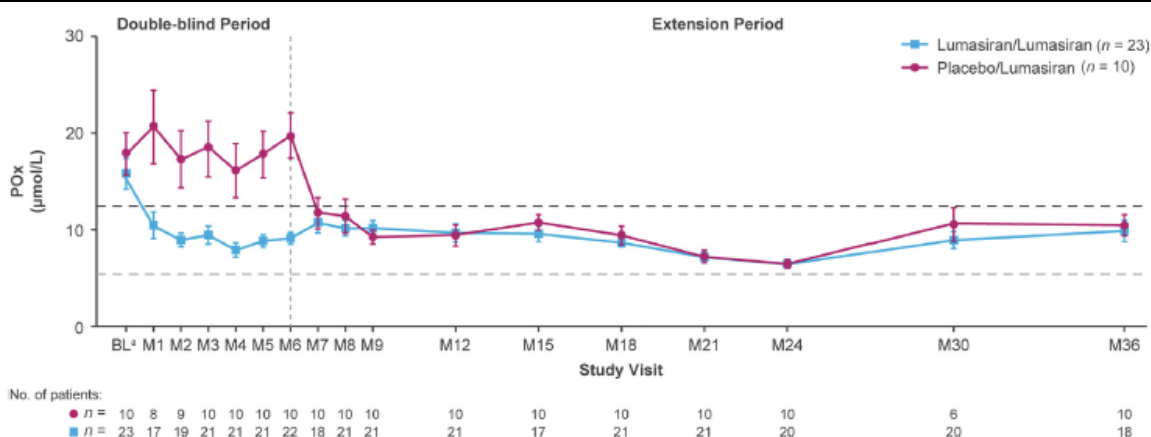
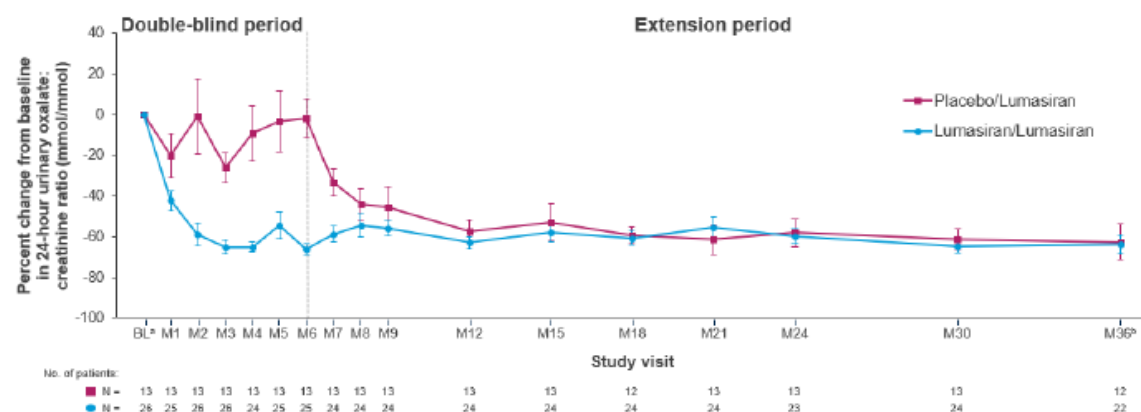


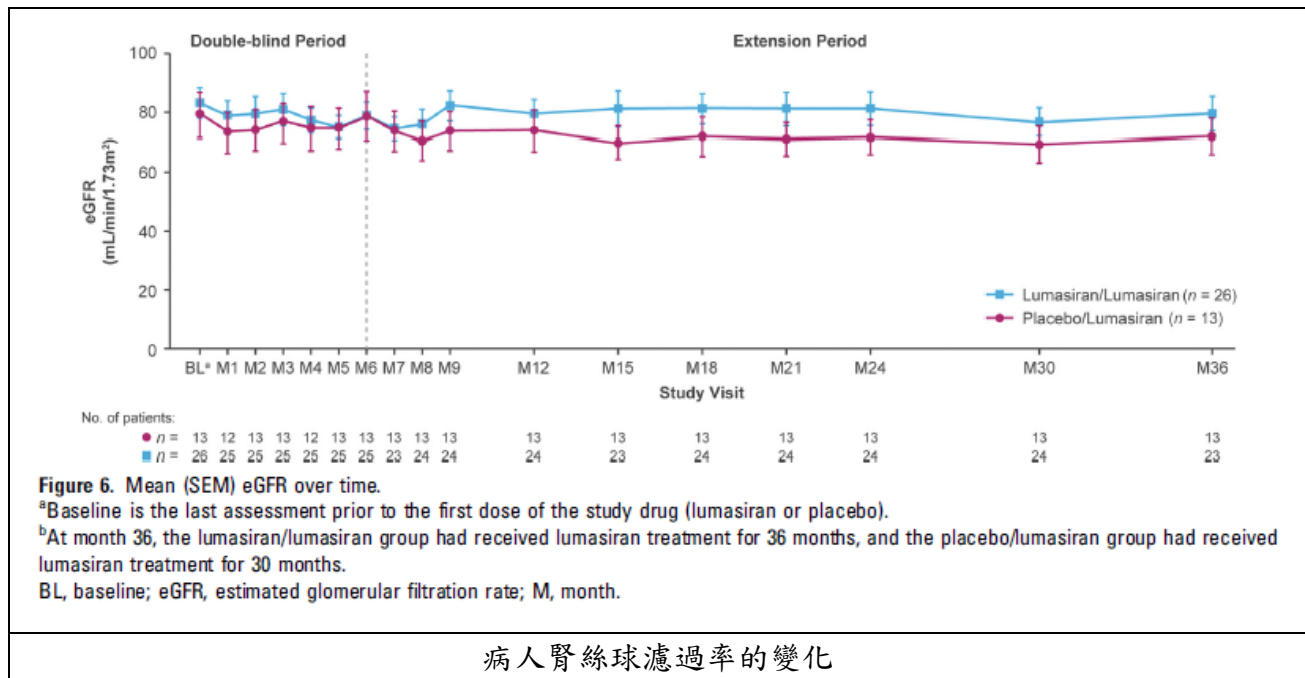
Figure 4. Mean SEM POx concentration over time. The dark gray horizontal dotted line represents the ULN of 12.11 µmol/L for POx. The light gray horizontal dotted line represents the LLOQ of the POx assay at 5.55 µmol/L; values below the LLOQ were assigned a value of 5.55 µmol/L.
^aBaseline is the mean of all measurements prior to the first dose of the study drug (lumasiran or placebo).
^bAt month 36, the lumasiran/lumasiran group had received lumasiran treatment for 36 months, and the placebo/lumasiran group had received lumasiran treatment for 30 months.
 LLOQ, lower limit of quantitation; POx, plasma oxalate; ULN, upper limit of normal.

病人血液草酸鹽水平的變化



^aBaseline is defined as the median of all assessments collected prior to the first dose of the study drug (lumasiran or placebo).
^bAt Month 36, the lumasiran/lumasiran group had received lumasiran treatment for 36 months, and the placebo/lumasiran group had received lumasiran treatment for 30 months.
 BL, baseline; M, month; UOx:Cr, urinary oxalate:creatinine ratio.

病人 24 小時尿液之草酸-肌酸酐比值的變化



病人腎絲球濾過率的變化

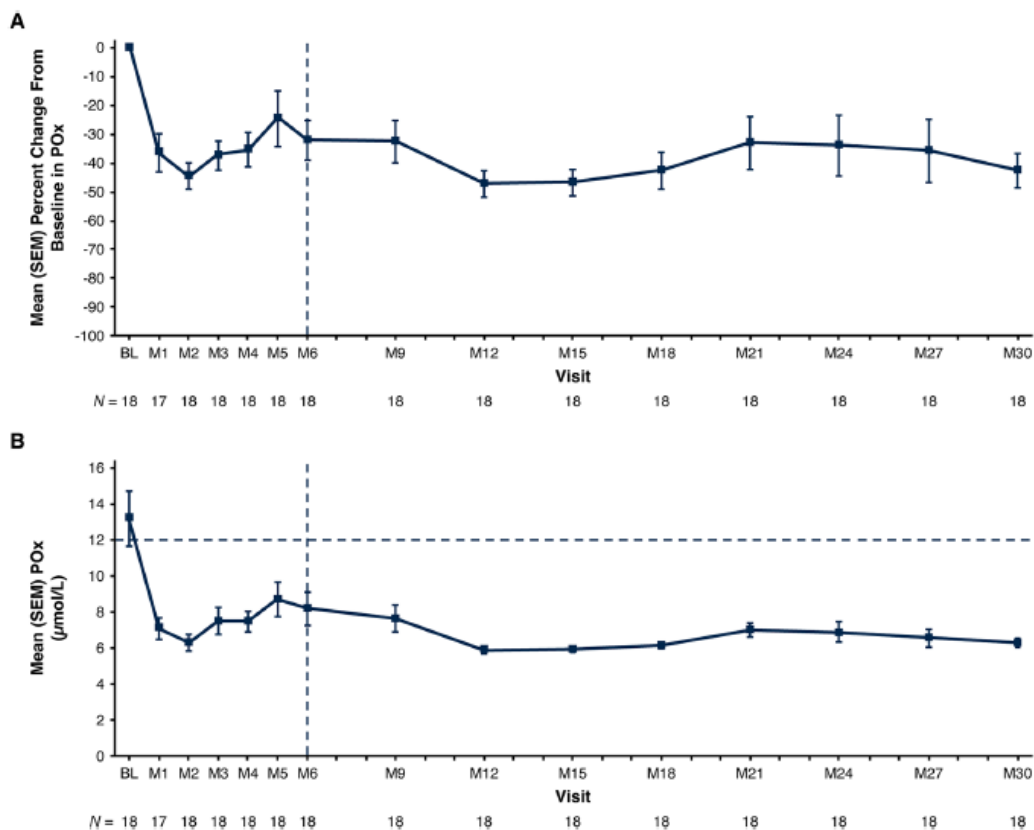


FIGURE 2
Mean (SEM) POx. (A) Percent change from baseline at each visit and (B) actual values at each visit. Baseline value represents the mean of all assessments collected prior to the first dose of lumasiran. The end of the primary analysis period is represented by the vertical dashed line. The ULN for POx, represented by the horizontal dashed line in panel B, is 12.11 $\mu\text{mol/L}$ (determined based on data from 75 healthy adults) (22). The LLOQ is 5.55 $\mu\text{mol/L}$. Reductions in POx below the LLOQ were conservatively imputed as 5.55 $\mu\text{mol/L}$. BL, baseline; LLOQ, lower limit of quantitation; M, month; POx, plasma oxalate; SEM, standard error of the mean; ULN, upper limit of normal.

病人血液草酸鹽水平的變化

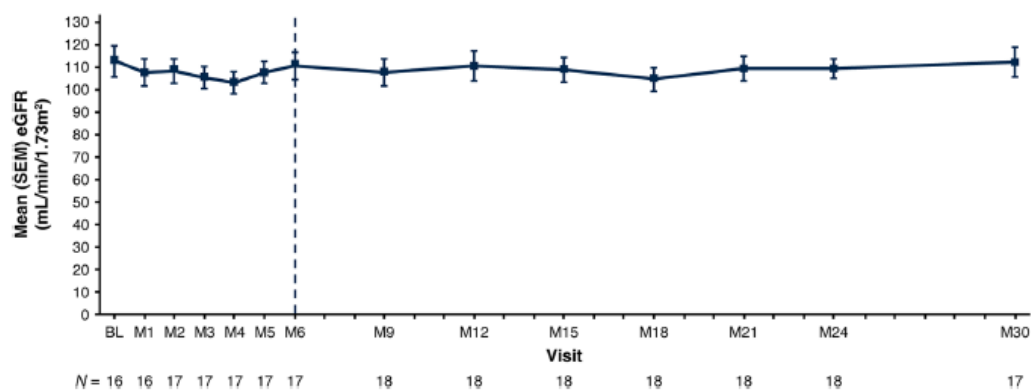


FIGURE 3
Mean (SEM) eGFR. Baseline is the last non-missing value collected prior to the first dose of lumasiran. The end of the primary analysis period is represented by the vertical dashed line. eGFR is calculated based on the Schwartz Bedside formula (29) in patients ≥ 12 months of age at the time of the assessment. BL, baseline; eGFR, estimated glomerular filtration rate; M, month; SEM, standard error of mean.

病人腎絲球濾過率的變化

附錄表一、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2024	20241107	#1 MeSH descriptor: [Hyperoxaluria, Primary] explode all trees	23
		#2 lumasiran	36
		#3 #1 and #2	3
Medline via PubMed 1946-2024	20241107	Search: lumasiran	80
		"lumasiran"[Supplementary Concept] OR "lumasiran"[All Fields]	
		Search: lumasiran Filters: in the last 5 years, English, Humans	44
		("lumasiran"[Supplementary Concept] OR "lumasiran"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	
		Search: lumasiran Filters: in the last 5 years, Randomized Controlled Trial, English, Humans	2
		("lumasiran"[Supplementary Concept] OR "lumasiran"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	
		Search: lumasiran Filters: in the last 5 years, Clinical Trial, English, Humans	3
		("lumasiran"[Supplementary Concept] OR "lumasiran"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	
		Search: lumasiran Filters: in the last 5 years, Systematic Review, English, Humans	0
		("lumasiran"[Supplementary Concept] OR "lumasiran"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	
		Search: lumasiran Filters: in the last 5 years, Meta-Analysis, Systematic Review, English, Humans	0
		("lumasiran"[Supplementary Concept] OR "lumasiran"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND	

		(meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter])	
		AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))	
EMBASE	20241107	#1 'primary hyperoxaluria'/exp AND 'lumasiran'/exp AND 'randomized controlled trial'/exp	21
1947~2024		#2 'primary hyperoxaluria'/exp AND 'lumasiran'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	5

附錄表二、經濟文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2024/10/29	1	primary hyperoxaluria	1,865
		2	lumasiran	80
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	700,631
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Cochrane Library	2024/10/29	1	primary hyperoxaluria	103
		2	lumasiran	36
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	83,487
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	2024/10/29	1	primary hyperoxaluria	3,104
		2	lumasiran	299
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	432,439
		4	#1 AND #2 AND #3	4
CRD	2024/10/29	1	lumasiran	0
INAHTA	2024/10/29	1	primary hyperoxaluria	2
		2	lumasiran	2
		3	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost studies	2,187
		4	#1 AND #2 AND #3	0