

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：Givlaari

學名：givosiran

事由：

1. 有關艾拉倫股份有限公司（以下簡稱建議者）申請 Givlaari®（givosiran）「用於治療成人急性肝紫質症」之健保給付建議案，前經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於民國 112 年 8 月份完成醫療科技評估報告乙份後，經 112 年 10 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論略以，本案藥品應有更多臨床實證支持並調降至合理價格，並另請相關學會建議給付規定後再議。
2. 建議者更新建議給付規定及藥品給付協議方案，爰此，衛生福利部中央健康保險署於民國 112 年 12 月函請查驗中心再次進行財務衝擊評估，以供後續研議參考。
3. 本報告另彙整自《新藥及新特材病友意見分享平台》收集之我國病友意見，以供參考。

完成時間：民國 113 年 10 月 08 日

評估結論

一、醫療倫理

本報告未獲得系統性收集之資料可供參考。為彌補不足之處，本報告彙整自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，以供參考。

- （一）在平台上共收到 5 筆病友意見，排除 1 筆未提供內容之意見後，有 2 位病人及 2 個病友團體提供意見。病友團體分別為臺灣罕見血液病促進協會及紫質症病友聯誼會；臺灣罕見血液病促進協會說明其意見來源為臨床觀察病人疾病過程；紫質症病友聯誼會則透過問卷收集，共收集到 33 位病人及 2 位照顧者之意見。
- （二）在本案藥品使用經驗方面，共 3 位病友有使用本品經驗，皆曾使用過 human hemin（Normosang®，血基賞），因症狀無法有效控制，經醫師評估轉為使用本品，病友接受本品治療時間至少超過 2 年，治療頻率固定為每月皮下注射一次；另有 1 位病友曾定期接受本品治療約 3 年的時間，但因妊娠而停藥中。使用本品後，病友表示接受藥物治療時沒有身體不適，其中 1 位病友出現疲倦、皮疹/濕疹及紅斑的副作用；在疾病症狀方面，除動作協調問題及精神狀況變化（如：焦慮、憂鬱等）未有改善，其餘臨床症狀（包含：疼痛、疾病發作）皆有所改善。病友因症狀改善，不需頻繁就醫、急診或長期住院，可以生活自理及工作，照顧者也不需要太過擔心病人，生活步調回歸正常。
- （三）在醫療現況方面，病友目前所使用之預防性藥品包含 human hemin、本品及其他治療，另有部分病友未用藥，惟疾病發作時會接受高劑量葡萄糖液或 hemin

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

治療。Human hemin 注射頻率因人而異，約有一半的病友需每週至醫院接受注射；直接注射 human hemin 至血管非常疼痛，故多半需裝置人工血管。人工血管易有感染問題，長久注射後亦需更換位置，且頻率逐漸增加。為了注射 human hemin，有病友提及需要額外看診及治療，且裝設人工血管後不能搬重物，影響工作。接受 human hemin 治療後雖可改善腹部絞痛/疼痛及嘔吐情形，發病的次數減少；但病友亦提及長期治療後效果越來越差，藥效維持時間會逐漸縮短。副作用方面包含手腳麻木/刺痛、心搏過速、便秘、動作協調、頭痛、注射部位紅腫及靜脈炎、皮膚色素沉澱、腎功能等。

- (四) 生活品質方面，意見陳述有 5 成以上的病友出現噁心嘔吐、便秘、肌肉無力及精神狀況變化等症狀，少數病友會出現動作協調障礙、抽搐及癲癇發作。病友表示初次發作時症狀包含腹痛或皮膚起水泡；急性發作時會有劇烈疼痛、精神狀況不穩定及心搏過速等症狀。其中，腹嚴重部絞痛或疼痛程度使病友難以忍受，甚至需使用麻醉性止痛藥才能有效緩解，或是需要急診就醫。上述症狀發生時造成嚴重不適，會導致病人無法自理生活；病友也會考量請假不易，僅能強忍疼痛。照顧者的生活品質亦因病人而需不時請假，造成心理壓力與家庭關係緊繃。
- (五) 病友希望能減少發病頻率、改善症狀、預防疾病發作、改善生活品質，以回復正常生活和工作。病友期望新治療能縮短治療時間及頻率，減少注射後腫痛、血管刺激/破裂和人工血管阻塞問題，降低藥物副作用和請假打針、人工血管維護/更換等治療壓力。

二、財務影響

- (一) 因建議者所提藥品給付協議內容涉及商業機密，故相關資訊本報告不予呈現。
- (二) 建議者本次雖增列停經女性停藥條件，但未更新財務影響。依建議者前次之財務影響評估結果，未來五年本品使用人數為 10 人至 13 人，本品年度藥費約為 1.32 億元至 1.72 億元，藥費財務影響約為 1.25 億元至 1.63 億元，整體財務影響約為 1.24 億元至 1.62 億元。
- (三) 本報告依據建議者新增之停經女性停藥條件，參考健保資料庫分析結果及 NICE 醫療科技評議報告，假設停經女性占紫質症病人之 25%，其中約 5%會繼續接受本品治療，其餘 95%停經女性於接受本品治療 18 個月後即停藥，重新推估未來五年本品使用人數為 10 人至 10 人，本品年度藥費約 1.32 億元至 1.32 億元，藥費財務影響約 1.25 億元至 1.23 億元，整體財務影響約 1.24 億元至 1.22 億元。
- (四) 本報告另進行敏感度分析，調整 AHP 病人占比至 90%、高頻率急性發作且使用 Normosang[®] 耐受性不良或治療無效病人占比至 20%，據此推估未來五年本品使用人數為 22 人至 22 人，本品年度藥費約 2.90 億元至 2.90 億元，藥費財務影響約 2.76 元至 2.71 億元，整體財務影響約 2.74 億元至 2.68 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

艾拉倫股份有限公司（以下簡稱建議者）前於 2023 年 7 月函文衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）建議將 givosiran 成分藥品 Givlaari®（以下簡稱本品）納入健保給付，建議給付本品用於治療成人急性肝紫質症（AHP, acute hepatic porphyria），相關給付規定如下表一。

該案經財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）於 2023 年 8 月完成醫療科技評估報告乙份，後續於 2023 年 10 月藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論略以，本案藥品應有更多臨床實證支持並調降至合理價格，並建議諮詢相關學會訂定給付規定後再議。

藥品專家諮詢會議後，建議者針對本案提出申覆，重新提交建議給付條件(如表一，增列停經後持續治療 18 個月且無急性發作之停藥機制)，以及建議藥品給付協議方案。爰此，健保署再次函請查驗中心進行財務衝擊評估，以供後續研議參考。

表一、建議者提出之建議給付規定對照表

建議給付規定（2023 年 12 月）	建議給付規定（2023 年 7 月）
1. 須經主管機關認定為紫質症罕見疾病者。 2. 限用於 18 歲(含)以上急性肝紫質症 (acute hepatic porphyria, AHP)[如：急性漸歇性紫質症(AIP)、遺傳性紫質症(HCP)、移位型紫質症(VP)、ALAD 缺乏紫質症(ADP)]之治療，並符合(1)及(2)臨床標準： (1)於申請處方 givosiran 前一年內，發生 4 次(含)以上急性發作之病人，且急性發作時需急診或住院治療，且使用靜脈輸注血基質藥品(hemin)治療耐受性不良(intolerance)或無效者。 (2)過去一年內曾經尿液檢查偵測出高量（定義為正常值的 4 倍或 4 倍以上）的胺基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA)或膽	1. 須經主管機關認定為紫質症罕見疾病者。 2. 限用於 18 歲(含)以上急性肝紫質症 (acute hepatic porphyria, AHP)[如：急性漸歇性紫質症(AIP)、遺傳性紫質症(HCP)、移位型紫質症(VP)、ALAD 缺乏紫質症(ADP)]之治療，並符合(1)及(2)臨床標準： (3)於申請處方 givosiran 前一年內，發生 4 次(含)以上急性發作之病人，且急性發作時需急診或住院治療，且使用靜脈輸注血基質藥品(hemin)治療耐受性不良(intolerance)或無效者。 (4)過去一年內曾經尿液檢查偵測出高量（定義為正常值的 4 倍或 4 倍以上）的胺基酮戊酸(aminolevulinic acid, ALA)或膽

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

建議給付規定 (2023 年 12 月)	建議給付規定 (2023 年 7 月)
色素原 (porphobilinogen, PBG)，由臨床醫師依病患情況選擇一項生化指標評估。 3. 未曾接受過肝移植患者。 4. 限神經內科、血液科、肝膽腸胃科、遺傳科醫師處方。 5. 須檢附下列資料，經專家小組特殊專案審查核准後使用。續用評估為用藥後每 18 個月評估一次，每次檢附療效評估資料經審查符合續用條件者得繼續申請使用。 (1) 臨床症狀及徵兆的病歷紀錄。 (2) 胺基酮戊酸 (aminolevulinic acid, ALA)/ 膽色素原 (porphobilinogen, PBG) 實驗室檢查報告。 (3) 於病例發生時，應附原始治療醫囑單及治療紀錄(載明 hemin 使用劑量、發作症狀、次數及嚴重程度)及對 hemin 耐受性不良或無效之證明。 6. 藥物續用評估時機與停用標準： (1) 首次使用藥物 18 個月後，以用藥前 1 年為基準，ALA/PBG 及臨床年發作率未下降達 50% 者，則需停藥。 (2) 之後為每 18 個月評估一次，以用藥前 1 年為基準，ALA/PBG 及臨床年發作率未下降達 50% 者，則需停藥。 (3) <u>停經後持續治療 18 個月且無急性發作者。</u> (4) 停藥後依照給付規範提出事前申請，通過後始得使用。 7. 健保給付前之恩慈使用 (compassionate use) 且在使用	色素原 (porphobilinogen, PBG)，由臨床醫師依病患情況選擇一項生化指標評估。 3. 未曾接受過肝移植患者。 4. 限神經內科、血液科、肝膽腸胃科、遺傳科醫師處方。 5. 須檢附下列資料，經專家小組特殊專案審查核准後使用。續用評估為用藥後每 18 個月評估一次，每次檢附療效評估資料經審查符合續用條件者得繼續申請使用。 (4) 臨床症狀及徵兆的病歷紀錄。 (5) 胺基酮戊酸 (aminolevulinic acid, ALA)/ 膽色素原 (porphobilinogen, PBG) 實驗室檢查報告。 (6) 於病例發生時，應附原始治療醫囑單及治療紀錄(載明 hemin 使用劑量、發作症狀、次數及嚴重程度)及對 hemin 耐受性不良或無效之證明。 6. 藥物續用評估時機與停用標準： (1) 首次使用藥物 18 個月後，以用藥前 1 年為基準，ALA/PBG 及臨床年發作率未下降達 50% 者，則需停藥。 (2) 之後為每 18 個月評估一次，以用藥前 1 年為基準，ALA/PBG 及臨床年發作率未下降達 50% 者，則需停藥。 (3) 停藥後依照給付規範提出事前申請，通過後始得使用。 7. 健保給付前之恩慈使用 (compassionate use) 且在使用 givosiran 前符合上述給付規定之病人，得繼續使用 givosiran。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

建議給付規定（2023 年 12 月）	建議給付規定（2023 年 7 月）
givosiran 前符合上述給付規定之病人，得繼續使用 givosiran。	

二、療效評估

略。

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) 建議者推估之財務影響

相較於前次送審之財務影響推估資料，建議者本次送件資料並未針對更新之建議給付條件重新推估財務影響，僅提供藥品給付協議方案之財務影響評估結果；因藥品給付協議相關內容涉及建議者商業機密，故本報告不予呈現。

根據建議者前次送審資料，建議者推估未來五年（2024 年至 2028 年）本品使用人數為第一年 10 人至第五年 13 人，年度藥費約為第一年 1.32 億元至第五年 1.72 億元，藥費財務影響約為第一年 1.25 億元至第五年 1.63 億元，整體財務影響約為第一年增加 1.24 億元至第五年增加 1.62 億元。

(二) 本報告推估之財務影響

考量建議者未更新財務影響推估資料，且本次提出之建議給付規定僅增列停經女性的停藥條件，又由於詳細評論內容已於前次評估報告中呈現，故本報告主要針對本次增列停藥條件進行財務影響更新，不再贅述評論內容。以下簡述本報告之財務影響推估：

1. 目標族群人數推估

本報告根據罕見疾病通報個案統計數據估計紫質症病人數，再依 ENVISION 試驗[1]估計 AHP 病人數與高頻率急性發作且 Normosang® 耐受性不良或無效比例，推估目標族群病人數為第一年 11 人至第五年 13 人。

2. 本品使用人數推估

本報告採用建議者設定市占率第一年 90% 至第五年 100%。另外，針對建議者新增的女性停經病人停藥條件，健保資料分析結果顯示女性停經（假設停經年齡為 50 歲）於紫質症病人的占比約為 25%；而 NICE 醫療科技評議報告[2]指出大多數 AHP 病人為育齡婦女，且通常於停經後會減少急性發作而不須用藥，其中僅有約 5% 停經後女性會繼續接受本品治療。據此，本報告根據建議者本次新增停藥條件，重新推估本品使用人數為第一年 10 人至第五年 10 人。

3. 本品年度藥費推估

本報告根據仿單用法用量（每月一次 2.5mg/kg）、本品建議支付價，以及本次建議者更新之停藥條件（停經後持續治療 18 個月且無急性發作）推估本品年

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

度藥費。本報告假設停經病人的用藥時間為 18 個月，其餘未停經及男性病人則設定持續使用本品治療，依此推估未來五年本品年度藥費約為第一年 1.32 億元至第五年 1.32 億元。

4. 被取代品藥費推估

本報告預計本品可取代急性發作時的 Normosang[®]藥費及所需的生理食鹽水費用，並根據 ENVISION 試驗[1]之 AHP 病人年發作率中位數 8 次、每次連續施打 4 日計算使用之 Normosang[®]藥費，並假設 AHP 病人使用本品後的年發作率中位數為 1 次，以健保支付價推估被取代品年度藥費，約為第一年 680 萬元至第五年 880 萬元。

5. 其他醫療費用

本報告預期使用本品可減少急性發作之住院相關費用，以 AHP 病人每年急性發作住院 8 次、接受本品治療者每年急性發作住院 1 次，推估未來五年可減少急性發作之住院費用約為第一年 90 萬元至第五年 130 萬元。

另外，本報告以醫學中心診察費估計每次就醫所需之門診診察費；且根據本品仿單建議「在開始治療前應進行肝功能檢查，在治療的前 6 個月應每月重複進行檢查」，針對每年開始接受本品治療之新個案，另外計算肝功能檢測費用（以健保診療項目代碼 09025C、09026C 計算 S-GOT/AST、S-GPT/ALT 檢測費用，每人檢測 6 次），推估未來五年需增加的門診診察費及肝功能檢測費約為第一年 4 萬元至第五年 3.5 萬元。

綜上，可節省之其他醫療費用約為第一年 90 萬元至第五年 120 萬元。

6. 財務影響

本報告預估本品納入給付後，藥費財務影響約為第一年增加 1.25 億元至第五年 1.23 億元；考量可節省的住院費用及需增加的門診費、檢測費後，整體財務影響約為第一年 1.24 億元至第五年 1.22 億元。

7. 敏感度分析

考量 AHP 病人比例及高頻率急性發作且使用 Normosang[®]耐受性不良或治療無效之病人比例具不確定性，本報告調整 AHP 病人比例至 90%，並根據健保資料庫分析結果設定反覆發作且使用 Normosang[®]耐受性不良或治療無效之病人比例為 20%，保守推估未來五年本品使用人數為第一年 22 人至第五年 22 人，本品

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年度藥費約為第一年 2.90 億元至第五年 2.90 億元，藥費財務影響約為第一年 2.76 億元至第五年 2.71 億元，整體財務影響約為第一年 2.74 億元至第五年 2.68 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. Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *New England journal of medicine* 2020; 382(24): 2289-2301.
2. Givosiran for treating acute hepatic porphyria- Highly specialised technologies guidance. National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance/hst16>. Published 2021. Accessed July 25, 2023