

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

商品名：Galafold

學名：migalastat hydrochloride

事由：

1. 有關裕利股份有限公司建議將含 migalastat 成分藥品 Galafold (以下簡稱本品) 納入健保給付用於「已確診為法布瑞氏症且於體外試驗確定為可符合性基因突變 (amenable mutation) 的 16 歲(含)以上病人」一案，前經 109 年 10 月及 110 年 8 月藥品專家諮詢會議討論，結論為暫不納入健保給付。
2. 本次由台灣大昌華嘉股份有限公司 (以下簡稱建議者) 提出申請，並調整建議給付條件 (詳如附錄一) 及更新財務影響推估資料；爰此，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 提供相關評估意見。
3. 基於查驗中心已於民國 109 年 6 月及 110 年 7 月完成醫療科技評估報告各一份，本次將以補充報告格式撰寫提供評估意見，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 03 月 30 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織評估報告

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 於民國 106 至 107 年間公告其給付審議結果，各醫療科技評估組織皆認為 migalastat 與酵素替代療法的相對療效及安全性具有不確定性，但同意口服的方式對病人來說是有價值的，在 migalastat 的給付價格低於酵素替代療法並設定相同給付條件的情況下，建議收載 migalastat 用於法布瑞氏症治療；詳如查驗中心於民國 109 年 6 月完成的 HTA 評估報告。

二、相對療效及安全性

本報告於民國 111 年 8 月 18 日止，重新於電子資料庫搜尋的結果，相較查驗中心於民國 109 年 6 月完成的 HTA 評估報告，額外納入 4 篇文獻資料，包括 2 篇樞紐試驗延伸追蹤的結果及 2 篇真實世界研究。

ATTRACT 試驗第二階段的分析結果大致顯示 migalastat 在維持病人腎臟功能與改善心臟功能方面的治療大致持續至 30 個月，沒有值得額外關注的藥物不良事件。合併 FACETS 試驗與 ATTRACT 試驗與其延伸試驗數據的事後分析則顯示，在長期 (≤ 8.6 年) 接受 migalastat 治療後，無論病人的性別或疾病表現型，皆可以讓他們的腎臟功能得以維持。然而，真實世界研究顯示病人在接受 migalastat 治療 1 年或 2 年後，有較高的腎絲球濾過率下降情況，這樣的結果與樞紐試驗的結果方向並不一致，惟仍須未來研究進一步探究，以獲得更為穩健的結論。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

三、財務影響

- (一) 建議者預期本品納入給付後會取代酵素替代療法 agalsidase alfa 及 agalsidase beta，預估未來五年(113 至 117 年)本品使用人數於第一年為 15 人至第五年為 57 人，本品年度藥費於第一年約為 1.12 億元至第五年約為 4.27 億元，財務影響於第一年約節省 0.11 億元至第五年約節省 0.45 億元。
- (二) 本報告對建議者使用罕病通報資料之方式有所疑慮，故調整計算方式並以健保資料庫分析結果校正部分參數，預估未來五年(113 至 117 年)本品使用人數於第一年為 22 人至第五年為 74 人，本品年度藥費於第一年約為 1.63 億元至第五年約為 5.55 億元，財務影響於第一年約節省 0.18 億元至第五年約節省 0.61 億元。由於「可符合 GLA 基因突變」比例及市占率具有不確定性，本報告另進行敏感度分析，詳如內文說明。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 111 年 11 月健保署藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付並初核價格，且另請健保署與建議者進一步議價。本報告依健保署與建議者協商後之本品支付價更新財務影響，預估未來五年本品使用人數為第一年 22 人至第五年 74 人，本品年度藥費約為第一年 1.22 億元至第五年 4.16 億元，扣除取代藥費之後，財務影響約為第一年節省 0.59 億元至第五年節省 2 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

法布瑞氏症(Fabry disease)是一種進行性、可能涉及多個器官的溶酶體儲積症。本案藥品 migalastat 為一種小分子藥理伴侶分子(pharmacological chaperone)，藉由和突變狀態之 α -半乳糖苷酵素 A 結合，增加其穩定性並協助摺疊成正確的結構，提高 α -半乳糖苷酵素 A 的活性；是法布瑞氏症病人在酵素替代療法^a之外的另一種治療選擇^b。

在我國，migalastat (Galafold[®]，膠囊劑)於 2020 年 2 月間，獲得食品藥物管理署的上市許可適應症，用於「已確診為法布瑞氏症且於體外試驗確定為可符合性基因突變(amenable mutation)的 16 歲(含)以上病人」。2021 年 9 月間，藥品代理權由裕利股份有限公司轉為台灣大昌華嘉股份有限公司。

2020 年 4 月間，當時的建議者裕利公司向衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)提出 migalastat 的健保給付申請案。財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)於 5 月間接獲健保署委託，首次針對「migalastat 用於法布瑞氏症」進行醫療科技評估作業，並於 6 月中完成報告一份。本案經同年 10 月份健保署之藥品專家諮詢會議討論，基於療效與經濟評估之不確定性，委員會建議諮詢中華民國人類遺傳學會，在訂定給付規定後再議。2021 年 7 月間，本中心根據學會提出之給付規定建議條文，提供新的財務影響評估報告一份。後經同年 8 月份之藥品專家諮詢會議討論，基於健保目前已給付酵素替代療法藥品，無立即給付 migalastat 之急迫性；再者，法布瑞氏症之患病人數，超過衛生福利部國民健康署(以下簡稱國健署)認定之罕見疾病盛行率的疑慮，委員會建議等待國健署評估後再議，目前暫不收載 migalastat。

2022 年 8 月初，本中心第三次接獲健保署委託，針對建議者台灣大昌華嘉公司提出之 migalastat 給付申請案，進行醫療科技評估作業。

基於本中心已於 2020 年 6 月間完成本案藥品之完整評估報告一份，故而，此次將以補充報告格式，彙整最新發表的相對療效實證資料並輔以新的經濟評估，以供後續會議討論之用。建議者歷年提出之給付規定內容詳見附錄一。

二、療效評估

(一)主要醫療科技評估組織的評估建議

^a 如 agalsidase alfa (Replagal[®])或 agalsidase beta (Fabrazyme[®])等藥品。

^b 此處之內容，部分擷取自本中心於 2020 年 6 月 19 日完成之醫療科技評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

根據本中心 2020 年 6 月間完成的評估報告，我們瞭解到，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等醫療科技評估組織，皆於 2017 年至 2018 年公告其給付審議結果；各組織認為 migalastat 與酵素替代療法的相對療效及安全性具有不確定性，但同意口服的方式對病人來說是有價值的，在 migalastat 的給付價格低於酵素替代療法並設定相同給付條件的情況下，建議收載 migalastat 用於法布瑞氏症治療。故而，此次將略過這個章節的實證資料搜尋步驟。

(二) 電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library 與 PubMed 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：年齡 16 歲以上之法布瑞氏症病人 排除條件：年齡未滿 16 歲之法布瑞氏症病人
Intervention	migalastat
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	未設限

基於本中心 2020 年 6 月間完成的評估報告，係以(migalastat)為主要關鍵字，透過 Cochrane Library 與 PubMed 等文獻資料庫，搜尋 2020 年 5 月 25 日以前、以中英文發表之相對療效實證資料。此次，我們將實證資料搜尋範圍限定在 2020 年 5 月之後發表的文獻。詳細搜尋策略請見附錄二。

2. 搜尋結果

(1) Cochrane Library

2022 年 8 月 18 日，在 Cochrane Library 網頁中，鍵入關鍵字“fabry disease”與“migalastat”，並限定 2020 年 5 月之後發表的文獻，共得到 1 筆資料。

這筆資料經過標題與摘要閱讀，係 ATTRACT 試驗之開放式作業(open label)延伸試驗階段的結果，故而，將之納入進一步彙整。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(2) PubMed

2022 年 8 月 18 日止，在 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“fabry disease”與“migalastat”，並限定 2020 年 5 月之後發表且具全文的文獻，共得到 42 筆資料。

經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 3 篇文獻被納入彙整。所排除者，包括與 Cochrane Library 搜尋結果重複者、探討法布瑞氏症病人的胃腸道症狀與相關處置的系統性文獻回顧等，多篇非屬相對療效評估的研究。

3. 電子資料庫搜尋結果彙整

2022 年 8 月 18 日在 Cochrane Library 與 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“fabry disease”和“migalastat”，並限定 2020 年 5 月之後發表且具全文之文獻，共獲得 43 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 4 篇[1-4]文獻被納入彙整。

這 4 篇在 2020 年 9 月至 2021 年 8 月間發表的文獻，包括樞紐試驗(ATTRACT study)第二階段的試驗結果[1]、樞紐試驗(FACETS study 與 ATTRACT study)及其延伸試驗之事後分析[2]、一項多中心為期 24 個月之前瞻性觀察性研究(FAMOUS study)結果[3]，以及一項單中心為期 12 個月之回溯性研究結果[4]。其中，僅該篇單中心之回溯性研究[4]非廠商支持完成。

以下本報告以「樞紐試驗相關文獻」與「真實世界數據文獻」兩個部分，綜整納入的 4 篇研究結果。惟基於快速進行之系統性文獻搜尋步驟可能產生的各種偏差，以及無法進行文獻品質評估等侷限，解讀以下內容時宜謹慎。

(1) 樞紐試驗相關文獻

A. ATTRACT 試驗第二階段的試驗結果

Feldt-Rasmussen 等人[1]於 2020 年 8 月間，在 *Molecular Genetics and Metabolism* 期刊發表 ATTRACT 試驗的第二階段試驗結果。

ATTRACT 試驗(AT1001-12, NCT00925301)為一開放式作業、隨機分派、活性藥品對照(active control)、為期 30 個月之第三期臨床試驗，用以評估 migalastat 與酵素替代療法(enzyme replacement therapy, ERT)，用於曾經接受過至少 12 個月 ERT 療法的法布瑞氏症病人的相對療效及相對安全性表現差異。

試驗分為兩個階段，第一階段為 18 個月的治療期，受試者以 1.5:1 比例被隨

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

機分派至 migalastat 組或 ERT 組；第二階段為 12 個月的開放式作業延伸期，此一階段所有受試者都接受 migalastat 治療；完成兩階段實驗後，可進入 AT1001-042 延伸試驗，如圖 1 所示。ATTRACT 試驗在歐美亞洲 10 個國家進行。

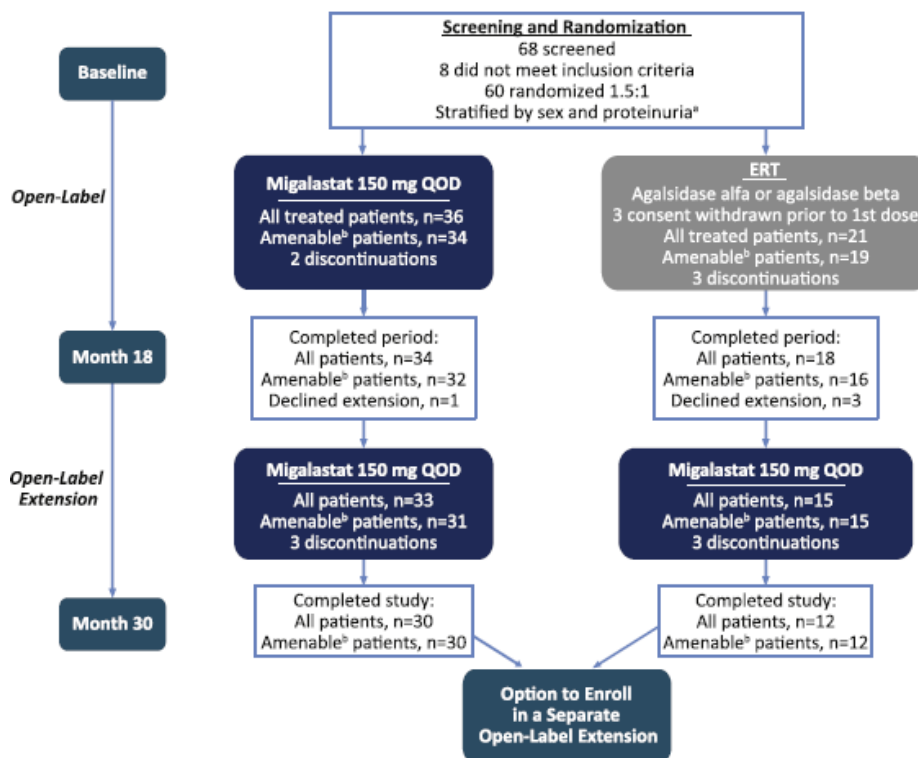


圖 1、ATTRACT 試驗設計[1]

在試驗第一階段，migalastat 組受試者每隔一天口服 migalastat 一次，對照組受試者則可以延續進入試驗前的 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 等 ERT 療法。在試驗第二階段，接續第一階段繼續接受 migalastat 治療者為[MM 組]，由對照組 ERT 療法轉換為 migalastat 治療者為[EM 組]。

試驗的評估指標，包含受試者的腎絲球濾過率(glomerular filtration rate, GFR)年變化量、複合式臨床指標^c(composite clinical outcome assessment)、藥物安全性^d等項目。

在完成第一階段試驗的 52 位受試者中，有 48 位進入第二階段試驗，包含 [MM 組] 33 人、[EM 組] 15 人。其中，[MM 組]有 31 位受試者具有「可符合性基因突變(amenable mutation)」，[EM 組]受試者則全部具有可符合性基因突變。至試驗第 30 個月，共有 91%的可符合性基因突變受試者完成第二階段的試驗^e。

^c 包含預先設定之腎臟、心臟、腦血管等多項臨床事件，如心肌梗塞、腦中風、死亡等。

^d 包含治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)、12 導聯心電圖(12-lead electrocardiograms, ECGs)、身體檢查、是否使用其他藥物等。

^e 包含[MM 組] 30 人、[EM 組] 12 人。[MM 組] 3 位受試者提前終止試驗的原因，為懷孕、缺乏治療效益、家庭規劃等。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在整個 ATTRACT 試驗裡，受試者皆未因藥物相關不良事件而退出試驗。

ATTRACT 試驗第二階段所有受試者的基礎資料如表 1 所示。兩組受試者進入試驗時的病況相近。

表 1、ATTRACT 試驗第二階段受試者的基礎資料^f[1, 5]

指標	EM 組	MM 組	第二階段 所有受試者	第一階段 所有受試者[5]
人數(人)	15	33 ^g	48	57
男性(n, %)	5 (33)	16 (49)	21 (44)	25 (44)
女性(n, %)	10 (67)	17 (52)	27 (56)	32 (56)
年齡(歲)				
平均值(標準差)	45.3 (15.7)	50.3 (14.4)	48.7 (14.8)	48.9 (1.9)
中位數(範圍)	48.0 (18, 70)	54.0 (18, 70)	52.5 (18, 70)	53.0(18, 72)
≤65 歲(n, %)	14 (93)	30 (91)	44 (92)	52 (91)
亞裔族群(n, %)	1 (7)	5 (15)	6 (13)	6 (13)
自確診至今時間(年)				
平均值(標準差)	16.1 (13.6)	10.6 (12.2)	12.3 (12.7)	11.4 (1.6)
曾經接受過 ERT 治療				
Agalsidase alfa (n, %)	10 (67)	22 (67)	32 (67)	37 (65)
Agalsidase beta (n, %)	5 (33)	10 (30)	15 (31)	19 (33)
進入試驗時 24 小時蛋白尿 情況(mg/24h)				
平均值(標準差)	372.6 (800.5)	276.1 (427.2)	306.3 (563.2)	301.0 (70.0)
中位數(範圍)	108.0 (0, 3154)	128.0 (0, 2282)	123.5 (0, 3154)	128.0 (0, 3154)
eGFR _{CKDEPI} (mL/min/1.73m ²)				
平均值(標準差)	96.0 (21.0)	90.6 (22.9)	92.3 (22.2)	91.9 (2.8)
中位數(範圍)	96.8 (45, 130)	88.1 (51, 145)	92.1 (45, 145)	---
使用 ACEI/ARB/RI 藥品 (n, %)	7 (47)	15 (46)	22 (46)	27 (47)

表 2 主要彙整受試者之腎臟功能、心臟功能的分析結果，並同時呈現 FACETS 試驗及 ATTRACT 試驗第一階段的數據以供相互對照。

另外，關於複合式臨床指標的評估，在 ATTRACT 試驗第一階段，migalastat

[EM 組] 3 位提前終止試驗的原因，則為醫師決定、失去聯繫(loss follow-up)、病人決定再次接受酵素替代療法。

^f 在 ATTRACT 試驗第一階段，共有 93% (53/57 人)受試者經檢測，屬於具有可符合性基因突變的病人[5]；在試驗第二階段，進入試驗的 48 位受試者中，有 46 位屬於具有可符合性基因突變的病人。此表所呈現者，為進入試驗第二階段的所有受試者資料，但是，以下段落落在療效與藥物安全性分析的數據，則為 46 位具有可符合性基因突變受試者的資料。

^g 其中包含 2 位後來經由再次檢測，確認不具有符合性基因突變的受試者數據。這些數據已被排除在療效分析之外。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

組與 ERT 組受試者出現腎臟、心臟或腦血管事件的比例相近^h[5]。[MM 組]受試者在 ATTRACT 試驗第一階段之時，有 6/31 位(19.4%)出現腎臟相關事件、1/31 位(3.2%)出現心臟相關事件[5]，到了試驗第二階段，有額外 3 位(9/31, 29.0%) [MM 組]受試者新出現腎臟相關事件，但是沒有新的受試者出現心臟相關事件。[MM 組]受試者沒有任何一人出現兩種(含)以上之複合式臨床評估指標事件。在整個試驗 30 個月期間，也沒有腦血管事件或死亡發生。受試者首次出現複合式臨床評估指標事件的平均時間為 318.5 天。

[MM 組]受試者持續接受 migalastat 的平均時間為 31.0 個月、[EM 組]為 14.3 個月ⁱ。治療中出現的不良事件(TEAE)如圖 2 所示。

97.0% [MM 組]的受試者在整個試驗期間，曾經經歷過至少 1 次 TEAE，其中，42.4%可能與試驗藥物相關。這些 TEAE 的嚴重程度大部分屬於輕至中度，但是，有 33.3% (11 人)所經歷者屬於嚴重程度之 TEAE。而[EM 組]所有受試者在試驗第一階段與第二階段都經歷至少 1 次 TEAE；出現嚴重 TEAE 的比例以試驗第一階段較高(46.7% vs. 20%)。兩組沒有任何受試者因為 TEAE 而退出試驗或死亡。

總結來說，ATTRACT 試驗第一階段的分析結果顯示，在改善受試者腎臟功能部份，migalastat 的表現與 ERT 療法表現相近；但是，在改善受試者心臟功能部分，接受 migalastat 治療者之左心室質量指數降低較為明顯，如果病人在進入試驗時已有左心室肥厚情況，則其改善幅度更大[5]。而 ATTRACT 試驗第二階段的分析結果則提示，migalastat 的治療效益大致維持至 30 個月，且沒有額外的藥物安全性事件需要關注。

Variable, n (%)	Group 1 (MM)		Group 2 (EM)	
	Months 0-30		Months 0-18	Months 18-30
No. of patients	33 ^a		15	15
≥ 1 TEAE	32 (97.0)		15 (100)	15 (100)
≥ 1 TEAE potentially related to treatment	14 (42.4)		3 (20.0)	4 (26.7)
≥ 1 serious TEAE	11 (33.3)		7 (46.7)	3 (20.0)
Discontinuation due to TEAE	0		0	0
TEAE leading to death	0		0	0
Maximum severity of TEAE				
Mild	10 (30.3)		4 (26.7)	5 (33.3)
Moderate	16 (48.5)		9 (60.0)	8 (53.3)
Severe	6 (18.2)		2 (13.3)	2 (13.3)

圖 2、ATTRACT 試驗之藥物安全性分析結果[1]

^h Migalastat 組 29%，ERT 組 44%，P=0.36 [5]。

ⁱ 兩組受試者接受 migalastat 的時間中位數分別為 29.7 個月與 15.2 個月。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表 2、ATTRACT 試驗與 FACETS 試驗中屬於可符合基因突變受試者的腎臟功能與心臟功能評估結果[1, 5, 6]

指標	FACETS 試驗 [6]		ATTRACT 試驗 (第一階段) [5]		ATTRACT 試驗 (第二階段) [1]	
	ERT 組	Migalastat 組	ERT 組	Migalastat 組	EM 組	MM 組
eGFR_{CKD-EPI}(mL/min/1.73m²)的年變化量 (人數, 變化量平均值[標準差], 95%CI)						
自進入試驗至試驗第 18 個月	---	---	n=18 -1.0 (1.3), (-3.6, 1.6)	n=34 -0.4 (0.9), (-2.3, 1.5)	n=15 -2.0 (6.7), (-5.7, 1.7)	n=31 -1.1 (3.1), (-2.2, 0.1)
自試驗第 19 個月至第 30 個月	---	---	---	---	n=15 -2.1 (12.4), (-9.0, 4.8)	---
自進入試驗至試驗第 30 個月 (FACETS 試驗為至試驗第 24 個月的數據)	n=41 -0.3(0.7)		---	---	---	n=31 -1.7 (2.6), (-2.7, -0.8)
屬於可符合性基因突變受試者的左心室質量指數(left-ventricular-mass index, LVMI)						
基礎值 (g/m ²)(平均值±標準差) ATTRACT 第二階段(中位數[95%CI])	n=44 96.5±5.0		n=16 92.9 (31)	n=33 95.3 (39)	n=13 80.7 (53.3, 129.1)	n=30 89.8 (63.6, 165.7)
FACETS 試驗為至(延伸試驗)第 24 個月的變化 ATTRACT 第一階段為至試驗第 18 個月的變化 (g/m ²) 平均值±標準差(95%CI)	n=27 -7.7±3.7 (-15.4, -0.01)		n=16 -2.0 (-11.0, 7.0)	n=33 -6.6 (-11.0, -2.2)	---	---
EM 組為試驗第 19 至 30 個月的變化 MM 組為試驗第 1 至 30 個月的變化 (g/m ²)平均值	---		---	---	n=10 -3.1	n=28 -3.8
屬於可符合性基因突變且進入試驗時即有左心室肥厚之受試者的左心室質量指數						
基礎值(g/m ²)(平均值±標準差) ATTRACT 第二階段(中位數[95%CI])	n=11 138.9±11.0		n=5 123.3	n=13 116.7	n=4 124.2 (107.3, 129.1)	n=11 109.8 (95.9, 165.7)
FACETS 試驗為至(延伸試驗)第 24 個月的變化 ATTRACT 第一階段為至試驗第 18 個月的變化 (g/m ²) 平均值±標準差(95%CI)	n=8 -18.6±8.3 (-38.2, 1.0)		n=5 4.5 (-20.9, 30.0)	n=13 -8.4 (-15.7, 2.6)	---	---
EM 組為試驗第 19 至 30 個月的變化 MM 組為試驗第 1 至 30 個月的變化 (g/m ²)平均值	---		---	---	n=4 -3.7	n=10 -10.0

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

B. FACETS 試驗與 ATTRACT 試驗之事後分析結果

Bichet 等人[2]於 2021 年 8 月間，在 *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 期刊發表一項事後分析結果，主要呈現本案藥品之樞紐試驗 FACETS 試驗與 ATTRACT 試驗，以及它們的開放式作業延伸試驗 AT1001-41 與 AT1001-42 試驗中，78 位具有可符合基因突變且接受 migalastat 治療時間 \geq 兩年之受試者，他們的腎臟功能(eGFR_{CKD-EPI})變化情況。

納入分析的 78 位受試者中，有 36 位(包含 23 位女性)未曾接受過 ERT 療法、42 位(包含 24 位女性)曾經接受過 ERT 療法；這些受試者在開始接受試驗藥物治療之時的平均年齡，分別為 45.1 歲(標準差 10.5)及 50.1 歲(標準差 13.8)；他們確診罹患法布瑞氏症的平均時間分別為 7.4 年(標準差 8.0)及 12.6 年(標準差 12.4)；78%的受試者已有多重器官受累。他們接受 migalastat 治療的時間(中位數)分別為 7.0 年(範圍 2.0 to 8.6)及 5.1 年(範圍 2.1 to 7.2)。

此研究長期追蹤的結果顯示，無論受試者先前是否曾經接受過 ERT 療法，他們的腎臟功能大致維持在穩定狀態，詳細數據如表 3 所示。作者總結研究結果認為，具有可符合性基因突變的法布瑞氏症病人，在長期(≤ 8.6 年)接受 migalastat 治療後，無論其性別或疾病表現型情況，皆可以讓他們的腎臟功能得以維持。

表 3、FACETS、ATTRACT、AT1001-41 與 AT1001-42 試驗中 78 位具有可符合基因突變且接受 migalastat 治療超過 2 年的受試者的腎絲球濾過率(eGFR_{CKD-EPI})年變化量(annualized rate of change from baseline)[2]

	未曾接受過 ERT 療法者			曾經接受過 ERT 療法者		
	全部	男受試者	女受試者	全部	男受試者	女受試者
	n=36	n=13	n=23	n=42	n=18	n=24
平均值(標準差)	-1.6 (3.1)	-1.8 (2.7)	-1.4 (3.3)	-1.6 (3.6)	-2.6 (4.8)	-0.8 (2.1)
中位數(Q1, Q3)	-1.1 (-2.4, -0.6)	-1.0 (-3.8, -0.8)	-1.1 (-1.7, -0.6)	-1.3 (-2.2, -0.5)	-1.4 (-2.6, -0.7)	-1.1 (-2.1, -0.4)

(2) 真實世界數據文獻

我們的快速電子資料庫文獻搜尋，找到 2 篇真實世界數據分析結果。Leaders 等人[3]於 2021 年 3 月間，在 *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* 期刊，發表一項為期兩年之多中心、前瞻性的觀察性研究(FAMOUS study)結果，這項研究由廠商支持完成。Riccio 等人[4]於 2020 年 7 月間，在 *European Journal of Human Genetics* 期刊，發表一項單中心之回溯性研究結果。以下將重點摘要這些研究結果以供參考。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

A. FAMOUS 試驗(多中心研究)[3]

FAMOUS 試驗是一項前瞻性的觀察性研究，目的是為了瞭解真實世界病人，長期使用 migalastat 治療的情況。此試驗的研究對象，為 60 位來自德國 9 間法布瑞氏症治療中心、經過基因檢測確診罹患法布瑞氏症的病人^j。這些病人自 2016 年 5 月之後，都接受 migalastat 治療。

本試驗的主要療效指標是，病人進入試驗之時、接受 migalastat 治療 12 個月與 24 個月之後，左心室質量指數(LVMi)的變化情況。次要療效指標包括腎絲球濾過率(eGFR)的變化情況^k等。

進行數據分析當時(2020 年 7 月)，可以分析的資料為 54 位病人^l。這些病人的平均年齡 45 歲(標準差 15)^m，61%病人先前曾經接受過 ERT 療法(平均時間 3.7 年[標準差 3.1])ⁿ。57%的病人在進入試驗時已有動脈高壓(arterial hypertension)的症狀，其中有 70%病人接受藥物治療。進入試驗時，所有病人的平均左心室質量指數為 108.6 g/m² (標準差 46.0)；55%的病人屬於慢性腎臟病第一級、45%的病人屬於第二級。

主要療效指標的分析結果如圖 3 所示。簡單來說，在接受 migalastat 治療 12 個月及 24 個月後，病人的左心室質量指數大致皆有下降。其中，在男性病人部份，如果進入試驗時左心室質量指數已經超過參考值^o，則在治療 12 個月後，其下降程度與基礎值相比達統計顯著差異(P=0.0163)，惟此一情況未持續至治療 24 個月時(P=0.0595)；在女性部分，無論進入試驗時左心室質量指數是否在參考值範圍內，在治療 12 個月後，其下降程度與基礎值相比皆達統計顯著差異^p，惟此一情況未持續至 24 個月時^q。

次要療效指標腎絲球濾過率的分析結果顯示，病人在接受 migalastat 12 個月或 24 個月後，腎絲球濾過率有較為明顯的降低。作者因此進行多變項回歸分析

^j 病人的納入條件，包括(1)經基因檢測確診罹患法布瑞氏症，並出現至少一項典型法布瑞氏症症狀；(2)針對年齡≥16 歲的病人，檢測其[可符合性基因突變]情況；(3)未曾接受過 ERT 療法或接受過 ERT 療法至少 6 個月；(4)病人的 eGFR ≥30 (mL/min/1.73m²)，沒有透析或移植的病史；(5)在進入試驗之時與接受 migalastat 治療 24 個月之後，分別接受完整的身體檢查；(6)在開始接受 migalastat 治療前，沒有使用血管張力素轉化酶抑制劑(blockers of the renin-angiotensin aldosterone system)或已接受穩定劑量至少 4 週。

^k 比較[病人進入試驗之時]與[接受 migalastat 治療 12 個月、24 個月之後]的變化情況。

^l 有 1 位病人進入試驗後，拒絕接受 migalastat 治療；有 3 位病人失去聯繫；有 2 位病人在試驗 2 年結束之前，就停止接受 migalastat 治療。

^m 54 位病人中，包含 26 位女性病人。

ⁿ 其中，60%的病人接受 agalsidase alfa 治療，40%的病人接受 agalsidase beta 治療。

^o LVMi 參考值：女性 43~95 g/m²、男性 49~115 g/m²。

^p 如果女性病人進入實驗時的左心室指數在參考值範圍內，則至試驗第 12 個月時，其左心室質量指數下降程度與基礎值相比達統計顯著(P=0.0350)；女性病人進入實驗時的左心室指數未在參考值範圍內者亦如是(P=0.0163)。

^q 如果女性病人進入實驗時的左心室指數在參考值範圍內，則至試驗第 24 個月時，其左心室質量指數下降程度與基礎值相比，未達統計顯著(P=0.0541)；女性病人進入實驗時的左心室指數未在參考值範圍內者亦如是(P=0.8312)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(multivariable regression analyses), 並發現使用抗高血壓治療藥物”可能”與病人腎絲球濾過率顯著降低有關($P=0.0834$)^r。惟此一部分分析人數少, 仍需進一步研究以獲得更穩健的結果。

LVH at baseline	n	LVMi (g/m ²) at baseline	LVMi (g/m ²) at 12-month follow-up	LVMi (g/m ²) at 24-month follow-up	Difference between baseline and 12-month follow-up (g/m ²)	P-value	Difference between baseline and 24-month follow-up (g/m ²)	P-value
Females								
LVMi within reference range	13	74.8±9.9	68.8±10.3	70.1±7.8	-6.0±8.8	0.0350	-4.8±6.5	0.0541
LVMi above reference range	8	104.6±12.6	91.2±24.0	100.3±23.3	-13.4±14.3	0.0163	-4.4±12.7	0.3309
Males								
LVMi within reference range	12	84.4±19.4	78.9±18.0	81.8±19.0	-5.5±21.1	0.5831	-2.6±17.5	0.8312
LVMi above reference range	12	175.3±39.3	157.1±39.3	157.9±23.6	-18.2±19.8	0.0163	-17.3±24.7	0.0595

圖 3、FAMOUS 試驗之主要療效指標左心室質量指數的變化情況分析表[3]

表 4^t簡略彙整我們獲得的實證資料中, 法布瑞氏症病人在[沒有接受任何治療]、接受[ERT 療法]或[migalastat]治療後, 他們的腎絲球濾過率變化情況。由這些資料我們發現, FAMOUS 試驗呈現出真實世界中, 病人在接受 migalastat 治療 1 年或 2 年後, 有較高的腎絲球濾過率下降情況。這樣的結果雖然與樞紐試驗的結果方向並不一致, 但是, 卻與其他[7]真實世界數據研究結果有著相同的趨勢。

^r 舉例來說, 在分析的 54 位病人中, 有 37 人同時也在接受抗高血壓藥物處置。其中, 32 人(81%)接受血管張力素轉化酶抑制劑、5 人接受其他抗高血壓藥物。沒有接受抗高血壓藥物的 16 位病人, 在接受 migalastat 治療 12 個月及 24 個月後, 他們的腎絲球濾過率與基礎值相比, 沒有顯著的變化 ($P=0.55$; $P=0.44$)。

^t 此表中的數據主要源自 Lenders 等人(2021)的文獻[3]。另外有部分數據, 源自該篇文獻之參考資料。引用文獻之詳細資料如表 4 之引文出處。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表 4、法布瑞氏症病人的腎絲球濾過率(GFR)數據彙整表*(包含 FACETS 試驗、ATTRACT 試驗與 FAMOUS 試驗的結果)

		未接受 任何治療	接受 ERT 療法	接受 ERT 療法 且 CKD 第二期以下	FACETS 樞紐試驗 受試者	ATTRACT 樞紐試驗 受試者	真實世界數據		
							FAMOUS 試驗(多中心)病人		單一中心病人
統計方法		平均值	平均值	平均值	平均值	平均值	平均值	中位數	
治療時間		---	[所有病人] Aga α 5 年 [8]	多篇文獻 SR 統合數據	M 治療 24 個月	M 治療 18 個月 M 治療 30 個月	M 治療 12 個月	M 治療 24 個月	M 治療 12 個月
每年 GFR 變化量 (mL/min/1.73m ²)	所有病人	下降 8.0~12.0 [9, 10]	下降 2.5~3.6 [8]	---	下降 0.3 [6]	下降 0.4 [1] 下降 1.7 [1]	---	---	下降 9.0 [7]
	男性病人	下降 6.8 [11]	下降 3.0 [11]	下降 2.6 [3]	下降 1.8~2.6 [2]		下降 4.6 [3]	下降 8.9 [3]	下降 9.0 [7]
	女性病人	下降 0.9~2.1 [11]	下降 0.5~1.4 [11]	下降 0.5 [3]	下降 0.8~1.4 [2]		下降 5.0 [3]	下降 5.3 [3]	下降 4.0 [7]

* Aga: agalsidase ; CKD: chronic kidney disease (慢性腎臟病) ; ERT: enzyme replacement therapy (酵素替代療法) ; GFR: glomerular filtration rate (腎絲球濾過率) ; M: migalstat ; SR: systematic review (系統性文獻回顧)。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

B. 單一中心研究[4]

Riccio 等人在 2020 年 7 月間發表的一項回溯性研究，主要目的是想要瞭解法布瑞氏症病人的治療由 ERT 療法轉為 migalastat 後，他們的腎臟、心臟功能等指標的變化情況。

病人為在義大利 Federico II of Naples 大學附設醫院接受治療的病人。納入條件主要有(1)年齡 18 歲(含)以上、經基因檢測確診罹患法布瑞氏症的成年男性，(2)具有可符合性基因突變者，(3)病人已經持續接受穩定劑量之 ERT 療法^v至少 1 年，而且直接轉為 migalastat 治療，中間沒有任何時間空檔，(4)腎絲球濾過率 (eGFR \geq 30 mL/min/ 1.73m²) 等。

作者主要回溯性蒐集兩個時間點的病人資料，包含確診之時(T0)與接受 ERT 療法 1 年之後(T1)；另外，他們也前瞻性蒐集病人接受 migalastat 1 年之後(T2)的數據。評估的指標包括腎絲球濾過率與左心室質量指數等。

分析結果顯示，共有 30 位具有可符合性基因突變的法布瑞氏症病人在 Federico II of Naples 大學附設醫院接受 ERT 療法。其中，只有 9 位病人直接轉而接受 migalastat 治療^w。但是，有 2 位病人在開始治療後退回知情同意書，所以，此研究最終分析者為剩下的 7 位病人資料。

納入分析的 7 位病人，年齡在 18 歲至 66 歲之間，平均接受 ERT 療法的時間為 13.3 個月^x。這些病人在接受 ERT 療法與 migalastat 治療期間，都沒有任何腎臟、心臟或腦血管事件發生。

在基期(T0)至 T1 期間、T1 期至 T2 期間以及 T2 期，病人的腎臟功能、心臟功能以及神經功能皆維持穩定，如圖 4 所示。這些數據之中，病人的左心室質量指數自基期至 T2 的改善情況，達到統計顯著差異(P=0.016)；兩類治療的表現差異亦達統計顯著(P=0.028)。病人腎絲球濾過率的數值則大致維持穩定，即在基期之時，有 5/7 位病人的 eGFR 值屬於正常，而且，這個情況在整個 ERT 療法與 migalastat 治療期間皆維持。兩類治療的不良事件發生率相當(皆為 28%)。作者總結研究結果認為，病人直接由 ERT 療法轉為 migalastat 治療是有效、安全且可耐受的。

^v Agalsidase alfa 0.2 mg/kg 或 agalsidase beta 1.0 mg/kg。

^w 這 9 位病人轉為 migalastat 治療的理由，有 2 位是因為 ERT 療法的不良事件，其餘則為病人選擇。

^x 6 位接受 agalsidase alfa 治療、1 位接受 agalsidase beta 治療。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	T0	T1	T2
Renal function			
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	102.57 ± 40.45	99.85 ± 41.11	98.28 ± 40.46
Proteinuria (mg/24h)	145.00 ± 237.19	135.00 ± 177.69	78.57 ± 128.63 ^a
Cardiac parameters			
LVMI (g/m ²)	39.58 ± 12.30	39.71 ± 9.93	37.17 ± 11.09 ^{a,b}
IVSWT (mm)	10.14 ± 2.47	10.00 ± 2.23	9.71 ± 2.05
LVPWT (mm)	9.00 ± 2.51	9.28 ± 2.21	8.85 ± 2.34
LVEF (%)	59.71 ± 4.38	60.42 ± 4.68	58.42 ± 5.74
E/A	1.36 ± 0.40	1.49 ± 0.45	1.47 ± 0.56
Lyso Gb3 (ng/mL)	5.42 ± 4.24	2.57 ± 1.63 ^b	2.12 ± 1.19 ^b

Data are expressed as mean ± SD or median (IQR).

E/A early to late diastolic transmitral flow velocity, *eGFR* estimated glomerular filtration rate, *IVSWT* interventricular septum wall thickness, *LVEF* ejection fraction, *LVMI* left ventricular mass index, *LVPWT* left ventricular posterior wall thickness.

^aSignificantly different vs T1 ($p < 0.05$).

^bSignificantly different vs baseline ($p < 0.05$).

圖 4、Riccio 等人之單一中心數據分析結果[4]

(三)建議者提供之資料

本案建議者台灣大昌華嘉股份有限公司向健保署提出之送審資料中，內容與 migalastat 相對療效評估較為相關者，包含 4 篇文獻。其內容分別呈現 migalastat 的樞紐試驗與延伸試驗結果，亦即，FACETS 試驗結果、ATTRACT 試驗 18 個月與 30 個月的試驗結果，以及合併 FACETS 試驗、ATTRACT 試驗與延伸試驗 (AT1001-41 與 AT1001-42)數據的事後分析結果。

整體而言，送審資料內容說明大致清楚。但是，針對納入之 migalastat 相對療效實證資料，建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，或者，對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明。我們無法清楚瞭解被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持廠商論述。

舉例來說，由 migalastat 原廠支持完成的前瞻性、開放式作業之觀察性研究 (FAMOUS study)，呈現 60 位來自德國 9 間法布瑞氏症治療中心的病人，在接受 migalastat 1 年與 2 年後的心臟功能和腎臟功能變化情況。這篇研究除具體呈現真實世界數據之外，亦探討可能影響 migalastat 治療成效的因素。若建議者能夠針對該研究中發現的問題，提出進一步說明(包含台灣或日本病人是否也有相同情況及可能的原因)，相信將使送審資料更為完整。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(四)療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 與英國 NICE 等醫療科技評估組織，皆於 2017 年至 2018 年公告其給付審議結果；各組織皆認為 migalastat 與酵素替代療法的相對療效及安全性具有不確定性，但同意口服的方式對病人來說是有價值的，在 migalastat 的給付價格低於酵素替代療法並設定相同給付條件的情況下，建議收載 migalastat 用於法布瑞氏症治療。

2. 電子資料庫文獻搜尋總結

2022 年 8 月 18 日止，在 Cochrane Library 與 PubMed 網頁，鍵入關鍵字“fabry disease”和“migalastat”，並限定 2020 年 5 月之後發表、具全文之文獻，共獲得 43 筆資料。經過逐筆資料標題與摘要閱讀，共有 4 篇在 2020 年 9 月至 2021 年 8 月間發表的文獻被納入彙整^y。

簡要來說，migalastat 用於法布瑞氏症治療的相關實證資料，主要包含由廠商支持完成的兩項樞紐試驗(FACETS study 與 ATTRACT study)、一項前瞻性觀察性研究(FAMOUS study)，以及一項單中心回溯性研究結果。

樞紐試驗結果大致顯示 migalastat 在維持病人腎臟功能與改善心臟功能方面的治療效益(最長持續至 30 個月)，沒有值得額外關注的藥物不良事件。合併樞紐試驗與延伸試驗數據的事後分析則顯示，在長期(≤8.6 年)接受 migalastat 治療後，無論病人的性別或疾病表現型，皆可以讓他們的腎臟功能得以維持。然而，多中心之觀察性研究卻呈現出真實世界中，病人在接受 migalastat 治療 1 年或 2 年後，有較高的腎絲球濾過率下降情況。這樣的結果與樞紐試驗的結果方向並不一致，值得我們繼續關注更多相關研究結果，以獲得更穩健的結論。

^y 包括樞紐試驗(ATTRACT study)的 12 個月延伸試驗結果、樞紐試驗(FACETS study 與 ATTRACT study)及其延伸試驗之事後分析、一項多中心為期 24 個月之前瞻性觀察性研究(FAMOUS study)結果，以及一項單中心為期 12 個月之回溯性研究結果。其中，僅該篇單中心之回溯性研究非廠商支持完成。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

(一) 財務影響

建議者本次申請含 migalastat 成分藥品 Galafold® (以下簡稱本品) 納入健保給付用於可符合基因型的法布瑞氏症病人, 並以此估計未來五年使用本品人數於第一年約為 15 人至第五年約為 57 人, 本品年度藥費於第一年約為 1.12 億元至第五年約為 4.27 億元, 財務影響於第一年約節省 0.11 億元至第五年約節省 0.45 億元。

1. 臨床地位

建議者預期本品納入健保給付後, 對健保而言會為「部份取代之關係」, 並會取代酵素替代療法(Enzyme replacement therapy, ERT)之市場, 如 agalsidase alfa 及 agalsidase beta。

2. 目標族群推估

建議者參考國民健康署公告 2021 年罕見疾病通報個案統計資料, 以該年度 12 月之法布瑞氏症個案人數除以該年度全台灣總人口數, 據此估計法布瑞氏症之盛行率為每十萬人 1.95 例; 此外, 建議者同樣根據 2021 年罕病通報資料推算當年度新診斷病人, 再除以該年度全台灣總人口數, 以此估計法布瑞氏症之發生率為每十萬人 0.18 例; 隨後, 建議者再次依據罕病通報資料中, 法布瑞氏症之死亡人數除以個案人數, 以此估計法布瑞氏症之死亡率約為 2.64%; 最後, 建議者參考國家發展委員會公告之 2018 年至 2065 年人口推計中推計資料, 並依其估計之法布瑞氏症盛行率、發生率及死亡率計算未來五年法布瑞氏症病人數。

然而, 建議者考量非所有被登錄在罕病通報資料之法布瑞氏症病人皆會屬於重大傷病, 故依據中央健康保險署公告 2021 年 12 月領有重大傷病卡之法布瑞氏症病人數除以罕病通報資料之個案人數, 具此估計列入重大傷病之病人比例約 79%。再者, 建議者認為並非所有病人皆會符合接受 ERT 治療之健保給付規定, 故參考健保署公告之 2020 年藥品使用量統計, 以 agalsidase alfa 及 agalsidase beta 之使用量回推病人數, 再除以 2021 年 12 月領有重大傷病卡之法布瑞氏症病人數, 以此估計符合 ERT 給付規定之病人比例約 82%。因此, 建議者依據上述參數估計被列為重大傷病且符合 ERT 給付規定之法布瑞氏症病人。

但由於本品須符合特定基因型, 且年齡須為 16 歲以上, 故建議者依據我國兩間大型醫院之法布瑞氏症病人基因型分布, 設定具可符合性基因突變之比例為 48%; 以及國發會人口推計資料設定符合 16 歲以上之人口比例為 86%。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者依據上述假設及參數推估未來 2024 年至 2028 年之 16 歲以上且可符合基因型之法布瑞氏症病人於第一年約為 123 人至第五年約為 155 人。

3. 本品使用人數估計

建議者依公司內部預估，預期本品未來五年之市占率會為 12%至 37%，並以此估計未來五年使用本品人數於第一年約為 15 人至第五年約為 57 人。

4. 本品年度藥費

建議者依其建議價格及仿單用法用量，估計在本品使用方式為每二日一次的情況下，每人每年會使用 182.5 次，預估每人年度藥費約為 750 萬元。經考量本品使用人數後，建議者預估未來五年本品年度藥費於第一年約為 1.12 億元至第五年約為 4.27 億元。

5. 被取代藥費

建議者預期本品納入健保給付後會均等取代現行 ERT 之治療，其中包含 agalsidase alfa 及 agalsidase beta，並假設此二藥品會均分現行市場。隨後，建議者依此二藥品之健保支付價格及仿單用法用量估計藥費，且由於使用劑量係依據病人體重計算，故參考台灣營養調查報告，以體重 63 公斤並四捨五入至整數位計算每人每次需注射 4 支 agalsidase alfa 或注射 2 支 agalsidase beta，其每人每年藥費分別為 750 萬元及 911 萬元。據此，建議者預估未來五年可被取代之藥費於第一年約為 1.24 億元至第五年約為 4.73 億元。

6. 其他醫療費用節省

因本品為口服藥品，故建議者另計算注射費用之節省，並以每次費用 75 元估計未來五年其他醫療費用節省於第一年約為 3 萬元至第五年約為 11 萬元。

7. 財務影響

建議者同時考量本品年度藥費及被取代藥費後，預估未來五年本品納入健保給付對健保產生之財務影響於藥費觀點下，第一年約可節省 0.11 億元至第五年約可節省 0.45 億元；另由於其他醫療費用節省較低，故以總額觀點之財務影響近似於藥費觀點之財務影響。

8. 敏感度分析

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者將可符合 GLA 基因突變之比例以 35%及 50%進行敏感度分析，並預估未來五年財務影響於第一年會介於節省 0.08 億元至節省 0.11 億元之間，於第五年會介於節省 0.34 億元至節省 0.48 億元之間。

本報告對建議者提出之財務影響分析評論如下：

1. 臨床地位

建議者假設本品納入健保給付對健保會為「部份取代之關係」。本報告經檢視建議者提出之財務影響分析，其所估計之方式為標準的「取代關係」，並未考量任何新增關係之病人；本報告檢視建議者提出之健保給付規定，認為本品納入健保給付後屬「取代關係」為合理。

而在取代藥品設定部分，建議者設定本品會取代 agalsidase alfa 及 agalsidase beta 等 ERT 市場之假設，本報告認為應屬合理。

2. 目標族群推估

建議者分別依據罕病通報資料之法布瑞氏症個案數及死亡數估計盛行率、發生率及死亡率以估計每年法布瑞氏症病人數[12]。然本報告認為以罕病通報資料之個案數及死亡數相減即可計算出該年度盛行病人數，且可避免層層參數相疊計算所造成的不確定性，並無須設定盛行率、發生率及死亡率每年皆相同之假設。

建議者以 ERT 藥品使用量回推接受 ERT 治療之病人數[13]，再以此估計符合 ERT 給付規定之比例。但本報告認為以藥品使用量估計符合 ERT 給付規定之病人比例會造成人數低估，然考量建議者後續藥費皆以每人用滿整年計算，故此計算方法估計為可接受。

然而，本品仿單不建議腎絲球過濾率（Glomerular Filtration Rate, GFR）小於 30 mL/min/1.73m² 之病人使用，但建議者並未於目標族群估計中排除，如此可能高估目標族群。

而建議者依據國發會資料假設年齡大於 16 歲之法布瑞氏症病人比例與一般人相同，約為 86%。本報告經分析健保資料庫估計有使用 ERT 治療的病人中，每年 16 歲以上病人占比皆大於 90%。如此顯示建議者可能低估病人數。

另外，建議者估計符合基因型之比例約為 48%，本報告考量該參數來自國內兩中心資料，且經參考專家意見及考量具可符合 GLA 突變列表於近期並未更新，故認為建議者所估計之參數尚可接受。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本報告最終依據罕病通報資料重新計算法布瑞氏症病人數，依據建議者假設以藥品使用量回推方式估計符合用藥規定之人數比例後，再分析健保資料庫計算 16 歲以上比例及排除伴隨第四期、第五期慢性腎病或末期腎病之法布瑞氏症病人比例，並參考建議者設定 48% 具可符合 GLA 基因之比例，據此估計未來五年目標族群人數第一年約 136 人至第五年約為 171 人。

3. 本品使用人數估計

本報告考量建議者設定之市占率及不同臨床專家對市占率之意見所差異，故本報告以二者平均值進行基礎分析，並分別以建議者及專家建議之市占率進行敏感度分析。以此估計未來五年使用本品人數於第一年約為 22 人至第五年約為 74 人。

4. 本品年度藥費

本報告依據建議者申請價格及仿單用法用量，並假設每人皆會用滿整年之情況下，未來五年本品年度藥費於第一年約為 1.63 億元至第五年約為 5.55 億元。

5. 被取代藥費

本品納入健保給付後，主要會取代 agalsidase alfa 及 agalsidase beta 等 ERT 治療，故依健保支付價格分別為 7.2 萬元及 17.5 萬元，再依據仿單用法用量估計藥費。由於 ERT 藥費需依據病人體重進行劑量給予，本報告另分析健保資料庫之法布瑞氏症男女比例，並參考國民營養調查資料計算 16 歲以上族群之加權體重；隨後再透過健保資料庫分析 agalsidase alfa 及 agalsidase beta 之使用分布，約各佔一半，據此加權計算每人每年 ERT 的費用約為 830 萬元，與建議者之推估接近。預估未來五年被取代藥費於第一年約 1.81 億元至第五年約 6.16 億元。

6. 其他醫療費用節省

本報告參考建議者之估計值與臨床專家意見，考量注射費用對整體財務影響程度較低，故不納入注射費用之計算。

7. 財務影響

經調整目標族群估計方式後，本報告預估本品納入健保給付後未來五年於藥費觀點下之財務影響於第一年約節省 0.18 億元至第五年約節省 0.61 億元。

8. 敏感度分析

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 可符合 GLA 基因突變：本報告同樣針對可符合 GLA 基因突變比例以 35% 及 50% 進行敏感度分析，並預估未來五年財務影響於第一年會介於節省 0.13 億元至節省 0.19 億元之間，於第五年會介於節省 0.44 億元至節省 0.64 億元之間。
- (2) 本品市占率：本報告另參考建議者（13% 至 37%）及臨床專家建議（20% 至 50%）之本品市占率進行敏感度分析，預估未來五年財務影響於第一年會介於節省 0.13 億元至節省 0.22 億元之間，於第五年會介於節省 0.52 億元至節省 0.70 億元之間。

（二） 經濟評估結論

建議者預估未來五年使用本品人數於第一年約為 15 人至第五年約為 57 人，本品年度藥費於第一年約為 1.12 億元至第五年約為 4.27 億元，財務影響於第一年約節省 0.11 億元至第五年約節省 0.45 億元。

本報告對建議者使用罕病通報資料之方式有所疑慮，故經調整計算方式後，再以健保資料庫分析相關數據調整相關參數後，重新預估未來五年使用本品人數於第一年約為 22 人至第五年約為 74 人，本品年度藥費於第一年約為 1.63 億元至第五年約為 5.55 億元，財務影響於第一年約節省 0.18 億元至第五年約節省 0.61 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2022 年 11 月健保署藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議納入給付並核定支付價格，另請健保署再與建議者進一步議價。本報告依健保署與建議者協商後之本品支付價更新財務影響，預估 2024 年至 2028 年使用本品的人數為第一年 22 人至第五年 74 人，本品年度藥費約為第一年 1.22 億元至第五年 4.16 億元，扣除可能的取代藥費之後，財務影響約為第一年節省 0.59 億元至第五年節省 2 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Molecular genetics and metabolism* 2020; 131(1-2): 219-228.
2. Bichet DG, Torra R, Wallace E, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Molecular genetics and metabolism reports* 2021; 28: 100786.
3. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2022; 8(3): 272-281.
4. Riccio E, Zanfardino M, Ferreri L, et al. Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat for treating fabry disease: real-life data. *European journal of human genetics : EJHG* 2020; 28(12): 1662-1668.
5. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of medical genetics* 2017; 54(4): 288-296.
6. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(6): 545-555.
7. Müntze J, Gensler D, Maniuc O, et al. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2019; 105(5): 1224-1233.
8. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet (London, England)* 2009; 374(9706): 1986-1996.
9. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clinical nephrology* 2006; 66(2): 77-84.
10. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002; 81(2): 122-138.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

11. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2014; 37(3): 341-352.
12. 衛生福利部國民健康署. 罕見疾病通報個案統計表.
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Accessed Aug 22, 2022.
13. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品使用量分析.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=5FE8C9FEAE863B46. Accessed Aug 22, 2022.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、本品與 ERT 之給付規定

本次建議給付規定	人類遺傳學會 先前建議之給付規定	ERT 給付規定
<p>1. 限用於</p> <p>(1) 年滿16歲，確定診斷為法布瑞氏症之患者且體外試驗確定為可符合性基因突變 (amenable mutation)，並符合下列條件之一者使用：</p> <p>I. 出現肢端疼痛排汗障礙，或中風</p> <p>II. 蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)</p> <p>III. 不整脈(附表第7項)或心室肥大</p> <p>(2) 對於法布瑞氏症非典型患者，符合下列條件之一者：</p> <p>I. 經腎臟切片證實與法布瑞氏症相關之法布瑞氏症腎臟型患者，需檢附蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria) 相關資料。申請法布瑞氏症治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且HbA1c(糖化血色素)<7者，始可接受治療。</p>	<p>1. 限用於</p> <p>(1) 確定診斷為典型法布瑞氏症之患者且患者GLA基因變異於體外試驗確定為可符合性基因突變 (amenable mutation) 註一的16歲(含)以上病人，且符合下列條件之一者使用：</p> <p>I. 出現肢端疼痛、排汗障礙、或中風</p> <p>II. 蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)</p> <p>III. 不整脈(附表第7項)或心室肥大</p> <p>(2) 對於法布瑞氏症非典型患者，且患者GLA基因變異於體外試驗確定為可符合性基因突變 (amenable mutation) 的16歲(含)以上病人，經腎臟或心臟切片證實與法布瑞氏症相關。法布瑞氏症 IVS4 +919G>A 基因型患者不適用。</p> <p>(3) 不得與Agalsidase alfa或 agalsidase beta併用</p> <p>2. 標準劑量：每間隔一日，每日一次，每次123毫克口服。</p>	<p>1. 限用於</p> <p>(1) 確定診斷為典型法布瑞氏症之患者且符合下列條件之一者使用：(108/5/1)</p> <p>I. 出現肢端疼痛排汗障礙，或中風</p> <p>II. 蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)</p> <p>III. 不整脈(附表第7項)或心室肥大</p> <p>(2) 對於法布瑞氏症非典型患者，符合下列條件之一者：(108/5/1)</p> <p>I. 經腎臟或心臟切片證實與法布瑞氏症相關。(108/5/1)</p> <p>II. 法布瑞氏症 IVS4 +919G>A 基因型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」(附表)第1項至第9項中，至少兩項指標，且心臟組織切片檢查(cardiac biopsy)證實有GL3或 lyso-Gb3 脂質堆積者 (103/9/1、108/5/1)。</p> <p>具法布瑞氏症 Cardiac Variant 基因者，申請法</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

本次建議給付規定	人類遺傳學會 先前建議之給付規定	ERT 給付規定
<p>II. 經心臟切片證實與法布瑞氏症相關之法布瑞氏症心臟型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」(附表/第9頁簡報)第1項至第9項中，至少兩項指標。申請法布瑞氏症治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且HbA1c(醱化血色素)<7者，始可接受治療。</p> <p>(3) 法布瑞氏症 IVS4+919G>A (c.639+919G>A) 基因型患者，屬非符合性基因突變 (non-amenable mutation)，不適用 Migalastat 治療。其他非符合性基因突變 (non-amenable mutation)，請參照 website: https://www.galafoldamenabilitytable.com.tw/</p> <p>(4) 不得與 Agalsidase alfa 或 agalsidase beta 併用。</p> <p>2. 標準劑量：每間隔一日，每日一次，每次123毫克口服。</p> <p>3. 需經事前審查核准後使</p>	<p>3. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以1年為限，申請續用時需檢送療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：</p> <p>(1) 嚴重心臟疾病或嚴重心肌纖維化</p> <p>(2) 腎功能惡化 (<30 mL/min/1.73 m²)</p> <p>(3) 嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症</p> <p>(4) 由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生存壽命少於一年</p> <p>4. 治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：</p> <p>(1) 確定其了解治療的預期效果。</p> <p>(2) 患者有義務接受定期追蹤評估，如無明顯療效（如上述3所列），主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，應停止 Galafold 之治療。</p> <p>(3) 女性患者之角膜病變 Cornea Verticillata 為良性症狀。</p> <p>5. 每年至少6個月及一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：</p> <p>(1) 至少6個月須重新評估一次：</p>	<p>布瑞氏症酵素補充治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且 HbA1c(醱化血色素) <7 者，始可接受酵素補充治療。(108/5/1)</p> <p>3. 標準劑量 Fabrazyme 1 mg/Kg/every 2 weeks ; Replagal 0.2mg/Kg/every 2 weeks。針對症狀輕微病人，可以考慮減量治療，是否減量治療由主治醫師決定之。(108/5/1)</p> <p>4. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以1年為限，申請續用時需檢送酵素補充治療療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：</p> <p>(1) 嚴重心臟疾病或嚴重心肌纖維化</p> <p>(2) 腎臟變異型法布瑞氏症病人合併末期腎臟疾病 (108/5/1)</p> <p>(3) 嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症 (108/5/1)</p> <p>(4) 由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

本次建議給付規定	人類遺傳學會 先前建議之給付規定	ERT 給付規定
<p>用，每次申請之療程以1年為限，申請續用時需檢送酵素補充治療療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：</p> <p>(1) 嚴重心臟疾病或嚴重心肌纖維化</p> <p>(2) 腎功能惡化(eGFR < 30mL/min/1.73m²)</p> <p>(3) 嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症</p> <p>(4) 由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生存壽命少於一年</p> <p>4. 治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：</p> <p>(1) 確定其了解治療的預期效果。</p> <p>(2) 患者有義務接受定期追蹤評估，如無明顯療效（如上述3所列），主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，應停止治療。</p> <p>(3) 女性患者之角膜病變 Cornea Verticillata 為良性症狀。</p> <p>5. 每一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：</p> <p>(1) 腎功能(EGFR)；</p> <p>(2) 尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)；</p> <p>(3) 血漿或尿液lyso-Gb3；</p>	<p>(a) 腎功能(EGFR)；</p> <p>(b) 尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)；</p> <p>(c) 血漿或尿液lyso-Gb3；</p> <p>(d) 疼痛狀態；</p> <p>(e) 中風次數；</p> <p>(f) 病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。</p> <p>(g) 心肺功能狀態(紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及6分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。</p> <p>(2) 每年須重新評估一次：</p> <p>(a) 靜態心電圖、24 小時 Holter 心電圖與心臟超音波。心臟超音波檢查時之基本項目：左心室舒張期直徑、左心室後壁厚度、左心室前壁厚度、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、</p>	<p>存壽命少於一年 (108/5/1)</p> <p>5. 治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：</p> <p>(1) 確定其了解治療的預期效果。</p> <p>(2) 患者有義務接受定期追蹤評估，如無明顯療效（如上述3所列），主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，應停止 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 之治療。(108/5/1)</p> <p>(3) 女性患者之角膜病變 Cornea Verticillata 為良性症狀。</p> <p>6. 每一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：</p> <p>(1) 腎功能(EGFR)；</p> <p>(2) 尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)；</p> <p>(3) 血漿或尿液 GL3；</p> <p>(4) 血漿或尿液 lyso-Gb3；</p> <p>(5) 疼痛狀態；</p> <p>(6) 中風次數；</p> <p>(7) 病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病</p>

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

本次建議給付規定	人類遺傳學會 先前建議之給付規定	ERT 給付規定
<p>(4) 疼痛狀態；</p> <p>(5) 中風次數；</p> <p>(6) 病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。</p> <p>(7) 心肺功能狀態(紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及6分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。</p> <p>(8) 靜態心電圖、24小時 Holter心電圖與心臟超音波。心臟超音波檢查時之基本項目:左心室舒張期直徑、左心室後壁厚度、左心室前壁厚度、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。</p>	<p>心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。</p> <p>(b) 若初次心臟磁振造影(MRI)檢查時有心肌纖維化的病患，追蹤時應做心臟磁振造影；其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。</p>	<p>需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。</p> <p>(8) 心肺功能狀態(紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及 6 分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。</p> <p>(9) 靜態心電圖、24 小時 Holter 心電圖與心臟超音波。心臟超音波檢查時之基本項目:左心室舒張期直徑、左心室後壁厚度、左心室前壁厚度、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。</p> <p>(10) 若初次心臟磁振造影(MRI)檢查時有心肌纖維化的病患，追蹤時應做心臟磁振造影；其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。</p>

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

本次建議給付規定	人類遺傳學會 先前建議之給付規定	ERT 給付規定
(9) 若初次心臟磁振造影 (MRI) 檢查時有心肌纖維化的病患，追蹤時應做心臟磁振造影；其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。		

法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表

1	左心室厚度>12mm。
2	心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score>5 或符合 Cornell's criteria)
3	心臟超音波左心室質量指數 (LVMI) 男性大於 51 gm/m ^{2.7} , 女性大於 48 gm/m ^{2.7} , LVMI。(108/5/1)
4	心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio>2.0 及 deceleration time<150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中膈 E/E' >15 或側壁 E/E' >12).
5	間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加>5g/m ²
6	心臟超音波左心房體積增加>34 mL/m ² body surface area (BSA) (108/5/1)
7	心肌與節律出現異常：AV block, short PR interval, LBBB, ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)
8	中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全
9	心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library 1800-2022	20220818	#1 MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	78
		#2 migalastat	58
		#3 #1 and #2	11
		#4 #3 with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to Aug 2022	1
PubMed 1950-2022	20220818	Search: (fabry disease) AND (migalastat) Filters: Full text, from 2020/5/26 - 2022/8/18 (("fabry disease"[MeSH Terms] OR ("fabry"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "fabry disease"[All Fields]) AND ("migalastat"[Supplementary Concept] OR "migalastat"[All Fields])) AND ((ft[Filter]) AND (2020/5/26:2022/8/18[pdat]))	42