



瑞維安口服液 (Ravicti Oral Liquid)

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	Ravicti Oral Liquid	成分	苯丁酸甘油酯 (glycerol phenylbutyrate)
建議者	微功商行有限公司		
藥品許可證持有商	微功商行有限公司		
含量規格劑型	1.1 g/mL 口服液劑；25 mL 玻璃瓶裝		
主管機關許可適應症	本品用於不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的尿素循環代謝異常(Urea Cycle Disorder；UCDs)病人的長期輔助治療，包括 carbamoyl phosphate synthetase (CPS) I 缺乏症、鳥胺酸氨甲醯基轉移酶(ornithine carbamoyltransferase (OTC))缺乏症、argininosuccinate synthetase (ASS)缺乏症、argininosuccinate lyase (ASL)缺乏症、arginase (ARG) I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome；HHH)。使用限制：1.服用本品時，必須限制飲食中的蛋白質，某些情況下還應添加膳食補充劑（例如必需氨基酸、精氨酸[arginine]、瓜氨酸[citrulline]、無蛋白熱量補充劑）。2.本品不得使用於急性高氨血症(acute hyperammonemia)之控制。		
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 ^a	應依據體表面積換算本品的每日建議劑量，且需考慮： 1. <u>未使用過苯丁酸類藥物的建議起始劑量</u>： • 體表面積<1.3 m²的病人：8.5 mL/m²/day； • 體表面積≥1.3 m²的病人：7 mL/m²/day。 2. <u>從苯丁酸鈉轉換為本品病人的初始劑量</u>： • 本品的總日劑量(mL)=苯丁酸鈉錠劑的總日劑量(g)×0.86； • 本品的總日劑量(mL)=苯丁酸鈉粉劑的總日劑量(g)×0.81。 3. <u>從注射苯乙酸鈉/苯甲酸鈉轉換為本品病人的初始劑量</u>： • 在血氨濃度獲得穩定控制後，應以較高每日建議劑量(11.2		

^a 節錄藥品仿單。

	mL/m²/day)來治療，並監測血氨濃度，做為後續劑量調整指引。 應根據個別病人的蛋白質耐受性和所需的每日膳食蛋白攝入量來調整日劑量。未進行原位肝移植的病人可能需要終身使用本品治療。
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

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本報告考量 WHO ATC code、臨床指引建議、相關直接比較臨床試驗與間接比較試驗、我國具有許可證之藥品、健保給付規定，本報告認為適當之參考品為 sodium phenylbutyrate (NaPBA)。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。值得注意的是，加拿大 CADTH 認為雖然試驗僅納入 CPS I 缺乏症、OTC 缺乏症及 ASS 缺乏症三種亞型，但建議給付不應限制於此三項亞型。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - (一) 經快速電子資料庫搜尋後，本報告主要獲得一項符合 PICO，與 NaPBA 比較之交叉設計、隨機對照試驗 HPN-100-006；另在搜尋過程中獲得數項單組試驗，以及納入前述試驗病人進行長期追蹤之研究。各項試驗結果彙整參見內文表六，長期追蹤結果摘要則參見內文表七。
 - (二) HPN-100-006 試驗目的為探討 glycerol phenylbutyrate (GPB) 與 NaPBA 之間在血氨控制方面是否具有不劣性。試驗主要納入 18 歲以上，經檢測證實為 CPS、OTC 或 ASS 缺乏症的 UCDs 病人；病人在進入試驗前需要接受至少 1 週穩定劑量 NaPBA 治療，且前 2 週內未發生高血氨危機^b。符合條件之病人經隨機分派至先接受 GPB 治療 2 週，再轉至 NaPBA 治療 2 週組，以及先接受 NaPBA 治療 2 週，再轉至 GPB 治療 2 週組。主要療效指標為一日氨暴露量，測量時間為試驗第 14 天與第 28 天。
1. HPN-100-006 試驗納入 46 名受試者，其中 45 人至少接受 1 劑藥物，44 人完成試驗；45 名受試者平均 33 歲，女性占 69%。UCD 亞型方面，40 人為 OTC、2

^b 定義為與血氨值 ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ 相關的臨床症狀。

人為 CPS、3 人為 ASS。受試者先前接受 NaPBA 治療平均時間約為 10 年。試驗結果如下表。試驗結果顯示，GPA 與 NaPBA 在短期血氨控制方面具有不劣性。

療效指標	HPN-100-006 試驗 (N=44)	
	本品	NaPBA
主要療效指標：血氨 AUC ₀₋₂₄ 值(μmol·h/L)		
平均(SD)	865.9 (660.5)	976.6 (865.4)
幾何平均值比值* (95% CIs)	0.91 (0.80 to 1.03)	
<i>p</i> 值 [†]	0.211	
血漿 glutamine 值(μmol/L)		
平均(SD)	761.2 (243.2)	805.5 (246.6)
<i>p</i> 值 [†]	0.064	
PAGN 尿液排泄量		
24 小時平均值, g (CV%)	13.5 (52.5)	13.6 (52.0)
PAGN 的 PBA 平均回收率 [§]	69%	71%
0 至 12 小時排泄百分比 [¶]	52%	60%
12 至 24 小時排泄百分比 [¶]	48%	40%
* 由對應的對數轉換結果求冪(exponentiate)而得。 † 使用 paired t-test 獲得的 <i>p</i> 值。 § 尿液中以 PAGN 形式回收的 PBA 百分比。 ¶ 0 至 12 或 12 至 24 小時的尿液 PAGN 排泄總量的百分比。 縮寫全稱：AUC=曲線下面積(area under the curve); CI=信賴區間(confidence interval); CV=變異係數(coefficient of variation); PAGN= 苯 乙 醯 麩 醯 胺 酸 (phenylacetylglutamine); PBA= 苯 丁 酸 (phenylbutyrate)。		

- 在安全性方面，在 GPB 和 NaPBA 治療期間，分別有 61%和 51%的受試者發生不良事件，其中大多數是腸胃道不良事件，且嚴重程度較輕微；未觀察到臨床有意義的實驗室檢驗值或心電圖變化。提前退出試驗的受試者中，1 位受試者因為出現高氨血症危機，1 位受試者因高血氨和頭痛而提前退出；兩者皆發生在 NaPBA 治療期間。在嚴重不良事件 (severe adverse events) 方面，1 位受試者在 GPB 治療期間發生腸胃炎嚴重不良事件，試驗期間沒有發生死亡事件。
- 隨機對照臨床試驗納入之 UCD 病人亞型包含 CPS、OTC、ASS，且已 OTC 為最主要受試者，並非台灣常見之 ASS 與 citrin 缺乏症。參考 CADTH 報告意見，考量病人人數稀少，儘管相對療效實證未能及於其他亞型(如 ASL、HHH、ARG)，建議給付目標群體應不限於 CPS、OTC、ASS。

(三) 在長期治療方面，一項為期一年之延伸性試驗納入 40 位完成 HPN-100-006 試驗的受試者和 11 位完成 HPN-100-005 試驗的受試者，且另額外新增 26 位成人和兒童病人，共 77 人。研究結果顯示，GPB 長期治療期間平均血氨值 $<35 \mu\text{mol/L}$ ，與短期試驗結果相似。常見不良事件包含嘔吐、上呼吸道感染、噁心、鼻咽炎、腹

瀉、頭痛、高氨血症、食慾下降、咳嗽、疲勞、頭暈和口咽疼痛。相較於 15 位受試者在試驗前 12 個月以 NaPBA 治療時發生 24 次高血氨危機，在長期延伸性試驗期間有 12 位受試者發生 15 次高血氨危機。然而，此比較結果仍有其侷限，無法作為長期相對療效之穩健證據。

- (四) 針對兒童與青少年病人，目前仍缺乏隨機對照試驗之比較結果。一項合併三項單臂試驗 (HPN-100-009 和 HPN-100-012、HPN-100-011 試驗) 中，2 個月至 2 歲兒童病人進行的短期與長期分析亦顯示 GPB 可維持血氨在目標值內。另一項合併三項不同單臂試驗 (HPN-100-005、HPN-100-007、HPN-100-012 試驗) 中 29 天至 17 歲病人，進行短期和長期結果分析顯示，短期與長期血氨控制情形類似；在長期追蹤中，21 位受試者在試驗前 12 個月使用 NaPBA 治療時發生 38 次高氨血症危機；12 位受試者在接受本品治療 12 個月期間發生 17 次高氨血症危機。

四、醫療倫理：無系統性收集之相關資訊可供參考；為補充不足之處，本報告摘錄醫療科技評估組織 (CADTH 及 SMC) 評估報告的病友意見以供參考。

- (一) 病人和照護者表示 UCD 會導致各種嚴重的健康議題，較常見的症狀為腹部不適（如痙攣、腹瀉、嘔吐等）和疲勞，且病人經常有發育和認知功能相關障礙，影響學業和工作表現。嚴重受影響的病人（酶/運輸蛋白幾乎失去功能）需要定期接受專家團隊一系列的檢查，包括代謝科醫師、兒科醫師、營養師、言語和物理治療師、社會照護等，且很可能出現學習困難等問題。對於 UCD 病人及照護者，日常生活面臨許多挑戰，包括治療困難、需要頻繁回診、住院，以及對未來的擔憂。
- (二) 病友團體表示本品是一種幾乎沒有味道的液體，並表示在使用本品後，控制血氨濃度方面更加穩定，且沒有服用困難的問題。病友團體強調，可口的治療、更低的服藥頻率和更簡單的服藥劑型預計將對 UCD 病人和照護者產生非常正面的影響。大多數病人報告服用本品沒有不良事件，或是不良事件很容易處置。
- (三) 蘇格蘭 SMC 報告中提及，病友團體強調 NaPBA 極難服用/給藥，並且需要每天服用難吃的粉末/大量藥丸，幼童特別容易因味道和服藥頻率以及其他影響（如食慾下降）而生病，導致難以確保其攝取足夠的熱量。

五、成本效益：

加拿大 CADTH 於民國 106 年 3 月公告有關 glycerol phenylbutyrate (GPB) 之報告，其經濟分析將病人依發病年齡及用藥史分為 4 個次族群，針對不曾接受 NaPBA 或正接受 NaPBA 治療者，比較品為 NaPBA；針對曾以 NaPBA 治療但無法有效控制或無法耐受者，比較品則為僅接受飲食控制。CADTH 經修正經濟模型後，推估 GPB 相較於 NaPBA 或僅接受飲食控制，在 4 個次族群的 ICER 皆超過 1,000,000 加幣/QALY；若要使 ICER 達到 200,000 加幣/QALY，GPB 需降價 35%至 53%。廠商提交的 GPB 價格較 NaPBA 高 46%，CADTH 建議在 GPB 藥品成本不超過 NaPBA 的前提下始同意給付。

六、財務衝擊：

- (一)建議者預估本品納入給付後將取代 Phenbuty，其依據罕病通報及罕藥年報資料推估 UCDs 用藥人數，並設定現行接受 Phenbuty 者有 20%至 75%會轉用本品，而新發病個案則皆會使用本品；進一步假設體重未滿 20kg 兒童佔 90%、成人佔10%，並依據病人體重或體表面積推估使用劑量，再以實際使用量換算出本品和Phenbuty 之服藥順從性，進而推估年度藥費及財務影響。另外，建議者表示病人自 Phenbuty 轉用本品後可減少高血氨症危象發生次數，故推估相關節省費用。
- (二)本報告認為建議者之財務影響推估架構大致合宜，惟考量罕病通報資料已公告較新年度數據，故本報告予以更新；再者，本報告經分析健保資料庫中 UCDs病人的年齡分布，發現體重未滿 20kg 者佔 13%、20kg 以上者佔 87%，與建議者之假設差異甚大，故根據健保資料庫分析結果調整藥費計算；另外，本報告認為本品遵醫囑率有較大不確定性且為財務影響推估之主要影響因子，故對此進行敏感度分析。
- (三)建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）財務影響推估結果彙整如後表。

項目	本品 遵醫囑 率	本品人年藥費		本品年度藥費	藥費財務影響
		延續 治療	新增 治療		
建議者推估					
基礎分析	40%	93 萬	75 萬	1,100 萬至 3,900 萬	250 萬至 1,000 萬
敏感度分析	30%	70 萬	55 萬	800 萬至 3,000 萬	-19 萬至 45 萬
	50%	116 萬	93 萬	1,300 萬至 4,900 萬	500 萬至 2,000 萬
查驗中心推估					
基礎分析	40%	117 萬	46 萬	1,300 萬至 5,400 萬	390 萬至 2,000 萬
敏感度分析	30%	88 萬	35 萬	990 萬至 4,100 萬	67 萬至 680 萬
	50%	147 萬	58 萬	1,600 萬至 6,800 萬	720 萬至 3,400 萬
	65%	191 萬	75 萬	2,100 萬至 8,800 萬	1,200 萬至 5,400 萬

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 113 年 4 月藥品專家諮詢會議討論，本報告以初核價格更新財務影響，推估本品納入給付後之年度藥費約為第一年 533 萬元至第五年 2,204 萬元；藥費財務影響在第一年約節省 386 萬元至第五年約節省 1,188 萬元；整體財務影響在第一年約節省 391 萬元至第五年約節省 1,217 萬元。

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	RAVICTI [®] 瑞維安	Phenbuty [®] 芬必提
主成分/含量	glycerol phenylbutyrate 1.1 g/mL	sodium phenylbutyrate 500 mg
劑型/包裝	口服液劑；25 mL 玻璃瓶裝	錠劑；HDPE 瓶裝
WHO/ATC 碼	A16AX09	A16AX03
主管機關許可適應症	用於不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的尿素循環代謝異常 (Urea Cycle Disorder；UCDs) 病人的長期輔助治療，包括 carbamoyl phosphate synthetase (CPS) I 缺乏症、鳥胺酸氨甲醯基轉移酶 (ornithine carbamoyltransferase(OTC)) 缺乏症、argininosuccinate synthetase (ASS) 缺乏症、argininosuccinate lyase (ASL) 缺乏症、arginase (ARG) I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群 (hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome；HHH)。使用限制：1. 服用本品時，必須限制飲食中的蛋白質，某些情況下還應添加膳食補充劑（例如必需氨基酸、精氨酸[arginine]、瓜氨酸[citrulline]、無蛋白熱量補充劑）。2. 本品不得使用於急性高氨血症 (acute hyperammonemia) 之控制。	缺乏 carbamylphosphate synthetase (CPS)、ornithine transcarbamylase (OTC) 或 argininosuccinic synthetase (AS) 之先天性尿素循環障礙。
健保給付條件	擬訂中	新生兒篩檢為瓜氨酸血症之陽性個案，初次發作之不明原因高血氨（血氨值高於 150 μmol/L）（詳見附錄一）。
健保給付價	擬訂中	241 元
仿單建議劑量與用法	應依據體表面積換算本品的每日建議劑量，且需考慮： 1. <u>未使用過苯丁酸類藥物的建議起始劑量</u> ： • 體表面積 < 1.3 m ² 的病人：	• 體重小於 20 kg： 450-600 mg/kg/day； • 體重 20 kg 以上： 9.9-13.0 g/m²/day。 應將錠劑的每日總劑量等分成數劑隨餐服用或隨餵

	8.5 mL/m²/day (9.4 mg/m²/day) ; • 體表面積≥1.3 m² 的病人： 7 mL/m²/day (8 mg/m²/day)。 2. <u>從苯丁酸鈉轉換為本品病人的初始劑量</u>： • 本品的總日劑量(mL)= 苯丁酸鈉錠劑的總日劑量(g)×0.86； • 本品的總日劑量(mL)= 苯丁酸鈉粉劑的總日劑量(g)×0.81。 3. <u>從注射苯乙酸鈉/苯甲酸鈉轉換為本品病人的初始劑量</u>：從苯乙酸鈉/苯甲酸鈉換為本品病人在血氨濃度獲得穩定控制後，應以較高每日建議劑量(11.2 mL/m²/day)來治療，並監測血氨濃度，做為後續劑量調整指引。 總日劑量應等分，並隨每次進食或餵食時一起服用(例如，每日3至6次)。對於2歲以下的病人，應將每次劑量無條件進位至接近0.1 mL，2歲及以上的病人無條件進位至接近0.5 mL。	食時間餵服(如每日3至6次)。
療程	持續使用，未進行原位肝移植的病人可能需要終身使用本品治療。	持續使用
每療程花費	擬訂中	5歲(18.3kg, 0.7m²)：以525 mg/kg計，為4,579元/日。 10歲(36.5kg, 1.25m²)：以11.45g/m²計，為6,989元/日。 19歲以上(64.2kg, 1.69m²)：以11.45g/m²計，為9,399元/日。
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：		相同作用機轉

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	於民國 106 年 3 月公告， 建議給付 本品用於「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的 ^c ≥2 歲 ^d 尿素循環代謝異常(UCDs)兒童和成人病人的長期治療 ^d 」，且需符合下列條件： 1. 給付條件： (1) 本品對於藥物計畫之成本費用（drug plan cost）不得超過 sodium phenylbutyrate (NaPBA)。 (2) 病人應由具 UCDs 治療專業的醫師提供治療建議。 2. 建議之理由： (1) 一項第 III 期、雙盲、交叉設計 (crossover)、活性藥品對照 (active control) 之隨機對照試驗結果顯示，在控制血氨濃度方面，本品不劣效於 (noninferior) NaPBA。 (2) 依照加拿大廠商提交的資料，本品的價格比 NaPBA 高 46%。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 2 月 22 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 113 年 2 月 22 日止，查無相關資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

^c 此份報告評估時，加拿大衛生部 (Health Canada) 核准本品之相關適應症為「用於無法藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的 **2 歲以上**患有 UCDs 病人的長期治療。Ravicti 應搭配飲食蛋白質控制，在某些情況下，應與營養補充劑（如必需氨基酸、精胺酸、瓜胺酸、無蛋白熱量補充劑）一起使用」。目前加拿大核准之適應症已取消 2 歲以上的年齡限制。

^d 值得注意的是，雖然 CDEC 評估的臨床試驗僅包括 CPS I 缺乏症、OTC 缺乏症及 ASS 缺乏症三種亞型的 UCD 病人，然而，CDEC 認為，由於 UCD 病人很少，臨床試驗很難招募到足夠數量的病人，因此給付不應僅限於這三種亞型。CDEC 指出，對於以胃造口管給藥的族群中，本品可能較 sodium PBA 更為實用，然而，未有該族群的數據可供評估。

【瑞維安口服液】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 08 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

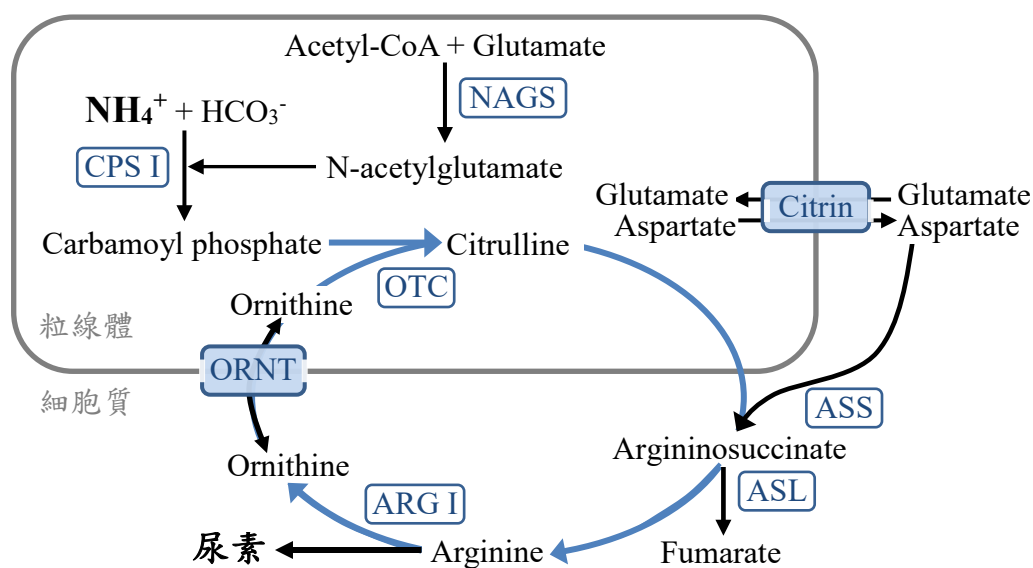
尿素循環代謝異常（urea cycle disorders, UCDs）係一系列罕見的遺傳^e代謝疾病（如表三及圖一所示），病人由於尿素循環所需酶或運輸蛋白缺陷，導致氮合成尿素的過程異常，造成過量的氮蓄積體內形成高氨血症（hyperammonemia）。UCDs 臨床表現以急、慢性血氨升高引起的神經和消化系統症狀為主，嚴重程度取決於受影響的酶或運輸蛋白在尿素循環的角色和缺陷程度，若受影響的酶或運輸蛋白完全缺陷，病人多在新生兒時期即發病。急性高氨血症可能引起噁心、嘔吐、意識障礙等急性腦病症狀^f；長期高氨血症可能會引起發育遲緩、認知功能障礙等[1, 2]。

^e 除了鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症（ornithine carbamoyltransferase [OTC] deficiency）為 X 染色體性聯隱性遺傳之外，其餘 UCDs 為體染色體隱性遺傳。

^f 包括癲癇、腦水腫、過度換氣、去皮質姿勢（decerebrate posturing）和昏迷、食慾不振、頭痛、週期性嘔吐、嗜睡、疲勞、迷失方向、行為異常、睡眠障礙、妄想、幻覺、精神病等。

表三 UCDs 亞型、相關基因、受影響酶/運輸蛋白[1]

疾病名稱(UCDs 亞型)	基因	受影響的酶/運輸蛋白
胺甲醯磷酸合成酶I (CPS I)缺乏症	<i>CPS1</i>	carbamoyl phosphate synthetase
鳥胺酸氨甲醯基轉移酶(OTC)缺乏症	<i>OTC</i>	ornithine transcarbamylase
精胺基琥珀酸合成酶(ASS)缺乏症，又稱第一型瓜胺酸血症(citrullinemia type 1)	<i>ASS1</i>	argininosuccinate synthetase
精胺基琥珀酸裂解酶(ASL)缺乏症	<i>ASL</i>	argininosuccinate lyase
精胺酸酶(ARG I)缺乏症	<i>ARG1</i>	arginase I
N-乙醯麩胺酸合成酶(NAGS)缺乏症 [§]	<i>NAGS</i>	N-acetylglutamate synthetase
高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症候群 (hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome, HHH)	<i>ORNT1/SLC25A15</i>	Ornithine translocase
Citrin 缺乏症，又稱第二型瓜胺酸血症(citrullinemia type 2)	<i>SLC25A13</i>	Citrin



圖一 尿素循環 (urea cycle) 簡略示意圖，修改自[1]，縮寫全稱請參考表三。

UCDs 在新生兒的發生率約為 1/35,000[3]，然而，由於疾病診斷不易且病人死亡率高，實際發生率可能被低估[1, 2, 4]。各種 UCDs 亞型的發生率不同，其

[§] 根據藥品仿單，目前尚未確定本案藥品治療 NAGS 缺乏症和 Citrin 缺乏症（第二型瓜胺酸血症）病人的安全性和有效性。

中，歐美國家主要以 OTC 缺乏症為主[1]，然而，我國較常見的亞型為瓜胺酸血症（包括 ASS 及 citrin 缺乏症），新生兒的發生率約為 1/20,000 至 1/10,000，而 NAGS 缺乏症及 CPS I 缺乏症的發生率極低，小於百萬分之一[3, 5]。目前台灣新生兒篩檢針對 UCDs 的主要篩檢項目為血中瓜胺酸（citrulline）濃度，以提早診斷我國發生率較高的 ASS 及 citrin 缺乏症。

根據歐洲遺傳代謝性疾病專家小組於 2019 年發表的診斷與治療指引（以下簡稱 2019 年歐洲治療指引）[6]，UCDs 長期輔助治療包括：協助廢棄氮排泄的藥物、低蛋白飲食^h、補充 arginineⁱ和/或 citrulline、補充維生素和礦物質、部分病人需額外補充必需氨基酸、併發症的緊急治療等。長期治療的治療目標包括維持穩定的氮代謝、減少慢性併發症及正常發育[6]。

2019 年歐洲治療指引指出，氮結合劑（nitrogen scavengers）是 UCD 病人維持穩定的氮代謝的主要治療方法，並建議對每位病人給予個人化的劑量（證據等級：中^j）。氮結合劑包括 sodium benzoate、sodium phenylbutyrate（NaPBA）或 sodium phenylacetate（NaPAA）、及 glycerol phenylbutyrate（即本案藥品，以下簡稱本品）。值得注意的是，sodium benzoate 在歐美地區及我國雖未取得 UCD 相關適應症，但在臨床已有數十年的使用經驗；在臨床實務上，美國多數病人使用 NaPBA 或本品治療 UCDs，然而，歐洲許多醫學中心將 sodium benzoate^k視為第一線治療，因此，2019 年歐洲治療指引針對氮結合劑的優先選擇並未能取得一致的建議。此外，指引根據各種氮結合劑的生化機制^l，於懷孕族群有條件建議使用 sodium benzoate，然而，目前沒有足夠的證據可評估妊娠期使用氮結合劑治療後對胎兒的影響（證據等級：低）。針對標準治療沒有足夠療效反應、生活品質差、沒有嚴重神經損傷且代謝狀況穩定的嚴重 UCD 病人，可考慮肝臟移植^m（證據等級：中）[6]。

UCD 病人需要定期檢測血中氮濃度和氨基酸等生化指標，並評估發育、認知功能及營養攝取等情形，以及時調整治療方案。2019 年歐洲治療指引建議長期治療的生化指標目標值如血氮值ⁿ<80 μmol/L、glutamine^o<1000 μmol/L 等（證

^h Citrin 缺乏症（第二型瓜胺酸血症）除外。

ⁱ 除了 ARG1 缺乏症之外，其他 UCDs 因 L-arginine 的合成受損，皆需額外補充的必需氨基酸包括 L-arginine 或其前驅物 L-citrulline。

^j 該指引採用 GRADE 評核系統（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations）評估證據等級，以 4 個等級呈現（高、中、低、極低），並根據證據的強度提出建議（強烈建議[strongly recommend]、建議[recommend]、有條件建議[suggest]）。

^k 由於 sodium benzoate 的臨床使用經驗豐富、副作用少、安全性隱憂少、且價格更便宜，在許多歐洲醫學中心皆使用 sodium benzoate 作為 UCDs 的第一線治療。

^l 該指引提及 PBA 是一種組蛋白去乙酰酶抑制劑（histone deacetylase inhibitor），屬於抗癌藥物的一類，可能誘導癌細胞凋亡和細胞週期停滯，長期使用的影響尚不清楚。

^m NAGS 缺乏症除外。

ⁿ 適用於新生兒期以外的病人，假設正常值上限為 50 μmol/L。

^o 血漿 glutamine 值升高可能表示病人即將發生高氮血症。

式詳見附錄二。

經查詢 WHO/ATC 分類碼網頁[9]，本案藥品之 ATC 分類碼為 A16AX09。ATC 前 5 碼 A16AX 類別為各種消化道和代謝產物，此分類共包含 24 種成分，與本品同屬氮結合劑的藥品有 sodium benzoate、NaPBA、複方製劑 sodium benzoate/NaPAA、本品共 4 項，其中，僅本品、sodium benzoate 及 NaPBA 已於我國取得藥品許可證；然而，僅本品及 NaPBA 取得本案相關適應症^P。複方製劑 sodium benzoate/NaPAA 僅取得適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項認定，尚未取得我國藥品許可證。

於 2024 年 3 月 4 日止以「尿素循環」查詢衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[10]的適應症（藥品）欄位，並限制註銷狀態為「未註銷」，限制許可證種類為「藥品」，僅查得 2 筆許可紀錄，為氮結合劑的本品及 NaPBA。考量本案為罕見疾病用藥，本報告另以「尿素循環」查詢衛生福利部食品藥物管理署公告的適用罕見疾病防治及藥物法之藥物名單[8]，查獲共 4 筆紀錄，包括屬於氮結合劑的本品、NaPBA、複方製劑 sodium benzoate/NaPAA，以及 UCD 病人需額外補充的必需氨基酸 arginine。由於 arginine 的治療地位與本案藥品不同，故不列入相近治療地位之藥品。

綜上，本報告彙整前述與本品具有相近治療地位之藥品 ATC 分類碼、許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表四。值得注意的是，複方製劑 sodium benzoate/NaPAA 於現行給付條件為「先天性 UCDs 之急性血氨症及伴隨腦部病變」，不符本案適應症「UCDs 病人的長期輔助治療」；NaPBA 於健保現行給付條件為新生兒篩檢為瓜氨酸血症之陽性個案，然而，NaPBA 的藥品適應症未包含瓜氨酸血症第二型。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品（按 ATC 分類碼排序）

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付 條件
A16AX03 NaPBA	缺乏 carbamylphosphate synthetase (CPS)、ornithine transcarbamylase (OTC) 或 argininosuccinic synthetase (AS)之先天性尿素循環障礙。	錠 劑	500 mg	新生兒篩檢為瓜氨酸血症之陽性個案，初次發作之不明原因高血氨(血氨值高於 150 μmol/L) (詳見附錄一)。

^P Sodium benzoate 的許可適應症為「預防或治療先天性非酮性高甘氨酸血症(non-ketotic hyperglycinemia)之輔助治療」，其 ICD-10-CM 為 E72.51 非酮性高甘氨酸血症，非屬 UCDs。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行給付 條件
A16AX09 glycerol PBA (本案藥品)	用於不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的尿素循環代謝異常(Urea Cycle Disorder；UCDs)病人的長期輔助治療，包括 carbamoyl phosphate synthetase (CPS) I 缺乏症、鳥胺酸氨甲醯基轉移酶 (ornithine carbamoyltransferase(OTC)) 缺乏症、argininosuccinate synthetase(ASS) 缺乏症、argininosuccinate lyase(ASL) 缺乏症、arginase(ARG) I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome；HHH)。使用限制：1、服用本品時，必須限制飲食中的蛋白質，某些情況下還應添加膳食補充劑(例如必需氨基酸、精氨酸[arginine]、瓜氨酸[citrulline]、無蛋白熱量補充劑)。2、本品不得使用於急性高氨血症(acute hyperammonemia)之控制。	口 服 液 劑	1.1 g/mL	建議收載中
A16AX11 sodium benzoate	無相關許可適應症 [†] 。	膠 囊 劑	250 mg	健保未收載本案相關適應症。
A16AX30 sodium benzoate/ NaPAA	先天性尿素循環代謝障礙*。	注 射 劑	-	限用於先天性尿素循環代謝障礙之 <u>急性</u> 血氨症及伴隨腦部病變。

* sodium benzoate/ NaPAA 經衛生福利部認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項，惟目前尚未取得藥品許可證，故此處為罕藥之適應症認定內容。

[†] Sodium benzoate 的許可適應症為「預防或治療先天性非酮性高甘氨酸血症(non-ketotic hyperglycinemia)之輔助治療」，ICD-10-CM 為 E72.51，非屬 UCDs。此藥品為歐洲醫學中心的 UCDs 第一線治療。

縮寫全稱：PAA=苯乙酸(phenylacetate); PBA=苯丁酸(phenylbutyrate)。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR （加拿大）	於 2017 年 3 月公告。
PBAC（澳洲）	至 2024 年 2 月 22 日止，查無相關資料。
NICE（英國）	至 2024 年 2 月 22 日止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2018 年 8 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 1 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR（加拿大）[11]

於 CADTH 網頁鍵入關鍵字「glycerol phenylbutyrate」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2017 年 3 月公告，摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC）建議給付本品作為氮結合劑用於「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的 ≥ 2 歲^q尿素循環代謝異常(UCDs)兒童和成人病人的長期治療^r」，且需符合下列條件：

^q 此份報告評估時，加拿大衛生部（Health Canada）核准本品之相關適應症為「用於無法藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的 **2 歲以上**患有 UCDs 病人的長期治療。Ravicti 應搭配飲食蛋白質控制，在某些情況下，應與營養補充劑（如必需氨基酸、精胺酸、瓜胺酸、無蛋白熱量補充劑）一起使用」。目前加拿大核准之適應症已取消 2 歲以上的年齡限制[12]。

^r 值得注意的是，雖然 CDEC 評估的臨床試驗僅包括 CPS I 缺乏症、OTC 缺乏症及 ASS 缺乏症三種亞型的 UCD 病人，然而，CDEC 認為，由於 UCD 病人很少，臨床試驗很難招募到足夠數量的病人，因此給付不應僅限於這三種亞型。CDEC 指出，對於以胃造口管給藥的族群中，本品可能較 sodium PBA 更為實用，然而，未有該族群的數據可供評估。

- (1) 給付條件：
 - A. 本品對於藥物計畫之成本（drug plan cost）不得超過 NaPBA。
 - B. 病人應由具 UCDs 治療專業的醫師提供治療建議。
- (2) 建議之理由：
 - A. 一項第Ⅲ期、雙盲、交叉設計（crossover）、活性藥品對照（active control）之隨機對照試驗結果顯示，在控制血氨濃度方面，本品不劣效於（noninferior）NaPBA。
 - B. 依照加拿大廠商提交的資料，本品的價格比 NaPBA 高 46%。
2. 相對療效及安全性之考量

CDEC 參酌一項為期 4 週的第Ⅲ期、雙盲、交叉設計、活性藥品對照之隨機對照試驗（HPN-100-006），及一項納入 3 筆臨床試驗（HPN-100-005、HPN-100-007^s、HPN-100-012）的長期（為期 1 年）、單臂式延伸性研究，以評估本品在 UCD 成人及兒童病人的療效與安全性。

- (1) HPN-100-006 試驗考量要點：
 - A. 雙盲治療期間未有死亡事件發生。在本品治療期間，沒有病人出現高氨血症危機^t（hyperammonemic crisis）；一位接受 NaPBA 治療的病人因未遵從治療而出現高氨血症危機。
 - B. 接受本品治療與 NaPBA 相比，其平均血氨 AUC₀₋₂₄ 值^u減少約 12%；兩者的幾何平均值之比值的 95%信賴區間（confidence intervals, CIs）上限（1.03）低於事先定義的不劣性臨界值（non-inferiority margin 為 1.25），顯示本品不劣效於 NaPBA。
 - C. 接受本品治療與 NaPBA 相比，其 24 小時最大血氨值（C_{max}）約降低 14%（分別為 60.9 vs. 70.8 μmol/L），兩組未達統計顯著差異，且 24 小時 C_{max} 約 10 μmol/L 的差異不被認為具臨床有意義的差異。此外，血氨檢驗值高於正常值上限^v的百分比於兩組相似（分別為 35.6%及 36.2%）。
 - D. 試驗為期四週期間，接受本品治療的病人報告不良事件（adverse event）之比例高於 NaPBA 組（分別為 61.4%和 51.1%），但大多數的不良事件嚴重程度輕微。試驗期間共 2 位病人報告治療中出現嚴重不良事件，其中 1 位病人在接受本品治療時出現急性腸胃炎；另 1 位病人在接受 NaPBA 治療時出現第 3 級的高氨血症事件。未有病人停止本品治療；1 位病人因試驗第一天的血氨值過高而停止 NaPBA 治療。

^s HPN-100-007 試驗納入完成 HPN-100-006 試驗者，並額外新增 20 位受試者的延伸性試驗。

^t 定義為與血氨值≥100 μmol/L 相關的臨床症狀。

^u 試驗第 14 天和第 28 天的血氨值 24 小時曲線下面積（24-hour area under the curve [AUC₀₋₂₄]），為 HPN-100-006 試驗的主要療效指標（詳見本報告「電子資料庫相關文獻」章節）。

^v HPN-100-006 試驗針對血氨值正常範圍定義為 9 至 35 μmol/L，正常值上限為 35 μmol/L。

(2) HPN-100-005、HPN-100-007、HPN-100-012 試驗的延伸性研究：

- A. 兒童和成人病人在經過本品為期一年的治療後，血中氨和 glutamine 的濃度維持穩定，此外，與試驗篩選期之前 12 個月的數據相比，病人高氨血症的發作次數減少。
- B. 延伸性研究中，兒童的健康相關生活品質（health-related quality of life）改善，但成人的生活品質似乎沒有。神經心理學測驗（neuropsychological testing）在不同的試驗、年齡層和評估工具的結果表現不一致。
- C. 幾乎所有病人在接受本品治療一年後皆出現不良事件，其中細菌感染、寄生蟲感染（infestation）和胃腸道疾病最常見。

3. 討論要點

- (1) 病人無論接受本品或 NaPBA 治療，都需要搭配飲食控制。
- (2) 次族群分析中，本品在早期發病（≤2 歲）的成人病人在控制血氨濃度方面優於 2 歲之後發病的成人病人，然而，由於次族群的樣本數較小，解讀時仍需留意。
- (3) 目前仍缺乏本品長期療效與安全性的比較性證據，且沒有隨機對照試驗比較本品與 NaPBA 在兒童病人的療效和安全性。

(二) PBAC^w（澳洲）

至 2024 年 2 月 22 日止，於 PBAC 網頁「medicine status」與「Public Summary Documents by Product」兩處鍵入關鍵字「glycerol phenylbutyrate」，未查獲任何相關資料可供參考。

(三) NICE（英國）

至 2024 年 2 月 22 日止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「glycerol phenylbutyrate」，未查獲任何結果可供參考。本報告另查詢英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）網頁的 NHS England high cost drugs commissioning list^x[13]，查獲 NHS England 已委任給付本品，未尋獲相關評估報告可供參考。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

^w 查詢澳洲藥物管理局（Therapeutic Goods Administration）網頁，未尋獲本品相關資訊。

^x 此清單的藥品不透過國家制定的價格給付，並直接由 NHS England、Cancer Drugs Fund 或 Innovative Medicines Fund 委任給付。

(1) SMC (蘇格蘭) [14]

於 SMC 網頁鍵入關鍵字「glycerol phenylbutyrate」，查獲一份與本案相關之評估報告於 2018 年 8 月公告，摘錄於後。

A. 給付建議及給付條件

SMC 建議給付本品作為「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的 ≥ 2 個月的兒童^y和成人 UCDs 病人的長期輔助治療，包括 CPS I 缺乏症、OTC 缺乏症、ASS 缺乏症、ASL 缺乏症、ARG I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之 HHH 症候群。本品應搭配飲食蛋白質控制，在某些情況下，應與營養補充劑（如必需氨基酸、精胺酸、瓜胺酸、無蛋白熱量補充劑）一起使用」。

B. 建議給付理由

- (a) 在控制血氨濃度方面，本品不劣效於 NaPBA。
- (b) SMC 建議採取病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme)，以改善本品的成本效益。此建議取決於本品的病人用藥可近性方案在 NHSScotland 的持續可行性，或採用與該方案同等或更低的價格。

C. 相對療效及安全性之考量

SMC 參酌一項第 III 期、雙盲、交叉設計、活性藥品對照之隨機對照試驗 (HPN-100-006) 作為本品與 NaPBA 的相對療效及安全性證據，並納入 3 項第 II 期開放式作業、短期、交叉設計的臨床試驗 (HPN-100-003、HPN-100-005、HPN-100-012) 作為支持性證據，以評估本品在 UCD 成人及兒童病人的療效與安全性，前述 4 項試驗的合併分析^z (pooled analyses) 整理如表五。

表五 第 II 期及第 III 期交叉設計試驗的療效結果及合併分析 (修改自[14])

	HPN-100-006	HPN-100-003	HPN-100-005	HPN-100-012	合併分析
人數	45 人	14 人 [*]	11 人	15 人	85 人
年齡	18 歲以上	18 歲以上	6 至 17 歲	29 天至 6 歲	
納入條件及 治療介入	先前使用穩定劑量的 NaPBA 控制血氨值 [*] ，並且				-
	1:1 隨機分配 至 NaPBA 治 療 2 週後轉	納入試驗後繼續 NaPBA 治 療 1 週，再轉換本品治療 1 週		納入試驗後 繼續 NaPBA 治療 1 天，再	

^y 此份報告評估時，歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency) 核准本品之相關適應症為「用於無法藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的 ≥ 2 個月的兒童和成人患有 UCDs 病人的長期輔助治療」。目前英國藥物及保健產品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) 核准之適應症已取消 2 個月以上的年齡限制[15]。

^z 使用初級資料 (primary data) 對各別研究的受試者個體 (individual data) 進行再分析。與統合分析 (meta-analysis) 不同，只有納入的研究使用相同的研究設計和統計模型，且研究族群具同質性，才適合進行合併分析[16]。

	HPN-100-006	HPN-100-003	HPN-100-005	HPN-100-012	合併分析
人數	45 人	14 人 [*]	11 人	15 人	85 人
	換本品治療 2 週，或相反			轉換本品治療 9 天	
血氨 AUC ₀₋₂₄ 值的幾何平均值之比值(glycerol PBA/NaPBA)					
比值	0.91	0.63 [*]	0.78	0.79	0.84
95% CIs	0.799 to 1.034	0.361 to 1.116	0.556 to 1.095	0.593 to 1.055	0.740 to 0.949
<i>p</i> 值 [†]	0.315	0.084	0.054	0.033	0.002
PAGN 之 24 小時平均尿液排泄量(g)					
本品	13.5	10.8	12.5	-	13.3
NaPBA	13.6	12.2	12.5	-	13.5
血氨值高於正常值上限的百分比(%)					
本品	36	27 [*]	18	13	28
NaPBA	36	43 [*]	31	38	37

* 血氨值<100 μmol/L，且無高氨血症的徵象及症狀。

† 使用 Wilcoxon signed-rank test 獲得的 *p* 值[17]。

‡ 本報告發現此處呈現之數值與 2010 年發表之文獻[18]不同，該文獻指出，HPN-100-003 試驗納入 13 人，僅 10 人完成試驗。根據已完成試驗者之分析(10 人)，血氨 AUC₀₋₂₄ 值的幾何平均值之比值(glycerol PBA/NaPBA)為 0.71(95% CI 為 0.44 to 1.14)；血氨值高於正常值上限的百分比為 27.0% vs. 39.6%。

縮寫全稱：AUC=曲線下面積(area under the curve); CI=信賴區間(confidence interval); PAGN=苯乙醯醯胺酸(phenylacetylglutamine); PBA=苯丁酸(phenylbutyrate)。

(a) 第Ⅱ期及第Ⅲ期交叉設計試驗的合併分析（參考表五）：

- I. 在第Ⅲ期試驗（HPN-100-006）中，本品在控制 24 小時血氨值方面不劣效於 NaPBA，透過 24 小時尿液 PAGN 評估的尿氮排泄量兩組相當，血氨檢驗值高於正常值上限的百分比於兩組相似，個別研究也與合併分析的結果一致。
- II. 與 NaPBA 相比，接受本品治療的平均血氨值在給藥後 4 至 5 小時較高，而在給藥後 6 至 12 小時較低，SMC 認為可能是 2 種藥物的藥物動力學差異所致。
- III. 安全性方面，在第Ⅲ期試驗（HPN-100-006）中，本品和 NaPBA 組分別有 61% vs. 51%的受試者報告不良事件，最常見的不良事件為胃腸道不良事件（36% vs. 29%）、頭痛（14% vs. 9%）和食慾下降（7% vs. 4%）；在短期、交叉設計試驗（HPN-100-003、HPN-100-005、HPN-100-012）的合併分析中，本品和 NaPBA 組分別有 54%和 39%報告不良事件，最常見的不良事件為胃腸道不良事件（30% vs. 21%）、頭痛（9% vs. 5%）。
- IV. 在第Ⅱ期及第Ⅲ期交叉設計試驗的合併分析中，本品組沒有受試者因不良事件而停止治療，但 NaPBA 組有 2 位（1 位病人因不遵從飲食限制而發生高氨血症危機，1 位病人在試驗第一天因高血氨值和頭痛）。嚴重（serious）不良事件發生在 NaPBA 組的 2 位和本品組的 1 位受試者；本品組 1 位是因食物中毒而發生急性腸胃炎。

(b) HPN-100-005、HPN-100-007、HPN-100-012 試驗的延伸性研究：

- I. 在為期一年的開放式作業延伸性研究中，共 51 位成人和 49 位兒童（26 位 6 至 17 歲和 23 位 6 歲以下兒童）接受本品治療。治療期間，本品維持受試者穩定的血氨值，且高氨血症危機的發生率（每人年 0.27 例）低於前一年臨床常規報告的發生率（受試者當時仍接受 NaPBA 治療，為每人年 0.53 例）。

D. 討論要點

- (a) SMC 指出，控制血氨值是臨床的主要治療目標之一，並已被證明與臨床結果相關，因此第 III 期試驗（HPN-100-006）的主要療效指標血氨 AUC₀₋₂₄ 值可被視為替代指標（surrogate marker）。
- (b) 本品缺乏與活性藥品的長期比較性證據。在為期一年的開放式作業延伸性研究中，以研究期間的高氨血症危機發生率與過去一年使用 NaPBA 的發生率比較，在相對療效的解釋上具有侷限性，無法提供長期相對療效的穩健證據。
- (c) 第 II 期交叉試驗的開放式作業設計，以及 HPN-100-012 試驗中 2 組治療持續時間的差異，可能使短期試驗之合併分析的相對安全性結果具不確定性。
- (d) 短期試驗的多數病人為 OTC 缺乏症，次族群分析顯示，無論受試者是否為 OTC 缺乏症，接受本品治療對血氨值的結果一致，然而，應注意次族群分析的樣本數較小，結果應審慎解讀。SMC 指出，第 II 期及第 III 期短期交叉設計試驗皆不包括先前未接受 NaPBA 治療或 NaPBA 治療後血氨值仍不受控制的病人族群，可能會限制試驗結果在這些族群上的應用。
- (e) SMC 諮詢的臨床專家表示，本品將作為 NaPBA 的替代品，有些專家認為本品可能比現有的 NaPBA 製劑更適口，並可能減少服藥負擔（pill burden）並提高服藥遵醫囑性，然而，前述結果不太可能影響現有的醫療服務。

2. 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）、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：尿素循環代謝異常 排除條件：NAGS 缺乏症和 Citrin 缺乏症（第二型瓜胺酸血症） ^{aa}
Intervention	glycerol PBA
Comparator	氮結合劑：sodium benzoate、NaPBA、複方製劑

^{aa} 未包含在建議者提出建議給付之目標族群。

	sodium benzoate/NaPAA
Outcome	相對療效與安全性結果
Study design	第II/III/IV期臨床試驗 (clinical trial)、系統性文獻回顧 (systemic review) 暨統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 2 月 22 日止，以「glycerol phenylbutyrate」、「Urea Cycle Disorder」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

2024 年 2 月 22 日以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 16 筆資料；PubMed 得到 47 筆資料；Embase 得到 131 筆資料。排除重複之文獻後共得到 161 筆資料。經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除與 PICOS 不符的文獻、登錄於臨床試驗相關平台之資訊後，最後納入一項本品治療尿素循環代謝異常之第III期雙盲、交叉設計、隨機對照試驗 HPN-100-006（共 1 篇期刊文獻^{bb}[17]及 1 篇研討會摘要[18]）作為本品與 NaPBA 的相對療效及安全性的主要參酌之比較性證據。

本報告在搜尋過程中亦尋獲 3 項開放式作業、交叉設計試驗共 3 篇期刊文獻（分別為 HPN-100-003 試驗[19]、HPN-100-005 試驗[20]、HPN-100-012 試驗[21]）；3 項開放式作業、延伸性試驗共 4 篇期刊文獻（1 篇 HPN-100-011 試驗^{cc}長期療效結果[22]、1 篇針對 HPN-100-005、HPN-100-007、HPN-100-012 試驗中 29 天至 17 歲兒童病人的合併分析及長期療效結果[23]、1 篇自 HPN-100-009 試驗^{dd}中針對 2 個月以下新生兒的長期療效及安全性之次族群分析[24]、1 篇針對 HPN-100-009、HPN-100-011、HPN-100-012 試驗中 2 歲以下幼兒的長期療效及安全性[25]）及 2 篇研討會摘要[26, 27]，作為支持性證據；另參考臨床試驗相關平台之網頁中針對上述研究發表數據（HPN-100-003[28]、HPN-100-005[29]、HPN-100-006[30]、HPN-100-007[31]、HPN-100-009[32]、HPN-100-0011[33]、HPN-100-012[34]），以評估本品在 UCD 成人及兒童病人的療效與安全性。

重點摘述本次文獻回顧納入之研究設計及結果如表六及表七：

^{bb} 該文獻除 HPN-100-006 試驗結果外，尚包括與 HPN-100-003、HPN-100-005 試驗的合併分析。

^{cc} 受試者先前已完成 HPN-100-005、HPN-100-007、HPN-100-012 試驗後的 12 個月延伸性試驗，並持續治療至第 24 個月。

^{dd} 為一項第IV期開放式作業，旨在評估本品於 2 歲以下幼兒的療效與安全性及藥物動力學，由於該試驗非交叉設計（包括一部分未曾接受 NaPBA 治療的新診斷幼兒），無比較性資料可供參考，因此本報告並未整理於表六。

表六 本品治療尿素循環代謝異常第II/III期交叉設計之臨床試驗

試驗名稱,年	試驗設計	納入條件	試驗藥物	納入試驗人 數(UCDs亞 型)	分組	療效指標				安全性指標 [¶]	
						血氨AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L) 幾何平均 比值*(95% CIs)	血氨C _{max} (μmol/L)	血氨> ULN(%)	所有 AE	胃腸道	
HPN-100-003, 2010 [17, 19]	第Ⅱ期開放式 作業、交叉設 計	≥18歲、已接 受穩定劑量 NaPBA≥2週	NaPBA治療1週 →本品治療1週	14 [†] (12 OTC; 1 ASS; 1 HHH)	本品	724.0 ^[17]	0.63 ^[17] (0.36 to 1.12)	56.3 ^[19]	27.0 ^[19]	5人 ^[19]	2人 ^[19]
					NaPBA	1303.5 ^[17]		79.1 ^[19]	39.6 ^[19]	7人 ^[19]	3人 ^[19]
HPN-100-005, 2011 [17, 20]	第Ⅱ期開放式 作業、交叉設 計	6至17歲已接 受穩定劑量 NaPBA≥1週	NaPBA治療1週 →本品治療1週	11 (9 OTC; 1 ASS; 1 ASL)	本品	602.2 ^[17]	0.78 ^[17] (0.58 to 1.06)	47.8 ^[20]	18.4 ^[29]	4人 ^[20]	3人 ^[35]
					NaPBA	813.5 ^[17]		55.7 ^[20]	31.6 ^[29]	2人 ^[20]	0 ^[35]
樞紐試驗 HPN-100-006, 2011 [17, 18]	第Ⅲ期雙盲、 交叉設計、活 性藥品對照	≥18歲、已接 受穩定劑量 NaPBA≥1週	NaPBA治療2週 →本品治療2週	45 [‡] (40 OTC; 3 ASS; 2 CPS)	本品	865.9 ^[17]	0.91 ^[17] (0.80 to 1.03)	60.9 ^[11, 30]	35.6 ^[11, 30]	61% ^[17]	36% ^[14]
			本品治療2週→ NaPBA治療2週		NaPBA	976.6 ^[17]		70.8 ^[11, 30]	36.2 ^[11, 30]	51% ^[17]	29% ^[14]
HPN-100-012, 2013 [21]	第Ⅲ期開放 式作業、交叉 設計	29天至6歲、 已接受穩定 劑量 NaPBA 粉末≥5天	NaPBA治療1天 →本品治療9天	15 [¶] (8 ASL; 3 ASS; 3 OTC; 1 ARG)	本品	647.6 ^[21]	0.79 ^[21] (0.59 to 1.06)	39 ^[21]	15 ^[21]	6人 ^[21]	3人 ^[35]
					NaPBA	914.4 ^[21]		53 ^[21]	38 ^[21]	0 ^[35]	0 ^[35]

* 血氨 AUC₀₋₂₄ 幾何平均比值為本品/NaPBA。

[¶] 發生人數。

[†] 實際完成試驗的人數為 10 人。療效指標以完成試驗之 10 人為基礎計算；安全性指標之本品組為 10 人，NaPBA 組為 13 人。本報告發現文獻[16]呈現之數值與 2010 年發表之文獻[18]不同，文獻[18]呈現血氨 AUC₀₋₂₄ 值的幾何平均值之比值為 0.71(95% CI 為 0.44 to 1.14)；血氨值高於正常值上限的百分比為 27.0% vs. 39.6%，由於前述 SMC 評估報告與文獻[16]相符，故此處呈現為文獻[16]報告的血氨 AUC₀₋₂₄ 值。

[‡] 實際完成試驗的人數為 44 人。血氨 AUC₀₋₂₄ 本品組分析人數為 44 人，NaPBA 為 45 人；血氨 C_{max} 兩組分析人數皆為 44 人。

[¶] 療效指標本品組分析人數為 13 人，NaPBA 組為 15 人。

縮寫全稱：ASL=精胺基琥珀酸裂解酶缺乏症(argininosuccinate lyase deficiency); ASS=精胺基琥珀酸合成酶缺乏症(argininosuccinate synthetase deficiency); AUC=曲線下面積(area under the curve); C_{max}=24 小時最大血漿濃度; CI=信賴區間(confidence interval); CPS=胺甲醯磷酸合成酶缺乏症(carbamoyl phosphate synthetase)

deficiency); HHH=高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome); OTC=鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency); PBA=苯丁酸(phenylbutyrate); UCD=尿素循環代謝異常(urea cycle disorder)。

表七 試驗短期及長期合併分析之重點整理[36]

合併分析對象	試驗設計	主要結果
≥6 歲兒童及成人病人[17]	HPN-100-003 、 HPN-100-005 、 HPN-100-006 試驗 的短期合併分析 (N=65)及長期合併 分析(N=77,本品為 期 12 個月的治療)	• 短期合併分析：本品 vs. NaPBA 的血氨 AUC₀₋₂₄ 平均值分別為 799.4 vs.1008.4 μmol·h/L；血漿 glutamine 平均值分別為 740.7 vs. 792.7 μmol/L(詳見附錄五)。在安全性方面，最常出現之不良事件仍為胃腸道相關不適(本品 vs. NaPBA 為 32.3% vs. 25.7%)，其次為神經相關失調(12.3% vs. 15.7%)。 • 長期合併分析：受試者在接受本品長期治療期間的血氨平均值<35 μmol/L。15 位受試者在試驗前 12 個月使用 NaPBA 治療時發生 24 次高氨血症危機；12 位受試者在接受本品治療 12 個月期間發生 15 次高氨血症危機。與基期相比，兒童病人的 BRIEF 量表*在所有領域均明顯改善，於行為調節指數(BRI)、後設認知指數(MI)和整體行為量表與基期相比的 T scores 平均值分別為 53.7 vs. 60.4、57.5 vs. 67.5 和 56.5 vs. 66.2。常見的不良事件(≥10%)包括嘔吐、上呼吸道感染、噁心、鼻咽炎、腹瀉、頭痛、高氨血症、食慾下降、咳嗽、疲勞、頭暈和口咽疼痛。
29 天至 17 歲的 兒童病人[23]	HPN-100-005 、 HPN-100-007 [†] 、 HPN-100-012 試驗 的短期合併分析 (N=26)及長期合併 分析(N=49,本品為 期 12 個月的治療)	• 短期合併分析：本品及 NaPBA 的血氨 AUC₀₋₂₄ 平均值分別為 627 vs. 872 μmol·h/L。 • 長期合併分析：受試者在接受本品長期治療期間的血氨、glutamine 和必需氨基酸(包括支鏈氨基酸)的平均值保持在正常範圍內。21 位受試者在試驗前 12 個月使用 NaPBA 治療時發生 38 次高氨血症危機；12 位受試者在接受本品治療 12 個月期間發生 17 次高氨血症危機。所有年齡的次族群之身高和體重從基期到第 12 個月皆增加，>90%的受試者身高和體重 Z-scores 在正常人的兩個標準差之內，在接受本品治療 12 個月期間，受試者的平均身高和體重 Z-scores 與基期相比沒有顯著變化。常見的不良事件(≥10%)包括上呼吸道感染、咳嗽、嘔吐、腹瀉、食慾下降、腸胃炎和咽炎。

合併分析對象	試驗設計	主要結果
≥2 個月至 2 歲以下的兒童病人[25]	HPN-100-009 和 HPN-100-012、HPN-100-011 試驗的短期合併分析(N=17 [‡])及長期合併分析(N=17)	• 短期合併分析：16 位受試者成功轉換[‡](transit)至本品治療，並維持血氨值<100 μmol/L(主要療效指標)，且沒有發生意料之外的不良事件。本品治療轉換期結束時和基期相比的標準化平均血氨值分別為 60.80 vs. 89.16 μmol·h/L。 • 長期合併分析：與基期相比，本品治療期間標準化平均血氨值較低，且大多數受試者在長期延伸試驗期間保持在目標血氨值(<100 μmol/L)以內(但自第 4 個月起，留在研究內的病人數及不足一半)。11 位受試者在接受本品治療前發生 36 次高氨血症危機；7 位受試者在接受本品治療期間發生 11 次高氨血症危機，發生率從 2.98 降到 0.88 次/人年。常見的不良事件(≥10%)包括嗜中性白血球減少症(neutropenia)、嘔吐、腹瀉、發燒、食物攝取量減少(hypophagia)、咳嗽、鼻塞、鼻漏(rhinorrhea)和皮疹/丘疹。

* 執行功能行為評估量表 (Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF)，用於評估 5 至 18 歲兒童和青少年日常行為執行功能，由多個子量表組成，並由子量表組成兩個功能面向：後設認知指數 (Metacognition Index, MI) 測量認知控制，例如工作記憶、計畫、組織等，以及行為調節指數 (Behavioral Regulation Index, BRI) 測量行為控制，例如抑制、靈活性、情緒控制等。BRIEF 量表的 T scores 標準分數為 50 (標準差 10)，當 T scores 為 65 時通常被認為具有臨床意義的執行功能障礙。T scores 評分越高表示執行功能在特定領域的功能障礙程度較高，若不同領域評分差異≥7 分表示受評者的反應具有高度不一致。

† HPN-100-007 試驗納入完成 HPN-100-006 試驗者，並額外新增 20 位受試者的延伸性試驗。

‡ 定義為血氨值<100 μmol/L 且沒有相關臨床症狀。17 位受試者中有 14 位在納入試驗前已接受 NaPBA 或 sodium benzoate 穩定劑量治療；2 位新診斷病人；1 位在試驗前出現高氨血症，並從靜脈注射複方製劑 sodium benzoate/NaPAA 轉換至本品治療。

縮寫全稱：AUC=曲線下面積(area under the curve); BRIEF=執行功能行為評估量表(Behavior Rating Inventory of Executive Function); PBA=苯丁酸(phenylbutyrate)。

重點摘述本次相對療效主要參酌的試驗設計及結果如下，本報告於研究設計處另參酌臨床試驗登記網頁登載之資訊[30]：

A. HPN-100-006 試驗[17, 18, 30]

(a) 研究設計

HPN-100-006 試驗是一項III期、雙盲、雙虛擬 (double dummy)、交叉設計、活性藥品對照之隨機對照試驗，以 UCDs (CPS、OTC、ASS 亞型) 成年病人為對象，旨在檢定本品在控制血氨方面不劣效於 NaPBA 的假說。試驗由 Horizon Pharma Ireland, Ltd. 資助，起始日為 2009 年 10 月，完成日為 2010 年 09 月。

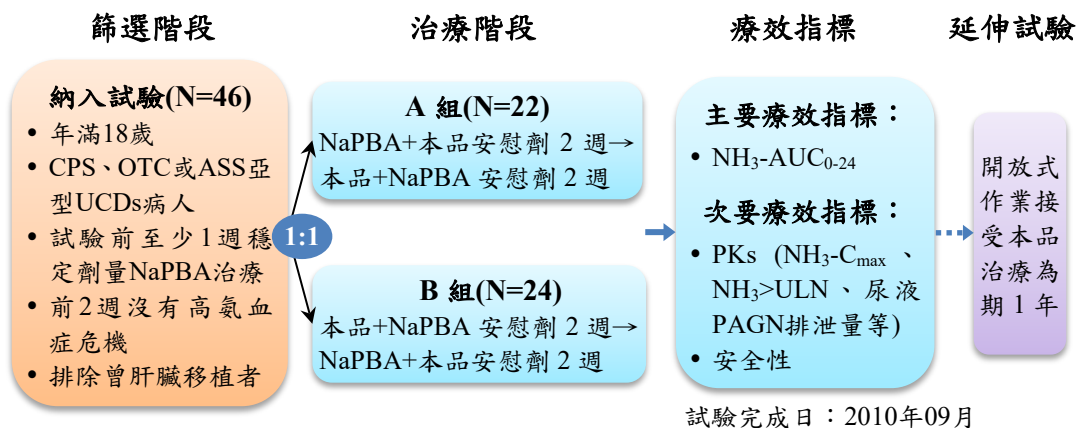
受試者主要納入條件為：18 歲以上，透過酶、生化或基因檢測證實為 CPS、OTC 或 ASS 缺乏症的 UCDs 病人。受試者納入試驗前曾接受至少 1 週穩定劑量 NaPBA 治療，且在篩檢階段前 2 週內沒有高氨血症危機^{ee}。排除有感染症（病毒或細菌）或其他可能增加血氨值的併發症、使用顯著影響腎清除率（如 probenecid）或增加蛋白質代謝（如皮質類固醇）或其他已知會增加血氨值的藥物（如 valproate）、有心電圖 QTc 間期延長的病史，以及曾接受肝臟移植者。

符合上述條件的病人以 1:1 隨機分派至 A 組或 B 組，A 組病人接受 NaPBA 活性藥品和本品安慰劑治療 2 週，然後交叉接受本品和 NaPBA 安慰劑治療 2 週；B 組的病人接受本品和 NaPBA 安慰劑治療 2 週，然後交叉接受 NaPBA 和本品安慰劑治療 2 週，如圖三所示。每位受試者接受本品的劑量與基期 NaPBA 劑量下相同量的 PBA，因此受試者在整個試驗期間都接受相同量的 PBA，並遵循在蛋白質和熱量方面穩定的飲食攝入。此試驗因安全性考量，未設計洗除期 (washout period)。

主要療效指標一日氨暴露量，在試驗第 14 天和第 28 天^{ff}以血氨值 24 小時曲線下面積 (AUC₀₋₂₄) 評估，使用自然對數轉換 (natural log-transformed) 後數值，使用變異數分析進行統計檢定 (ANOVA)；次要療效指標為藥物動力學和安全性評估。試驗假設本品在控制血氨方面不劣效於 NaPBA，以 90% 的檢定力 (power) 及雙邊顯著水準 α 值為 0.05 檢定，若本品和 NaPBA 的血氨值以最小平方估計的幾何平均值比值的 95% CI 上限 ≤ 1.25 ，則接受本品不劣效於 NaPBA 的假說。

^{ee} 定義為與血氨值 $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ 相關的臨床症狀。

^{ff} 在第 14 天和第 28 天在給藥前、首次給藥後第 2、4、8、12、16、20 和 24 小時收集血液檢體。資料分析時將 A 組第 14 天和 B 組第 28 天資料合併為 NaPBA 組；B 組第 14 天和 A 組第 28 天的資料合併為本品組。



圖三 HPN-100-006 試驗設計

受試者在完成 HPN-100-006 試驗後，可參加為期 12 個月的延伸性試驗 HPN-100-007，HPN-100-007 試驗除了完成 HPN-100-006 試驗的受試者之外，尚納入 20 位包括 6 至 17 歲的病人，並透過兒童的家長評估兒童病人的執行功能行為^{gg} (Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF)。

(b) 病人基期特徵

試驗納入 46 位受試者 (41 位 OTC、3 位 ASS 和 2 位 CPS 亞型)，以 1:1 隨機分配至 A 組或 B 組，其中，45 人接受至少一劑試驗藥物，為治療意向族群 (intention to treat, ITT)；最後共 44 人完成試驗^{hh}。ITT 族群的年齡中位數 28 歲，女性約占 7 成，於試驗前平均每日服用 14.5 g 的 NaPBA，平均約 13 年。HPN-100-006 試驗其他病人基期特徵詳見附錄四。

(c) 療效分析結果

主要療效指標方面，本品血氮 AUC_{0-24} 值與 NaPBA 組相比的平均值比值 95% CIs 為 0.80 至 1.03，其中上限 1.03 低於事先定義的不劣性臨界值 1.25，達到主要療效指標，即本品不劣效於 NaPBA。兩組的血氮值皆在空腹過夜後最低，並在餐後達到高峰。無論治療順序為何，本品治療期間的血漿 glutamine 值均低於 NaPBA，如表八所示。試驗期間，分別有 98% 和 100% 的受試者對 NaPBA 和本

^{gg} 用於評估 5 至 18 歲兒童和青少年日常行為執行功能，由多個子量表組成，並由子量表組成兩個功能面向：後設認知指數 (Metacognition Index, MI) 測量認知控制，如工作記憶、計畫、組織等，以及行為調節指數 (Behavioral Regulation Index, BRI) 測量行為控制，如抑制、靈活性、情緒控制等。BRIEF 量表的 T scores 標準分數為 50 (標準差 10)，當 T scores 為 65 時被認為具有臨床意義的執行功能障礙。T scores 評分越高表示執行功能在特定領域的功能障礙程度較高，若不同領域評分差異 ≥ 7 分表示受評者的反應具有高度不一致。

^{hh} 1 位 A 組的受試者因試驗第一天的血氮值過高而停止 NaPBA 治療 (未接受試驗藥物)；1 位 B 組的受試者在接受 NaPBA 治療期間因不遵從飲食限制而發生高氮血症危機。

品治療的服藥遵醫囑性高達 8 成，整體的服藥遵醫囑性良好。

表八 HPN-100-006 試驗本品與 NaPBA 的相對療效分析結果

療效指標	HPN-100-006 試驗 (N=44)	
	本品	NaPBA
血氨 AUC ₀₋₂₄ 值(μmol·h/L)		
平均(SD)	865.9 (660.5)	976.6 (865.4)
幾何平均值比值* (95% CIs)	0.91 (0.80 to 1.03)	
<i>p</i> 值 [†]	0.211	
<i>p</i> 值 [‡]	0.315	
血漿 glutamine 值(μmol/L)		
平均(SD)	761.2 (243.2)	805.5 (246.6)
<i>p</i> 值 [†]	0.064	
<i>p</i> 值 [‡]	0.048	
PAGN 尿液排泄量		
24 小時平均值, g (CV%)	13.5 (52.5)	13.6 (52.0)
PAGN 的 PBA 平均回收率 [§]	69%	71%
0 至 12 小時排泄百分比 [¶]	52%	60%
12 至 24 小時排泄百分比 [¶]	48%	40%

* 由對應的對數轉換結果求冪(exponentiate)而得。

† 使用 paired t-test 獲得的 p 值。

‡ 使用 Wilcoxon signed-rank test 獲得的 p 值。

§ 尿液中以 PAGN 形式回收的 PBA 百分比。

¶ 0 至 12 或 12 至 24 小時的尿液 PAGN 排泄總量的百分比。

縮寫全稱：AUC=曲線下面積(area under the curve); CI=信賴區間(confidence interval); CV=變異係數(coefficient of variation); PAGN= 苯乙醯麩醯胺酸(phenylacetylglutamine); PBA= 苯丁酸(phenylbutyrate)。

(d) 安全性分析結果

在本品和 NaPBA 治療期間，分別有 61%和 51%的受試者發生不良事件，其中大多數是腸胃道不良事件（包括腹瀉、脹氣、腹部不適、消化不良、噁心和口腔不適），且嚴重程度較輕微；未觀察到臨床有意義的實驗室檢驗值或心電圖變化。

針對提前退出試驗的受試者，1 位受試者因為出現高氨血症危機，1 位受試者因高血氨和頭痛而提前退出；兩者皆發生在 NaPBA 治療期間。針對嚴重不良事件（severe adverse events），1 位受試者在本品治療期間發生腸胃炎嚴重不良事件，試驗期間沒有發生死亡事件。

(e) 與其他交叉設計試驗合併分析

HPN-100-006 試驗與其他交叉設計試驗 HPN-100-003、HPN-100-005 的合併分析結果詳見附錄五。整體而言，本品在控制血氨值方面與 NaPBA 表現相似，透過 24 小時尿液 PAGN 評估的尿氮排泄量，以及血氨檢驗值高於正常值上限的百分比於兩組相似，個別試驗也與合併分析的結果一致。針對主要療效指標，於合併分析之次族群分析結果亦顯示一致，包括年齡（6 至 17 歲 vs. ≥ 18 歲）、性別（男性 vs. 女性）、UCD 亞型（OTC 缺乏症 vs. 非 OTC 缺乏症）和 UCD 發作年齡（ ≤ 2 年 vs. > 2 年）次族群。

在合併分析中，本品和 NaPBA 最常發生的不良事件是腸胃道疾病（32.3% vs. 25.7%），其次是神經系統疾病（12.3% vs. 15.7%）。常見的不良事件（ $\geq 10\%$ ）包括腹瀉、腸胃脹氣和頭痛；於 NaPBA 治療期間則較常發生噁心。

B. 長期療效與安全性[17]

共 40 位完成 HPN-100-006 試驗的受試者和 11 位完成 HPN-100-005 試驗的受試者參加為期一年之延伸性試驗；另額外新增 26 位成人和兒童病人，一共 77 人（51 位成人和 26 位 6 至 17 歲兒童病人，包括 ARG、ASL、ASS、CPS、HHH 和 OTC 亞型，詳見附錄四）。病人每個月回診時測量血氨值。

本品長期治療期間的平均血氨值 $< 35 \mu\text{mol/L}$ ，與短期試驗期間觀察到的平均空腹值相似。常見的不良事件（ $\geq 10\%$ ）包括嘔吐、上呼吸道感染、噁心、鼻咽炎、腹瀉、頭痛、高氨血症、食慾下降、咳嗽、疲勞、頭暈和口咽疼痛，其中，高氨血症和頭暈未於短期治療中被報告。相較於 15 位受試者在試驗前 12 個月使用 NaPBA 治療時發生 24 次高氨血症危機，12 位受試者在接受本品治療 12 個月期間發生 15 次高氨血症危機。

與基期相比，兒童病人的 BRIEF 量表在所有領域均明顯改善，於行為調節指數(BRI)、後設認知指數(MI)和整體行為量表與基期相比的 T scores 平均值分別為 53.7 vs. 60.4、57.5 vs. 67.5 和 56.5 vs. 66.2。

(五) 建議者提供之資料

建議者建議給付本品用於「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的尿素循環代謝異常(Urea Cycle Disorder；UCDs)病人的長期輔助治療，包括 carbamoyl phosphate synthetase (CPS) I 缺乏症、鳥胺酸氨甲醯基轉移酶(ornithine carbamoyltransferase (OTC))缺乏症、argininosuccinate synthetase (ASS)缺乏症、argininosuccinate lyase (ASL)缺乏症、arginase (ARG) I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome；HHH)」，並提供全民健康保險給付申請公文一份以及附件共 46 項，其中與療效較為相關的資料包括交叉設計試驗 (HPN-100-006 [17]、HPN-100-003[19]、HPN-100-005[20]、HPN-100-012[21])，以及開放式作業、延伸性試驗 (HPN-100-011 長期療效結果[22]、針對 HPN-100-005、HPN-100-007、HPN-100-012 試驗中 29 天至 17 歲兒童病人的合併分析及長期療效結果[23]、HPN-100-009 試驗針對 2 個月以下新生兒的長期療效及安全性[24]、針對 HPN-100-009、HPN-100-011、HPN-100-012 試驗中 2 歲以下幼兒的長期療效及安全性[25]) 等試驗相關發表文獻，及 2019 年歐洲治療指引[6]。前述資料中，與本案相關之文獻的相關重點皆已於前述，此處不再贅述。

針對建議者宣稱本品相較於 NaPBA 可降低高氨血症危機次數所引用之文獻[37]，本報告經檢視後，發現該文獻旨在評估空腹血氨值、每日氨暴露和高氨血症危機之間的關係，未詳述如何計算納入分析的試驗之高氨血症危機發生率，且考量該文獻納入的試驗 HPN-100-003、HPN-100-005、HPN-100-006 和 HPN-100-012 試驗的納入標準，針對受試者使用本品治療前達到 NaPBA 穩定劑量之治療天數的納入條件不一致（詳見表六），使用治療前後的高氨血症危機發生率比較本品與 NaPBA 的相對療效仍有侷限，故本報告未將其納入相對療效分析中討論。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議給付本案藥品 glycerol phenylbutyrate 於「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的尿素循環代謝異常(Urea Cycle Disorder；UCDs)病人的長期輔助治療」，包括 carbamoyl phosphate synthetase (CPS) I 缺乏症、鳥胺酸氨甲醯基轉移酶 (ornithine carbamoyltransferase (OTC)) 缺乏症、argininosuccinate synthetase (ASS) 缺乏症、argininosuccinate lyase (ASL) 缺乏症、arginase (ARG) I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome；HHH)」。參考 2019 年歐洲治療指引建議，氮結合劑〔包括 sodium benzoate、sodium phenylbutyrate (NaPBA) 或 sodium phenylacetate (NaPAA)、本品〕是 UCD 病人維持穩定的氮代謝的主要治療方法，然而治療指引並未針對氮結合劑的首選提出建議。

針對前述氮結合劑，sodium benzoate 於我國未取得本案相關適應症，而複方製劑 sodium benzoate/NaPAA 於現行給付條件為「先天性 UCDs 之急性血氨症及伴隨腦部病變」，不符本案適應症「UCDs 病人的長期輔助治療」；目前我國獲健保給付可用於 UCDs 病人的長期輔助治療僅有 NaPBA。

綜合上述資訊，本報告認為本品目前最合適的療效參考品為 NaPBA。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 2 月 22 日止，於澳洲 PBAC 及英國 NICEⁱⁱ網站查無本案相關之醫療科技評估報告可供參考；加拿大 CADTH 於 2017 年 3 月公告**建議給付**本品用於「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的≥2 歲尿素循環代謝異常(UCDs)兒童和成人病人的長期治療」；蘇格蘭 SMC 於 2018 年 8 月公告**建議給付**本品用於「不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的≥2 個月的兒童和成人 UCDs 病人的長期輔助治療」。本報告於後彙整加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC 之給付決策重點。

1. CADTH 與 SMC 皆主要參酌一項第 III 期、雙盲、交叉設計、活性藥品對照之隨機對照試驗 HPN-100-006，以評估本品與療效參考品 NaPBA 的相對療

ⁱⁱ 根據英國 NHS 網頁的 NHS England high cost drugs commissioning list，NHS England 已委任給付，但未尋獲相關評估報告可供參考。

效與安全性。

- CADTH 與 SMC 皆根據 HPN-100-006 試驗（針對成人病人）結果，認為本品在控制血氨濃度方面不劣效於 NaPBA。
- CADTH 與 SMC 皆提出降價方案，如 CADTH 建議本品對於藥物計畫之成本不得超過 NaPBA，而 SMC 則建議採取病人用藥可近性方案，以改善本品的成本效益。
- CADTH 指出目前仍缺乏本品長期療效與安全性的比較性證據，且沒有隨機對照試驗比較本品與 NaPBA 在兒童病人的療效和安全性。
- SMC 指出在為期一年的開放式作業延伸性研究中，以研究期間的高氨血症危機發生率與過去一年使用 NaPBA 的發生率比較，在相對療效的解釋上具有侷限性，無法提供長期相對療效的穩健證據。SMC 亦指出，第Ⅱ期及第Ⅲ期短期交叉設計試驗皆不包括先前未接受 NaPBA 治療或 NaPBA 治療後血氨值仍不受控制的病人族群，可能會限制試驗結果在這些族群上的應用。

(三) 相對臨床療效與安全性

樞紐試驗 HPN-100-006 中，本品與 NaPBA 之相對療效與安全性重點整理於表九。整體而言，本品無論在血氨 AUC_{0-24} 值、血漿 glutamine 值、PAGN 尿液排泄量、24 小時最大血氨值 (C_{max}) 或血氨檢驗值高於正常值上限的百分比，皆與 NaPBA 結果相似。HPN-100-006 試驗的血氨 AUC_{0-24} 值與其他交叉設計試驗的合併分析結果相似，並與合併分析的個別結果一致。

安全性方面，接受本品治療的病人報告不良事件之比例高於 NaPBA 組，但大多數的不良事件嚴重程度輕微。共 2 位受試者提前退出試驗（1 位因高氨血症危機、1 位高血氨和頭痛），皆發生在 NaPBA 治療期間；1 位受試者在本品治療期間發生腸胃炎嚴重不良事件，試驗期間沒有發生死亡事件。

值得注意的是，病人無論接受本品或 NaPBA 治療，都需要搭配飲食控制。由於本品缺乏與活性藥品的長期比較性證據，雖然在為期一年的開放式作業延伸性研究中，本品治療期間的高氨血症危機發生率與過去一年使用 NaPBA 的發生率相比較低，然而此結果在相對療效的解釋上具有侷限性，仍無法提供長期之相對療效的穩健證據。

表九 HPN-100-006 試驗相對療效與安全性重點整理

療效指標	HPN-100-006 試驗 (N=44)	
	本品	NaPBA
主要療效指標：血氨 AUC_{0-24} 值($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)		
平均(SD)	865.9 (660.5)	976.6 (865.4)
幾何平均值比值* (95% CIs)	0.91 (0.80 to 1.03)	

療效指標	HPN-100-006 試驗 (N=44)	
	本品	NaPBA
血漿 glutamine 值($\mu\text{mol/L}$)		
平均(SD)	761.2 (243.2)	805.5 (246.6)
PAGN 尿液排泄量		
24 小時平均值, g (CV%)	13.5 (52.5)	13.6 (52.0)
安全性指標(至少接受一劑試驗藥物)	HPN-100-006 試驗 (N=45)	
	本品	NaPBA
所有不良事件	61%	51%
胃腸道不良事件	36%	29%
嚴重不良事件	2%	0
因不良事件提前退出試驗	0	4%

* 由對應的對數轉換結果求冪(exponentiate)而得。

縮寫全稱：AUC=曲線下面積(area under the curve); CI=信賴區間(confidence interval); CV=變異係數(coefficient of variation); PAGN= 苯乙醯麩醯胺酸(phenylacetylglutamine); PBA= 苯丁酸(phenylbutyrate)。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考；於此摘述主要醫療科技評估組織評估報告中蒐集的病友相關意見。

1. 加拿大 CADTH 接獲加拿大罕見疾病組織 (Canadian Organization for Rare Disorders) 提供的意見，病人和照護者表示 UCD 會導致各種嚴重的健康議題，較常見的症狀為腹部不適（如痙攣、腹瀉、嘔吐等）和疲勞，且病人經常有發育和認知功能相關障礙，影響學業和工作表現。回覆的意見中，只有少數病人和照護者報告使用過 NaPBA (Pheburane[®]) 的經驗，其中一些人報告其保存期限相對較短，以及該藥若以液體型式保存需要大量的藥瓶等備藥議題。受訪者中，有 87% 的病人目前或過去曾使用過本品，並表示在使用本品後，控制血氨濃度方面更加穩定，且沒有服用困難的問題。大多數病人報告服用本品沒有不良事件，或是不良事件很容易處置，另外一些在臨床試驗接受本品治療的受訪者擔心後續的用藥可近性。
2. 蘇格蘭 SMC 接獲 Metabolic Support UK^{jj} 提供的意見，病友團體表示 UCD 是一種複雜的遺傳性代謝疾病，其嚴重程度多樣，嚴重受影響的病人（酶/運輸蛋白幾乎失去功能）需要定期接受專家團隊一系列的檢查，包括代謝科醫師、兒科醫師、營養師、言語和物理治療師、社會照護等，且很可能出現學習困

^{jj} Metabolic Support UK 在 SMC 發布報告時的過去 2 年內獲得 2.6% 的藥廠贊助，其中包括本品的蘇格蘭廠商。

難等問題。對於 UCD 病人及照護者，日常生活面臨許多挑戰，包括治療困難、需要頻繁回診、住院，以及對未來的擔憂。病友團體強調，NaPBA 極難服用/給藥，並且需要每天服用難吃的粉末/大量藥丸，幼童特別容易因味道和服藥頻率以及其他影響（如食慾下降）而生病，導致難以確保其攝取足夠的熱量。本品是一種幾乎沒有味道的液體，病友團體強調，可口的治療、更低的服藥頻率和更簡單的服藥劑型預計將對 UCD 病人和照護者產生非常正面的影響，有些人將其潛在的好處形容為「改變人生（life changing）」。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2017 年 3 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 2 月 22 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2024 年 2 月 22 日止，查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2018 年 8 月公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大) [11]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)於 2017 年 3 月公告一份醫療科技評估報告，建議收載 Ravicti (glycerol phenylbutyrate, GPB)用於治療無法經由限制蛋白質攝入及/或單用補充氨基酸控制尿素循環代謝異常(urea cycle disorders, UCDs)的成年及 2 歲以上病人的長期輔助治療，且需符合以下條件：

- 藥品方案成本不得超過苯基丁酸鈉(sodium phenylbutyrate, NaPBA)。
- 病人需由具 UCDs 治療專業之醫師管理。

GPB 為口服液劑，劑量依據體表面積及先前接受 NaPBA 治療之劑量而定，建議價格為每毫升 48 加幣，每月藥費 4,565 加幣(2 歲以下病人)至 19,674 加幣(18

歲以上病人)。

廠商提交一份成本效用分析結果，採加拿大公共付費者(Canadian public-payer)觀點，分析期間為終身，比較 GPB 與 NaPBA 或僅接受飲食控制，共考慮以下四個次族群：

- 發病年齡 ≥ 2 歲，過去不曾以 NaPBA 治療，或目前正在接受 NaPBA 治療，比較品為 NaPBA。
- 發病年齡 ≥ 2 歲，過去曾以 NaPBA 治療但因無法有效控制血氨濃度或無法耐受而停藥，比較品為僅接受飲食控制。
- 出生至 2 歲發病，過去不曾以 NaPBA 治療，或目前正在接受 NaPBA 治療，比較品為 NaPBA。
- 出生至 2 歲發病，過去曾以 NaPBA 治療但因無法有效控制血氨濃度或無法耐受而停藥，比較品為僅接受飲食控制。

GPB 相較於 NaPBA 之相對療效基於一雙盲交叉試驗(HPN-100-006)與三個開放標籤固定序列轉換(open-label fixed sequence switchover)試驗(HPN-100-005、HPN-100-012、UP 1204-003)之合併分析結果；僅接受飲食控制病人的效益資料來自一觀察性研究；經濟模型包含高血氨危象、肝移植及死亡三種主要健康狀態。廠商提交的基本分析結果顯示，四個次族群中，有三個次族群的 ICUR 值超過 10,000,000 加幣/QALY gained，剩下的一個次族群 ICUR 值超過 500,000 加幣/QALY gained。

委員會認為廠商提交的模型有以下限制：

- 模型中 GPB、NaPBA 及僅接受飲食控制組的臨床效益估計值皆為血氨濃度，高血氨危象發生率之預測方式具有高度不確定性，委員會對此重新進行估算。
- 模型中部分參數的估計(如肝移植的機率及機率分析的執行方式)方法學品質不佳且有誤。
- 模型內容很大一部分基於臨床意見，難以評估不確定性及對結果產生的偏誤程度。

CADTH 修正模型中方法學瑕疵並重建短期血氨濃度與高血氨危象的關係後，所有次族群中，GPB 相較於 NaPBA 或僅接受飲食控制的病人，ICUR 值皆超過 1,000,000 加幣/QALY gained；若要使 ICUR 值達到 200,000 加幣/QALY gained，GPB 需降價 35%至 53%。目前 GPB 的價格較 NaPBA(Pheburane)高 46%。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 1 月 23 日止，查無相關資料。

3. NICE（英國）

至 2024 年 1 月 23 日止，查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

蘇格蘭藥物委員會於 2018 年 8 月公告一份醫藥科技評估報告(SMC No. 1342/18)，建議收載 Ravicti (glycerol phenylbutyrate, GPB)用於治療無法經由限制蛋白質攝入及/或單用補充氨基酸控制尿素循環代謝異常(urea cycle disorders, UCDs)的成年及 2 歲以上病人的長期輔助治療，包含 carbamoyl phosphate synthase I(CPS)、ornithine carbamoyltransferase (OTC)、argininosuccinate synthetase (ASS)、argininosuccinate lyase (ASL)、arginase I (ARG)與 ornithine translocase deficiency hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome (HHH)。使用 Ravicti 治療時，需同時限制蛋白質攝入，某些情況下，病人還需補充如必需胺基酸 arginine、citrulline、無蛋白質的熱量補充劑。考慮到病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)可增升 Raviti 之成本效益，故 SMC 建議收載 GPB。此建議取決於可持續提供的 PAS 方案、與之相等或更低的支付價格。

廠商提交一份最小成本法分析結果，比較 GPB 與 sodium phenylbutyrate 錠劑的年成本。模型中以體重 70 公斤、體表面積 1.6 平方公尺的病人計算 sodium phenylbutyrate 錠劑每日使用劑量，乘上 0.86 後轉換為 GPB 的每日劑量，分別計算兩種藥品的每人年藥費。模型中的療效資料來自四個短期(≤4 週)臨床試驗匯整 (pooled)結果：UP-1204-003、HPN-100-005、HPN-100-006、HPN-100-012，成本僅包含 GPB 與 sodium phenylbutyrate 的藥品費用。

廠商提交之最小成本法分析基本分析結果顯示，sodium phenylbutyrate 錠劑成本 22,779.50 英鎊，GPB 成本 32,020.81 英鎊，GPB 相較於 sodium phenylbutyrate 錠劑的遞增成本(incremental cost)為 9,241.31 英鎊。敏感度分析結果如後表：

項目	遞增成本（英鎊） (GPB vs. sodium phenylbutyrate)
成人體重 60 公斤，體表面積 1.48m ²	8,547.04
成人體重 60 公斤，體表面積 1.82m ²	10,513.16
兒童體重 30 公斤，體表面積 1.05 m ²	6,067.53
兒童體重 10 公斤	2,917.08
被比較品為 sodium phenylbutyrate 顆粒劑	13,328.42

Sodium phenylbutyrate 劑量為 11g/m ² /day*	10,268.12
Sodium phenylbutyrate 劑量為 13g/m ² /day*	12,135.05
病人先前皆不曾使用 sodium phenylbutyrate	3,177.54
劑量四捨五入	12,249.40

*基本分析 sodium phenylbutyrate 劑量為 9.9g/m²/day

廠商提出病人用藥可近性方案(PAS)，經病人用藥可近性方案評估小組(Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG)評估可於 NHS 蘇格蘭實施。由於 PAS 屬商業協議故無法於報告中呈現，但在該方案之下，收載 GPB 是具成本效益的治療選項。

委員會認為廠商提交的模型有以下缺點：

- 初次送件中廠商未呈現次族群分析結果(如成人、兒童、不曾以 sodium phenylbutyrate 治療族群)，但後續有提供相關敏感度分析結果。
- 經濟模型中僅考慮 sodium phenylbutyrate 錠劑劑型，劑量僅反應體重 20 公斤以上病人，針對體表面積假設值亦有相同情形，但後續廠商有再進行敏感度分析。
- 模型中在計算 GPB 每日劑量時，未考慮隨餐口服之最小單位約 0.5ml，但之後有提供以劑量最小單位四捨五入後之敏感度分析結果。後續 SMC 之討論傾向於不要四捨五入，理由為被比較品的相對強度會隨著 GPB 劑量四捨五入而改變。

委員會認為雖然 GPB 的成本效益比值(cost-effectiveness ratio)高，但由於屬罕見疾病用藥(orphan medicine)，故可以接受在經濟層面具較高的不確定性；在考慮所有可獲得的證據後，建議於 NHS 蘇格蘭可收載 GPB。

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：urea cycle disorder 排除條件：無
------------	------------------------------------

Intervention	glycerol phenylbutyrate OR Ravicti
Comparator	未設限
Outcome	ICER、ICUR
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 2024 年 2 月 2 日止，以（urea cycle disorder）等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

共搜尋到 7 篇文獻，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，皆不符合研究主題 PICOS。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據國民健康署公告之 2023 年 12 月罕見疾病通報個案統計表[38]，我國經通報為尿素循環代謝異常(urea cycle disorders)個案共 246 人，其中 35 人死亡，存活人數 211 人，盛行率約為每百萬人中有 9 人；其中先天性尿素代謝循環(congenital urea cycle disorders，ICD-10-CM 為 E72.20)有 83 人，27 人死亡；瓜胺酸血症(citrullinemia，ICD-10-CM 為 E72.20)有 133 人，3 人死亡；鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency，ICD-10-CM 為 E72.4)有 27 人，5 人死亡；高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome，ICD-10-CM 為 E72.4)有 3 人，無人死亡。

參考 2024 年罕見藥物年報[39]，2022 年共 42 人使用 Phenbuty(sodium phenylbutyrate)，適應症為缺乏 carbamylphosphate synthetase (CPS)，Ornithine transcarbamylase (OTC)或 Argininosuccinic synthetase (AS)之先天性尿素循環障礙，使用量為 115,351 錠(500mg/錠)，依健保署支付價每錠 241 元估算[40]，該年度藥

費約 2,780 萬元。

(二) 核價參考品之建議

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

Ravicti®(glycerol phenylbutyrate) 在 WHO ATC/DDD Index[9] 之編碼為 A16AX09，屬「A16A:Other alimentary tract and metabolism products」的「A16AX: Various alimentary tract and metabolism products」。同屬此分類的藥品成分共有 24 項，而於我國取得上市核可且與本品核准適應症相近的成分僅 sodium phenylbutyrate (A16AX03)，適應症為缺乏 carbamylphosphate synthetase (CPS), Ornithine transcarbamylase (OTC) 或 Argininosuccinic synthetase (AS) 之先天性尿素循環障礙，此藥品已被健保收載。另有 sodium benzoate and sodium phenylacetate(A16AX30)，雖未取得我國上市核可但已被納入罕見疾病藥品，適應症為先天性尿素循環代謝障礙，健保給付規定為「限用於先天性尿素循環代謝障礙之急慢性血氨症及伴隨腦部病變」，而非作為長期輔助治療藥物，與本品建議給付範圍不同[40]。

本報告基於 WHO ATC/DDD Index、同藥理作用或同治療類別之選取原則，認為 sodium phenylbutyrate 為可能之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者建議本品「用於不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充氨基酸控制的尿素循環代謝異常(Urea Cycle Disorder; UCDs)病人的長期輔助治療，包括 carbamoyl phosphate synthetase (CPS) I 缺乏症、鳥胺酸氨甲醯基轉移酶(ornithine carbamoyltransferase(OTC))缺乏症、argininosuccinate synthetase(ASS)缺乏症、argininosuccinate lyase(ASL)缺乏症、arginase(ARG)I 缺乏症和 ornithine translocase 缺失引起之高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia homocitrullinuria syndrome, HHH)」，預計將取代目前健保已給付藥品 Phenbuty(sodium phenylbutyrate)，預估未來五年(2025 年至 2029 年)本品使用人數第一年 12 人至第五年 43 人，本品年度藥費第一年約 1,059 萬元至第五年約 3,934 萬元，對健保藥費財務影響約第一年 245 萬元至第五年約 1,015 萬元，若同時考慮其他醫療費用，整體財務影響約第一年 231 萬元至第五年約 971 萬元。

建議者之財務影響分析所採用之主要邏輯與參數說明如後：

1. 臨床地位

建議者認為本品將取代 Phenbuty (sodium phenylbutyrate) 之市場。

2. 目標族群人數

- (1). 盛行病人數：建議者參考 2022 年 12 月罕見疾病通報個案統計表[38]中存活病人 192 人作為 2023 年 UCDs 盛行病人數。
- (2). 新發病人數：建議者參考 2018 年至 2022 年罕見疾病通報個案統計表中每年新通報病人數[38]及各年度人口數[41]，據此估算每年 UCDs 發生率，進一步計算四年平均發生率為每百萬人發生 0.55 人，再以國家發展委員會人口中推計值[41]估算 2023 年至 2029 年每年新發生病人 13 人。
- (3). 死亡病人數：建議者參考 2018 年至 2022 年罕見疾病通報個案統計表[38]中各年度新增死亡人數，除以該年度 UCDs 病人數後估算各年度致死率，計算四年平均致死率為 1.52%，據此估算每年死亡病人數，未來第一年死亡 3 人至第五年死亡 4 人。
- (4). 符合給付規定病人數：建議者參考本品建議給付條件，「用於不能藉由限制蛋白質的攝入和/或單純補充胺基酸控制的 UCDs 病人的長期輔助治療」，以 2021 年罕見藥物年報[39]中被取代藥品 Phenbuty 使用人數(39 人)，假設用藥病人皆符合本藥健保給付規定，再除以該年度罕見疾病通報個案統計表中 UCDs 人數(182 人)推估符合給付規定病人數占整體 UCDs 病人之 21.43%。

綜上，建議者推估目標族群人數在第一年為 48 人至第五年 56 人。

3. 原情境藥費

建議者假設所有病人皆使用 Phenbuty，參考仿單用法用量，假設兒童病人每日處方 525mg/kg(450-600mg/kg 取中間值)，成年病人每日處方 11.45g/m²(9.9-13g/m² 取中間值)。另假設兒童體重 20kg、體表面積 0.8m²；成年男性身高 170cm、體重 70kg，成年女性身高 160cm、體重 50kg，成年病人體表面積 1.6 m²，據此估算兒童病人每日處方 21 錠，成年病人每日處方 37 錠。另參考臨床專家意見，假設目標族群中 90%為兒童，10%為成人，加權平均值為 22.6 錠，年處方 8,249 錠。

建議者另參考 2021 年罕藥年報[38]，2021 年 39 名 UCD 病人使用 Phenbuty，平均每人使用 2,817 錠，據此估算 Phenbuty 服藥遵醫囑率 34%(=2,817/8,249)；藥價以目前健保支付價計算，每人年藥費約 68 萬元。推估原情境中第一年藥費約 3,259 萬元至第五年約 3,802 萬元。

4. 新情境藥費

(1). 本品使用人數

建議者依據行銷部門預估，假設延續前一年治療病人(盛行病人)自 Phenbuty 轉換使用本品比例在第一年 20%至第五年 75%，第一年 9 人至第五年 40 人轉換使用本品；另假設新增治療病人(新發病人)全數使用本品，每年 3 名病人使用本品。合計第一年 12 人至第五年 43 人使用本品。

(2). 本品服藥遵醫囑率(adherence rate)

建議者依據內部統計資料，假設「整體患者平均體重約 46 公斤，每人每年平均使用約 126 瓶本品」，再以原情境中病人平均體重 24 公斤之假設值進行換算，每人每年平均使用 66 瓶，據此估算本品服藥遵醫囑率約 46% ($=66/143$)，與被取代品服藥遵醫囑率取平均值後，假設本品服藥遵醫囑率 40% ($=(46\%+34\%)/2$)。

(3). 本品年度藥費

- 延續前一年治療病人：建議者參考仿單，自 Phenbuty 轉換使用本品者，每日使用量(ml)為 Phenbuty 總日劑量(g) $\times 0.86$ 。病人年齡、體重及體表面積分布情形與原情境相同，由於本品為口服液，一日三次，故假設成年病人每次口服量以 0.5ml 為單位無條件進位，兒童病人則以 0.1ml 為單位無條件進位，據此估算在 90%為兒童、10%為成人之下，延續治療病人之每人年預估用量為 143 瓶，假設本品服藥遵醫囑率 40%，本品藥費以建議價估算，每人每年藥費約 92.7 萬元，合計第一年藥費約 835 萬元至第五年約 3,710 萬元。
- 新增治療病人：建議者參考仿單，假設兒童病人每日劑量 $8.5\text{ml}/\text{m}^2$ ，每次口服量以 0.1ml 為單位無條件進位，成年病人每日劑量 $7\text{ml}/\text{m}^2$ ，每次口服量以 0.5ml 為單位無條件進位，加權平均預估年用量為 114 瓶，以本品服藥遵醫囑率 40%計算，每人每年藥費約 74.8 萬元，合計每年藥費約 225 萬元。

合計延續前一年治療病人與新增治療病人之本品藥費，第一年約 1,059 萬元至第五年約 3,934 萬元。

(4). 被取代品使用人數

建議者以目標人數扣除本品使用人數後，第一年 36 人至第五年 13 人使用被取代品。

(5). 被取代品年度藥費

被取代品藥費同原情境估算方式，第一年藥費約 2,444 萬元至第五年約 883 萬元。

綜上，建議者推估新情境藥費在第一年約 3,503 萬元至第五年約 4,817 萬元。

5. 其他醫療費用

建議者參考文獻[37]，假設病人自使用被取代品 Phenbuty 轉換為本品後，每人年高血氨症危象(HAC)發生次數將減少 0.293 次，據此估算使用本品後，每年可減少之 HACs 次數，第一年減少 4 次至第五年減少 13 次。

建議者參考相關學會網頁資訊[42]，病人急性期的處置可能包含口服藥物、注射治療、急診、住院、血液透析或血液過濾等治療；建議者另諮詢臨床專家意見，因每位病人的急性期嚴重程度不同，所需處置也不盡相同，無法統整出一套標準療程。建議者自行假設急性期時每位病人皆需進行以下處置：靜脈注射葡萄糖(周邊注射 10% glucose 或中央靜脈注射 10-25% glucose)，當病人可接受口服藥時應口服一日 sodium phenylbutyrate(600mg/kg/day) 及口服一日 sodium benzoate(750mg/kg/day)，需進行一次血液透析及一次血液過濾，須於急診住院 2 天、一般病房住院 2 天及加護病房(ICU)住院 1 天(共住院 5 天)。病人年齡及體重分布情形同原情境假設值，相關費用(如藥費、住院費、病房費、護理費、診察費等)依健保支付價或支付點數計算，每發生一次 HAC 需花費約 3.4 萬元急性期治療費用，據此估算轉換使用本品後可節省急性期治療費用在第一年約 14 萬元至第五年約 45 萬元。

6. 財務影響

本品年度藥費在第一年約 1,059 萬元至第五年約 3,934 萬元，可被取代的藥費在第一年約 815 萬元至第五年約 2,919 萬元，藥費之財務影響在第一年約 245 萬元至第五年約 1,015 萬元。若同時考慮因轉換本品而節省之其他醫療費用(急性期治療費用)，整體財務影響在第一年約 231 萬元至第五年約 971 萬元。

7. 敏感度分析

建議者分別增減本品服藥遵醫囑率 10%後進行敏感度分析，結果如下：

- (1). 本品服藥遵醫囑率 30%:本品年度藥費在第一年約 796 萬元至第五年約 2,965 萬元，被取代品藥費在第一年約 815 萬元至第五年約 2,919 萬元，藥費財務影響在第一年約節省 19 萬元至第五年約增加 45 萬元；整體財務影響在第一年約節省 33 萬元至第五年約增加 0.8 萬元。
- (2). 本品服藥遵醫囑率 50%:本品年度藥費在第一年約 1,318 萬元至第五年約 4,899 萬元，被取代品藥費在第一年約 815 萬元至第五年約 2,919 萬元，藥費財務影響在第一年約 503 萬元至第五年約 1,980 萬元；整體財務影響在第一年約 490 萬元至第五年約 1,935 萬元。

本報告針對建議者財務影響之評論及調整如下：

1. 臨床地位

經考慮適應症、健保給付範圍及健保收載情形後，同意建議者假設，健保給付本品後將取代 Phenbuty (sodium phenylbutyrate) 之市場。

2. 目標族群人數

本報告參考建議者估算方式，更新罕病通報人數統計表至 2023 年 12 月[38]，罕藥年報亦更新至 113 年版[39]後進行調整，調整方式及結果如下：

- (1). 盛行病人數：以 2023 年仍存活 UCDs 病人數 211 人作為 2024 年盛行病人數。
- (2). 新發病人數：以 2018 年至 2023 年各年度新增通報人數及人口數估算各年度發生率後取平均值，調整後 UCDs 年發生率約為每百萬人發生 0.61 人，再以國家發展委員會人口中推估值[41]估算每年新發病人數，未來五年每年新增 14 名病人。
- (3). 死亡病人數：以 2018 年至 2023 年各年度新增死亡人數及該年度 UCDs 人數估算各年度致死率(fatality rate)後取平均值，調整後平均年致死率約 1.22%，未來五年每年死亡 3 人。
- (4). 符合給付規定病人數：參考 113 年版罕藥年報[39]中 2020 年至 2022 年使用 Phenbuty 之 UCDs 病人數、2020 年至 2022 年罕病通報人數統計表[38]中存活病人數，據此估算各年度使用 Phenbuty 人數占比後取平均值，假設用藥病人皆符合本藥健保給付規定，調整後符合給付規定病人數占整體 UCDs 病人之 22.41%。

經本報告調整後，目標族群人數在第一年為 53 人至第五年 63 人。

3. 原情境藥費

本報告參考 2018 至 2023 年健保資料庫中持有重大傷病卡且有處方 Phenbuty 之 UCDs 病人之門診申報資料，分析各年度病人年齡分布情形後取 6 年平均值，分析結果顯示體重未滿 20kg(0-5 歲)病人約占 13%，20kg 以上病人約占 87%，與建議者假設之 90%與 10%差距甚大，故本報告依據健保資料庫中各年齡病人年度平均申報量(取 6 年平均值)，以病人年齡占比為權重，計算每人年加權平均申報量 2,933 錠(服藥遵醫囑率=申報量/仿單建議劑量，約 27%)，藥品單價以目前健保支付價計算，調整後每人年加權平均藥費約 71 萬元，年度藥費在第一年約 3,746 萬元至第五年約 4,453 萬元。

4. 新情境藥費

(1). 本品使用人數

- 延續前一年治療病人：本報告參考建議者假設，延續前一年治療病人轉換使用本品比例在第一年 20%至第五年 75%，第一年 10 人至第五年 45 人轉換使用本品
- 新增治療病人：參考建議者假設，新增治療病人全數使用本品，每年 3 名病人使用本品。

經本報告調整後，第一年 13 人至第五年 48 人使用本品。

(2). 本品服藥遵醫囑率

參考建議者內部統計資料，「整體患者平均體重約 46 公斤，每人每年平均使用約 126 瓶本品」，依健保資料庫各年齡病人占比估算病人加權平均體重約 44 公斤進行換算，每人每年平均使用 121 瓶，則本品服藥遵醫囑率約 67%，與健保資料庫中被取代品服藥遵醫囑率(27%)取平均值後，本品服藥遵醫囑率約 47%，略高於建議者假設之 40%，由於此參數具不確定性，本報告暫以建議者假設之 40%進行估算，後續將針對此參數進行敏感度分析。

(3). 本品年度藥費

由於健保資料庫中用藥病人年齡分布情形與建議者假設差異甚大，故本報告依健保資料庫分析結果、仿單用法用量、各年齡病人身高體重與體表面積分布情形(如附錄七)、建議者假設服藥遵醫囑率及本品建議藥價重新估算本品年度藥費。

- 延續前一年治療病人：本報告參考仿單用法用量，首先依年齡估算 Phenbuty 單日劑量(g)，乘以 0.86 後為本品每日劑量(ml)，假設每日口服三次，2 歲以下兒童每次口服劑量以 0.1ml 為單位四捨五入，其餘年齡病人每次口服劑量以 0.5ml 為單位四捨五入，一個月以 30 天計算，據此估算各年齡病人每年應使用瓶數，以健保資料庫中各年齡病人數占比為權重計算加權平均年用量，再以本品遵醫囑率(40%)及本品建議價估算，每人年藥費約 117 萬元，第一年藥費約 1,172 萬元至第五年約 5,272 萬元。
- 新增治療病人：參考仿單用法用量與各年齡病人身高體重及體表面積，據此估算各年齡新用藥病人單日劑量、每次口服劑量(四捨五入後)及每年應使用瓶數，以健保資料庫中 2020 年至 2023 年每年新用藥 UCDs 病人年齡分布平均值為權重計算加權平均年用量，再以本品遵醫囑率(40%)及本品建議價估算，每人年藥費約 46 萬元，每年藥費約 137 萬元。

經本報告調整後，新情境本品年度藥費在第一年約 1,308 萬元至第五年約 5,408 萬元。

(4). 被取代品使用人數

以原情境中用藥病人數扣除新情境使用本品人數，第一年 40 人至第五年 15 人使用被取代品。

(5). 被取代品年度藥費

以調整後原情境人年加權平均藥費(約 71 萬元)估算，第一年約 2,827 萬元至第五年約 1,060 萬元。

5. 其他醫療費用

(1). 減少發生高血氨危象的次數

建議者假設病人自被取代品(sodium phenylbutyrate, NaPBA)轉換為本品後將減少高血氨危象(hyperammonemic crisis, HAC)之發生，進而節省急性期治療費用。建議者參考之文獻中[37]，將近半數的兒童病人來自 HPN-100-012 試驗(<29 天至 <6 歲兒童)及其延伸試驗，由於未於該試驗相關文獻中尋獲兒童受試者試驗前接受 NaPBA 治療時間，考慮到若追蹤時間過短，則 NaPBA 治療期間之 HAC 年發生率估算結果恐不具代表性，故本報告參考西班牙一篇觀察性、回溯性之多中心研究結果，假設兒童 UCDs 病人自 NaPBA 轉換為本品後每人年將減少 0.248 次 HAC 的發生[43]；成人病人部分，由於建議者參考之文獻中約 2/3 的成人病人來自 HPN-100-006 試驗，在使用本品治療前以 NaPBA 治療中位數為 120 個月[17]，故本報告據此假設成人病人自被取代品轉換為本品後，HAC 年發生率將減少 0.09。參考健保資料庫 UCDs 盛行病人及新發病人年齡分布情形後重新估算，第一年將減少 2 次至第五年減少 10 次 HAC 發生。

(2). 急性期治療費用

建議者參考相關學會網頁資訊[42]、健保支付價及支付點數後，假設病人急性期的處置項目並估算費用；建議者假設每人皆需進行一次血液透析及一次血液過濾透析，考慮到血液透析(58001C, 4,100 點)是移除小分子最有效方法，一般會優先考慮進行血液透析，但新生病嬰及血流動力不穩病童較適合使用持續血液過濾透析[42]，且由於健保資料庫住院申報檔中，UCDs 病人極少使用連續性全靜脈血液過濾透析術(每三日)(58018C, 5,387 點)，故本報告調整為急性期治療時，血液透析（一次）- 住院(58001C, 4,100 點)與連續性全靜脈血液過濾透析術(每日)(58014C, 4,343 點)將擇一使用，調整血液透析/過濾費用為平均值 4,222

點 $(= (4100 + 4343) / 2)$ ，調整後每人急性期治療費用約 2.9 萬元。

綜上，調整後急性期治療費用在第一年節省 5.8 萬元至第五年節省 29 萬元。參考建議者諮詢之專家意見，因每位病人的急性期嚴重程度不同，所需處置也不盡相同，無法統整出一套標準療程，故此部分之費用具不確定性。

6. 財務影響

經本報告調整後，本品年度藥費在第一年約 1,308 萬元至第五年約 5,408 萬元，被取代品年度藥費在第一年約 919 萬元至第五年約 3,393 萬元，藥費之財務影響在第一年約 389 萬元至第五年約 2,016 萬元。若同時考慮減少急性期治療之其他醫療費用，財務影響在第一年約 383 萬元至第五年約 1,987 萬元。

7. 敏感度分析

由於本品之服藥遵醫囑率具不確定性，故針對此參數進行敏感度分析：

- (1). 服藥遵醫囑率 30%: 參考建議者敏感度分析，調降本品服藥遵醫囑率至 30%，調整後延續前一年治療病人之本品每人年藥費約 88 萬元，新增治療病人每人年藥費約 35 萬元，本品年度藥費在第一年約 986 萬元至第五年約 4,075 萬元，藥費之財務影響在第一年約 67 萬元至第五年約 682 萬元；整體財務影響在第一年約 62 萬元至第五年約 653 萬元。
- (2). 服藥遵醫囑率 50%: 參考建議者敏感度分析，調升本品服藥遵醫囑率至 50%，調整後延續前一年治療病人之本品每人年藥費約 147 萬元，新增治療病人每人年藥費約 58 萬元，本品年度藥費在第一年約 1,644 萬元至第五年約 6,792 萬元，藥費之財務影響在第一年約 725 萬元至第五年約 3,399 萬元；整體財務影響在第一年約 719 萬元至第五年約 3,370 萬元。
- (3). 服藥遵醫囑率 65%: 參考建議者內部資料之用藥病人平均體重及每人年平均處方量，調整本品使用遵醫囑率至 65%，延續前一年治療病人之本品每人年藥費約 191 萬元，新增治療病人每人年藥費約 75 萬元，本品年度藥費在第一年約 2,137 萬元至第五年約 8,829 萬元，藥費之財務影響在第一年約 1,218 萬元至第五年約 5,436 萬元；整體財務影響在第一年約 1,212 萬元至第五年約 5,407 萬元。

本報告更新罕病通報人數及罕藥年報至最新版本，並據此調整 2024 年盛行 UCDs 病人數、UCDs 發生率、UCDs 致死率及符合健保給付條件病人占比，經調整後，本報告估算之每年用藥人數略高於建議者估算結果；此外本報告依據健保資料庫分析之延續前一年治療及新增治療的 UCDs 病人年齡分布情形及被取代品(Phenbuty)每人年平均申報量，重新估算被取代品每人年藥費、轉換使用本品延續前一年治療病人每人年藥費及新增治療病人每人年藥費，調整後之人年藥

費除了「使用本品之新增治療病人每人年藥費」低於建議者估算外，其餘皆高於建議者假設值，另本報告亦調降轉換本品後節省之急性期治療費用，以上調整使得本報告估算之財務影響高於建議者估算結果。建議者與本報告之財務影響評估結果綜整如表十。

表十 建議者與本報告之第一年至第五年財務影響評估結果綜整表

單位	項目		遵醫囑率 (本品)	本品人年藥費 (萬元)		財務影響(萬元)	
				延續治療	新增治療	藥費	整體
建議者	基本分析		40%	93	75	245 至 1,015	231 至 971
	敏感度分析	1	30%	70	55	-19 至 45	-33 至 0.8
		2	50%	116	93	503 至 1,980	490 至 1,935
查驗中心	基本分析		40%	117	46	389 至 2,016	383 至 1,987
	敏感度分析	1	30%	88	35	67 至 682	62 至 653
		2	50%	147	58	725 至 3,399	719 至 3,370
		3	65%	191	75	1,218 至 5,436	1,212 至 5,407

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2024 年 4 月的健保署藥品專家諮詢會議討論後，建議納入給付並提出本品初核價格。本報告以專家諮詢會議初核價格更新財務影響，預估本品納入給付後之藥費財務影響在第一年約節省 386 萬元至第五年約節省 1,188 萬元；整體財務影響在第一年約節省 391 萬元至第五年約節省 1,217 萬元。

七、經濟評估結論

(一) 加拿大 CADTH 及蘇格蘭 SMC 皆建議收載 Ravicti (glycerol phenylbutyrate, GPB)用於治療無法經由限制蛋白質攝入及/或單用補充氨基酸控制尿素循環代謝異常(urea cycle disorders, UCDs)的成年及 2 歲以上病人的長期輔助治療。加拿大建議藥品方案成本不得超過苯基丁酸鈉(sodium phenylbutyrate, NaPBA)且病人需由具 UCDs 治療專業之醫師管理；蘇格蘭則提出該建議取決於可持續提供的病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)方案、與之相等或更低的支付價格。

(二) 財務影響

1. 建議者估計第一年藥費財務影響約 245 萬元至第五年約 1,015 萬元，若同時考慮減少急性期治療費用，整體財務影響在第一年約 231 萬元至第五年約 971 萬元。
2. 本報告更新罕病通報人數及罕藥年報至最新版本，調整第一年 UCDs 盛行病人數、UCDs 發生率及致死率，並依健保資料庫分析結果調整目前用藥病人年齡分布情形，重新估算被取代品及本品每人年藥費，並調降因轉換使用本品而減少急性期治療費用，調整後第一年藥費財務影響約 389 萬元至第五年約 2,016 萬元；整體財務影響在第一年約 383 萬元至第五年約 1,987 萬元。
3. 本報告與建議者財務影響差異結果主要來自於引用較新年度之罕病通報統計數據後每年用藥人數增加，以及因健保資料庫中目前用藥病人年齡分布情形與建議者假設不同，使得調整後延續前一年治療病人之每人年本品藥費高於建議者假設。
4. 由於本品服藥遵醫囑率將直接影響人年藥費，健保收載本品後，當病人服藥遵醫囑率越高將使得藥費財務影響越大。此外，由於高血氨危象發生率與病人飲食控制、服藥遵醫囑率等因素相關，且每次急性期治療費用亦具不確定性，故此部分費用節省亦具有不確定性。
5. 本報告以 2024 年 4 月的健保署藥品專家諮詢會議初核價格更新財務影響，藥費財務影響在第一年約節省 386 萬元至第五年約節省 1,188 萬元；整體財務影響在第一年約節省 391 萬元至第五年約節省 1,217 萬元。

參考資料

1. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, Lanpher BC, Chapman KA, Summar ML. Urea Cycle Disorders Overview: University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 2017 1993.
2. Lee B. Urea cycle disorders: Clinical features and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/urea-cycle-disorders-clinical-features-and-diagnosis>. Published 2023. Accessed January 24, 2024.
3. Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism* 2013; 110(1-2): 179-180.
4. 罕病基金會/台大基因醫學部. 認識罕見疾病 (I) : 罕病基金會/台大基因醫學部; 2017.
5. 罕病分類與介紹-其他未分類之先天性尿素循環代謝障礙 (Other Congenital Urea Cycle Disorders). 財團法人罕見疾病基金會. https://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/27. Published 2022. Accessed February 26, 2024.
6. Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019; 42(6): 1192-1230.
7. RAVICTI® (glycerol phenylbutyrate) oral liquid [Package Insert on the Internet]. Horizon Therapeutics USA, Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/203284Orig1s012lbl.pdf. Published 2021. Accessed January 25, 2024.
8. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物 (113 年 1 月 12 日更新). 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638411755992366293&type=1>. Published 2024. Accessed January 25, 2024.
9. ATC/DDD Index 2023. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed February 22, 2024.
10. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed February 22, 2024.
11. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation - Glycerol Phenylbutyrate (Ravicti). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0497_complete_Ravicti_Mar-23-17.pdf. Published 2017. Accessed February 20, 2024.
12. Pr RAVICTI®glycerol phenylbutyrate Oral Liquid, 1.1 g/mL [package insert

- on the internet]. Horizon Therapeutics Ireland DAC. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00068428.PDF. Published 2022. Accessed February 20, 2024.
13. NHS England high cost drugs commissioning list. NHS England. <https://www.england.nhs.uk/publication/nhs-england-drugs-list/>. Published 2024. Accessed February 20, 2024.
 14. Medicines advice - glycerol phenylbutyrate (Ravicti®) [SMC ID:1342/18]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf>. Accessed February 20, 2024.
 15. Summary of product characteristics for glycerol phenylbutyrate (Ravicti®). Immedica Pharma AB <https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/a15d9928c42bbf3b4959627d45d9f61f3b11da09>. Published 2023. Accessed February 20, 2024.
 16. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28(1): 1-9.
 17. Diaz GA, Krivitzky LS, Mokhtarani M, et al. Ammonia control and neurocognitive outcome among urea cycle disorder patients treated with glycerol phenylbutyrate. *Hepatology* 2013; 57(6): 2171-2179.
 18. Diaz GA, Bartley J, Longo N, et al. Phase 3 blinded, randomized, crossover comparison of sodium phenylbutyrate (NaPBA) and glycerol phenylbutyrate (GPB): Ammonia (NH₃) control in adults with urea cycle disorders (UCDS). *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 102(3): 276-277.
 19. Lee B, Rhead W, Diaz GA, et al. Phase 2 comparison of a novel ammonia scavenging agent with sodium phenylbutyrate in patients with urea cycle disorders: safety, pharmacokinetics and ammonia control. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010; 100(3): 221-228.
 20. Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, 2nd, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 103(4): 323-329.
 21. Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, et al. Ammonia control in children ages 2 months through 5 years with urea cycle disorders: comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *The Journal of Pediatrics* 2013; 162(6): 1228-1234, 1234.e1221.
 22. Diaz GA, Schulze A, Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients.

- Molecular Genetics and Metabolism* 2019; 127(4): 336-345.
23. Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: Pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014; 112(1): 17-24.
 24. Longo N, Diaz GA, Lichter-Konecki U, et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2021; 132(1): 19-26.
 25. Berry SA, Longo N, Diaz GA, et al. Safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for management of urea cycle disorders in patients aged 2months to 2years. *Molecular Genetics and Metabolism* 2017; 122(3): 46-53.
 26. Diaz GA, Krivitzky L, Mokhtarani M, et al. Ammonia (NH₃) control and improved neurocognitive outcome among urea cycle disorder (UCD) patients treated with glycerol phenylbutyrate (GPB). *Molecular Genetics and Metabolism* 2012; 105(3): 311-312.
 27. Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with Urea Cycle Disorders (UCDS). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013; 36(2): S140-S141.
 28. Dose-Escalation Safety Study of HPN-100 to Treat Urea Cycle Disorders. ClinicalTrials. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00551200>. Published 2007. Accessed February 24, 2024.
 29. Study of the Safety and Tolerability of HPN-100 Compared to Sodium Phenylbutyrate in Children With Urea Cycle Disorders. ClinicalTrials.gov. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00947544>. Published 2009. Accessed February 24, 2024.
 30. Efficacy and Safety of HPN-100 for the Treatment of Adults With Urea Cycle Disorders. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00992459>. Published 2009. Accessed February 24, 2024.
 31. Study of the Safety of HPN (Hyperion)-100 for the Long-Term Treatment of Urea Cycle Disorders (Treat UCD). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00947297>. Published 2009. Accessed February 24, 2024.
 32. A Study of the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Glycerol Phenylbutyrate in Pediatric Subjects Under 2 Years of Age With Urea Cycle Disorders. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02246218>. Published 2024. Accessed February 24, 2024.
 33. To Evaluate the Safety of Long-term Use of HPN-100 in the Management of

- Urea Cycle Disorders (UCDs). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01257737>. Published 2010. Accessed February 24, 2024.
34. Study of the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of HPN-100, in Pediatric Subjects With Urea Cycle Disorders (UCDs). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01347073>. Published 2011. Accessed February 24, 2024.
 35. CADTH Common Drug Review- Clinical Review Report- Glycerol Phenylbutyrate (Ravicti). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0497_Ravicti_CL_Report.pdf. Published 2017. Accessed March 4, 2024.
 36. Longo N, Holt RJ. Glycerol phenylbutyrate for the maintenance treatment of patients with deficiencies in enzymes of the urea cycle. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2017; 5(12): 999-1010.
 37. Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder. *Genetics in medicine* 2015; 17(7): 561-568.
 38. 衛生福利部國民健康署. 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 Jan. 23, 2024.
 39. 衛生福利部食品藥物管理署. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報. https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx. Accessed Jan. 25, 2024.
 40. 中央健康保險署 健保用藥品項網路查詢服務. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2024. Accessed Jan. 19, 2024.
 41. 國家發展委員會. 人口推估查詢系統. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/>. Accessed Feb. 19, 2024.
 42. 社團法人中華民國先天及代謝疾病關懷之友協會. https://www.pku.org.tw/disease_detail.php?id=1. Accessed Feb. 20, 2024.
 43. Martin-Hernandez E, Quijada-Fraile P, Correcher P, et al. Switching to Glycerol Phenylbutyrate in 48 Patients with Urea Cycle Disorders: Clinical Experience in Spain. *J Clin Med* 2022; 11(17).

附錄

附錄一 本案相關健保給付規定

3.3.12. **Sodium phenylacetate + Sodium benzoate** (如 Ammonul inj) : (99/2 /1)
限用於先天性尿素循環代謝障礙之急性血氨症及伴隨腦部病變。

3.3.19. 先天性代謝異常之罕見疾病藥品(108/9/1、108/12/1、111/9/1)

1. 藥品成分：

- (1) Levocarnitine/L-Carnitine inner salt
- (2) **Sodium phenylbutyrate**
- (3) Citrulline malate
- (4) L-Arginine
- (5) Sapropterin dihydrochloride (Tetrahydro- Biopterin, BH4)
- (6) betaine
- (7) oxitriptan (L-5-hydroxytryptophan ,5-HTP)
- (8) alpha-glucosidase
- (9) **sodium benzoate**
- (10) diazoxide
- (11) Cholic acid(111/9/1)

2. 用於尚未確診經主管機關認定為罕見疾病者，需緊急使用時，除下列各款另有規定外，應由具小兒專科醫師證書且接受過小兒遺傳或小兒新陳代謝或小兒內分泌科次專科訓練之醫師處方使用，並於病歷詳實記載病程、確診之檢驗資料及治療反應，且第一項各款藥品須符合下列各對應條件：

- (1) 新生兒篩檢為 carnitine deficiency 陽性個案(free carnitine 低於 6 $\mu\text{mol/L}$)。
- (2) 新生兒篩檢為瓜氨酸血症之陽性個案，初次發作之不明原因高血氨(血氨值高於 150 $\mu\text{mol/L}$)。
- (3) 新生兒篩檢為有機酸血症(甲基丙二酸血症，丙酸血症，異戊酸血症，戊二酸血症，HMG CoA lyase 等)之陽性個案。
- (4) 新生兒初次發作之不明原因高血氨，懷疑是先天代謝異常者(血氨值高於 150 $\mu\text{mol/L}$)。(111/9/1)
- (5) 新生兒篩檢為苯酮尿症陽性個案(blood phenylalanine 高於 200 $\mu\text{mol/L}$)。(111/9/1)
- (6) 新生兒篩檢為高胱氨酸血症之陽性個案(tHcy 高於 50 μM)。
- (7) 新生兒篩檢為 BH4 缺乏之苯酮尿症陽性個案 (blood phenylalanine 高於 200 $\mu\text{mol/L}$)。
- (8) 經心電圖，胸部 X 光，或是心臟超音波等，證實已出現心臟影響徵象之嬰兒型龐貝氏症患者(本款限由具兒科專科醫師證書，且經小兒遺傳及內分泌

新陳代謝科或小兒神經科訓練之醫師，或具神經科專科醫師證書之醫師處方使用)。(111/9/1)

- (9) **腦脊髓液/血液甘胺酸比值超過 0.08 之非酮性高甘胺酸血症患者。**
- (10) 持續性幼兒型胰島素過度分泌低血糖症(PHHI)患者，且符合下列條件之一：
 - I. 當血糖<50 mg/mL 時，Insulin>2 μ U/mL，blood ketone<0.6 mmol/L。
 - II. 需注射糖水(輸注速率>6 mg/kg/min)，血糖才能達到 50 mg/mL。
- (11) 臨床上高度懷疑需緊急使用，並符合下列條件之膽汁滯留症患者(本款限兒科消化次專科醫師，或小兒神經科醫師，或兒科專科經醫學遺傳學次專訓練取得證書之醫師使用)：(111/9/1)
 - I. 嬰兒肝內膽汁滯留症超過兩週。
 - II. γ -Glutamyltransferase $\leq$ 150 U/L
 - III. alaine aminotransferase > 2x upper limit of normal (ULN)
 - IV. 血清膽汁酸濃度 $\leq$ 150 μ mol/L。
- 3. 經通報主管機關，符合下列情形之一時，應停止使用：(111/9/1)
 - (1) 用藥後，若病情無法持續改善或疾病已惡化者。
 - (2) 經主管機關認定非為罕見疾病時。
 - (3) 本類藥品依個別給付規定需經事前審查，審查結果未核准使用者。
 - 4. 未通報主管機關認定者，用藥日數以 14 日為限。
 - 5. 本類藥品依個別給付規定需經事前審查者，依本規定初次緊急用藥時應併送事前審查。(111/9/1)

附錄二 本品建議用法用量（節錄自藥品仿單）

本品應當由治療尿素循環代謝異常(UCDs)症經驗豐富的醫師開立處方。

1. 給藥劑量

本品必須配合膳食蛋白限制，有時候必須配合飲食補充劑(例如必需氨基酸、精氨酸(arginine)、瓜氨酸(citrulline)、無蛋白熱量補充劑)，這取決於促進生長發育所需的每日膳食蛋白攝入量。

應根據個別病人的蛋白質耐受性和所需的每日膳食蛋白攝入量來調整日劑量。

未進行原位肝移植的病人可能需要終身使用本品治療。

(1) 成人和兒童

- A. 未使用過苯丁酸類藥物治療的病人與從苯丁酸鈉或注射苯乙酸鈉/苯甲酸鈉(sodium phenylacetate/sodium benzoate)換為本品的病人，這兩種病人的建議劑量不一樣。
- B. 應依據體表面積{ 從 4.5 mL/m²/day 至 11.2 mL/m²/day(或 5.3 g/m²/day 至 12.4 g/m²/day)不等 } 來換算本品的每日建議劑量，且需考慮以下因素：
- C. 總日劑量應等分，並隨每次進食或餵食時一起服用(例如，每日 3 至 6 次)。對於 2 歲以下的病人，應將每次劑量無條件進位至接近 0.1 mL，2 歲及以上的病人無條件進位至接近 0.5 mL。

(2) 未使用過苯丁酸類藥物病人的建議起始劑量：

- 體表面積(BSA) < 1.3 m² 的病人：8.5 mL/m²/day(9.4 g/m²/day)
- BSA ≥ 1.3 m² 的病人：7 mL/m²/day(8 g/m²/day)

(3) 從苯丁酸鈉轉換為本品病人的初始劑量：從苯丁酸鈉轉換為本品病人接受的本品劑量應包含相同量的苯丁酸。換算如下：

- 本品的總日劑量(mL)=苯丁酸鈉錠劑的總日劑量(g)×0.86
- 本品的總日劑量(mL)=苯丁酸鈉粉劑的總日劑量(g)×0.81

(4) 從注射苯乙酸鈉/苯甲酸鈉轉換為本品病人的初始劑量：從苯乙酸鈉/苯甲酸鈉換為本品病人在血氨濃度獲得穩定控制後，應以較高每日建議劑量(11.2 mL/m²/day)來治療，並監測血氨濃度，做為後續劑量調整指引。

血氨濃度穩定不再有高血氨的病人在 24 小時內接受 8.5 mL/m²/day-11.2 mL/m²/day 治療的建議每日給藥計畫如下：

- 第 1 階段：100%劑量的苯乙酸鈉/苯甲酸鈉和 50%劑量的本品，4-8 小時；
- 第 2 階段：50%劑量的苯乙酸鈉/苯甲酸鈉和 100%劑量的本品，4-8 小時；

- 第 3 階段：停止苯乙酸鈉/苯甲酸鈉用藥，按照餵食給藥計畫給完本品全部劑量，4-8 小時。

(5) 成人和兒童的劑量調整和監測

每日劑量應根據病人的尿素合成能力估計值(如有)、蛋白耐受性和促進生長發育所需的每日膳食蛋白攝入量個別調整。膳食蛋白的含氮量約占總重量的 16%。鑒於約 47%的膳食氮是以廢物形式排出，且約 70%的 4-苯丁酸(PBA)劑量將轉化為尿苯乙醯穀氨醯胺(urinary phenylacetylglutamine; U-PAGN)，若所有廢氮均被苯丁酸甘油酯代謝，並以苯乙醯穀氨醯胺(phenylacetylglutamine; PAGN)形式排泄，則在 24 小時內苯丁酸甘油酯的初始估計劑量為**每 24 小時每克攝入膳食蛋白量需要 0.6 mL 苯丁酸甘油酯**。

A. 依據血氮濃度進行調整

應調整苯丁酸甘油酯的劑量，使等於或大於 6 歲的病人**空腹血氮濃度低於正常值上限(ULN)的一半**。至於嬰兒和幼兒(一般是指 6 歲以下)常因頻繁餵食而無法測得空腹氮濃度，因此**清晨首次測得的氮濃度應保持在 ULN 以下**。

B. 依據尿苯乙醯穀氨醯胺(urinary phenylacetylglutamine; U-PAGN)濃度進行調整

測量 U-PAGN 有助於苯丁酸甘油酯劑量調整以及評估遵囑性。在 24 小時內排出的每克 U-PAGN 包含從 1.4 g 膳食蛋白中產生的廢氮。如果 U-PAGN 的排泄量不足以包含每日膳食蛋白的攝入量且空腹氮濃度大於建議 ULN 的一半，則應上調苯丁酸甘油酯的劑量。調整劑量應考慮未包含的膳食蛋白的量，根據 24-h U-PAGN 濃度和攝入膳食蛋白的克數估算所需的苯丁酸甘油酯劑量。

U-PAGN 濃度依照年齡與 BSA 值區分成三群，應各自達一定濃度，若發現 Spot U-PAGN 濃度比以下設定值低，表示可能給藥不當及/或病人遵囑性差：

- 2 歲以下病人：9,000 微克(mcg)/mL
- ≥ 2 歲，且 $BSA \leq 1.3$ 的病人：7,000 微克(mcg)/mL
- ≥ 2 歲，且 $BSA > 1.3$ 的病人：5,000 微克(mcg)/mL

當 Spot U-PAGN 濃度較以上設定值低時，需評估藥物遵囑性及/或給藥途徑的有效性(例如，以管餵食)，考慮提高有按時服藥病人的苯丁酸甘油酯劑量，以達到最佳氮濃度(即 2 歲以下病人空腹時血氮濃度控制在正常值範圍內，大於 2 歲病人則控制空腹時血氮濃度到低於 ULN 的一半)。

C. 依據血漿中乙酸苯酯(phenylacetate)和苯乙醯穀氨醯胺(phenylacetylglutamine)濃度進行調整

在無高氨血症或併存疾病(intercurrent illness)不良反應的情況下，出現嘔吐、噁心、頭痛、嗜睡、意識模糊或思睡的症狀可能是苯乙酸(PAA)中毒的跡象。因此，測量血漿中 PAA 和 PAGN 濃度有助於劑量調整。在無 PAA 蓄積的病人中，觀察到血漿 PAA 與 PAGN(單位均為：mcg/mL)之比值通常小於 1。在 PAA/PAGN 比值大於 2.5 的病人中，由於接合反應(conjugation reaction)的飽和，即使血漿 PAA 濃度增加，進一步增加苯丁酸甘油酯劑量可能也不會增加 PAGN 的生成。在這種情況下，**增加日給藥頻率**可能會降低血漿 PAA 濃度和 PAA/PAGN 比值。改變苯丁酸甘油酯劑量時，必須密切監測氨濃度。

(6) N-乙醯谷氨酸合成酶(N-acetylglutamate synthase; NAGS)和 CITRIN(瓜氨酸血症 2 型)缺乏症

尚未確定本品治療 N-乙醯谷氨酸合成酶(NAGS)和 CITRIN(瓜氨酸血症 2 型)缺乏症病人的安全性和有效性。

(7) 藥物漏服

一旦發現藥物漏服，就應儘快補服。但如果成人在 2 小時內、兒童在 30 分鐘內將給予下一次用藥，應略過漏服的劑量，按照原定的計畫給藥。切勿為了補服漏掉的 1 劑而服用雙倍劑量。

2. 給藥方式

口服或胃腸道用藥。

本品應與餐食同服，通過口服注射器直接送入口中。本品不得加入或攪拌到大量的其他流質中，因為苯丁酸甘油酯比水重，這可能會導致給藥不完全。本品可加入少量蘋果醬、番茄醬或南瓜泥中，如果保存在室溫(25°C)中，應在 2 小時內使用。本品可與藥物製劑(Cyclinex-1、Cyclinex-2、UCD-1、UCD-2、Polycose、Pro Phree 和瓜氨酸)混合，如果在 25°C 保存，應在 2 小時內使用，如果冷藏保存，應在 24 小時內使用。

附錄三 相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 2 月 22 日止)		
#1	urea cycle disorders	2,817
#2	glycerol phenylbutyrate OR HPN-100	76
#3	#1 AND #2	47
EMBASE (搜尋日期：2024 年 2 月 22 日止)		
#1	urea cycle disorders'/exp OR 'urea cycle disorders'	4,422
#2	glycerol phenylbutyrate'/exp OR 'glycerol phenylbutyrate' OR 'HPN-100'	232
#3	#1 AND #2	131
Cochrane (搜尋日期：2024 年 2 月 22 日止)		
#1	urea cycle disorders	65
#2	MeSH descriptor: [urea cycle disorders, inborn] explode all trees	34
#3	glycerol phenylbutyrate OR HPN-100	25
#4	(#1 OR #2) AND #3	16

附錄四 HPN-100-003、HPN-100-005、HPN-100-006 及延伸性試驗基期特徵

試驗名稱 (安全性分析族群)		HPN-100-003 (N = 14)	HPN-100-005 (N = 11)	HPN-100-006 (N = 45)	延伸性試驗 (N = 77)
試驗設計		第II期開放式 作業、交叉設 計	第II期開放式 作業、交叉設 計	第III期雙盲、 交叉設計、活 性藥品對照	為期12個月 的開放式作 業
性別, n (%)	男性	5 (35.7)	1 (9.1)	14 (31.1)	22 (28.6)
	女性	9 (64.3)	10 (90.9)	31 (68.9)	55 (71.4)
篩選期年齡 (歲)	平均(SD)	35.7 (16.3)	10.2 (3.9)	32.7 (13.5)	24.7 (14.7)
	中位數	30	10	28	22
UCD亞型, n (%)	OTC	12 (85.7)	9 (81.8)	40 (88.9)	63 (81.8)
	CPS	0	0	2 (4.4)	1 (1.3)
	ARG	0	0	0	1 (1.3)
	ASS	1 (7.1)	1 (9.1)	3 (6.7)	6 (7.8)
	ASL	0	1 (9.1)	0	3 (3.9)
	HHH	1 (7.1)	0	0	3 (3.9)
診斷出UCD 的年齡, n (%)	≤2歲	4 (28.6)	6 (54.5)	10 (22.2)	26 (33.8)
	>2歲	10 (71.4)	5 (45.5)	35 (77.7)	51 (66.2)
試驗前接受 每日NaPBA 劑量(g)	平均(SD)	13.5 (6.08)	12.4 (4.39)	14.5 (6.81)	—
	中位數	12.8	10.5	15.0	—
NaPBA治療 為期時間(月)	平均(SD)	97.9 (88.4)	74.7 (48.2)	128.6 (97.4)	—
	中位數	84	76	120	—
試驗前12個 月發生高氨 血症危機	人數	8	7	18	24
	≥1次, n (%)	6 (42.9)	4 (36.4)	9 (20.0)	15 (19.5)
試驗期間 PBA劑量, g/ 天(SD)	NaPBA	12.22 (4.05)	10.90 (3.86)	12.33 (5.58)	—
	本品	12.36 (3.92)	11.10 (3.81)	12.50 (5.53)	11.84 (5.18)
完成試驗, n		10	11	44	69
加入延伸性試驗, n		—	11	40	—

縮寫全稱：ARG=精胺酸酶缺乏症(arginase I deficiency); ASL=精胺基琥珀酸裂解酶缺乏症(argininosuccinate lyase deficiency); ASS=精胺基琥珀酸合成酶缺乏症(argininosuccinate synthetase deficiency); CPS=胺甲醯磷酸合成酶缺乏症(carbamoyl phosphate synthetase deficiency); HHH=高鳥胺酸血症-高氨血症-高瓜胺酸血症症候群(hyperornithinaemia-hyperammonaemia-homocitrullinuria syndrome); OTC=鳥胺酸氨甲醯基轉移酶缺乏症(ornithine transcarbamylase deficiency); PBA=苯丁酸(phenylbutyrate); SD=標準差(standard deviation); UCD=尿素循環代謝異常(urea cycle disorder)。

附錄五 HPN-100-003、HPN-100-005、HPN-100-006 試驗療效指標合併分析

療效指標		個別試驗			合併分析
		HPN-100-003	HPN-100-005	HPN-100-006	
N		10	11	44	65
血氨 AUC ₀₋₂₄ 值(μmol·h/L)					
平均(SD)	NaPBA	1303.5 (1082.3)	813.5 (322.1)	976.6 (865.4)	1008.4 (849.5)
	本品	724.0 (315.0)	602.2 (188.1)	865.9 (660.5)	799.4 (568.5)
幾何平均值比值*		0.63	0.78	0.91	0.84
95% CIs*		0.36 to 1.12	0.56 to 1.10	0.80 to 1.03	0.74 to 0.96
p 值 [†]		0.075	0.047	0.211	0.016
p 值 [‡]		0.084	0.054	0.315	0.013
血漿 glutamine 值(μmol/L)					
平均(SD)	NaPBA	815.2 (315.6)	725.1 (204.2)	805.5 (246.6)	792.7 (247.3)
	本品	751.0 (410.5)	650.3 (187.3)	761.2 (243.2)	740.7 (262.8)
p 值 [†]		0.219	0.096	0.064	0.006
p 值 [‡]		0.156	0.083	0.048	0.004
PAGN 尿液排泄量					
24 小時平均 值, g (CV%)	NaPBA	12.2 (48.2)	12.5 (51.3)	13.6 (52.0)	—
	本品	10.8 (25.9)	12.5 (56.9)	13.5 (52.5)	—
PAGN 的 PBA 平均回收率 [§]	NaPBA	54%	69%	71%	71%
	本品	54%	66%	69%	68%
0 至 12 小時排 泄百分比 [¶]	NaPBA	61%	57%	60%	—
	本品	50%	45%	52%	—
12 至 24 小時 排泄百分比 [¶]	NaPBA	39%	43%	40%	—
	本品	50%	55%	48%	—

* 由對應的對數轉換結果求冪(exponentiate)而得。

† 使用 paired t-test 獲得的 p 值。

‡ 使用 Wilcoxon signed-rank test 獲得的 p 值。

§ 尿液中以 PAGN 形式回收的 PBA 百分比。

¶ 0 至 12 或 12 至 24 小時的尿液 PAGN 排泄總量的百分比。

縮寫全稱：AUC=曲線下面積(area under the curve); CI=信賴區間(confidence interval); CV=變異係數(coefficient of variation); PAGN=苯乙醯麩醯胺酸(phenylacetylglutamine); PBA=苯丁酸(phenylbutyrate)。

附錄六 經濟文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 2 月 2 日止)		
#1	Urea cycle disorder	2,681
#2	glycerol phenylbutyrate OR Ravicti	3,357
#3	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	311,866
#4	#1 AND #2 AND #3	1
Embase (搜尋日期：2024 年 2 月 2 日止)		
#1	Urea cycle disorder	4,070
#2	glycerol phenylbutyrate OR Ravicti	246
#3	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	325,938
#4	#1 AND #2 AND #3	4
Cochrane (搜尋日期：2024 年 2 月 2 日止)		
#1	Urea cycle disorder	53
#2	glycerol phenylbutyrate OR Ravicti	23
#3	(cost effectiveness analysis) OR (cost utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost minimization analysis)	34,788
#4	#1 AND #2 AND #3	2

附錄七 年齡與身高、體重、體表面積對照表

年齡	平均身高(cm)	平均體重(kg)	體表面積(m ²)
0	-	3.28	0.35
1	-	9.6	0.42
2	-	12.2	0.49
3	-	14.3	0.56
4	-	16.3	0.63
5	-	18.3	0.7
6	117.2	22.0	0.77
7	121.6	24.2	0.84
8	127.6	27.6	0.91
9	133.5	31.8	1.15
10	139.8	36.5	1.25
11	146.1	41.4	1.35
12	152.5	46.8	1.45
13	158.2	51.7	1.55
14	162.0	55.5	1.65
15	164.5	58.3	1.65
16-18	164.8	59.0	1.65
19+	162.7	64.2	1.69

註 1：新生兒體重參考 2022 年出生通報，2004-2022 年超過 88% 新生兒出生體重介於 2,555-3,999g，以平均值 3.28kg 計算

註 2：1-5 歲兒童體重參考國民健康署兒童生長曲線。

註 3：6-15 歲兒童身高體重參考 111 學年度 6-15 歲學童身高體重

註 4：16 歲以上民眾身高體重參考 2013-2016 年國民營養調查

註 5：<30 公斤兒童，體表面積=(年齡+5)×0.04；30 公斤以上兒童在 30 公斤體重的基礎上，每增加體重 5 公斤，體表面積增加 0.1m²。

註 6：成人體表面積(m²)=(身高(cm)^{0.725}×體重(kg)^{0.425}×71.84/10,000