妥立瑞輸注液 100 毫克/毫升 (Ultomiris concentrate for solution for infusion 100 mg/mL)

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	Ultomiris concentrate for solution for infusion 100mg/mL 妥立瑞輸注液	成分	ravulizumab
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	100 mg/mL；注射液		
主管機關許可適應症	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症病人。 2. 治療非典型性尿毒溶血症候群病人。 使用限制：Ultomiris 不可用於治療與產志賀毒素大腸桿菌相關之溶血性尿毒症候群(STEC-HUS)。		
建議健保給付之適應症內容[a]	1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者。 2. 用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人。		
建議健保給付條件	□無 ■有， 1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者： (1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte 或 monocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用： I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀(New York Heart Association Class III 或 IV)且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血(3 個月內至少輸血 6 個單位以上)。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。 II. 有發生血栓者，但須排除其他已知原因引起之血栓。 i. 任何位置之動脈血栓。 ii. 發生深層靜脈性血栓。		

[a] 根據衛生福利部食品藥物管理署於民國 112 年 4 月 27 日更新之「罕見藥品名單」，ravulizumab 用於治療陣發性夜間血紅素尿症，係於民國 109 年 12 月 30 日獲得衛生福利部國民健康署認定為罕見疾病。

	III. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭(serum creatinine 大於 2.0 mg/dL)，且無法以其他原因解釋者。 註：懷孕婦女若診斷 PNH 有較高溶血及死亡風險，可不受上述三點限制，接受治療一年。 (2) 排除有高危險之骨髓化生不良症候群(RAEB-1 或 RAEB-2)的病患。 (3) 新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。 (4) 每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。 I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者(LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位)，但病人呈現 Coomb’s test 為陽性且輸血量及頻率未超過用藥前者除外。 II. PNH granulocyte clone size ≦20%。 III. 發生嚴重再生不良性貧血者。 2. 用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人： (1) 定義： 非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及低血小板(<150,000/μL)符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing E. coli, STEC)感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件(coexisting diseases/conditions)者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。 (2) 治療非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列 I~III 之全部條件。 I. 病人發病時之血小板數值須≤ 150,000/μL，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之 3 次血小板數平均值低至少 25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最近一次發病時之血小板數值須≤ 75,000/μL II. LDH 大於正常上限值(> upper limit of normal (ULN))。 III. 血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值(≥ ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人，或至少一項腎臟外器官被侵犯佐證資料。 (3) 符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況：

I. 「典型性尿毒溶血症候群」

II. 「次發性非典型性尿毒溶血症候群」，與下列情形相關者：

i. 流感

ii. 肺炎鏈球菌感染

iii. 分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing Escherichia coli)感染

iv. thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

v. 合併 HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome

vi. 使用中藥物，如 calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥等

vii. 其他血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy)，包括惡性高血壓 (malignant hypertension)、抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome)、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation)

viii. Cobalamin C 欠損相關之尿毒溶血症候群

(4) 病人同時符合下列條件Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ至少一個器官(Ⅳ-Ⅷ)侵犯時，屬於重症。只有重症才需要使用 ravulizumab 治療：

I. 溶血性貧血(Hb 低於 10.0g/dl)

II. 血小板減少(血小板低於 150,000/μL)

III. 血清 LDH 升高(高於各醫院檢驗室之正常值)

IV. 急性腎衰竭(成人 AKI 第 2 期以上，兒童請參考表 1)

V. 腦血管病變(例如腦中風等)

VI. 心臟障礙(例如缺血性心臟病、心衰竭)

VII. 呼吸障礙(氧合能力 200mmHg < PaO_2/FiO_2 ≦300mmHg + PEEP 或 CPAP≧ 5cmH_2O)

VIII. 缺血性腸炎、小腸破裂

表 1 急性腎衰竭定義

	血清肌酸酐(Cr)	尿量
病期 1	基準值之 1.5-1.9 倍	6-12 小時量低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 2	基準值之 2.0-2.9 倍	12 小時以上低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 3	基準值之 3 倍以上且血清肌酸酐≧4.0mg/dl，且開始腎臟替代療法，在 18 歲以下則 eGFR<35ml/min/1.73m^2	24 小時以上 <0.3ml/公斤體重/小時 或 12 小時以上無尿

<table>
<tr><td></td><td>
*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.
Kidney Int Suppl 2012:2:1-138
(5) 用藥禁忌
I. 病人有嚴重之腦膜炎球菌 (Neisseria meningitis)感染
II. 病人未施打過腦膜炎球菌疫苗，除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險
(6) 專家小組特殊專案審查核准後使用，每 24 週須重新申請，必要時得請照護病人之醫師專案報告。
(7) 使用 ravulizumab 治療 aHUS 之退場機制：
I. Ravulizumab 治療有效及無效定義，如下：
i. 治療有效定義：病人經使用 ravulizumab 6 個月，其血栓性微血管病變獲得控制(指控制的定義為至少兩次檢驗，間隔超過一個月，血小板回復正常≧150,000/mm^3，血紅素回復正常，LDH 下降至正常值下限，持續未呈現器官血栓性微血管病變)。
ii. 治療無效定義：病人經使用 ravulizumab 6 個月，無法使血栓性微血管病變獲得控制(控制的定義如上)；但須排除劑量不足或藥物經由尿液流失特別是併發腎病症候群患者。
II. 若治療反應無法達到有效，建議由其他專家再作劑量評估或排除非典型性尿毒溶血症候群之可能。
III. 退場機制建議如下：
i. 治療無效
ii. 無合併腎臟外重大器官(如腦部、肺部、心臟、消化道、視力等)影響之慢性腎臟病第五期且須長期透析之病人
iii. 嚴重腦傷害導致神經性異常重度殘障
iv. 若病患疾病是由於帶 MCP(CD46)、CFI 基因異常導致，且超過易感染病毒年紀(5 歲以上)，或者在延長給藥時間或減少劑量下仍然無復發且 CH50<10%，可考慮停藥。
</td></tr>
<tr><td>建議療程</td><td>
投與起始劑量後 2 週開始以每 8 週間隔給予維持劑量。
<table>
<tr><th>體重(公斤)</th><th>起始劑量(mg)</th><th>維持劑量(mg)</th><th>用藥間隔</th></tr>
<tr><td>≥5 ~ <10</td><td>600</td><td>300</td><td rowspan="2">每 4 週</td></tr>
<tr><td>≥10 ~ <20</td><td>600</td><td>600</td></tr>
<tr><td>≥20 ~ <30</td><td>900</td><td>2,100</td><td rowspan="5">每 8 週</td></tr>
<tr><td>≥30 ~ <40</td><td>1,200</td><td>2,700</td></tr>
<tr><td>≥40 ~ <60</td><td>2,400</td><td>3,000</td></tr>
<tr><td>≥60 ~ <100</td><td>2,700</td><td>3,300</td></tr>
<tr><td>≥100</td><td>3,000</td><td>3,600</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

建議者自評是否屬突破創新新藥	■非突破創新新藥 □突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	■無同成分（複方）健保給付藥品 □有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：考量 ravulizumab 之藥理作用、我國已上市藥品、陣發性夜間血紅素尿症與非典型性尿毒溶血症候群之治療共識與指引，本報告認為 eculizumab 為合適的參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）

(一) PNH

主要實證資料源自 2 項開放式作業（open-label）、多國多中心、活性對照（active control）、不劣性（non-inferiority）之第三期隨機分派臨床試驗。Study 301 主要納入未曾接受過治療的陣發性夜間血紅素尿症（PNH）的成年病人，Study 302 則納入接受（仿單劑量）eculizumab 治療且血管內溶血病況控制良好的 PNH 病人。兩項試驗皆為期 26 週，試驗結束後，病人皆可進入延伸期，繼續接受 ravulizumab 治療至多 2 年。2 項試驗之病人特性以及療效與安全性分析結果彙整如後表。此兩項研究主要限制為開放式作業，使病人回報的指標（patient report outcome）在解讀時受限。此外，亦缺乏與 eculizumab 比較之長期相對療效證據。

Study 301	
病人特性	共納入 246 位年齡≧18 歲、未曾接受過治療的 PNH 的病人。55%為男性，平均年齡為 46±16 歲，亞裔病人佔 52% (日本病人佔 14%)，86%病人的 LDH 比例≧3×ULN (246 U/L)。

共同主要療效指標

第 26 週的分析結果：

Ravulizumab (R) (n=125)	**Eculizumab (E)** (n=121)	**統計比較結果**
避免輸血（transfusion avoidance）% (95% CI)		Difference in rate
73.6 (65.9, 81.3)	66.1 (57.7, 74.6)	6.8 (−4.7, 18.1) 達到不劣性標準
LDH 恢復正常（LDH normalization）% (95% CI)		Odds ratio (95% CI)
53.6 (45.9, 61.2)	49.4 (41.7, 57.0)	1.19 (0.80, 1.77) 達到不劣性標準

第 52 週與**第 2 年**的分析結果：

追蹤至第 52 週時		追蹤至第 2 年時
持續接受 R 治療 (n=124)	**由 E 轉為 R 治療** (n=119)	**Ravulizumab** (n=224)
避免輸血比例 (%)		
76.6	67.2	81.9
LDH 恢復正常比例 (%)		
43.5	40.3	48.2

次要療效指標

第 26 週的分析結果：

Ravulizumab (R) (n=125)	**Eculizumab (E)** (n=121)	**統計比較結果**
發生突破性溶血率(breakthrough hemolysis rate) % (95% CI)		發生率差異
4.0 (0.6, 7.4)	10.7 (5.2, 16.3)	−6.7 (−14.2, 0.2) 達到不劣性標準

相對安全性

- 追蹤至第 26 週時，ravulizumab 組與 eculizumab 組出現一般不良事件（88.0% vs. 86.8%）與嚴重不良事件（8.8% vs. 7.4%）的比例皆相近。僅 eculizumab 組有 1 位病人因不良事件退出試驗。
- 追蹤至第 52 週時，自始至終都接受 ravulizumab 的 124 位病人中，63.7%出現一般不良事件、7.3%出現嚴重不良事件，1 位病人死亡，惟原因與試驗藥物無關；自 eculizumab 轉為 ravulizumab 治療的 119 位病人中，74.8%出現一般不良事件、5.9%出現嚴重不良事件。僅 1 位自 eculizumab 轉為 ravulizumab 治療的病人，因不良事件退出試驗。
- 追蹤至第 2 年時，Study 301 與 Study 302 共有 391/434 （90.1%）位病人發生不良事件，經判斷與治療相關者有 98 位（22.6%）。其中，最常見者有上呼吸道感染（18.4%）、鼻咽炎（16.1%）、頭痛（12.9%）。共有 10 位病人發生與治療相關的嚴重不良事件，其中 3 位病人因而中止治療。有 4 例死亡案件，經判斷皆與試驗藥物無關。

Study 302

<table>
<tr><td>病人特性</td><td>共納入 195 位年齡≧18 歲、正在接受仿單劑量之 eculizumab 治療，而且血管內溶血病況控制良好的 PNH 病人。50%為男性，平均年齡為 48±14 歲，亞裔病人佔 22% （日本病人佔 6%），病人的平均 LDH 值為 232±49U/L。</td></tr>
<tr><td>主要療效指標</td><td>第 26 週的分析結果：
<table>
<tr><th>Ravulizumab (R)
(n=97)</th><th>Eculizumab (E)
(n=98)</th><th>統計比較結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">LDH least squares mean % 改變量 (95%CI)</td><td>Difference in % change</td></tr>
<tr><td>−0.8 (−7.8, 6.1)</td><td>8.4 (1.5, 15.3)</td><td>9.2 (−0.4, 18.8)
達到不劣性標準</td></tr>
</table>
第 52 週與第 2 年的分析結果：
<table>
<tr><td colspan="2">追蹤至第 52 週時</td><td colspan="2">追蹤至第 2 年時</td></tr>
<tr><td>持續接受 R 治療
(n=96)</td><td>由 E 轉為 R 治療
(n=95)</td><td>持續接受 R 治療
(n=95)</td><td>由 E 轉為 R 治療
(n=94)</td></tr>
<tr><td colspan="4">LDH 平均改變量 % (SD)</td></tr>
<tr><td>8.8 (29)</td><td>5.8 (27)</td><td>1.9 (26.9)</td><td>8.8 (28.9)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>次要療效指標</td><td>第 26 週的分析結果：
<table>
<tr><th>Ravulizumab (R)
(n=97)</th><th>Eculizumab (E)
(n=98)</th><th>統計比較結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">發生突破性溶血率% (95% CI)</td><td>發生率差異（E−R）</td></tr>
<tr><td>0 (0, 3.7)</td><td>5.1 (1.7, 11.5)</td><td>5.1 (−8.9, 19.0)
達到不劣性標準</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>相對安全性</td><td>(1) 追蹤至第 26 週時，ravulizumab 組與 eculizumab 組出現一般不良事件(91.8% vs. 87.8%)的比例相近，但是，eculizumab 組出現嚴重不良事件(4.1% vs. 8.2%)的比例較高。
(2) 追蹤至第 52 週時，自始至終都接受 ravulizumab 的 96 位病人中，79.2%出現一般不良事件、8.3%出現嚴重不良事件；自 eculizumab 轉為 ravulizumab 治療的 95 位病人中，74.7%出現一般不良事件、5.3%出現嚴重不良事件。
(3) 追蹤至試驗第 2 年時的分析結果，係合併 Study 301 與 Study 302 的數據。分析結果如 Study 301 處所示。</td></tr>
<tr><td colspan="2">生活品質評估 (Study 301 & 302)</td></tr>
<tr><td colspan="2">病人根據 EORTC QLQ-C30 量表填寫的生活品質評估結果顯示，兩項試驗在第 26 週時，皆以 ravulizumab 組的表現略佳。Study 301 至第 52 週時，持續接受 ravulizumab 治療者，各面向的評估結果大致維持先前的情況，而由 eculizumab 轉為 ravulizumab 治療者的表現則較差。</td></tr>
<tr><td colspan="2">日本受試者的數據 (試驗 301 & 302)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Study 301 納入 33 位日本病人，Study 302 納入 12 位日本病人。僅 1 位病人未完成 26 週的試驗。雖然受試人數不多檢定力不足，但是大致來說，日本受試者在兩項試驗的表現，與全體受試者方向一致。試驗期間，沒有死亡或腦膜炎球菌感染案例發生。</td></tr>
</table>

(二) aHUS

主要實證資料源自 2 項開放式作業（open-label）、多國多中心、第三期單臂臨床試驗。Study 311 主要為成年病人，Study 312 則納入未滿 18 歲的病人。兩項試驗皆為期 26 週，試驗結束後，病人皆可進入延伸期，繼續接受 ravulizumab 治療至多 4.5 年。

2 項試驗的主要療效指標皆為 26 週評估期間血栓性微血管病變完全反應的比例[b]。血栓性微血管病變完全反應定義為血小板數值正常化（≧150×10^9/L）、LDH 數值正常化（≦246 U/L）及血清肌酸酐數值相較於基礎值改善≧25%。2 項試驗之病人特性以及療效與安全性分析結果彙整如後表。

此 2 項研究主要限制為單臂研究，無法提供與 eculizumab 之比較性證據；且為開放式作業，使主觀性指標可能會有偏差。此外，在兒童方面，受試者人數偏少，是否可外推至臨床實務仍有疑慮。

Study 311	
病人特性	共納入 56 位年齡≧18 歲、未曾接受過治療的 aHUS 的病人。66%為女性，接受第一劑 ravulizumab 年齡中位數為 40.1 歲（範圍為 19.5 至 76.6 歲），第一次有 aHUS 症狀年齡中位數為 40.1 歲（範圍為 9.3 至 76.6 歲）、亞裔病人佔 27%，基礎期血小板和／或 LDH 數值正常者占 46%。有 8 人已接受過腎臟移植
主要療效指標	追蹤至**第 26 週**的分析結果（n = 56）： • 血栓性微血管病變完全反應：30 人（54%） ▪ 血小板數量正常化：47 人（84%） ▪ LDH 數值正常化：43 人（77%） ▪ 血清肌酸酐數值相較於基礎值改善≧25%：33 人（59%）
次要療效指標摘要	追蹤至**第 26 週**的分析結果: • eGFR 變化量中位數 mL/min per 1.73m^2 (範圍)：29 (−13 to 108) • 相較於基礎值停止透析：17/29 人 • FACIT-疲倦分數變化量†≧3 分：37/44 人 追蹤至**第 52 週**的分析結果： • TMA 完全反應（n = 56）：34 人（61%） ▪ 血小板數量正常化：48 人（86%） ▪ LDH 數值正常化：47 人（84%） • eGFR 變化量中位數 mL/min per 1.73m^2 (範圍)：23 (−13 to 95) • 相較於基礎期停止透析：14/24 人 追蹤至**第 2 年**的分析結果: • eGFR 變化量中位數 mL/min per 1.73m^2 (範圍)：35 (−6 to 95) • 相較於基礎期停止透析：12/18 人

[b] 受試者須取得連續兩次達到 TMA 完全反應條件的評估報告，且間隔至少 28 天以上。

安全性	• 追蹤至第 26 週時，ravulizumab 組所有受試者（N = 58）皆有發生不良事件，但其中 19 人之不良事件認定與治療有關。有 3 位受試者因不良事件終止治療；有 4 位受試者死亡，但試驗人員皆認為與治療藥品無關。 • 至追蹤中位數為 39.6 個月時，有 20 人發生與治療藥品有關之不良事件；發生與治療有關之不良事件人數、死亡人數則與 26 週時相同。 • 追蹤至第 2 年時，最常見的不良事件先前未治療的成年病人為便秘（16%）、疲勞（16%）、鼻咽炎（16%）。
Study 312	
病人特性	共納入 28 位年齡<18 歲、先前未接受(cohort 1，n = 18)或正在接受 eculizumab 治療（cohort 2，n = 10）之病人。 • Cohort 1: 女性有 10 人、5 人為亞裔、接受第一劑 ravulizumab 年齡中位數為 5.2 歲（範圍自 0.5 至 17.3 歲），第一次有 aHUS 症狀年齡中位數為 4.7 歲；基礎期有 6 人須接受透析。 • Cohort 2: 女性有 1 人、4 人為亞裔、接受第一劑 ravulizumab 年齡中位數為 12.5 歲（範圍自 1.2 至 15.5 歲）；基礎期無人須接受透析，但有 1 人已接受過腎臟移植。

療效指標

Study 312 cohort 1

追蹤時間切點	**26 週**	**50 週**	**2 年（研討會摘要）**
人數	**n=18¶**	**n=18¶**	**n=20***
主要療效指標			
TMA 完全反應，人(%)	14 (77.8)	17 (94.4)	18 (90)
次要療效指標			
到達完全 TMA 的時間中位數，天(95% CI)	30 (22 to 88)	30 (22 to 88)	30 (22 to 88)
血小板數量正常化，人(%)（≧150×10^9/L）	17 (99.4)	17 (99.4)	19 (95)
LDH 數值正常化，人(%)（≦246 U/L）	16 (88.9)	17 (99.4)	19 (95)
血清肌酸酐數值相較於基礎值改善≧25%，人(%)	16 (88.9)	未報告	18 (90)
eGFR 變化量中位數，mL/min per 1.73m^2(範圍)	80 (0 to 222)	94 (10 to 230)	82.5 (5 to 149)
相較於基礎值停止透析，n/N(%)	5/6 (83.3)	6/6 (100)	6/6 (100)
CKD 狀態改善，n/N(%)	15/17 (88.2)	16/16 (100)	15/16 (93.8)

Study 312 cohort 2 (n= 10)

- **追蹤至 26 週時透析狀態：**基礎期、後續追蹤時皆無人透析
- CKD 期別相較於基礎期無變化

	基礎期	**26 週**	**1 年**
eGFR (mL/min/1.73m2，範圍)	99.8 (54.0 to 136.5)	93.5 (40.0 to 139.0)	104 (51 to 135)
血小板數量變化量 10^9/L，中位數 (範圍)	NA	2.3 (−74.5 to 123.5)	−34.8 (−109 to 109)
LDH 數值變化量 U/L，中位數 (範圍)	NA	8.5 (−50.5 to 50.5)	−17.5 (−34.5 to 29.5)

相對安全性

截至兩年的追蹤時間安全性分析，先前未治療的兒童病人為腹痛（25%）、挫傷（21%）、咳嗽（21%）、噁心（17%）、肌肉痛（17%）、皮疹（17%）和流鼻涕（17%）；先前從 eculizumab 轉為 ravulizumab 的兒童病人最常見之不良事件為上呼吸道感染（40%）、口咽疼痛（30%）、咽炎（30%）、咳嗽（20%）、胃腸炎（20%）、鼻咽炎（20%）、中耳炎（20%）、病毒性上呼吸道感染（20%）和脫水（20%）。在兩個試驗中沒有任何病人記錄到感染腦膜炎。

生活品質評估

- Study 311：26 週時，FACIT-疲倦分數變化量†≧3 分：37/44 人
- Study 312 cohort 1：

追蹤時間切點	26 週	50 週	2 年
人數	n=18¶	n=18¶	n=20*
兒童 FACIT-疲倦分數†變化量，中位數(範圍)	10 (4 to 48)	9 (3 to 47)	8 (7 to 48)

- Study 312 cohort 2 (n = 10)：

	26 週	1 年
兒童 FACIT-疲倦分數†變化量，中位數(範圍)	0 (−5.0 to 3.0)	−1.0 (−7.0 to 2.0)

† FACIT-疲倦分數介於 0 至 52 分，分數越高，疲倦程度越低，≧3 分的改變量視為具臨床意義。Study 311 中採用兒童 FACIT-疲倦分數問卷。

¶至少接受過一劑 ravulizumab，且在追蹤過程中確認仍符合給付條件（文獻內稱為 full analysis set）。

*兩年數據來自研討會摘要，未說明分析受試者群體基礎；本報告推測為至少接受過一劑 ravulizumab 者。

CKD, chronic kidney disease，慢性腎臟病；LDH, lactate dehydrogenase；TMA, thrombotic microangiopathy，血栓性微血管病變；NA, not applicable；

四、醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，故本報告摘錄主要醫療科技評估報告所收集到的病友意見，另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，提供參考。截至 2024 年 2 月 15 日為止，共收集到 3 筆意見，由 1 位個人病友與 2 筆由「陣發性夜間血紅素尿症(PNH)病友聯誼會」及「非典型性尿毒溶血症候群(aHUS)病友們」提供。由於該個人病友意見未說明疾病，亦無法明確判斷歸屬，故本報告未納入該筆意見。

(一) PNH

1. 綜合 CADTH 與 NICE 評估報告中病友意見，病友提及 ravulizumab 可減少注射頻率，使病人生活品質有改善可能。
2. 在《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之一筆意見，是由陣發性夜間血紅素尿症(PNH)病友聯誼會收集 16 位病友的意見。
   (1) 當中，有 9 位使用 eculizumab 治療，其中 2 人因症狀減輕而未再用藥；其他病友則使用抗凝血劑或 eltrombopag 或試驗用藥（如 crovalimab、pozelimab, cemdisiran）。使用 eculizumab 之病友表示，貧血、溶血、血色尿、血栓、頭痛、疲倦虛弱等症狀都有超過 50%以上的改善，而使用其他藥物之病友亦有提及症狀獲得改善，使病人能恢復工作與生活。
   (2) 在生活品質方面，提供意見的病友有 75%提及慢性貧血、溶血性貧血的症狀，症狀造成病友容易疲勞、體力耗損快、精神不濟；約 1/3 病友有呼吸急促、血球或血小板減少、頭痛或胸痛的症狀；另有少部分病友有血栓、

容易爬樓梯會喘、心跳加快、腎功能衰退的症狀。病友表示因疾病造成體力、活動能力受限，且易造成貧血，需要定期回醫院輸血，影響工作，也增加家人或照顧者的負擔，影響經濟。現行 eculizumab 注射雖可讓病人恢復工作能力，但仍需定期到醫院注射藥物，導致病人和照護者需請假，仍影響工作。

(3) 病友希望有可治癒藥品，或是方便使用的口服藥品；亦有病友希望能夠有更長效型的治療，減少使用頻率。病友希望新治療可以改善溶血狀況，可以不再輸血，恢復體力面對工作。

(二) aHUS

1. 綜合 CADTH、PBAC、NICE 評估報告中收集之病友意見，病友認為 ravulizumab 可提供一項新的選擇，且可減少治療頻率，可減少靜脈損傷並提高生活品質。

2. 在《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之一筆意見是由「非典型性尿毒溶血症候群(aHUS)病友們」收集來自 13 位病友的意見。

(1) 當中，共有 10 位使用 eculizumab；其中 1 位因症狀減輕而達到健保停止給付條件而停藥。病友提到用藥後，貧血、血小板減少、頭痛、疲倦虛弱、高血壓、嗜睡、癲癇、煩躁易怒等狀況都有超過 50%以上的改善。

(2) 在生活品質方面，病友意見中有超過 60%病友有高血壓、血小板減少的症狀；約 50%有溶血性貧血、急性腎衰竭、疲倦虛弱的狀況；少部分會癲癇、嗜睡、煩躁易怒、頭痛、血便。治療後可減少住院次數，恢復正常生活；但病友亦表示現行治療後仍擔心病毒感染，現行治療每三周仍需請假注射一次，長久下來亦造成負擔，而影響病人本人及家人照顧工作，影響家庭經濟。

(3) 病友希望能夠有治癒方法；此外，亦期待能將藥效拉長，注射更方便、改善血壓、血小板、肌肉疼痛、免疫力下降問題，以及能夠提升接受腎臟移植的機率。

五、成本效益

(一) PNH

1. 加拿大 CADTH 於 111 年 3 月公告評估報告，在廠商申請的價格（加幣 7296.67 元）下，ravulizumab 相較於 eculizumab 對於成年 PNH 病人具有相同的療效且成本更低，故 CADTH 建議給付，惟須留意比較品 eculizumab 的實際價格對成本效益結果影響甚大。

2. 澳洲 PBAC 於 110 年 7 月公告最終建議，廠商推估 ravulizumab 相較於最佳支持療法的 ICER 值大於 105.5 萬澳幣/QALY；若與 eculizumab 相比，則 ravulizumab 的療效和安全性不劣於 eculizumab。PBAC 基於 ravulizumab 與 eculizumab 的最小成本分析結果，建議給付 ravulizumab 於 PNH。

3. 英國 NICE 於 110 年 5 月公告評估報告，NICE 認為 ravulizumab 和 eculizumab 有同等的療效和安全性，在考量廠商提供的 ravulizumab 價格折扣後，ravulizumab 相較於 eculizumab 有更低的成本，故建議給付於 PNH。

(二) aHUS

1. 加拿大 CADTH 於 112 年 3 月公告評估報告，CADTH 重新進行 ravulizumab 與 eculizumab 的最小成本分析，各情境分析的結果皆顯示 ravulizumab 有成本節省效果。基於並無證據支持 ravulizumab 有更佳的療效，故 CADTH 建議給付 ravulizumab 於 aHUS，但其藥費成本不得超過 eculizumab 的最低成本。

2. 英國 NICE 於 110 年 6 月公告評估報告，NICE 認為 ravulizumab 和 eculizumab 有同等的療效和安全性，在考量廠商提供的 ravulizumab 價格折扣後，ravulizumab 相較於 eculizumab 有更低的成本，故建議給付於 aHUS。

六、財務衝擊

(一) 建議者申請本品納入給付用於 PNH 及 aHUS，且建議給付條件與 eculizumab 大致相同，故預期本品主要會取代 eculizumab，但新增一部分僅符合本品建議給付規範之用藥者。其參考罕見疾病通報數據推估疾病盛行及新發人數，並以相關文獻之參數比例，並設定續用率來推估用藥人數，再假設病人體重分布後推估本品及 eculizumab 之藥費。

(二) 本報告認為建議者之推估架構大致合宜，惟更新罕病通報資料至最新數據及本品續用率；另在每年開始使用本品的人數上，本報告認為建議者在計算上似有遺漏，故予以校正。建議者與本報告之未來五年（113 至 117 年）推估結果彙整如後表。

	項目	建議者推估	查驗中心推估
PNH	本品使用人數	28 人至 52 人	29 人至 64 人
	本品年度藥費	第一年 3.31 億元至 第五年 6.29 億元	第一年 3.41 億元至 第五年 7.71 億元
	財務影響	第一年增加 3,110 萬元至 第五年節省 550 萬元	第一年增加 4,120 萬元至 第五年增加 5,240 萬元
aHUS	本品使用人數	18 人至 43 人	15 人至 41 人
	本品年度藥費	第一年 1.80 億元至 第五年 4.56 億元	第一年 1.54 億元至 第五年 4.32 億元
	財務影響	第一年節省 455 萬元至 第五年節省 1.06 億元	第一年增加 440 萬元至 第五年節省 6,880 萬元
合計	本品使用人數	46 人至 95 人	44 人至 105 人
	本品年度藥費	第一年 5.11 億元至 第五年 10.85 億元	第一年 4.95 億元至 第五年 12.04 億元
	財務影響	第一年增加 2,660 萬元至 第五年節省 1.12 億元	第一年增加 4,560 萬元至 第五年節省 1,640 萬元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 112 年 9 月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議納入給付並提出初核價格建議。本報告根據健保署提供之本品支付價，並更新起始給付年度為 114 年至 118 年，評估用於 PNH，未來五年本品年度藥費為第一年 2.68 億元至第五年 5.49 億元，財務影響為第一年節省 0.43 億元至第五年節省 0.73 億元，用於 aHUS，未來五年本品年度藥費為第一年 1.09 億元至第五年 2.75 億元，未來五年的財務影響為第一年節省 0.55 億元至第五年節省 1.27 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	妥立瑞輸注液100毫克/毫升 Ultomiris concentrate for solution for infusion 100mg/ml	舒立瑞®濃縮靜脈輸注液 Soliris® 300 mg concentrate for solution for infusion
主成分/含量	ravulizumab；100 mg/ml	eculizumab；10 mg/ml
劑型/包裝	注射劑；3 毫升及 11 毫升玻璃小瓶裝	注射劑；30 毫升玻璃小瓶裝
WHO/ATC碼	L04AA43	L04AA25
主管機關許可適應症	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症病人。 2. 治療非典型性尿毒溶血症候群病人。 使用限制: Ultomiris 不可用於治療與產志賀毒素大腸桿菌相關之溶血性尿毒症候群(STEC-HUS)。	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)病人。 說明: Soliris 治療需要輸血或曾有血栓併發症的病人。 2. 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人。 說明：過去一星期內接受至少 4 次血漿治療後血小板計數低於正常值的病人。 使用限制：舒立瑞不可以用於治療 Shiga toxin E. coli 相關的溶血性尿毒症候群的病人。
健保給付條件	擬訂中	詳細給付條件參見附錄一。 1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者： (1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用： I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀（New York Heart Association Class III 或 IV）

		且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血（3 個月內至少輸血 6 個單位以上）。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。 II. 有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。 i. 任何位置之動脈血栓。 ii. 重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。 III. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭（serum creatinine 大於 2.0 mg/dL），且無法以其他原因解釋者。 (2)~(4) 略 2. 用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人： (1) 定義：(略) (2) 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列I~III之全部條件。 I. 病人最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數< 150,000/μL，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之 3 次血小板數平均值低至少 25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最進一次發病時之血小板數值須≤ 75,000/μL，且病患最近一週已進行至少 4 次的血

<table>
<tr><td></td><td></td><td>漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數≤ 100,000/μL。
II. LDH 大於正常上限值(＞ upper limit of normal (ULN))，或病人持續接受血漿置換治療，而 LDH 於最近一次發病時至少超過正常上限值。
III. 血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值(≥ ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人。
(3)~(7) 略</td></tr>
<tr><td>健保給付價</td><td>擬訂中</td><td>153,256 元</td></tr>
<tr><td>仿單建議劑量與用法</td><td>對於 PNH 及 aHUS 體重 5 公斤以上的兒童病人之建議給藥計畫為: 以靜脈輸注投予起始劑量，之後再給予維持劑量。投予劑量依據病人體重而定，如下表所示。投予起始劑量 2 週後開始以每 8 週間隔給予維持劑量。
在預定輸注給藥天的 7 天內，偶而可以稍加變通給藥計劃 (除了 Ultomiris 第一次維持劑量以外)，但後續的劑量必須依據原來的計畫給藥。
<table>
<tr><th>體重範圍(公斤)</th><th>起始劑量(mg)</th><th colspan="2">維持劑量(mg)與用藥間隔</th></tr>
<tr><td>≥5 ~ <10</td><td>600</td><td>300</td><td>每 4 週</td></tr>
<tr><td>≥10 ~ <20</td><td>600</td><td>600</td><td></td></tr>
<tr><td>≥20 ~ <30</td><td>900</td><td>2100</td><td>每 8 週</td></tr>
<tr><td>≥30 ~ <40</td><td>1,200</td><td>2,700</td><td></td></tr>
</table></td><td>1. PNH
頭 4 週每週給予 600 mg，接著 1 週後給予第 5 次劑量 900 mg，然後每 2 週給予 900 mg。
2. aHUS
(1) 對於 18 歲以及 18 歲以上病人，舒立瑞療法如下 ：
頭 4 週每週給予 900 mg，接著 1 週後給予第 5 次劑量 1200 mg，然後每 2 週給予 1200 mg。
(2) 18 歲以下病人的舒立瑞劑量應依據體重按照下列表格內計畫：
<table>
<tr><th>病人體重</th><th>初劑量</th><th>維持劑量</th></tr>
<tr><td>40 kg 以及 40 kg 以上</td><td>每週 900 mg × 4 次劑量</td><td>第 5 週 1200 mg ，之後每 2 週 1200 mg</td></tr>
<tr><td>30 kg 到 < 40 kg</td><td>每週 600 mg × 2 次劑量</td><td>第 3 週 900 mg ，之後每 2 週 900 mg</td></tr>
<tr><td>20 kg 到 < 30 kg</td><td>每週 600 mg × 2 次劑量</td><td>第 3 週 600mg，之後</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><td>≥40 ~ <60</td><td>2,400</td><td>3,000</td></tr>
<tr><td>≥60 ~ <100</td><td>2,700</td><td>3,300</td></tr>
<tr><td>≥100</td><td>3,000</td><td>3,600</td></tr>
</table>
</td>
<td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>每 2 週 600 mg</td></tr>
<tr><td>10 kg 到 < 20 kg</td><td>每週 600 mg × 1 次劑量</td><td>第 2 週 300 mg ，之後每 2 週 300 mg</td></tr>
<tr><td>5 kg 到 < 10 kg</td><td>每週 300 mg × 1 次劑量</td><td>第 2 週 300 mg ，之後每 3 週 300 mg</td></tr>
</table>
舒立瑞應按照建議劑量療法的時間點或在這些時間點前後兩天內給藥。
</td>
</tr>
<tr><td>療程</td><td>持續治療。</td><td>持續治療。</td></tr>
<tr><td>每療程花費</td><td>擬訂中</td><td>PNH(首年/次年起)：1,226 萬元/1,195 萬元
aHUS(首年/次年起)
40 kg 以上：1,655 萬元/1,594 萬元
30 kg 到 < 40 kg：1,211 萬元/1,195 萬元
20 kg 到 < 30 kg：828 萬元/797 萬元
10 kg 到 < 20 kg：429 萬元/398 萬元
5 kg 到 < 10 kg：276 萬元/261 萬元</td></tr>
<tr><td colspan="3">參考品建議理由（請打勾”✓”）</td></tr>
<tr><td colspan="2">具直接比較試驗
（head-to-head comparison）</td><td>✓</td></tr>
<tr><td colspan="2">具間接比較
（indirect comparison）</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">目前臨床治療指引建議的首選</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">其他考量因素，請說明：</td><td>相近或較近似的 ATC 前五碼類別（同藥理作用或視同治療類別）</td></tr>
</table>

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）	▪ **PNH** 於民國 111 年 3 月公告最終決議，**建議有條件給付** ravulizumab 治療 PNH 成年病人。給付條件如文中表七，原則上應比照 eculizumab。 【主要考量】 1. Ravulizumab 在兩項隨機對照試驗中展現的臨床治療效益與 eculizumab 相似；臨床證據支持 ravulizumab 在症狀控制不劣於 eculizumab。 2. 雖然 ravulizumab 的給藥頻率較 eculizumab 少，但沒有足夠證據顯示，ravulizumab 在健康相關生活品質的表現優於 eculizumab。 3. 沒有證據顯示 ravulizumab 的療效優於 eculizumab，因此 ravulizumab 之給付價格不應高於 eculizumab。 ▪ **aHUS** 於民國 112 年 3 月公告最終決議，**建議有條件給付** ravulizumab 治療 aHUS 成年及 1 個月以上兒童病人。給付條件如文中表十七。 【主要考量】 1. 委員會參考臨床試驗結果，顯示對於未曾使用過補體抑制劑的病人 ravulizumab 治療在第 26 週時 TMA 完全反應具有臨床意義的改善，而對於前使用過 eculizumab 的兒童病人在第 26 時血液學數值仍維持穩定。 2. 相關安全性證據結果與 ravulizumab 已知的安全性特性一致，無額外的安全性警訊。 3. aHUS 是一種罕見且危及生命的疾病，仍有未滿足的需求。此外，依照病人報告結果得知 ravulizumab 注射頻率低於 eculizumab，可減低給藥負擔。
PBAC（澳洲）	▪ **PNH** 民國 110 年 7 月會議**建議**在簽訂風險分攤方案（risk sharing arrangement）下，**有條件給付**用於治療 PNH 成年病人。給付範圍同適應症，給付條件如下： 1. 初次使用 ravulizumab 的病人，須依流式細胞儀(flow cytometry)結果確診為 PNH，且 LDH 數值大於正常值上限 1.5 倍，並符合下列條件之一：曾發生血栓、過去 12 個月輸注至少 4 單位紅血球、已排除其他原因之慢性貧血、逐

	漸惡化的呼吸短促、已排除其他原因之腎功能不良或需要麻醉類止痛劑(narcotics analgesia)的嚴重疼痛。 2. 若由 eculizumab 轉換為 ravulizumab 治療，病人須符合續用 eculizumab 治療的條件。 3. 持續使用 ravulizumab 的病人，每 12 個月須提供臨床症狀改善或穩定的臨床數值。 【主要考量】 1. 根據臨床實證資料，委員會認為 ravulizumab 在療效與安全性的表現不劣於 eculizumab。 2. Ravulizumab 主要臨床試驗在第 2 年的分析中展現 ravulizumab 治療效益得以持續的結果。 ▪ **aHUS** 民國 112 年 3 月會議**推遲決定是否給付** ravulizumab 用以治療 aHUS 的病人。 【主要考量】 推遲決定主因為有重要給付規定限制問題及修正最低成本分析和財務估算有待解決。
NICE（英國）	▪ **PNH** 民國 110 年 5 月公告之醫療科技評議指引，**建議給付** ravulizumab 用於治療 PNH 成年病人，且須符合以下條件： 1. 有溶血並具多項臨床症狀提示處於高疾病活動狀態（high disease activity），**或** 2. 經 eculizumab 治療至少六個月，處於疾病穩定狀態，**且** 3. 英國廠商依商業協議提供藥品。 【主要考量】 1. 目前 PNH 病人以 eculizumab 治療，每 2 週靜脈輸注一次。 2. 臨床試驗結果顯示，ravulizumab 與 eculizumab 的療效與安全性表現相當，然而 ravulizumab 較低的給藥頻率，除了能提供病人某些生活品質方面的益處，也因為病人降低用藥頻率得以節省費用。 3. 基於與 eculizumab 相比，ravulizumab 的療效相當且費用較低，故同意給付以提供 PNH 病人額外的治療選擇。 ▪ **aHUS** 民國 110 年 6 月公告之醫療科技評議指引，**建議給付** ravulizumab 作為治療 aHUS 在體重 10 kg 以上病人，且須符合以下條件： 1. 先前沒有使用過補體抑制劑的病人 **或** 2. 先前使用過 eculizumab 治療至少三個月且有反應者 3. 英國廠商依商業協議提供藥品。

	【主要考量】 1. 臨床試驗的證據建議 ravulizumab 治療 aHUS 是有效的，但沒有 ravulizumab 和 eculizumab 直接比較的證據，間接比較的結果具有不確定性，但因為其作用機轉相似，ravulizumab 和 eculizumab 可能療效結果相當。 2. 使用 ravulizumab（每 8 週注射一次）的頻率低於 eculizumab（每 2 週注射一次），可改善生活品質。

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。

【妥立瑞輸注液 100 毫克/毫升】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組
報告完成日期: 民國 113 年 12 月 13 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

（一） 陣發性夜間血紅素尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）

陣發性夜間血紅素尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）是一種後天血液幹細胞染色體突變造成的罕見血液疾病，以血管內溶血（intravascular hemolysis）容易形成血栓（thrombophilia）為特徵。PNH 於 2009 年由衛生主管機關認定為罕見疾病。依據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計，自 2000 年起至 2023 年 4 月止，台灣 PNH 病人通報個案數為 139 名；至 2022 年 12 月 31 日止，死亡 27 名[1]。

PNH 發生的原因，其中一項為骨髓發育不全，另一項則與染色體中的磷脂酸肌醇聚醣-A（phosphatidylinositol glycan-A, PIGA）基因突變相關。PIGA 基因突變使紅血球、白血球和血小板等血液細胞的細胞膜上缺乏多醣磷脂肌醇（glycosylphosphatidylinositol, GPI）結合位，無法使之與 CD55 及 CD59 兩種補體（complement）調節蛋白結合，使紅血球更容易受到補體攻擊，導致溶血。過去認為溶血只發生於夜間，因而造成晨間第一次排尿呈現深紅色或褐色。

PNH 的臨床表徵多樣化，大致分為三類[2]

1. 典型 PNH（classic PNH）：即臨床及檢驗發現血管內溶血，但沒有骨髓缺陷 deficiency/發育不全 hypoplasia 的現象。
2. 伴隨另一種骨髓病變的 PNH：如再生不良性貧血（aplastic anemia）或骨髓發育不良症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）。
3. 亞臨床 PNH（subclinical PNH）：病人有小部分 PNH 細胞，但沒有臨床或檢驗上的溶血或血栓證據。

PNH 的臨床症狀以血管內溶血、血栓及骨髓衰竭症候群[c]為特徵，是一種慢性、進行性且危及生命的疾病。目前唯一已知的 PNH 風險因子為再生不良性貧血，約 10%再生不良性貧血病人會發展成 PNH。常見症狀包括疲倦、呼吸困難、血紅素尿、腹痛、胸痛及勃起障礙，病人因為疾病降低生活品質、無法工作或降低工時。PNH 常見死因為血栓性栓塞（thromboembolism）。

現階段對於 PNH 的發生率仍不清楚，男女發病比例相當，並可能發生在各年齡層，沒有明顯種族特異性。再生不良性貧血的發生則與地域相關，如中國或泰國偏鄉[3]。國際 PNH 登錄系統（International PNH Registry）的資料分析結果，發現亞裔病人比非亞裔病人的 PNH clone size[d]與乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase, LDH）數值顯著較高，血紅素數值則顯著較低[3]；另一研究分析 63 位台灣 PNH 病人特質，相較於其他地區病人，在乳酸脫氫酶（lactose dehydrogenase, LDH）、呼吸短促病史（short of breath）、血紅素尿症（hemoglobinuria）統計上顯著較高，血紅素濃度則顯著較低，其餘特性與其他地區 PNH 病人無統計上差異[5]。

PNH 的診斷包括抗球蛋白試驗（Coombs test）、血液常規檢查與尿液檢查，能有效檢測並確診 PNH 的常用檢測方式為流式細胞儀（flow cytometry）分析，用於確認周邊血球之多醣磷脂肌醇錨定物（glycosylphophatidylinositol anchor, GPI anchor），包括 CD59 及 CD55。

PNH 的治療目標為症狀控制，治療時可從血管內溶血、血栓形成及骨髓功能低下三方面著手。本報告參考 2018 年英國醫學期刊於 BMJ Best Practice 發表之 PNH 臨床治療共識指引[6]及 2021 年巴西專家共識[2]之建議，彙整 PNH 治療建議於表三。

---

[c] 骨髓衰竭症候群（bone marrow failure）定義為一種或多種主要造血細胞譜系（lineage）製造減少，導致骨髓中造血前驅細胞減少或缺乏，伴隨血球缺乏。

[d] PNH clone size 表示受 PNH 影響的血球細胞(無調節補體系統蛋白)比上正常細胞的比例，PNH clone size 的大小差異甚大，有些病人可能僅少數血球受影響，有些則幾乎所有細胞皆為 PNH clone 細胞，受影響的細胞含紅血球和白血球（顆粒性白血球(granulocyte)和單核白血球(monocyte)）等；相較於紅血球易受輸血等因素影響，granulocyte 的壽命長，是最可靠的結果[4]。

表三、PNH 治療方案建議[2, 6]

支持性療法
溶血 • 類固醇治療：為經驗性療法，可能降低嚴重程度與縮短溶血危象(hemolysis crises)的時間。 溶血造成之貧血 • 輸血(紅血球) • 鐵劑、葉酸或維生素 B12 血栓 • 血栓溶解劑 urokinase 或 tPA(tissue plasminogen activator)，並以抗凝血劑持續治療。 • 預防性給予抗凝血劑：warfarin 或 heparin 衍生物 預防感染加重溶血危象 • 盡早給予抗生素 PNH/再生不良性貧血和骨病變 • 免疫抑制治療（非治療溶血危象）
補體抑制劑
C5 補體抑制劑 • Eculizumab (Soliris®)：PNH 第一線治療用藥，能改善溶血、消除因一氧化碳缺乏造成的症狀(食道痙攣[oesophageal spasm]、腹痛、勃起障礙、肺動脈高血壓及部分腎功能不良)，並且能緩解疲倦。 • Ravulizumab：長效型 C5 補體抑制劑。 • Coversin®:同時抑制發炎物質 LTB4;用於治療具 eculizumab 抗藥性的 PNH 病人之欲其用途目前已通過美國食品藥物管理局（US Food and Drug Administration）加速審查認定，目前尚未獲藥品許可證。 • RA101495，即 zilucoplan：皮下注射劑型，目前尚未獲藥品許可證。 C3 補體抑制劑 • APL-2，即 pegcetacoplan：可預防以 eculizumab 治療後，因 C3 補體持續活化仍須依賴輸血的溶血情況。
異體造血幹細胞移植(allogenic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)
• 可治癒 PNH，若移植成功，PNH 症狀將不再出現，但有因移植造成的慢性植體抗宿主病(chronic graft-versus-host disease)及死亡的風險。 • 幹細胞移植治療通常保留給病況較嚴重的病人，如再生不良性貧血或轉變為白血病的病人。 • C5 抑制劑不可得或治療沒有反應。

目前我國已核准上市且獲得健保給付之 C5 補體抑制劑為 eculizumab，能與 C5 補體高度結合，抑制最終產物 C5a 及 C5b-9 的產生，減少無法控制的慢性補體活化及其產生的影響。Eculizumab 的臨床試驗結果顯示，與安慰劑相比，較能改善疾病症狀及生活品質，也能減少溶血、血栓發生與輸血次數。使用 eculizumab 的病人中，可能有高達 27%[7-9]後續仍會發生突破性溶血[e]，因而需要增加治療劑量或縮短給藥區間[f]。

臨床上並非所有 PNH 病人都適合使用 eculizumab 治療。若病人沒有與溶血相關的症狀或症狀輕微，顆粒性球 clone size≦30%且血球數正常沒有溶血現象，則不建議給予 eculizumab[2]。Eculizumab 無法改變 PNH 病人造血幹細胞的缺陷及治癒疾病，僅能控制 PNH 症狀。

（二） 非典型性尿毒溶血症候群（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS）

非典型性尿毒溶血症候群（atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS），屬栓塞性微血管病變（thrombotic microangiopathy, TMA）的一種，TMA 的特徵有微小血管內溶血性貧血（microangiopathic hemolytic anemia, MAHA）、血小板減少症（thrombocytopenia）和微小血管栓塞引起的末期器官損傷[10]。aHUS 主要是因補體替代路徑（complement alternative pathway）失調所致的原發性疾病，在約 60%的 aHUS 病人身上發現有關鍵的基因突變，而這些突變多存在於補體調節蛋白（complement regulator proteins）相關的基因上[11]。而基因缺陷的帶原者多數在經歷補體增強事件（complement amplifying conditions, CAC）後，如：感染、手術、器官移植、懷孕等，誘發補體系統失控進而發展成 aHUS，是一種緊急且危及生命的疾病[12]。

aHUS 的盛行率在 20 歲或以下的人口為每百萬人口 2.2 至 9.4 人，全年齡則為每百萬人口 4.9 人；20 歲或以下的每年發生率為每百萬人口 0.26 至 0.75 人，全年齡發生率為每年每百萬人口 0.3 至 1.9 人[13]。根據衛生福利部國民健康署統計，自 2000 年起至 2023 年 4 月止，我國 aHUS 病人通報人數共有 68 名個案；至 2022 年 12 月 31 日止，死亡 19 名[1]。

aHUS 發病通常很突然，多數病人在檢查時會出現血紅素和血小板下降以及腎功能不全的狀況[11]，而鑑別診斷 aHUS 與其他 TMA 的不同至關重要，TMA 的定義如表四所示。尿毒溶血症候群（hemolytic uremic syndrome, HUS）和血栓性血小板低下紫斑（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）為常見的兩種

[e] 突破性溶血沒有明確的定義，其定義取自文獻及專家共識，為治療後仍發生大於一個血管內溶血症狀。

[f] Eculizumab 建議用藥劑量為：初始四週每週靜脈輸注 600 mg，第五週起每兩週給予維持劑量 900 mg；部分病人因仿單建議劑量療效不佳，經臨床醫師判斷增加維持劑量至 1200 mg 或 1800 mg。

TMA，以 ADAMTS13[g]的活性做區分，HUS 須符合 TMA 診斷標準並伴隨 ADAMTS13>10%以排除 TTP。aHUS 的定義為補體系統失調的 HUS，可能的原因包含基因缺陷或存在抗補體因子 H（anti-complement factor H, anti-CFH）或自體免疫抗體（autoantibodies），且沒有已知的次發性原因（secondary causes）；須排除的次發性原因如表五。綜合上述，根據 2023 年發布的台灣腎臟醫學會、中華民國血液病學會、台灣兒童腎臟醫學會專家學者對 aHUS 的共識，aHUS 診斷流程圖如圖一。

表四、TMA 定義[15]

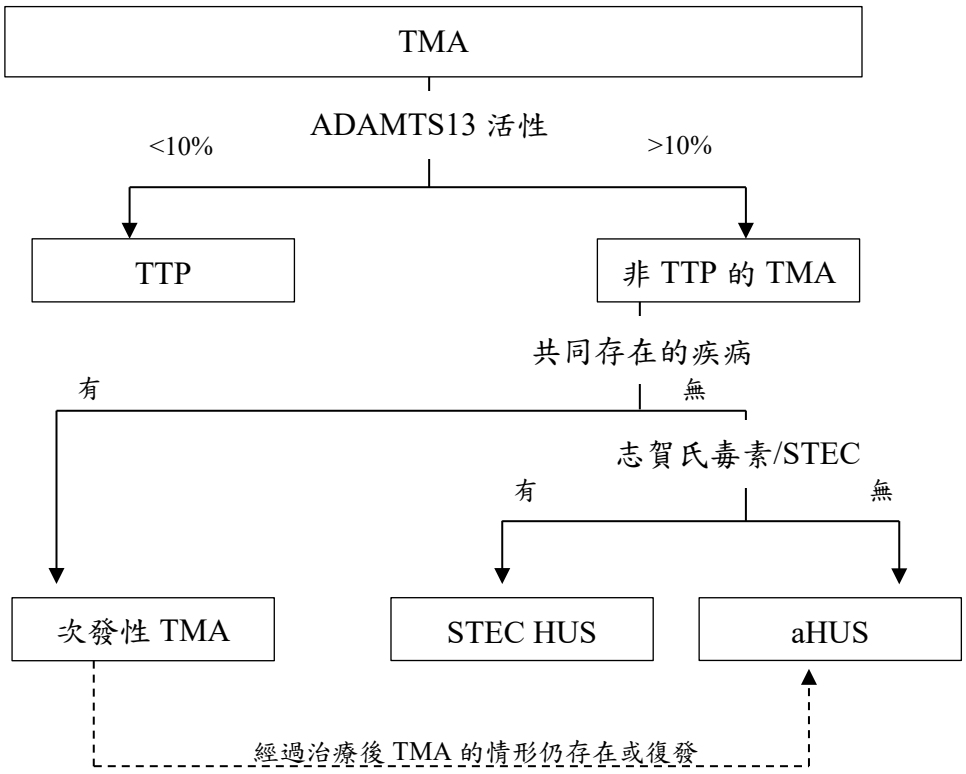
須符合臨床診斷或組織學診斷	
臨床診斷 （須符合三個條件）	1. 出現微小血管內溶血性貧血 (1) 貧血：血紅素（hemoglobin）數值低於年齡範圍的下限值 (2) LDH 數值上升超過年齡範圍的上限值 (3) 血清中血紅素結合素（haptoglobin）數值下降 (4) 和/或周邊血液抹片出現破碎的紅血球（schistocytes）
	2. 血小板減少症 血小板數值<150,000/L 或與基礎數值相比下降>25%
	3. 末期器官損傷 臨床或實驗室證據顯示腎臟、心臟、腸胃道、腦和肺臟等受損
組織學診斷	小動脈和微血管管壁增厚且腫脹伴隨內皮細胞脫落，以及出現阻塞血管腔的血小板血栓。
縮寫：LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶。	

表五、造成 TMA 的次發性原因[15]

感染	產志賀毒素大腸桿菌（Shiga toxin-producing E. coli STEC、肺炎鏈球菌（*Streptococcus pneumonia*）、人類免疫缺乏病毒（human immunodeficiency virus）、巨細胞病毒（cytomegalovirus）、流感病毒、慢性 C 型肝炎病毒（hepatitis C virus）
藥物	CNI inhibitors、mTOR inhibitors、化療、quinine、 interferon、ticlopidine、clopidogrel、vancyclovir、口服避孕藥
懷孕	HELLP 症候群、產後、子癇症
自體免疫疾病	系統性紅斑性狼瘡、抗磷脂質症候群、硬皮症、血管炎和其

[g] ADAMTS13(a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13)，又稱溫韋伯氏因子解離酶（von Willebrand factor-cleaving protease，VWFCP），可裂解 Von Willebrand 因子，若缺乏 ADAMTS13 會導致 Von Willebrand 因子累積使血小板在小血管中凝集形成血栓，為 TTP 的主要發生原因[14]。

	他
移植	實體器官和骨髓移植
先天性代謝缺陷（inborn errors of metabolism）	维生素 B12 缺乏症、甲基丙二酸血症（methylmalonic acidemia）
惡性高血壓	-
縮寫：STEC, Shiga toxin-producing Escherichia coli，分泌類志賀氏毒素大腸桿菌；HIV, human immunodeficiency viru，人類免疫缺乏病毒；CMV, cytomegalovirus，巨細胞病毒；HCV, hepatitis C virus，C 型肝炎病毒；CNI, calcineurin inhibitors，鈣調磷酸酶抑制劑；mTOR, mammalian target of rapamycin，哺乳類 rapamycin 標的酶；HELLP syndrome, hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome，溶血性、肝臟酵素升高、低血小板之綜合症候群。	



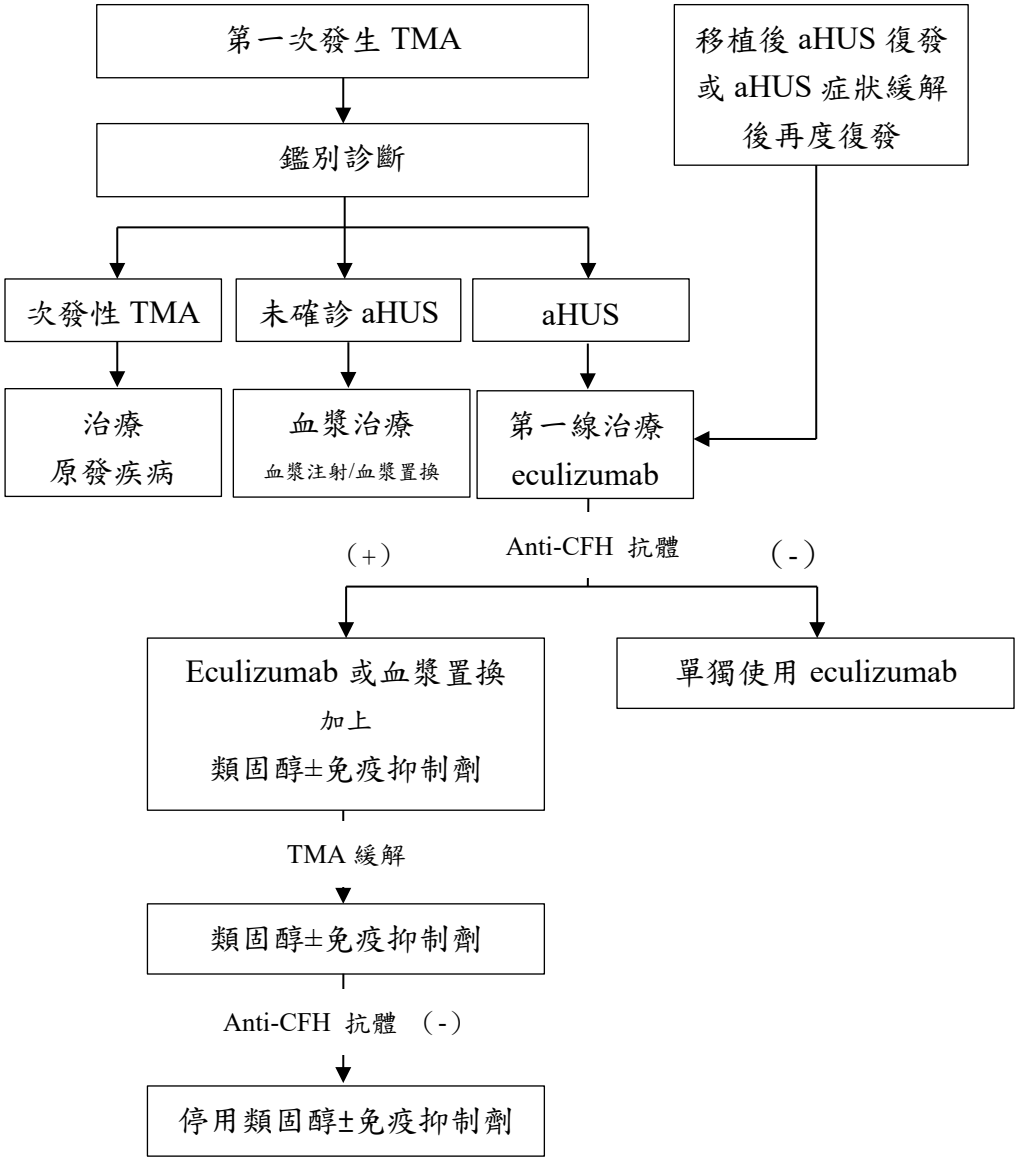
縮寫: TMA, thrombotic microangiopathy，栓塞性微血管病變；ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13，溫韋伯氏因子解離酶；TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura，血栓性血小板低下紫斑；STEC, Shiga toxin-producing *Escherichia coli*，分泌類志賀氏毒素大腸桿菌；aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome，非典型性尿毒溶血症候群；HUS, hemolytic uremic syndrome，尿毒溶血症候群

圖一、aHUS 的診斷流程圖[15]

根據 2023 年發布之 aHUS 台灣專家共識[15]，aHUS 的治療主要分為支持性

治療和針對 TMA 治療兩大部分，前者包含高血壓的控制、校正貧血和血小板低下症以及治療急性腎損傷（acute kidney injury, AKI）所帶來的併發症，包括腎臟替代療法（renal replacement therapy）。針對 TMA 的治療為血漿治療及阻斷補體（anti-C5 單株抗體）兩種方法。

aHUS 台灣專家共識指出，血漿治療包括血漿輸注（plasma infusion）與血漿置換（plasma exchange），補充有功能的補體調節蛋白並消除會攻擊補體系統的自身抗體，然而，aHUS 的病人在接受血漿治療的緩解率低，死亡率和末期腎衰竭的比例高，外加高比例的血漿治療併發症，故不建議血漿治療作為治療 aHUS 的第一選擇，除非補體抑制劑不可得。然而，應考慮血漿置換搭配類固醇和免疫抑制劑來治療因 anti-CFH 抗體引起 aHUS 的病人，用以去除自身抗體。Eculizumab 為 C5 補體抑制劑，可用於治療 aHUS 病人，亦能有效預防和治療移植後的復發。因此，在確診為 aHUS 前，血漿置換視為標準治療；一旦排除 TTP、STEC-HUS 和次發性 TMA 症候群後，建議使用 eculizumab 作為 aHUS 的第一線用藥。aHUS 的治療流程圖如圖二所示。此外，對於在腎臟移植後之 TMA 復發高風險病人，建議在移植後續用 eculizumab，而血漿置換則考慮用在 eculizumab 不可得或 anti-CFH 抗體持續很高之情況。然而，基於本案藥品 ravulizumab 於 2023 年 2 月方取得我國藥品許可證，故推估此專家共識撰寫時 ravulizumab 應尚未取得藥品許可證。



縮寫: TMA, thrombotic microangiopathy，栓塞性微血管病變； aHUS, atypical hemolytic uremic syndrome，非典型性尿毒溶血症候群；anti-CFH, anti-complement factor H，抗補體因子 H

圖二、aHUS 的治療流程圖[15]

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品妥立瑞輸注液 100 毫克/毫升（Ultomiris concentrate for solution for infusion 100 mg/mL），主成分為 ravulizumab，為一種 IgG2/4k 單株抗體，與 C5 補體結合具專一性，能抑制 C5 蛋白裂解為次單元 C5a （促發炎過敏毒素 [proinflammatory anaphylatoxin]）與 C5b，並防止 C5b-9 的形成；補體對於微生物的調理作用（opsonization）及免疫複合體的清除至關重要，而 ravulizumab 能

使補體保持在活化前的組成[16]。Ravulizumab 為長效型 C5 補體抑制劑，使用劑量依體重給予，初次使用起始劑量（loading dose），於第二週開始每 4 週或每 8 週一次的靜脈輸注維持劑量。在以 ravulizumab 治療 PNH 或 aHUS 前，病人應先接種腦膜炎球菌症疫苗；若必須立即給予治療時，應同時給予兩週之預防性抗菌劑療程[17]。

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司（以下簡稱建議者）建議之給付規定多與現行健保 eculizumab 給付規定相似，詳細內容比較表詳如附錄一。兩者主要差異如下：

- PNH
  - 建議起始條件將 PNH granulocyte clone size 大於 50%修改為 PNH granulocyte clone size 或 monocyte clone size 大於 50%，並針對懷孕婦女放寬起始限制；
  - 建議停藥機制 PNH granulocyte clone size≦50%修至≦20%。
- aHUS
  - 建議起始條件差異包含不需先用過血漿置換或輸液治療；除急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人外，增加至少一項腎臟外器官被侵犯條件；
  - 不需檢送基因檢測報告；
  - 退場機制自慢性腎病第五期擴增至第五期且需長期透析才停用。

經查詢 WHO ATC 分類碼[18]，本案藥品 ravulizumab 之 ATC 碼為 L04AA43，屬於「抗腫瘤和免疫調節劑（Antineoplastic and Immunomodulating Agents ）/免疫抑制劑（Immunosuppressants）/免疫抑制劑（Immunosuppressants）/選擇性免疫抑制劑（Selective Immunosuppressants）」。ATC 前五碼同為 L04AA 此一分類層級，共 59 項成分，經逐一查核，於我國取得「陣發性夜間血紅素尿症」及「非典型性尿毒溶血症候群」許可適應症藥品僅 eculizumab（L04AA25）一項成分，另有治療 PNH 的 C3 補體抑制劑 pegcetacoplan（L04AA54）尚未取得我國許可適應症。

於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[19]，分別以「陣發性夜間血紅素尿症」與「PNH」以及「非典型性尿毒溶血症候群」與「aHUS」作為適應症關鍵字搜尋，查獲除本案藥品外適用於治療 PNH 與 aHUS 之藥品僅 eculizumab。另於健保署公告之最新藥品給付規定[20]，於《第 8 節免疫製劑》中，查獲 eculizumab 已給付用於治療 PNH 和 aHUS 的相關給付規定。

由於 PNH 和 aHUS 均為衛生主管機關認定之罕見疾病，另於健保署網頁公

告的「罕藥名單」[21]，查獲適用治療「陣發性夜間血紅素尿症」和「非典型性尿毒溶血症候群/非典型溶血性尿毒症候群」之藥品，除本案藥品外，另有eculizumab。

綜合以上查詢結果，並同時參考臨床治療指引建議，與本案藥品同於治療「陣發性夜間血紅素尿症」與「非典型性尿毒溶血症候群」地位相近之藥品為eculizumab，藥品資訊如表六。

表六、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

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
L04AA43 ravulizumab （本案藥品）	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症病人。 2. 治療非典型性尿毒溶血症候群病人。 使用限制：Ultomiris 不可用於治療與產志賀毒素大腸桿菌相關之溶血性尿毒症候群(STEC-HUS)。	注射劑	100 mg/ml	建議收載中
L04AA25 eculizumab	1. 治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)病人。 說明: Soliris 治療需要輸血或曾有血栓併發症的病人。 2. 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人。 說明：過去一星期內接受至少4次血漿治療後血小板計數低於正常值的病人。 使用限制：舒立瑞不可以用於治療 Shiga toxin *E. coli* 相關的溶血性尿毒症候群的病人。	注射劑	10 mg/ml	詳見附錄一。

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。

（一） PNH

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	於 2022 年 3 月公布評估報告。
PBAC（澳洲）	於 2020 年 7 月與 2021 年 7 月會議討論。
NICE（英國）	於 2021 年 5 月公布評估報告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：：於 2021 年 2 月公布評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 5 月 2 日收訖。

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

1. CADTH/pCODR（加拿大）[22]

於加拿大 CADTH 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，搜尋到一項與本案及 PNH 相關的給付審查（reimbursement review），摘述如後。

(1) 給付建議

加拿大 CADTH 在 2022 年 3 月公告的評估報告中建議有條件給付 ravulizumab 用以治療患有 PNH 的成年病人。給付條件如表七。

表七、CADTH 建議給付條件

給付條件	**理由**
起始、續用、停藥和開立處方	
1. Ravulizumab 初始使用、更新使用、停止使用及處方時之給付規範，應與 eculizumab 相似，初始條件同時符合條件 2，處方時同時符合條件 3。	由於缺乏 ravulizumab 與 eculizumab 較優性(superiority)以及長期療效實證資料，ravulizumab 給付條件應與 eculizumab 一致。
起始階段	
2. 按照 eculizumab 建議劑量治療之後，初始反應不佳或治療失敗的病人，將不給付 ravulizumab。	無足夠證據表明病人對 eculizumab 反應不佳或治療失敗使用 ravulizumab 具有好處。

給付條件	理由
開立處方	
3. Ravulizumab 只能依加拿大衛生部(Health Canada)建議劑量處方。	Study 301 和 Study 302 的病人接受仿單建議劑量，不允許增加劑量或頻率。目前無證據顯示可超出 ravulizumab 的仿單建議劑量。
定價	
4. 應與廠商協商，給付價格不應超過目前 eculizumab 治療 PNH 成人病人的費用。	無臨床療性證據顯示 ravulizumab 優於 eculizumab 及缺乏長期療效實證資料。無證據可支持在 PNH 成人病人的給付上 ravulizumab 成本可高於 eculizumab。
採用 ravulizumab 之可行性	
5. 須解決採用 ravulizumab 之可行性。	須解決預算衝擊的不確定性程度以確保採用 ravulizumab 之可行性。
縮寫： PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuri，陣發性夜間血紅素尿症。	

(2) 建議理由

A. 兩項臨床試驗 Study 301 及 Study 302 結果顯示，ravulizumab 在 PNH 成年病人的治療不劣於 eculizumab，即與 eculizumab 核准使用劑量的治療有相似臨床益處。

B. 目前治療上仍有以下三項未滿足需求，包括：

a. 以 eculizumab 治療仍無法有效控制病人的血管內溶血病況；

b. 因接受 eculizumab 治療導致的醫源性（iatrogenic）血管外溶血問題；

c. 對病人負擔較小的治療，如較低的用藥頻率或較便利的用藥途徑。

因為現有的實證資料結果，以及 ravulizumab 與 eculizumab 兩藥品藥理機轉相同，所以還沒有足夠的證據可證明 ravulizumab 能達到前兩項未滿足需求。儘管可能因為給藥頻率較低而滿足第三項需求，但由於缺乏健康相關生活品質的統計檢定、開放式作業的試驗設計及缺乏生活品質量表效度（validity）的資料，在「ravulizumab 是否有較佳生活品質」的議題無法得出結論。

(3) 參考品

Eculizumab。

(4) 臨床試驗或臨床實務相關考量

A. 在加拿大，約 20%病人在使用 eculizumab 時，需要以超過仿單建議劑量來完全抑制補體。但是，這群病人未納入試驗（Study 301 納入未曾接受治療的病人，而 Study 302 則排除），因此，目前沒有臨床證據顯示這類病人使用 ravulizumab 的療效。據此，ravulizumab 不應考慮做為使用 eculizumab 反應不佳病人的第二線治療用藥。

B. 加拿大藥物專家委員會（Canadian Drug Expert Committee, CDEC） 考量未來可能有 eculizumab 的生物相似藥品（biosimilar）進入市場，認為屆時 ravulizumab 與 eculizumab 生物相似藥品相比，有可能不符合成本效益。

C. 臨床專家提出三點 PNH 治療的未滿足需求：
   a. 以 eculizumab 治療的病人，生活品質可能因治療頻率改變或降低而改善。
   b. 在加拿大，約 20%病人接受 eculizumab 的仿單建議劑量仍未能完全抑制 C5 補體，無法完全改善症狀，雖可增加劑量來處理。
   c. 病人可能因為接受 eculizumab 治療，導致血管外溶血而造成嚴重的次級貧血，但預期 ravulizumab 仍無法改善血管外溶血病況。
   d. 因 ravulizumab 與 eculizumab 的藥理機轉相同，建議將 ravulizumab 視為替代 eculizumab 的第一線治療；另，由於基因多型性，少部分日本人（約 3%）及漢人（約 1%），可能因 C5 補體沒有有效標的，使得這兩項藥品無法作用。

D. 目前考慮到 eculizumab 具療效和安全性數據，懷孕期間較建議使用 eculizumab；但隨臨床經驗累積，未來可能有所改變。

E. 針對 PNH 的診斷標準設定，專家建議顆粒性白血球（granulocyte）或單核白血球（monocyte）clone size 適當的臨界值至少為 10%。

F. 雖然不太可能停止治療，但未對治療產生反應、持續且嚴重不良反應、病情惡化至骨髓衰竭（bone marrow failure）而需造血幹細胞移植、PNH clone size 低於 10%且臨床上溶血情形已緩解等情形可考慮停止治療。

G. 由於加拿大使用 ravulizumab 的經驗有限，是否可增減治療劑量尚不清楚。

H. 對於療效與安全性數據，CDEC 採用 ALXN1210-PNH-301 (Study 301) 及 ALXN1210-PNH-302 (Study 302)兩項開放式作業、活性對照、隨機分派、不劣性試驗。對於這些證據 CADTH 的評論如下：
   a. 開放式作業的特性意味著評估結果具主觀性，例：EORTC QLQ-C30[h]和 FACIT-Fatigue[i]可能存在偏倚 ravulizumab 的結果；另，EORTC QLQ-C30 和 FACIT-Fatigue 對 PNH 病人之特徵的可靠性、有效性和代表性尚未

[h] 歐洲癌症治療與研究組織生活品質核心問卷（European Organization for Research and Tretment Cancer Qaulity of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30）問卷分數介於 0 至 100，針對癌症病人測量包含 30 項指標，可分為 5 個功能面向（生理、角色、情緒、認知及社交）、9 個症狀面向（疲倦、噁心感、疼痛、呼吸困難、失眠、食慾喪失、便秘、腹瀉與財務困難），以及健康狀態，較高的功能面向及健康狀態分數加上較低的症狀面向分數反應較好的健康與生活品質。

[i] FACIT 疲倦分數（The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale），介於 0 至 52 分，分數越高，疲倦程度越低。

確認。此外，研究僅對 FACIT-Fatigue 分數作統計檢定，對其他症狀評估或 EORTC QLQ-C30 量表則無進行檢定。

b. 在 26 週的主要評估期間結果顯示 ravulizumab 在主要與關鍵次要指標皆不劣於 eculizumab（除 LDH 改變百分比外），且依計畫書分析（per-protocol）亦得到一致結果，遺漏值比例亦不高；延伸試驗的研究結果可以推論 ravulizumab 的長期療效，但無法說明與 eculizumab 的相對療效，也很難以延伸試驗結果作為 ravulizumab 終生治療療效之結論。

2. PBAC（澳洲）[23, 24]

於澳洲 PNAC 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，搜尋到兩項與本案及 PNH 相關的公開會議摘述（public summary document），摘述如後。本報告另於 PBAC 公開網站搜尋到 2023 年 7 月會議之議程[25]，其中一項案件為澳洲廠商建議擴增給付 ravulizumab 至兒童 PNH 病人。

(1) 給付建議

PBAC 於 2020 年 7 月會議中決議拒絕給付 ravulizumab 靜脈輸注劑治療 PNH 成年病人[23]。PBAC 以 eculizumab 為主要參考品[j]，參考兩項 ravulizumab 與 eculizumab 直接比較的不劣性臨床試驗結果，認為澳洲廠商（Alexion Pharmaceuticals Australasia Pty Ltd.）宣稱 ravulizumab 療效在短期治療可能不劣於 eculizumab 是合理的，但由於缺乏長期追蹤資料，不確定 ravulizumab 是否能實質延長病人壽命；然而，PBAC 認為廠商提供的經濟模型具不確定性，無法作為 PBAC 決議之參考，故不建議給付。

澳洲廠商針對 2020 年 7 月會議中，委員會提出的問題點，在更新送審資料後提出申覆，並於 2021 年 7 月 PBAC 會議審議[24]。澳洲廠商此次申覆額外提供直接比較試驗 24 個月的追蹤數據、eculizumab 的存活數據（系統性文獻回顧與國際 PNH 登錄系統資料），以及依據前次會議討論的問題點而調整的經濟模型。另一方面，PBAC 認為審議 ravulizumab 是否給付於 PNH 病人時，也提供一個重新評 eculizumab 過去使用是否具有成本效益的機會，因此在此次會議中將 eculizumab 一併納入審議評估。2021 年會議結論為 PBAC 建議在有簽訂風險分擔協議（risk sharing arrangement）情境下，給付 ravulizumab 於 PNH 成年病人[k]。澳洲建議者提出之給付條件，經 PBAC 秘書處修訂草案如下：

[j] Eculizumab 目前以救命藥品計劃（Life Saving Drugs Program, LSDP）給付，由病人負擔部分費用。

[k] 屬於高度專業藥品計劃（Section 100 – Highly Specialized Drug Program）藥品：針對部分慢性疾病或癌症的治療藥品，由政府支付部分藥費減輕病人治療上的財務負擔。

- 初次使用 ravulizumab 的病人，須以流式細胞儀（flow cytometry）診斷為 PNH，且 LDH 數值大於正常值上限 1.5 倍，並符合下列條件之一：曾發生血栓、過去 12 個月輸注至少 4 單位紅血球、已排除其他原因之慢性貧血、逐漸惡化的呼吸短促、已排除其他原因之腎功能不良（eGFR[1] <60 mL/min/1.73m^2）或已排除其他原因，需要麻醉類止痛劑（narcotics analgesia）的嚴重疼痛。
- 若由 eculizumab 轉換為 ravulizumab 治療，病人須符合 eculizumab 的續用治療條件。
- 開始治療前須已接種腦膜炎球菌疫苗。
- 病人小顆粒球 clone size 不得低於 10%。
- 病人不得有再生不良性貧血（不可有後續至少兩項標準；中性球小於 0.5×10^9/L、血小板計數低於 20×10^9/L、網狀紅血球計數低於 25×10^9/L、嚴重骨髓細胞數量不足）
- 病人不得有其他威脅生命、不太可能因治療而改善長期預後之嚴重疾病，例如急性骨髓性白血病或高風險之骨髓造血細胞分化不良症候群。
- 持續使用 ravulizumab 的病人，須每 12 個月提供臨床症狀改善或穩定的臨床數值。

在參考上述建議條件內容時，需留意文件中並未報告 PBAC 最終建議給付規定內容。

(2) 建議理由

PBAC 參考 ravulizumab 與 eculizumab 直接比較的臨床試驗結果，認為 ravulizumab 在短期治療 PNH 病人的療效不劣於 eculizumab，並且 2 年的延伸試驗數據能支持 ravulizumab 的長期療效，但缺乏長期存活證據；此外，從廠商提供的數據顯示，eculizumab 存活益處優於最佳支持療法（best supportive care, BSC），但存活益處的影響程度尚不確定，故 PBAC 認為 eculizumab 成本效果亦可能非常高，但在降價後應可予以給付；而進一步認為 ravulizumab 若與 eculizumab 相比是成本最小化（cost-minimisation）的基礎上給付是可接受的。

(3) 參考品

Eculizumab 為主要參考品，BSC 為次要參考品。

PBAC 亦注意到有數項相關治療已即將開發完成，進入市場，包含 eculizumab 之生物相似藥、ravulizumab 皮下注射劑、pegcetacoplan、crovalimab。

(4) 臨床試驗或臨床實務相關考量

[1] Estimated glomerular filtration rate，估算的腎絲球過濾率。

A. 不像 eculizumab 用於成人與兒童，澳洲藥品管理局（Therapeutic Goods Administration, TGA）限制 ravulizumab 僅用於成年（18 歲或以上）病人，經濟評估次委員會（Economics Sub-Committee, ESC）也指出 ravulizumab 不建議用於孕婦。
B. PBAC 建議 ravulizumab 與 eculizumab 可互換使用。
C. 對於療效與安全性數據，PBAC 採用 Study 301 及 Study 302 兩項直接比較之不劣性試驗 、兩項間接比較 ravulizumab 和 BSC 之研究[n]、eculizumab 的存活數據以及一項尚未發表，對於曾使用過 eculizumab 病人之存活分析。對於這些證據 PBAC 的評論如下：

    a. 相對療效方面，Study 301 與 Study 302 兩項研究結果皆顯示各主要療效指標皆未超出事先定義之不劣性邊界。在突破性溶血（breakthrough haemolysis）方面，將兩項研究進行統合分析後之結果顯示，ravulizumab 發生之可能性較 eculizumab 低(相對風險為 0.32 [95%信賴區間為 0.12 to 0.82])；然而，此結果須考量兩項試驗之受試者群體有其差異，且
    b. PBAC 認為生活品質量表採用 EORTC QLQ-C30 是用於癌症病人，對使用在 PNH 病人的適用性提出疑問。
    c. 根據間接比較的結果，PBAC 認為 ravulizumab 相較 BSC 有顯著較佳的療效與安全性，但重申間接比較研究的健全性隱藏比較結果的限制性與不同研究間的可交換性問題。
    d. 先前 2020 年 7 月提交的資料使 PBAC 考慮到 ravulizumab 與 eculizumab 的療效與安全性之不劣性僅為短期，而此次澳洲廠商再提交額外兩年的追蹤時間數據，支持維持療效之證據。PBAC 認為雖然缺乏 ravulizumab 長期存活的數據，但由於 ravulizumab 是修飾 eculizumab 分子而得，故雖然實證上 ravulizumab 是否在存活上優於最佳支持性療法仍有不確定性，但應可合理假設 ravulizumab 與 eculizumab 有相似效益。

D. PBAC 認為以風險分擔協議處理給付 eculizumab 與 ravulizumab 的其他不確定性是合適的。

3. NICE（英國）[26]

於英國 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，搜尋到一項與本案及 PNH 相關的評估報告。

Ravulizumab 在英國的核准適應症為「治療陣發性夜間血紅素尿症成年病人，

[n] 一項將 Study 301 和 Study 302 與 eculizumab 之 TRIUMPH 試驗做統合分析之研究；另一項僅將 Study 301 之結果與 TRIUMPH 試驗做比較。

建議治療：

- 具有溶血與臨床症狀的高疾病活動狀態（high disease activity）[o]病人，**或**
- 以 eculizumab 治療 6 個月，疾病穩定控制的病人。」

英國 NICE 於 2021 年 5 月公告 ravulizumab 於治療「陣發性夜間血紅素尿症」之醫療科技評議指引(TA698)，茲重點摘述如下。

1. 給付建議

英國 NICE 在 2021 年 5 月公告建議給付 ravulizumab 治療 PNH 成人病人，須符合以下條件：

(1) 有溶血並有臨床症狀的高度疾病活性，**或**
(2) 以 eculizumab 治療至少六個月，疾病穩定控制，**且**
(3) 英國廠商（Alexion Pharmaceuticals）須依商業協議價格提供藥品。

2. 建議理由

(1) 目前 PNH 以 eculizumab 治療，每 2 週給藥一次。
(2) 臨床試驗結果顯示 ravulizumab 與 eculizumab 療效與安全性相當，而 ravulizumab 較低的給藥頻率（每 8 週給藥一次）能提供生活品質的部分益處，也因為病人減少用藥的頻率能節省成本。
(3) Ravulizumab 相較於 eculizumab 因療效相當且成本較低，故建議給付以提供 PNH 病人額外的治療選擇。

3. 參考品

Eculizumab。

4. 臨床試驗或臨床實務相關考量

(1) 臨床上以 eculizumab 治療具有高度疾病活性的病人，每 2 週一次靜脈輸注給藥，大部分病人接受 900 mg 的治療劑量後控制良好，少數發生因為 C5 抑制不完全導致的突破性溶血，會接受 1200 mg 的劑量或更縮短給藥間隔。臨床專家解釋，大部分病人不需增加 eculizumab 劑量，因此，雖然高劑量

[o] 由於國際間沒有「高疾病活動狀態（high disease activity）」的明確定義，委員會參考 eculizumab 給付條件作為解釋：
a. 發生 PNH 相關之血栓
b. 溶血相關之併發症：腎衰竭或肺動脈高血壓
c. 懷孕和生產後至少三個月
d. 有溶血症狀

eculizumab 用法在臨床試驗中不被允許，但試驗結果仍適用於英國的臨床情境。

(2) 對於療效與安全性數據，NICE 採用 ALXN1210-PNH-301（Study 301）及 ALXN1210-PNH-302 （Study 302）兩項不劣性第三期臨床試驗。對於這些證據 NICE 的評論如下：

A. 委員會注意到療效指標的點估計值（point estimates）顯示 ravulizumab 的表現較佳，但未顯示出與 eculizumab 之間具統計顯著差異。因此，總結 ravulizumab 與 eculizumab 的療效相似。

B. 在藥物安全性方面，兩項第三期臨床試驗顯示，ravulizumab 與 eculizumab 不良事件的發生沒有差異。再者，參考臨床專家超過 4.5 年的臨床經驗，並未發現兩項治療的藥物不良事件有相異之處。另外，委員會也注意到，歐洲藥物管理局（European Medicines Agency, EMA）認為 ravulizumab 安全性與 eculizumab 相似。綜合上述資訊，委員會最後總結 ravulizumab 的不良事件表現可能與 eculizumab 相似。

(3) 委員會認為 ravulizumab 可在評估利弊過後考慮用於孕婦族群。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織

本報告於 SMC 公開網頁，以關鍵字 ravulizumab 搜尋，查獲 SMC 於 2021 年 2 月 8 日公告，與本案藥品及 PNH 相關之評估報告一份[27]。

A. 給付建議

委員會建議 ravulizumab 有條件用於 NHSScotland 中，ravulizumab 之使用應遵循 PNH 國家服務(National Service)之建議。

建議給付 ravulizumab 治療 PNH 成人病人，須符合以下條件：

- 有溶血並有臨床症狀的高度疾病活性
- 以 eculizumab 治療至少六個月，疾病控制穩定

B. 建議理由

a. 在兩項第三期、開放式、隨機對照臨床試驗中，溶血之相關臨床指標結果，ravulizumab 表現不劣於 eculizumab。

b. 建議給付的前提為，病人可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）於 NHS Scotland 中持續執行，或公告藥價相當於或低於在 PAS 中的價格。

c. 此項建議同時也有考量病人與臨床醫師在 PACE（Patient and Clinician

Engagement meeting, PACE meeting）會議中提出的觀點。

(2) 電子資料庫相關文獻

A. 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：陣發性夜間血紅素尿症病人 排除條件：未設限
Intervention	ravulizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧（ systematic review ）、統合分析（meta-analysis）、隨機對照試驗（randomized controlled trial）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 6 月 14 日止，以（ravulizumab）及（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

B. 搜尋結果

自 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫中分別查獲 102 筆、71 筆及 104 筆資料。經逐筆標題審閱及摘要閱讀，並排除與本案藥品或適應症不相關、重複文獻及研討會摘要，符合本案 PICOS 設定的文獻共 8 篇。這 8 篇文獻包含 1 篇網絡統合分析，以及 7 篇臨床試驗類研究。7 篇臨床試驗類文獻分屬 2 項臨床試驗 ALXN1210-PNH-301 (Study 301)及 ALXN1210-PNH-302 (Study 302)。重點內容摘述如後。

a. Study 301 和 Study 302 試驗[28-32]

Ravulizumab 在 PNH 適應症的相對療效與安全性證據來自兩項第三期臨床試驗 Study 301 與 Study 302。這兩項試驗分別納入先前未曾使用或曾使用 C5 補體抑制劑的病人，並將之隨機分派至 ravulizumab 組與 eculizumab 組。整體而言，兩項試驗的試驗設計相似，重點內容摘述於下表。

<table>
<tr><td>試驗</td><td>ALXN1210-PNH-301 (Study 301)</td><td>ALXN1210-PNH-302 (Study 302)</td></tr>
<tr><td>贊助者</td><td colspan="2">Alexion Pharmaceuticals</td></tr>
<tr><td>試驗設計</td><td colspan="2">第三期、多國多中心、開放式作業、隨機分派、活性對照試驗
[註：0 至 26 週為隨機分派之主要評估期間，之後受試者進入延伸期間接受 ravulizumab 治療*。]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">納入條件</td><td colspan="2">• ≧18 歲的 PNH 病人
• 流式細胞分析中，紅血球與白血球 granulocyte clone size≧5%
• 已接受腦脊髓膜炎(Neisseria meningitidis)疫苗注射[$]</td></tr>
<tr><td>• 未曾使用補體抑制劑
• LDH≧正常上限值 1.5 倍
• 有一個以上 PNH 相關症狀：疲倦、血紅素尿症、腹痛、呼吸急促、貧血、重大血管不良事件[#]、吞嚥困難、勃起障礙、紅血球濃厚液輸注史</td><td>• 穩定使用 eculizumab≧6 個月
• LDH≦正常上限值 1.5 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">排除條件</td><td colspan="2">• 曾接受骨髓移植
• 體重<40 公斤
• 有腦膜炎病史(Neisseria meningitidis 感染)
• 血小板 $<30\times10^9$/L、中性球 $<0.5\times10^9$/L</td></tr>
<tr><td>• 曾使用補體抑制劑</td><td>• LDH > 2 倍正常值上限
• 6 個月內有嚴重血管不良事件[#]</td></tr>
<tr><td>分組[§]</td><td colspan="2">• Ravulizumab
依照病人體重，第一天投與起始劑量，第 15 天及之後每 8 週間隔給予維持劑量。
<table>
<tr><td>體重</td><td>起始劑量</td><td>維持劑量</td></tr>
<tr><td>≧40 to 60 kg</td><td>2400 mg</td><td>3000 mg</td></tr>
<tr><td>≧60 to 100 kg</td><td>2700 mg</td><td>3300 mg</td></tr>
<tr><td>≧100 kg</td><td>3000 mg</td><td>3600 mg</td></tr>
</table>
• Eculizumab
初始 4 週(Day 1, 8, 15, 21)給予 600 mg，一週後給予 900 mg(Day 29)，之後每兩週給予 900 mg。</td></tr>
<tr><td>主要療效指標[¶]</td><td>共同主要指標（co-primary endpoints）</td><td>• 自試驗開始至第 183 天時，病人的 LDH 數值變化（LDH 最小平</td></tr>
</table>

試驗	ALXN1210-PNH-301 (Study 301)	ALXN1210-PNH-302 (Study 302)
	• 第 183 天時（26 週）無須輸血病人百分比(transfusion avoidance, TA) • 自試驗第 29 天至 183 天，病人的 LDH 轉為正常的比例	方平均改變量）
次要療效指標	依下列次序進行不劣性檢定，若所有指標均達不劣性，則進行較優性(superiority)檢定： • LDH 最小平方平均改變量 • FACIT-疲倦分數變化量† • 突破性溶血人數百分比 • 穩定紅血球人數百分比	依下列次序進行不劣性檢定，若所有指標均達不劣性，則進行較優性(superiority)檢定： • 突破性溶血人數百分比 • FACIT-疲倦分數變化量 • 無須輸血病人百分比 • 穩定紅血球人數百分比
生活品質評估	歐洲癌症研究與治療組織(European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC)生活品質評估問卷 EORTC QLQ-C30‡	
安全性	不良事件種類、發生率及嚴重程度。	
統計分析	預計納入 214 位病人，比較 ravulizumab 與 eculizumab 之不劣性，在單側α為 0.025 時達 80%檢定力，10%退出試驗，不劣性臨界值為 TA 百分比差值−20%。對於 LDH 達到正常比例，不劣性邊界為勝算比（odds ratio）95%信賴區間下限大於 0.39。	預計納入 192 位病人， 比較 ravulizumab 與 eculizumab 之不劣性，在單側α為 0.025 時達 90%檢定力，10%退出試驗，不劣性臨界值為自基期至 183 天 LDH 的改變量 15%。

縮寫：PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，陣發性夜間血紅素尿症；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數；EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer，歐洲癌症研究與治療組織。

*病人在第 183 天接受 ravulizumab 起始劑量，第 197 天起每 8 週接受維持劑量治療。

$開始使用試驗藥品前兩週內接受疫苗注射之病人，需給予預防性抗生素。

#重大血管不良事件（major adverse vascular event, MAVE）包括血栓、血栓靜脈炎、深層靜脈栓塞、肺栓塞、心肌梗塞、暫時性缺血性中風、不穩定心絞痛、腎靜脈或動脈栓塞、急性周邊血管阻塞、內臟靜脈或動脈栓塞、肝門靜脈血栓、大腦動脈或靜脈阻塞、壞疽、截肢、表皮血栓（cutaneous thrombosis）等。

§在以 1：1 比例隨機分組前，Study 301 病人先依輸血病史（過去一年接受 0、1 至 14、>14 單位紅血球濃厚液）及 LDH 數值（為正常值 1.5 至<3 倍或≥3 倍）分層為 6 組，Study 302 病人則依輸血病史分層。

¶在 Study 302 中，為傳達「數值越大，ravulizumab 療效越佳」之一致性，療效指標的計算，除了 LDH 改變百分比及突破性溶血為「eculizumab 組−ravulizumab 組」，其他指標皆為「ravulizumab 組−eculizumab 組」。

†FACIT 疲倦分數（FACIT-Fatigue score），介於 0 至 52 分，分數越高，疲倦程度越低。

‡EORTC QLQ-C30 問卷分數介於 0 至 100，針對癌症病人測量包含 30 項指標，可分為 5 個功能面向（生理、角色、情緒、認知及社交）、9 個症狀面向（疲倦、噁心感、疼痛、呼吸困難、失眠、食慾喪失、便秘、腹瀉與財務困難），以及健康狀態（QOL），較高的功能面向及健康狀態分數加上較低的症狀面向分數反應較好的健康與生活品質。

I. 受試者基期特性

病人基期特性如表八所示，兩項試驗中男性比例略高於女性，亞裔族群在 Study 301 約佔 50%，Study 302 約 20%。

表八、Study 301 與 Study 302 病人基期特性

	Study 301(n=246)		**Study 302 (n=195)**	
分組	ravulizumab	eculizumab	ravulizumab	eculizumab
人數	125	121	97	98
男性，人(%)	65 (52.0)	69 (57.0)	50 (51.5)	48 (49.0)
亞裔，人(%) 日本人	72 (57.6) 19 (15.2)	57 (47.1) 15 (12.4)	23 (23.7) 5 (5.2)	19 (19.4) 7 (7.1)
LDH 平均值，U/L(SD) [正常值：120 to 246 U/L]	1633.5 (778.8)	1578.3 (727.1)	228.0 (48.7)	235.2 (49.7)
PNH clone size 平均值(SD)，%				
Type II RBC	12.4 (20.5)	13.7 (17.7)	14.9 (19.6)	16.3 (23.6)
Type III RBC	26.3 (17.2)	25.2 (16.9)	44.6 (30.5)	43.5 (29.7)
Total RBC	38.4 (23.7)	38.7 (23.2)	60.6 (32.5)	59.5 (31.4)
Granulocytes	84.2 (21.0)	85.3 (19.0)	82.6 (23.6)	84.0 (21.4)
Monocytes	86.9 (18.1)	89.2 (15.2)	85.6 (20.5)	86. 1 (19.7)
平均血紅素，g/L(SD)*	-	-	110.8 (18.4)	109.1 (18.4)
MAVE 病史，人(%)	17 (13.6)	25 (20.7)	28 (28.9)	22 (22.4)

縮寫：LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；MAVE, major adverse vascular event，重大血管不良事件；RBC, red blood cell，紅血球；SD, standard deviation，標準差。
*血紅素正常值：女性 11.5 to 16.0 g/dL，男性 13.0 to 17.5 g/dL。

II. 相對療效

- **未曾接受治療之 PNH 病人- Study 301 [28, 31, 32]**

Study 301 共納入 246 位 PNH 病人，主要評估期間，ravulizuamb 組（125 人）沒有病人終止治療，eculizumab 組（121 人）則有 2 位終止治療（1 位醫師決定，1 位病人自行決定）。

進入延伸期的病人共 244 位。其中，ravulizuamb 組有 124 位持續以

ravulizumab 治療（R–R 組），eculizumab 組則有 119 人轉為 ravulizumab 治療（E–R 組）。至試驗第 52 週的數據分析切點（2018 年 9 月 4 日），共有 8 位病人終止治療，包含 3 位來自 R–R 組（終止原因為醫師決定、懷孕及其他）、5 位來自 E–R 組（終止原因 2 位因不良反應，2 位醫師決定及 1 位死亡）。

i. 療效指標結果

Study 301 的共同主要療效指標於試驗第 26 週的分析結果如表九。無須輸血人數百分比部分，ravulizumab 組與 eculizumab 組分別為 73.6%（92 人）及 66.1%（80 人），兩組差值為 6.8%（95% CI −4.66 to 18.14；不劣性 P < 0.0001），信賴區間下限值大於不劣性臨界值−20%，顯示 ravulizumab 的表現不劣於 eculizumab；LDH 轉為正常值的發生率（adjusted prevalence）部分，ravulizumab 組為 53.6%，eculizumab 組 49.4%，OR（adjusted odds ratio）值為 1.19（95% CI 0.80 to 1.77；不劣性 P <0.0001），信賴區間下限值大於不劣性臨界值 0.39，顯示 ravulizumab 組的表現不劣於 eculizumab 組。

至試驗第 52 週之共同主要療效指標分析結果，在 LDH 轉為正常值人數百分比部分：R–R 組 43.5%，E–R 組 40.3%；在無須接受輸血人數百分比部分，R–R 組 76.6%，E–R 組 67.2%。

表九、Study 301（受試者未曾接受治療）主要療效指標結果

時間切點	26 週		52 週		2 年
分組	Ravulizumab (n=125)	Eculizumab (n=121)	R–R (n=124)	E–R (n=119)	整體 (n=224)
無須輸血病人百分比，% (95% CI)	73.6 (65.87 to 81.33)	66.1 (57.68 to 74.55)	76.6	67.2	81.9
兩組差異 [不劣性臨界值 −20%]	6.8 (−4.66 to 18.14)		未報告		未報告
LDH 數值正常化人數百分比 % (95% CI)	53.6 (45.9 to 61.2)	49.4 (41.7 to 57.0)	43.5	40.3	48.2
兩組差異〔OR (95% CI)〕 [不劣性臨界值 0.39]	1.19 (0.80 to 1.77)		未報告		未報告
縮寫：CI, confidence interval，信賴區間；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；OR, odds ratio，風險比。					

ii. 次要療效指標結果

次要療效指標在試驗第 26 週及 52 週的分析結果如表十所示。依次檢定的結果，各指標信賴區間下限皆大於各項不劣性臨界值，顯示 ravulizumab 組不劣於 eculizumab 組；但 LDH 改變量未達統計之較優性檢定臨界值（p=0.06），未能顯示 ravulizumab 優於 eculizumab，因而其他次要療效指標未進行較優性檢定。

至試驗第 2 年，發生突破性溶血之病人共 15 人（6.2%），分別為 R–R 組 10 人及 E–R 組 5 人；沒有病人因為 ravulizumab 療效不佳終止治療。

表十、Study 301（受試者未曾接受治療）次要療效指標結果

時間切點	26 週		52 週	
分組	Ravulizumab (n=125)	Eculizumab (n=121)	R–R (n=124)	E–R (n=119)
LDH 最小平方平均改變量，%(95% CI)	−76.84 (−79.96 to −73.73)	−76.02 (−79.20 to −72.83)	未報告	未報告
兩組差異 [不劣性臨界值 20%]	−0.83 (−5.21 to 3.56)		未報告	
FACIT 疲倦分數變化量，分(95% CI)	7.07 (5.55 to 8.60)	6.40 (4.85 to 7.96)	7.5	6.4
兩組差異 [不劣性臨界值−5.0]	0.67 (−1.21 to 2.55)		未報告	
突破性溶血人數百分比，%(95% CI)	4.0 (0.56 to 7.44)	10.7 (5.23 to 16.26)	3.2	1.6
兩組差異 [不劣性臨界值 20%]	−6.7 (−14.21 to 0.18)		未報告	
穩定血紅素人數百分比，%(95% CI)	68.0 (59.82 to 76.18)	64.5 (55.93 to 72.99)	73.4	65.5
兩組差異 [不劣性臨界值−20%]	2.9 (−8.80 to 14.64)		未報告	
縮寫：CI, confidence interval，信賴區間；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數。				

- **曾接受治療之 PNH 病人 - Study 302 [29, 30, 32]**

Study 302 共納入 195 位病人，包含 ravulizuamb 組 97 人、eculizumab 組 98

人。主要評估期間共有 4 位終止治療[p]。

進入試驗延伸期間共 193 位病人。其中，有 95 位自 eculizumab 轉為 ravulizumab 治療（E–R 組），其餘持續以 ravulizumab 治療（R–R 組）。至試驗第 52 週的數據分析切點（2018 年 9 月 7 日），兩組各有 1 位病人終止治療[q]。

i. 主要療效指標結果

主要評估期間(26週)LDH數值變化百分比於ravulizumab組減少0.82%(95% CI −7.8 to 6.1)，eculizumab 組則增加 8.4%（95% CI 1.5 to 15.3），兩組差異為 9.2（95% CI −0.42 to 18.8），信賴區間下限大於不劣性臨界值−15%，顯示 ravulizumab 之療效表現不劣於 eculizumab，詳如表十一。

表十一、Study 302（受試者曾接受治療）主要評估期間之主要療效指標結果

分組	Ravulizumab (n=97)	Eculizumab (n=98)
評估期間（26 週）LDH 數值變化(最小平方平均改變量) ，%(95% CI)	−0.82 (−7.8 to 6.1)	8.4 (1.5 to 15.3)
兩組差異 [不劣性臨界值−15%]	9.2 (−0.42 to 18.8)	
縮寫：CI, confidence interval，信賴區間；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶。 註：為傳達「數值越大，ravulizumab 療效越佳」之一致性，LDH 改變百分比計算方式為「eculizumab 組−ravulizumab 組」。		

試驗第 52 週時，相較於 26 週時的 LDH 數值變化，R–R 組上升平均 8.8%(SD 29%)、R–E 組上升 5.8%（27%）。2 年延伸試驗中這樣的表現亦持續，顯示治療反應持續，詳如表十二。

表十二、Study 302（受試者曾接受治療）延伸試驗期間主要療效指標結果

時間切點	52 週		2 年	
分組	R–R (n=96)	E–R (n=95)	R–R (n=95)	E–R (n=4)
LDH 平均改變量，%(SD)	8.8 (29)	5.8 (27)	1.9 (26.9)	8.8 (28.9)
縮寫：LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；SD, standard deviation，標準差。				

ii. 次要療效指標結果

Study 302 之次要療效指標的分析結果如表十三所示。次要療效指標在試驗

[p] ravulizuamb 組 1 位（病人決定），eculizumab 組 3 位（病人決定、療效不佳與懷孕）。
[q] 終止治療原因：R–R 組因病人決定，E–R 組為醫師決定。

第 2 年的分析結果，有 5.8%發生突破性溶血（R–R 組 7 人，E–R 組 4 人），FACIT 疲倦分數改變−1.2%，有 160 位病人（83.8%）於 2 年試驗延伸期間無須輸血，142 位病人（74.4%）血紅素數值穩定。

依次檢定次要療效指標，各指標信賴區間下限皆大於各項不劣性臨界值，顯示 ravulizumab 的表現不劣於 eculizumab；但 LDH 改變量未達統計之較優性檢定臨界值（p=0.058），即 ravulizumab 的表現未優於 eculizumab，因而其他次要療效指標未進行較優性檢定。

表十三、Study 302（受試者曾接受治療）次要療效指標結果

時間切點	26 週		52 週	
分組	Ravulizumab (n=97)	Eculizuamb (n=98)	R–R (n=96)	E–R (n=95)
突破性溶血人數百分比，%(95% CI)	0 (0 to 3.7)	5.1 (1.7 to 11.5)	3.1	1.1
兩組差異 [不劣性臨界值−20%]	5.1 (−8.9 to 19.0)		未報告	
FACIT 疲倦分數變化量，分(95% CI)	2.0 (0.6 to 3.4)	0.54 (20.8 to 1.9)	未報告	未報告
兩組差異 [不劣性臨界值−3.0]	1.5 (−0.2 to 3.2)		未報告	
無須輸血病人百分比，%(95% CI)	87.6 (81.1 to 94.2)	82.7 (75.2 to 90.2)	86.5	83.2
兩組差異 [不劣性臨界值−20%]	5.5 (−4.3 to 15.7)		未報告	
穩定血紅素人數百分比，%(95% CI)	76.3 (67.8 to 84.8)	75.5 (67.0 to 84.0)	81.2	81.1
兩組差異 [不劣性臨界值−20%]	1.4 (−10.4 to 13.3)		未報告	

縮寫： CI, confidence interval，信賴區間；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數。

註：為傳達「數值越大，ravulizumab 療效越佳」之一致性，突破性溶血為（eculizumab 組−ravulizumab 組），其他指標皆為（ravulizumab 組−eculizumab 組）。

- **綜合 Study 301 與 Study 302 於試驗第 2 年之追蹤結果：**

  - 48%病人 LDH 數值恢復正常範圍。其中，試驗 26 週時 LDH 未達正常值的病人，有 26 位（22.4%）在 2 年時回到正常範圍。
  - 無須輸血的病人有 171 位病人（70.4%），而在主要評估期間（26 週）無須輸血的病人有 81.9%在試驗延伸期間仍能維持療效。

III. 相對安全性結果

接受ravulizumab治療病人最常見的不良事件為頭痛、鼻咽炎(nasopharyngitis)及上呼吸道感染。Study 301與Study 302在主要評估期間（26週）與一年試驗延伸期間（52週）之藥物安全性分析結果如表十四。

在Study 301主要評估期間，eculizumab組有1位病人因為不良事件終止治療，並在試驗延伸期間因肺癌死亡，惟經判斷與試驗藥品無關；ravulizumab 組則沒有病人因不良事件終止治療或死亡。至試驗第52週，嚴重不良事件數持平；E–R組有一位病人發生動脈栓塞(arterial embolism)之重大血管不良事件(major adverse vascular event, MAVE）相關嚴重不良事件，經判斷與試驗治療無關。

在Study 302主要評估期間共4位病人終止治療[r]，有12 位病人(ravulizumab組4 位，eculizumab 組 8 位）發生嚴重不良事件。嚴重不良事件中，只有發燒與溶血不良事件發生於一位以上病人[s]。發生嚴重感染的病人，在ravulizumab 組有2位（流行性感冒與下呼吸道感染），eculizumab組則有1位（急性腎盂腎炎[pyelonephritis]）。主要評估期間沒有病人因不良事件退出試驗。

延伸試驗2年之藥物安全性分析包含434位病人，其中有391位病人(90.1%)發生不良事件，經判斷與治療相關者共有98位（22.6%)。最常發生之不良事件有上呼吸道感染（18.4%)、鼻咽炎（16.1%)、頭痛（12.9%)、發燒（10.1%）與疲倦(9.0%)；有10位病人發生與治療相關之嚴重不良事件，其中3位為MAVE，分別為周邊動脈血栓、頸靜脈血栓與肺栓塞；3位病人因嚴重不良事件終止治療，原因包括骨髓增生異常（myelodysplastic syndrome)、急性骨髓性白血病（acute myeloid leukemia）及肺癌。共有4件死亡事件[t]，皆判斷與試驗藥物無關。

表十四、Study 301與Study 302安全性分析

	Study 301 (未曾接受治療，n=246)			
時間切點	**26 週**		**52 週**	
分組	Ravulizumab (n=125)	Eculizuamb (n=121)	R–R (n=124)	E–R (n=119)
不良事件，人(%)	110 (88.0)	105 (86.8)	79 (63.7)	89 (74.8)
嚴重不良事件，人(%)	11 (8.8)*	9 (7.4)[$]	9 (7.3)	7 (5.9)
因不良事件終	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)

[r] ravulizumab組1位（病人決定)，eculizumab組3位（病人決定、療效不佳與懷孕各1 位)。
[s] 發燒與溶血分別發生於3位及2位病人，皆為eculizumab組的病人。
[t] 死亡原因分別為：急性骨髓性白血病、肺腺癌、敗血性肺栓塞（pulmonary sepsis)、肺部惡性腫瘤。

止治療，人(%)				
死亡，人(%)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)
	Study 302 (曾接受治療，n=195)			
時間切點	**26 週**		**52 週**	
分組	Ravulizumab (n=97)	Eculizuamb (n=98)	R–R (n=96)	E–R (n=95)
不良事件，人(%)	89 (91.8)	86 (87.8)	76 (79.2)	71 (74.7)
嚴重不良事件，人(%)	4 (4.1)	8 (8.2)	8 (8.3)	5 (5.3)
*Ravulizumab 組發生之嚴重不良事件包括貧血、再生不良性貧血、嗜中性白血球低下、血小板低下、左心室衰竭、心肌缺氧、發燒、鉤端螺旋體病(leptospirosis)、全身性感染、撕裂傷(laceration)、子宮肌瘤(uterine leiomyoma)、腎絞痛(renal colic)及深層靜脈栓塞各一位。 $Eculizumab 組發生之嚴重不良事件包括發燒(2 位)、腸阻塞(ileus)、中性球缺乏結腸炎(neutropenic colitis)、肢體膿瘡(limb abscess)、蜂窩性組織炎、感染、肺炎、病毒性上呼吸道感染、結腸腫瘤、與 PNH 各一位。				

IV. 次族群分析[33]

由於 Study 301 與 302 中有為數不少的日本病人，Ishiyama et al. 等人遂針對日本裔受試者進行次族群分析。該研究的重點摘要如下。

Study 301 與 302 分別納入 33 及 12 位日本病人。由於這兩項試驗的病人分組，並未依據國家別進行隨機分派，而且日本病人數少，所以，日本病人分配至兩組的部分基線特質並不平衡。

Study 301 與 302 的病人特質，包含病人初次接受試驗藥物的平均年齡（標準差），分別為 55.8（17.5）歲與 52.7（13.4）歲；有 MAVE 病史的比例，分別為 9.1%與 25%；有血尿或血紅素尿病史的比例，分別為 75.8%與 41.7%；有再生不良性貧血病史的比例，分別為 30.3%與 75.0%。

主要療效指標結果，日本病人與全部病人表現一致。Study 301 日本病人無須輸血的比例，在 ravulizumab 組與 eculizumab 組分別為 83.3%與 53.5%，兩組差異為 30.0%（95% CI −4.56 to 59.60），LDH 正常化的勝算比（odds ratio）為 0.719（95% CI 0.158 to 3.267）；Study 302 日本病人的 LDH 改變量，在 ravulizumab 組與 eculizumab 組為 8.34%與 15.77%，兩組差異為−7.42（95% CI −21.85 to 7.01）。試驗中，日本病人的主次要療效指標結果總結於表十五。

藥物安全性方面，在 Study 301 與 302 主要評估期間，皆沒有日本病人因藥

物不良事件退出試驗、感染腦膜炎或死亡。

表十五、日本次族群療效與安全性分析

	Study 301 (n=33)		Study 302 (n=12)	
分組	Ravulizumab (n=18)	Eculizuamb (n=15)	Ravulizumab (n=5)	Eculizuamb (n=7)
療效指標				
無須輸血，人(%)	15 (83.3%)	8 (53.3%)	4 (80.0%)	6 (87.6%)
LDH 轉為正常人數百分比	52.1%	60.2%	未報告	未報告
FACIT 疲倦分數改變量，分	5.75	7.07	3.92	2.01
LDH 數值 LSM 改變百分比	−79.1%	−76.8%	8.34%	15.77%
血紅素穩定人數百分比	72.2%	68.0%	60.0%	76.3%
安全性分析				
不良事件，人 (%)	17 (94.4%)	14 (93.3%)	5 (100%)	6 (85.7%)
頭痛，人 (%)	8 (44.4%)	4 (26.7%)	2 (40%)	0
鼻咽炎，人 (%)	-	-	4 (80%)	6 (85.7%)
嚴重不良事件，人 (%)	2(11.1%)*	2(13.3%)$	0	0
治療相關不良事件，人(%)	13(72.2%)	11(73.3%)	2(40.0%)	0
治療相關嚴重不良事件，人 (%)	2(11.1%)	1(6.7%)	0	0

縮寫：LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；LSM, least square mean；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數。

*一位病人出現全身性感染，另一位病人心肌缺氧(myocardial ischemia)

$一位病人同時出現腸阻塞和結腸癌，另一位病人則出現大腿膿瘍

V. 生活品質評估[34]

Study 301 與 302 皆針對病人生活品質的變化進行評估。評估使用的量表為 EORTC QLQ-C30 問卷。Study 301 及 302 共納入 441 位病人，其中有 117 位亞裔病人，大部分未曾接受過治療(75%)。

總結來說，試驗第 26 週時，Study 301 與 Study 302 的 ravulizumab 組，在評估的各個面向分數改善超過 10 分的病人比例均較 eculizumab 組高。EORTC

QLQ-C30 分數改善大於 10 分之數據如表十六。

表十六、EORTC QLQ-C30 分析結果

EORTC QLQ-C30 分數改善大於 10 分	**Ravulizumab**	**Eculizumab**	差異，% (95% CI)
Study 301	**n=125**	**n=121**	
26 週			
健康狀態，人(%)	64 (51.2)	55 (45.5)	4.8 (−7.7, 17.1)
生理功能，人(%)	60 (48.0)	53 (43.8)	3.7 (−8.7, 16.0)
疲倦，人(%)	92 (73.6)	77 (63.6)	9.1 (−2.5, 20.5)
52 週	**R-R**	**E-R**	
健康狀態，%	51%	40%	未報告
生理功能，%	46%	39%	未報告
疲倦，%	65%	59%	未報告
Study 302*	**n=97**	**n=98**	
26 週			
健康狀態，人(%)	18 (18.6)	14 (14.3)	4.2 (−6.61 to 14.95)
生理功能，人(%)	21 (21.6)	12 (12.2)	9.1 (−1.87 to 19.74)
疲倦，人(%)	41 (42.3)	31 (31.6)	9.6 (−4.10 to 22.88)
*Study 302 在 52 週時，兩組間 EORTC QLQ-C30 各面向分數中位數(SD)相似(R-R vs E-R：健康狀態 74.4 [17.12] vs 71.2[20.87]；生理功能 89.3 [18.58] vs 86.7 [17.37]；疲倦 22.6 [23.73] vs 27.0 [25.82])			

在試驗第 2 年時，病人的各面向分數中位數(SD)，兩項試驗結果相似（Study 301 vs. Study 302：健康狀態 70.4 [20.57] vs. 71.6 [20.07]；生理功能 88.4 [14.74] vs. 86.8 [17.83]；疲倦 20.9 [20.27] vs. 28.3 [24.65]）。

值得注意之處是，Schwartz et al.等人分析 Study 301 與 Study 302，比較亞裔與非亞裔族群在使用歐洲發展出來的 EORTC QLQ-C30 量表，評估自身生活品質變化時是否受不同族裔的影響[u]。研究結果發現，臨床試驗 Study 301 與 Study 302 中的亞裔病人，使用 EORTC QLQ-C30 量表的調查結果，與全部病人之間沒有差異[v]。亦即，不同族裔填寫 EORTC QLQ-C30 量表的分析結果，在解讀上沒

[u] 此研究以 T 檢定及傾向分數（propensity score）比較亞裔與非亞裔受試者在臨床上與不同地區病人特性的差異，另以共變數分析（Analysis of Covariance, ANCOVA）與差異函數（Differential Item Functioning, DIF）等多變相模型（Multivariate models） 分析病人的縱向資料（longitudinal data）。

[v] 研究結果顯示，亞裔病人基線特性不同於非亞裔病人之處包括：多數病人 LDH 值大於正常值上限 3 倍（66%）或曾接受紅血球輸注（61%），而較少亞裔病人曾接受免疫抑制劑治療（33%）；病人罹患再生不良性貧血、骨髓發育不良症候群（MDS）及骨髓疾病（bone marrow disorders）的比例，則與非亞裔病人沒有統計顯著差異。縱向資料分析方面，亞裔病人多變項模型基線相

有額外需要注意之處。

b. 網絡統合分析[35]

此網絡統合分析研究的作者認為，因 C5 補體抑制劑逐漸增加適應症外之用法（off-label indications），以控制缺乏治癒方式的嚴重疾病。因此，欲以平行的成對方式（separate parallel one-stage pairwise）與網絡統合分析，綜整所有相關文獻以說明補體抑制劑（complement inhibitors）在治療 PNH、aHUS、難治型全身性重症肌無力（refractory generalized myasthenia gravis ； rgMG） ， 以及急性抗體性排斥（acute antibody-mediated rejection, aAMR）與腎臟移植時腎功能延遲恢復（delayed graft function, DGF）等疾病的療效表現。

研究納入的條件為：

a. 病人族群：患有或有極高風險發展為 PNH、aHUS、rgMG、aAMR 或 DGF 的成人或兒童。
b. 介入治療：C5 補體抑制劑（eculizumab、ravulizumab）或 C1 補體抑制劑（Berinert®、Cinryze®、Haegarda®、Ruconest®）。
c. 對照治療：安慰劑、治療前/後期、未接受治療的歷史對照、其他做為研究中參考品的活性對照藥品或治療（如：標準治療）。
d. 研究類型：隨機對照試驗（包括追蹤研究與事後分析）、真實世界中的非隨機對照試驗（non-randomized studies of the effects of interventions, NSRI）（包括已登錄之觀察性研究[registry study] 與真實世界研究[real world study]）。

納入之研究在完成偏誤風險評估（risk of bias）後，取綜整數據（aggregated data）進行貝式網絡統合分析（Bayesian network meta-analysis），並配合累積排行曲線下面積（surface under the cumulative ranking area, SUCRA）進行療效表現的排序。

總結來說，在排除未評估療效相關指標的臨床前試驗或臨床試驗，及不符合 NRSI 條件的觀察性研究研究（如：病例報告）後，納入與 PNH 相關之文獻包含 7 項臨床試驗與 7 篇 NSRI（納入文獻請參閱附錄三）。臨床試驗文獻中 4 篇為單臂試驗，3 篇為隨機對照試驗（比較品分別為安慰劑[1 篇]或活性對照藥品[2 篇]），總分析人數為 4940 人（接受 C5 補體抑制劑的人數為 2003 人）。

分析結果在溶血部分，PNH 的彙總估計值（summary estimates）顯示，

較於非亞裔病人，在角色與情緒面向分數較佳，而在便祕與腹瀉分數較差；多變項模型分析結果顯示亞裔病人在食慾喪失、腹瀉與財務困難等項目，在統計上顯著較非亞裔病人差，功能面向分數則無顯著差異；DIF 的基線特質在種族間沒有明顯差異，在 EORTC QLQ-C30 的 24 個分析項目，亞裔病人在情緒面向中的較不傾向「緊張（intense）」和「煩躁（irritable）」，但較傾向「憂鬱（depress）」，分析顯示這些 DIF 的影響可忽略。

eculizumab 與 ravulizumab 相較於治療前、治療結束或安慰劑等不同情境，皆有顯著的保護效果(eculizumab OR 0.03，95% CrI 0.00 to 0.21；ravulizumab OR 0.02，95%CrI 0.00 to 0.29)；針對以治療前、治療結束為對照組的研究，則顯示 eculizumab 與 ravulizumab 在 PNH 的溶血情況能維持療效。SUCRA 的估算結果，eculizumab （SUCRA=0.637）及 ravulizumab （SUCRA=0.860）的表現程度，與前述不同指標的表現程度相近，且明顯優於未使用 C5 補體抑制劑之療效（SUCRA=0.002）。

5. 建議者提供之資料

建議者於 PNH 適應症提供 20 篇相關文獻，包含：

(1) 11 篇背景資料：

1 篇國際 PNH 登錄研究所做的 PNH 病人特性研究、1 篇 eculizumab 用於 PNH 病人的介紹、2 篇 PNH 流行病學研究、1 篇 PNH 疾病介紹、1 篇 PNH 兒童病人特性文章、2022 年 12 月重大傷病各疾病別有效領證統計表及罕見疾病通報個案統計表、1 篇台灣 PNH 病人特性介紹文章、1 篇 PNH 病人之偏好治療問卷調查研究以及 1 篇 eculizumab 突破性溶血研究。本報告於疾病治療現況有納入台灣 PNH 病人特性介紹文章[5]與 eculizumab 突破性溶血研究[8]，及更新我國罕見疾病通報個案統計表至 2023 年 4 月[1]。疾病介紹與流行病學相關資料亦呈現在疾病治療現況，故其餘內容不另再贅述。

(2) 8 篇與 PNH 相對療效與安全性相關文獻：

1 篇 ALXN1210 臨床試驗設計與特性文章、Study 301 和 Study 302 兩篇樞紐試驗主文章、2 篇一年後之延伸試驗結果、1 篇兩年後試驗結果、1 篇第 1b/2 期研究及 1 篇突破性溶血病人特性分析。本報告已於電子資料庫相關文獻納入 Study 301 和 Study 302 兩項樞紐試驗之相關文獻與長期追蹤文獻之更新內容[28-32]，故不在此贅述。其餘建議者提供之臨床試驗設計、第 1b/2 期研究及突破性溶血病人特性分析文獻因不符本報告之 PICOS 故未納入。

（二） aHUS

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	於 2023 年 3 月公布評估報告。
PBAC（澳洲）	於 2023 年 3 月會議討論相關審議紀錄。

NICE（英國）	於 2021 年 6 月公布評估報告
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告：於 2021 年 4 月公布評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2023 年 5 月 2 日收訖。

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

1. CADTH/pCODR（加拿大）[36]

於加拿大 CADTH 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，搜尋到一項與本案及 aHUS 相關的給付審查（reimbursement review），摘述如後。

1. 給付建議

加拿大 CADTH 在 2023 年 3 月公告的評估報告中建議有條件給付 ravulizumab 用以治療患有 aHUS 的成年及 1 個月以上兒童病人。給付條件如表十七。

表十七、CADTH 建議給付條件

給付條件	理由
起始階段	
1. 成人及 1 個月以上兒童須符合下列三項所有起始治療標準： 1.1.由下列定義的 TMA 表現，在初次發病時確診為 aHUS： 1.1.1. 在 PE/PI 前血液採檢 ADAMTS13 活性≥ 10%。 1.1.2. 有帶血絲腹瀉（bloody diarrhea）病史的病人在前兩週的 STEC 檢測呈陰性。 1.1.3. 須為不可解釋的 TMA（非次發性 TMA） 1.2.TMA 為活躍型且正在進行中，具有相關證據之病人；其定義為在接受血漿除去術（plasmapheresis）後（若適合接受者），檢驗數值仍異常者。病人須表現出： 1.2.1. 不可解釋的（非次發性 TMA）血小板	根據臨床專家意見和/或來自兩個第三期的臨床試驗證據顯示，先前未使用過補體抑制劑的成人和兒童 aHUS 病人，以及先前接受過 eculizumab 治療而血液學數值穩定之病人，TMA 完全反應皆具有臨床意義的改善。

給付條件	理由
減少症（血小板數值< 150×10^9 /L）；且有以下兩種文件記錄指出的溶血：血液抹片上發現破碎的紅血球（schistocytes）、血紅素結合素（haptoglobin）低下或缺乏、LDH 高於正常值。**或** 1.2.2. 組織切片可在沒有血小板耗損和溶血的證據下證實 TMA。 1.3.至少有以下一種臨床表徵紀錄證明活躍性的器官損傷： 1.3.1. 腎臟損傷由下列其中一項顯示： 1.3.1.1.病人伴有先前存在的腎損傷，eGFR 下降>20%；**和/或** 1.3.1.2.SCr ＞年齡 ULN 或 GFR ＜ 60mL/min，且病人先前沒有腎損傷的病史但在接受 PE/PI 後腎功能仍持續惡化；**或** 1.3.1.3.兒童病人 SCr ＞ 年齡適當的 ULN（經由小兒腎臟科醫師決定或諮詢小兒腎臟科醫師）**或** 1.3.2. 與 TMA 相關的神經損傷發病情形。 1.3.3. 其他 TMA 相關表徵，例如：心臟缺血、腸缺血、胰臟炎和視網膜靜脈阻塞。	
2. 腎臟移植的病人且有 aHUS 病史（即 TMA 病史[非僅有次發性 TMA]伴隨 ADAMTS13 ＞ 10%），若達到下列條件則符合 ravulizumab 給付資格： 2.1.在腎臟移植後立即（在一小時至一個月內）發生的 TMA； **或** 2.2.先前曾因 TMA 失去原有或接受移植的腎臟；**或** 2.3.有已證實的 aHUS 並且須在腎臟移植時使用 ravulizumab 做預防。	根據臨床專家的意見，TMA 最常出現在移植後的一個月內，因此立即給予藥物可考慮在數小時至一個月內。若病人先前因 TMA/aHUS 而失去原有的腎臟，且 aHUS 正發生在他們接受移植的腎臟，病人應有資格受到 ravulizumab 的治療，因他們現在的移植器官在往後每次的移植中都會面臨同樣的風險。

給付條件	理由
3. 病人不能有 ravulizumab 治療失敗的病史（即先前已使用 ravulizumab 治療 aHUS 後又復發） 3.1.治療失敗的定義為： 3.1.1. 在接受 ravulizumab 治療的第 6 個月還依賴透析，仍無法解決或穩定最初存在的神經學或腎外（extrarenal）併發症；**或** 3.1.2. 在接受 ravulizumab 治療的前 6 個月中透析≧4 個月，仍無法解決或使最初存在的神經學或腎外併發症穩定；**或** 3.1.3. 腎功能持續惡化伴隨與基礎值相比 eGFR 下降或 SCr 上升超過 25%。	Study 311 和 Study 312 排除條件包含： • 確立與藥物暴露相關的 HUS。 • 先前使用過 eculizumab 或其他補體抑制劑。 臨床專家闡述，若病人先前有 ravulizumab 治療失敗的病史，不會再次使用 ravulizumab 來治療病人。
續用標準	
4. 應於第 6 個月、第 12 個月，後續每年一次進行下列治療反應之評估： 4.1.治療有反應的定義包含但不限於，血液學數值正常化（例如：血小板數量、LDH）、末期器官之損傷達穩定（例如：急性腎損傷和腦缺血）、有移植器官者之器官存活率和避免 ESKD 前期病人接受透析。 4.2.病人對治療有反應或根據醫師判斷〔例如：基於難以恢復原始生理功能狀態的器官（limited organ reserve）或基因突變的高風險族群，像是缺乏補體因子 H 等因素須長期使用資助〕，得以續用 ravulizumab。 4.3.在第 6 個月的評估須對治療有反應且無上述 3.1 定義之治療失敗。 4.4.在第 12 個月和每年的評估須對治療有反應且無上述 3.1 定義之治療失敗，以及病人須有難以恢復原始生理功能狀態的器官或有度風險基因突變。 4.4.1. 難以恢復至原始生理功能狀態的器官定義須為 TMA 相關的嚴重的心肌病變、神經學、腸胃道或肺部損傷；或等級 4 或 5 的慢性腎病（eGFR <30 mL/min）。	• 依據臨床專家的說法，需以 C5 抑制劑治療的期間尚不清楚。對於沒有補體基因突變的 aHUS 病人，可在 ravulizumab 治療達緩解後 3 至 6 個月停藥。若病人屬高風險補體基因遺傳變異（例如，但不限於缺乏補體因子 H）或有難以恢復原始生理功能的器官，則可考慮終生使用 ravulizumab。病人若有 *DGKE* 突變一旦發現治療無反應需停止治療。

給付條件	理由
5. 病人先前診斷為 aHUS 且對 ravulizumab 有反應，以及無治療失敗之經驗，再次發生 aHUS 相關的TMA且符合下列臨床狀況時可重新使用 ravulizumab 治療： 5.1.出現血液抹片上發現破碎的紅血球、血紅素結合素低下或缺乏，或 LDH 高於正常值之證據所診斷的嚴重溶血。 5.2.兩者其一 5.2.1. 經由血小板基礎值下降≧25%或血小板減少症（血小板數量<150,000×10^9/L）檢測出之血小板耗損；**或** 5.2.2. TMA 相關的器官損傷（例如：不明原因的血清肌酸酐上升且開始出現尿液試紙血紅素呈陽性），包含經由近期的切片檢查發現者。	根據臨床專家的意見，若病人再次發展成 TMA 相關的 aHUS，須重新使用 ravulizumab 以防末期器官損傷。
開立處方	
6. Ravulizumab 必須是由小兒腎臟科醫師、腎臟科醫師、小兒血液科醫師或血液科醫師開立處方或接受諮詢。	根據臨床醫師的意見，ravulizumab 可在有護理支持下居家給予或至注射中心。另外需要專科醫師，如具 TMA 專長的腎臟科或血液科醫師來監測病人的病情。
定價	
7. 應針對 ravulizumab 的價格進行協商，使之不超過給付於治療 aHUS 的藥物計畫中之補體抑制劑最低成本者。	• 透過廠商提交的間接比較證據，無法清楚證明 ravulizumab 和 eculizumab 間的不劣性。此外，由於現有數據具方法學之挑戰，廠商所提交的間接比較背景存在很大的不確定性，發現 ravulizumab 相較於 eculizumab 無統計上顯著差異。 • 因此，沒有足夠的證

給付條件	理由
	據以合理化 ravulizumab 的成本可高於已給付於 aHUS 之最低成本補體抑制劑。
採用 ravulizumab 之可行性	
8. 須解決採用 ravulizumab 之可行性。	須解決預算衝擊的不確定性程度以確保採用 ravulizumab 之可行性。根據 eculizumab 的公開價格，ravulizumab 有望在接受 eculizumab 給付的計畫族群中達到節省成本。
縮寫：ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13，又稱溫韋伯氏因子解離酶；aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome，非典型性尿毒溶血症候群；TMA, thrombotic microangiopathy，血栓性微血管病變；PE/PI, plasma exchange or plasma infusion，血漿置換或血漿輸注；TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura，血栓性血小板低下紫斑；STEC, Shiga toxin–producing *Escherichia coli*，分泌類志賀氏毒素大腸桿菌；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；eGFR, estimated glomerular filtration rate，腎絲球濾過率；SCr, serum creatinine，血清肌酸酐; HUS, atypical haemolytic uraemic syndrome，非典型性尿毒溶血症候群； ULN, upper limit of normal，正常值上限；GFR, glomerular filtration rate，腎絲球濾過率；ESKD, end-stage kidney disease 末期腎病變；DGKE, diacylglycerol kinase epsilon。	

2. 建議理由

兩項第三期、單臂、開放式作業研究（即 Study 311 為 aHUS 成年病人，和 Study 312 的分為 cohort 1 沒使用過補體抑制劑和 cohort 2 先前使用過 eculizumab 的兒童病人）顯示 ravulizumab 治療在第 26 週時 TMA 完全反應具有臨床意義的改善（Study 311：53.6%; 95%信賴區間 [confidence interval, CI], 39.6% 至 67.5% 和 Study 312 的 cohort 1：77.8%, 95% CI, 52.4% 至 93.6%），而 TMA 完全反應得以維持至 Study 311 平均追蹤時間 75.57 週和 Study 312 的 cohort 1 平均追蹤時間 84.2 週，Study 312 的 cohort 2 的病人在第 26 時血液學數值仍維持穩定。從 Study 311 和 Study 312 的安全性結果觀察到與 ravulizumab 已知的安全性特性一致，無額外的安全性警訊。

CDEC 認同 aHUS 是一種罕見且危及生命的疾病，根據不做治療的自然病史委員會認為有未滿足的需求。此外，依照病人通報結果得知 ravulizumab 注射頻率低於 eculizumab，可減低給藥負擔。而根據試驗有限的數據，CDEC 認為 ravulizumab 具有滿足病人一些需求的潛力，像是可忍受的安全性和較少的給藥負擔。

依據加拿大廠商（Alexion Pharma GmBH）申請的 ravulizumab 價格和公開的 eculizumab 價格，ravulizumab 的成本低於 eculizumab，然認為 ravulizumab 沒有比 eculizumab 更有效，故其總藥物成本不能超過 eculizumab。

3. 參考品

Eculizumab；最佳支持療法（best supportive care, BSC），例如：血漿置換或輸注，在臨床上也是相關的治療參考品。

4. 臨床試驗或臨床實務相關考量

(1) 臨床專家認為 ravulizumab 和 eculizumab 相比具有相似的療效，有更好的效果或減輕疾病負擔的潛力，專家認為 ravulizumab 將成為一線治療是因為相較於 eculizumab 可提升病人的生活品質和增進成本效益。臨床專家亦提及，就理論上而言，如同其他生物製劑，有相同的標靶分子，對一種藥物有急速耐藥性（tachyphylaxis）可有第二種藥物治療選擇；因此若對先前藥物無反應可考慮轉換治療。從 eculizumab 轉換為 ravulizumab 後，病人的健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）可望有顯著改善。因此，若病人先前對 eculizumab 沒有或失去反應，臨床專家認為可以依照個案情形考慮使用 ravulizumab。
(2) 臨床專家指出，未治療的 TTP 有高死亡率的風險，在確診前應盡早使用血漿治療，一旦確診 aHUS，C5 抑制劑應作為一線治療。
(3) C5 抑制劑的治療時間區間仍未知，根據現有的數據，若無高風險的補體基因變異性，可考慮在治療 6 至 12 個月後停藥。然而，根據臨床專家的說法，若 aHUS 的病人無補體基因突變可在接受 ravulizumab 治療 3 至 6 個月達緩解後停藥。具高風險的補體基因變異性的病人可考慮終身使用 ravulizumab。如先前指出，aHUS 病人帶有 *DGKE* 突變可能無法獲得 C5 抑制劑（即 eculizumab 和 ravulizumab）治療的好處，臨床專家強調這群病人若沒觀察到治療反應可安全地停止使用 C5 抑制劑。
(4) 在停藥後一年應密切監控病人的復發情形。
(5) 療效與安全性數據 CDEC 採用 Study 311 和 Study 312 兩項還在進行、第三期、前瞻性、多中心、單臂開放式作業之樞紐試驗作為評估。對於這些證據 CADTH 的評論如下：
    A. 此兩項試驗主要的限制為單臂試驗設計，然因 aHUS 的罕見與嚴重性可能不合適做隨機對照試驗，也因如此，試驗設計缺乏考量到干擾因素（confounding variable）及排除因果關係的推斷，意即結果不能直接歸因於 ravulizumab。
    B. 缺少活性參考品、標準照護或任何統計假設檢定，無法確認 ravulizumab 相對於其他治療（如 eculizumab）或標準照護的相對療效和安全性。

C. 因研究為開放式作業，會增加檢測和執行偏差（detection and performance biases）進而影響結果，然主要和大多數次要結果為客觀指標，故影響較小。而安全性、疲倦和 HRQoL 之結果具潛在偏差，影響程度未知，已知的為傷害和預期的好處有可能被過度報導（overreported）。

D. 主觀指標（疲倦和 HRQoL）的長期結果具潛在的偏差風險，因多數病人無完整測量，尤其在試驗延長期（extension period）有重大的數據缺失。那些仍留在研究中的受試者相較於曾參與試驗且有提供回覆的受試者可能存在一些系統性差異，亦可能有不同的回憶偏差（recall bias）。整體而言，這些偏差對病人回報和 HRQoL 結果所造成的影響大小仍未知。

E. 對 aHUS 的病人無定義 HRQoL 評估的最小重要差異，整體 HRQoL 的結果應僅視為支持性的證據。

F. 另一個潛在性的限制為療效評估非根據治療意向族群（intention to treat, ITT），而是納入至少接受過一劑治療的受試者。

G. Study 312 之 cohort 2，即使用 eculizumab 轉換至 ravulizumab 的兒童病人，主要的研究限制為樣本數過少（N=10），這意味著整體數據集合對離群值（outliers）和偏態分布（skewed distribution）會更加敏感。另外，也缺乏由 eculizumab 轉換至 ravulizumab 之成年病人證據。

H. 最後，尚不清楚這兩個樞紐試驗在樣本數相對較小的情況下所觀察到的結果，在大型研究中是否具有再現性（replicable）或可外推至現實世界的目標族群。

I. CDEC 在考量此疾病之罕見程度與嚴重度，以及不同藥品計畫中既有各項藥品可得性，結論認為 ravulizumab 對於完全 TMA 反應之改善程度具有臨床意義。

(6) 加拿大廠商另外提交一份間接比較之研究，利用病人層級之主要傾向分析（patient-level propensity-based primary analysis），可用以評估 ravulizumab 相對於 eculizumab 的相對療效。CADTH 對此證據之評議如下：

A. 不清楚臨床上具有意義的共變數是否有納入考量，若這些特徵沒被納入主要分析中，可能會發生殘留的干擾因子。

B. 有潛在且重要的干擾特徵未被測量，例如：eculizumab 和 ravulizumab 的研究差了 10 年，在此時間裡標準治療的改變增加了對疾病診斷的意識及能力，以及改變了健康照護系統，這些都是無法在現有的分析中所排除的干擾因素。

C. 缺少些許報告呈現項目，如挑選研究之排除條件、分析和結果呈現的單元中所使用估計值格式，以及感興趣的共變數之基礎值。

D. CDEC 認為受限於多項方法學，無法依此研究做出相對療效與安全性結論

2. PBAC（澳洲）[37]

於澳洲 PBAC 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，查無與本適應症相關之公開摘要文件 （Public Summary Document）；另於 PBAC 藥品狀態頁面（Medicine Status Website）進行查詢，搜尋到 2023 年 3 月 PBAC 會議的本案相關審議紀錄，綜合摘述如後。

1. 給付建議

PBAC 推遲(deferred)對給付 ravulizumab 用以治療 aHUS 的病人做出決定。

2. 建議理由

基於仍有重要的給付條件限制問題，及修正最低成本分析（cost-minimisation approach , CMA）和財務估算仍有待解決，PBAC 決定延遲做出建議。PBAC 指出申請資助 ravulizumab 於公立醫院住院病人，與當前藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, schedule of Pharmaceutical Benefits, PBS）的政策不一致。PBAC 認為送審的 CMA 對於確保 ravulizumab 的花費不超過 eculizumab 有諸多不確定性且必需解決。PBAC 還認為估計往後使用量之線性成長推估不合理，需進行風險分擔協議（risk sharing arrangement）以涵蓋整體 PBS 中 C5 抑制劑用以治療 aHUS 的成本。

3. 臨床試驗或臨床實務相關考量

PBAC 建議對於病人使用 ravulizumab 及 eculizumab，腦膜炎球菌疫苗（meningococcal ACWY 與 meningococcal B）須指定為可得疫苗，這與澳洲預防接種諮詢委員會（Australian Technical Advisory Group on Immunisation）之建議一致。

3. NICE（英國）[38]

於英國 NICE 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，搜尋到一項與本案及 aHUS 相關的醫療科技評議指引，摘述如後。

A. 給付建議

英國 NICE 在 2021 年 6 月公告的評估報告中建議在其核准適應症許可範圍內，建議給付 ravulizumab 作為治療 aHUS 在體重 10 kg 以上病人的一種選擇：

- 先前沒有使用過補體抑制劑的病人 **或**
- 先前使用過 eculizumab 治療至少三個月且有反應者

英國廠商（Alexion Pharmaceuticals）需依商業協議價格提供藥品。

B. 建議理由

臨床試驗的證據建議 ravulizumab 治療 aHUS 是有效的，但沒有 ravulizumab 和 eculizumab 直接比較的證據，間接比較的結果具有不確定性，但因為其作用機轉相似，ravulizumab 和 eculizumab 可能療效結果相當。使用 ravulizumab（每 8 週注射一次）的頻率低於 eculizumab（每 2 週注射一次），可改善生活品質。

Ravulizumab 的成本低於 eculizumab，及在成本效果（cost-effectiveness）的估計上在 NICE 通常認為合適用在英國國家醫療服務體系（National Health Service, NHS）資源的範圍內，故建議給付 ravulizumab。

C. 參考品

Eculizumab；此次的報告沒有評估對於未來可能上市的 eculizumab （Soliris, Alexion Pharmaceuticals）之生物相似性藥品。

D. 臨床試驗或臨床實務相關考量

(1) 英國廠商將 ravulizumab 在 aHUS 病人的定位放在：第一線從未使用過補體抑制劑的病人；或作為先前使用過 eculizumab 有反應且持續至少三個月的第二線或維持治療。證據審查小組（evidence review group, ERG）指出多數病人會將 ravulizumab 做為第二線或維持治療，因 eculizumab 半衰期短會用在第一線；然臨床專家也提出有些病人可將 ravulizumab 用在第一線，若他們能在最終檢測結果出爐前有足夠的證據確診為 aHUS，例如：有 aHUS 的家族史。
(2) 英國廠商提交 ALXN1210-aHUS-311 和 ALXN1210-aHUS-312 兩項單臂開放式作業研究做為臨床療效之證據。對於這些證據 NICE 的評論如下：
    A. 委員會指出因皆為單臂試驗，所以 ravulizumab 和 eculizumab 間無臨床直接比較之證據。
    B. 因多數受試者皆無使用過 eculizumab，ERG 擔憂試驗結果可否推廣至 NHS 之臨床實踐。
    C. 臨床試驗中收案之受試者基因突變盛行率低，且受試者檢驗出自體抗體之比例，與已知相比較低，故可能有部分受試者並沒有 aHUS。也有可能有部分受試者已超過一般診斷時之標準。此外，在世界各地的臨床實踐不盡相同，ERG 也提出可能在亞洲的 aHUS 診斷標準和英國不一樣。

最終，委員會認為試驗結果可外推至 NHS 實務上治療之病人。

(3) 英國廠商提交一份間接比較的證據，ravulizumab 的數據來自於 ALXN1210-aHUS-311 和 ALXN1210-aHUS-312 兩個試驗，eculizumab 的數據來自其他三個開放式作業單臂試驗 aHUS-C08-002、aHUS-C10-003 和 aHUS-C10-004。對於間接比較 NICE 的評論如下：

A. ERG 不同意英國廠商認為在這兩組之間結果尚無統計顯著差異之看法，並發現在臨床重要指標結果的數據有 eculizumab 優於 ravulizumab 的趨勢，例如：試驗結束時需要透析的病人人數。

B. 為提供更多資訊，英國廠商利用 PNH 的數據來討論兩者之間的直接比較的長期數據，說明兩個藥物具相似的療效。ERG 不採信此數據結果，因 PNH 和 aHUS 為兩種不同狀況。

C. 委員會同意數據上仍有不確定性，但基於 ravulizumab 和 eculizumab 生理上作用機轉相似，故療效可能相似。

(4) 委員會認為 ravulizumab 和 eculizumab 所發生的不良事件相似。

(5) 臨床專家指出，可能有些病人會有多次調藥和重新使用藥物的情況，這取決於 aHUS 病人的個體情形以及停藥後的觀察結果。委員會同意這是可能發生的情形，但非現在 NHS 對多數病人的臨床處置，因此認為在做決定時須將這可能的治療決策納入考量。

(6) ERG 指出目前的指引建議 aHUS 須為終身治療，但有許多文獻認為病人腎功能達足夠水準時可選擇停藥，像是在臨床實踐中看到腎功能數值穩定化或是恢復正常值時可考慮停藥。

(7) 懷孕為臨床試驗的排除標準，但產品摘要（summary of product characteristics）指出在評估利弊後可提供 ravulizumab 於孕婦族群。

4. 其他實證資料

(1) 其他醫療科技評估組織

於蘇格蘭 SMC 之公開網頁，鍵入關鍵字 ravulizumab，搜尋到一項與本案及 aHUS 相關的科技評估報告[39]，摘述如後。

A. 給付建議

蘇格蘭 SMC 在 2021 年 4 月公告的評估報告中建議給付 ravulizumab 作為治療體重 10 kg 以上，先前未使用過補體抑制劑或使用過 eculizumab 治療至少三個月且有反應的證據之 aHUS 病人；且須依照國家腎臟補體治療服務（National Renal Complement Therapeutics Service）之建議。

B. 建議理由

a. 兩項第三期的單臂試驗顯示 ravulizumab 具完全 TMA 反應之好處，可讓血液數值回復正常且改善腎臟功能。
b. 建議給付的前提為，病人可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）於 NHSScotland 中持續執行，或公告藥價相當於或低於在 PAS 中的價格。
c. 此項建議同時也有考量病人與臨床醫師在 PACE 會議中提出的觀點。

(2) 電子資料庫相關文獻

A. 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：非典型性尿毒溶血症候群 排除條件：未設限
Intervention	ravulizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧（ systematic review ）、統合分析（meta-analysis）、隨機對照試驗（randomized controlled trial）*
*若預先設定的 PICOS 未尋獲相關文獻時，放寬研究設計至其他臨床研究	

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 6 月 14 日，以（ravulizumab）及（atypical hemolytic uremic syndrome）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

B. 搜尋結果

自 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫中分別查獲 7 筆、37 筆及 61 筆資料。經逐筆標題審閱及摘要閱讀，並排除與本案藥品或適應症不相關、重複文獻及無摘要者，本報告未尋獲本品於此適應症之隨機對照試驗；因此，放

寬研究設計至其他臨床試驗研究，符合本案 PICOS 設定的文獻共 7 篇。這 7 篇文獻包含 1 篇網絡統合分析，以及 6 篇臨床試驗類研究。6 篇臨床試驗類文獻分屬 2 項臨床試驗 ALXN1210-aHUS-311 (Study 311)及 ALXN1210-aHUS-312 (Study 312)。重點內容摘述如後。

a. Study 311 和 Study 312 試驗[40-44]

Ravulizumab 在 aHUS 適應症的相對療效與安全性證據來自兩項第三期臨床試驗 Study 311 與 Study 312。這兩項試驗分別納入先前未曾使用 C5 補體抑制劑的成人及兒童病人，或曾使用過 C5 補體抑制劑的兒童病人。整體而言，兩項試驗的試驗設計相似，重點內容摘述於後表中。

<table>
<tr><td>試驗</td><td>ALXN1210-aHUS-311 (Study 311)</td><td>ALXN1210-aHUS-312 (Study 312)</td></tr>
<tr><td>贊助者</td><td colspan="2">Alexion Pharmaceuticals</td></tr>
<tr><td>試驗設計</td><td colspan="2">第三期、多國多中心、開放式作業、單臂試驗

• 依照病人體重，第一天投與 ravulizumab 起始劑量，第 15 天及之後依體重每 4 或 8 週間隔給予維持劑量。
<table>
<tr><th>體重</th><th>起始劑量</th><th>維持劑量</th></tr>
<tr><td>≧5 to <10 kg</td><td>600 mg</td><td>300 mg (每 4 週)</td></tr>
<tr><td>≧10 to <20 kg</td><td>600 mg</td><td>600 mg (每 4 週)</td></tr>
<tr><td>≧20 to <30 kg</td><td>900 mg</td><td>2100 mg</td></tr>
<tr><td>≧30 to <40 kg</td><td>1200 mg</td><td>2700 mg</td></tr>
<tr><td>≧40 to 60 kg</td><td>2400 mg</td><td>3000 mg</td></tr>
<tr><td>≧60 to 100 kg</td><td>2700 mg</td><td>3300 mg</td></tr>
<tr><td>≧100 kg</td><td>3000 mg</td><td>3600 mg</td></tr>
<tr><td colspan="3">註 1：維持劑量無標註者之給藥頻率為每 8 週
註 2：在 Study 312 中，<10 公斤病人之起始劑量從 300 漸進至 600 mg，根據先前之藥物動力學與藥物藥效學之期中分析，首兩位病人接受 300 mg 之起始劑量。</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>主要納入條件</td><td>• 年齡≧18 歲且體重至少 40 kg，具有活躍型 TMA 證據（血小板</td><td>• 年齡<18 歲且體重≧5 kg
• 先前未接受過補體抑制劑的治療</td></tr>
</table>

試驗	ALXN1210-aHUS-311 (Study 311)	ALXN1210-aHUS-312 (Study 312)
	減少症、溶血和腎功能低下)。 • 病人根據地方實驗室的檢驗結果達到血小板和 LDH 標準(分別為 <150×10^9/L 和 ≧1.5 倍的正常值上限),但血清肌酸酐標準(≧正常值上限)在基礎值時須經由中央實驗室確認。 • 允許產後或腎臟移植病人納入試驗,但須有持續 TMA 的證據(分別為產後 3 天或在調整 CNI 或 mTOR 抑制劑劑量後 4 天)或先前有 aHUS 的病史。 • 治療前須根據試驗當地的治療指引接種腦脊髓膜炎疫苗,且要求自接受第一劑 ravulizumab 起到接種疫苗後至少兩週的時間需使用達治療劑量的抗生素。	**(chohot 1)或接受過 eculizumab 之治療(cohort 2)*** • 具活躍型的 TMA 證據(溶血、血小板減少症和腎功能低下),根據實驗室的檢驗結果:血小板 <150×10^9/L;LDH≧1.5 倍的正常值上限;血紅素低於正常值下限;血清肌酸酐在年齡分布中≧97.5th 百分位。 • Cohort 2 的病人在轉入使用 ravulizumab 前須更新脊髓膜炎疫苗接種紀錄。
主要排除條件	• 病人缺乏 ADAMTS13(活性<5%,建議為血栓性血小板缺乏紫斑症);已知的 STEC-HUS;有證據為肺炎鏈球菌相關的 HUS,伴隨直接庫氏試驗(direct Coombs' s test)和/或肺炎鏈球菌培養為陽性則排除在外。 • 接受免疫抑制劑治療的病人則排除在外,除非此治療是作為移植後的抗排斥處方,病人要有確認的抗補體抗體,或類固醇的使用是用在不同的情況。 • 病人在篩選階段前 28 天或更長接受血漿置換/血漿輸液將被排除,血漿置換/血漿輸液允許發生在接受第一劑 ravulizumab 之前,但不能之後。 • 病人在篩選階段時已接受長期透析(定義為透析作為末期腎病變的常規治療)也會被排除。 • 尿毒溶血症候群與已知的維他命 B12 C (cobalamin C)代謝基因缺陷有關。	
主要療效指標	**<u>Study 311 與 Study 312 Cohort 1</u>** • 26 週評估期間 TMA 完全反應的比例;TMA 反應定義為血小板數值正常化(≧150×10^9/L)、LDH 數值正常化(≦246 U/L)及血清肌酸酐數值相較於基礎值改善≧25%。受試者須取得連續兩次達到 TMA 完全反應條件的評估報告,且間隔至少 28 天以上。	

試驗	ALXN1210-aHUS-311 (Study 311)	ALXN1210-aHUS-312 (Study 312)
次要療效指標	• 需透析狀態 • 達到 TMA 完全反應的時間 • eGFR 變化量 • eGRF 分期 • 血液學數值變化量 • FACIT-疲倦分數變化量[$] • Ravulizumab 和血清游離 C5 濃度之 PK 和 PD 數值	**Cohort 1** • 達到 TMA 完全反應的時間 • TMA 完全反應狀態之持續時間 • 血液學數值變化量 • 血紅素增加≧20 g/L 人數百分比 • eGFR 變化量 • eGRF 分期 • 需透析狀態 • 兒童 FACIT-疲倦分數變化量 • Ravulizumab 和血清游離 C5 濃度之 PK 和 PD 數值 **Cohort 2** • 需透析狀態 • eGFR 變化量 • 血液學數值變化量 • 兒童 FACIT-疲倦分數變化量 • 對於在延伸期間停藥但仍在試驗中的受試者 TMA 相關數值，如：腎臟或血液學相關功能性指標。
安全性	不良事件種類、發生率及嚴重程度。	
統計分析	因無對照組所以無統計檢定力，假定 TMA 完全反應比例約 65%，50 位病人可產生一個半寬約 15%的反應比例信賴區間，再假設 10%的潛在退出試驗比例，故 55 個樣本數足以實現估計的精準度與完整的安全性評估。主要療效指標 TMA 完全反應用數量及比例搭配雙側 95% CI 表示。	納入使用≧1 劑 ravulizumab 且至少有一次基礎值後療效評估的病人進行療效分析。主要療效指標 TMA 完全反應用數量及比例搭配雙側 95% CI 表示。

縮寫：aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome，非典型性尿毒溶血症候群；CNI, calcineurin inhibitors，鈣調磷酸酶抑制劑；mTOR, mammalian target of rapamycin，哺乳類 rapamycin 標的酶；ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13，溫韋伯氏因子解離酶；STEC-HUS , shiga toxin producing *E. coli* hemolytic uremic syndrome，分泌類志賀氏毒素大腸桿菌尿毒溶血症候群；HUS, hemolytic uremic syndrome，尿毒溶血症候群；TMA, thrombotic microangiopathy，血栓性微血管病變；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；eGFR, estimated glomerular filtration rate，腎絲球濾過率；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數；PK, pharmacokinetics，藥物 動力學；PD, pharmacodynamics，藥物效用學；CI, confidence interval，信

試驗	ALXN1210-aHUS-311 (Study 311)	ALXN1210-aHUS-312 (Study 312)
賴區間。 *病人先前接受過 eculizumab 治療需根據 aHUS 的標示劑量在篩選期前持續治療至少 90 天。 $ FACIT 疲倦分數(FACIT-Fatigue score)，介於 0 至 52 分，分數越高，疲倦程度越低。		

I. 受試者基期特性

病人基期特性如表十八所示，兩項試驗中除 Study 312 cohort 2 外女性比例皆高於男性，亞裔族群在 Study 301 和 Study 302 cohort 1 占約 27%，而 Study 312 cohort 2 為 40%。

表十八、Study 311 與 Study 312 病人基期特性

	Study 311	**Study 312**	
Cohort		**Cohort 1**	**Cohort 2**
人數	56	18	10
女性，人(%)	37 (66.1)	10 (55.6)	1 (10.0)
亞裔，人(%)	15 (26.8)	5 (27.5)	4 (40.0)
先前有過 aHUS，人(%)	3 (5.4)	未報告	未報告
接受第一劑 ravulizumab 之年齡中位數，歲(範圍)	40.1 (19.5 to 76.6)	5.2 (0.5 to 17.3)	12.5 (1.2 to 15.5)
第一次有 aHUS 症狀之年齡中位數，歲(範圍)	40.1 (9.3 to 76.6)	4.7 (0.8 to 14.7)	未報告
第一次有 aHUS 症狀到第一劑 ravulizumab 之中位數時間，月(範圍)	0.28 (0 to 215.0)	未報告	未報告
接受治療前 aHUS 除腎臟以外之症狀，人(%)	(92.9)	13 (72.2)	未報告
進入試驗前接受過腎臟移植，人(%)	8 (14.3)	1 (5.6)	1 (10.0)
病人須進入 ICU 照顧，人(%)	27 (48.2)	7 (38.9)	未報告
病人須透析，人(%)	未報告	6 (33.3)	0(0)
eGFR 分期，人(%)			
1	0 (0.0)	未報告	8 (80)
2	3 (5.4)	未報告	1 (10)
3a	1 (1.8)	未報告	1 (10)
3b	2 (3.6)	未報告	0
4	9 (16.1)	未報告	0

	Study 311	Study 312	
Cohort		Cohort 1	Cohort 2
人數	56	18	10
5	40 (71.4)	未報告	0
缺失	1 (1.8)	未報告	0
在第一劑 5 天內透析，人(%)	29 (51.8)	未報告	未報告
針對現有的 TMA 在第一劑前使用 PE/PI*，人(%)	48 (82.8)	6 (28.6)	0(0)
實驗室數據基礎值，中位數(範圍)$			
血小板，10^9/L	95.3 (18 to 473)	51.25 (14 to 125)	281.75 (207 to 415.5)
LDH，U/L	508 (230 to 3249)	1963.0 (772 to 4985)	206.50 (138.5 to 356)
血清肌酸酐，mmol/L*	284 (51 to 1027)	133.0 (35 to 264)	50.75 (23.5 to 111.5)
eGFR，ml/min per 1.73 m^2	10 (4 to 80)	22.0 (10 to 84)	99.75 (54 to 136.5)
血紅素，g/L	85 (60.5 to 140)	74.25 (32 to 106)	132.00 (114.5 to 148)
在基礎期時血小板和/或 LDH 數值正常，人(%)	26 (46.4)	未報告	未報告
病人具有≧1 個病理變異或自體抗體#			
C3	1 (2.6)	未報告	未報告
CD46	2 (5.1)	未報告	未報告
CFB	1 (2.6)	未報告	未報告
CFH	2 (5.1)	未報告	未報告
CFH 自體抗體	2 (5.1)	7 (38.9)	1(10)

縮寫：aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome，非典型性尿毒溶血症候群；ICU, intensive care unit，加護病房；eGFR, estimated glomerular filtration rate，腎絲球濾過率；TMA, thrombotic microangiopathy，血栓性微血管病變；PE/PI, plasma exchange or plasma infusion，血漿置換或血漿輸注；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶。

*Study 311 此項目人數為 N=58。

$Study 312 cohort 2 有些病人之基礎值可能在 PE/PI 後測量。

#Study311 此項目有測的病人 N=39，另有一名病人有 CFH 自身抗體，然此病人未接受遺傳學檢驗，總共 52 位病人接受 CFH 自體抗體，其中 3 位病人呈陽性。

II. 相對療效

- **未曾接受治療之 aHUS 病人- Study 311 和 Study 312 cohort 1 [40, 41, 43, 44]**

Study 311 共納入 56 位 aHUS 成年病人，主要評估期間，7 位病人終止治療，1 為由醫師決定、1 位在試驗時發生重大偏差、2 位死亡以及 3 位發生治療中出現的不良事件（自體免疫溶血性貧血及顱內出血），其中 1 位因其死亡（顱內出血）。Study 312 cohort 1 共納入 21 位受試者，其中有 18 位進入完整分析；1 位在第 7 天發現 LDH 不符納入標準）、1 位在第 43 天時檢測發現 STEC 陽性、1 位在第 14 天時檢測發現血小板計數、LDH、血紅素不符納入標準。

Study 311 試驗中，完成主要試驗追蹤 26 週，進入延伸期的病人共 49 位；8 位病人在延伸期退出試驗，其中 1 位在試驗時發生重大偏差，5 位自行決定和 1 位由醫師決定退出試驗。一篇 2021 年發表之研討會摘要[44]提供第二年之延伸期分析，其中 Study 311 採用 56 位病人，但 Study 312 cohort 1 則呈現 20 位病人之分析結果。Study 311 和 Study 312 cohort 1 的共同療效指標於試驗第 26 週、50 或 52 週及 2 年追蹤的分析結果如表十九。在主要療效指標方面，達到 TMA 完全反應的比例，對於未曾使用過補體抑制劑治療的成年病人在第 26 週時約 53.6%，2 年延伸時增加至約 60.7%；兒童方面則是在主要評估期第 26 週時約 77.8%的病人達到 TMA 完全反應，2 年的追蹤結果則約 90%的病人達標。

表十九、Study 311 和 Study312 Cohort1（**未曾接受治療**）療效指標結果

時間切點	**26 週**		**50 或 52 週***		**2 年**	
分組	**Study 311 (n=56)**	**Study312 Cohort 1 (n=18)**	**Study 311 (n=56)**	**Study312 Cohort 1 (n=18)**	**Study 311 (n=56)**	**Study312 Cohort 1 (n=20)**
主要療效指標						
TMA 完全反應，人(%)	30 (53.6)	14 (77.8)	34 (61)	17 (94.4)	34 (60.7)	18 (90)
到達完全 TMA 的時間中位數，天(95%CI)	86 (42 to 無法測量)	30 (22 to 88)	未報告	30 (22 to 88)	86 (42 to 401)	30 (22 to 88)
血小板數量正常化，人(%)（≧ 150×10^9/L）	47 (83.9)	17 (99.4)	48 (85.7)	17 (99.4)	48 (85.7)	19 (95)
LDH 數值正常化，人(%)（≦246 U/L）	43 (76.8)	16 (88.9)	47 (83.9)	17 (99.4)	49 (87.5)	19 (95)

時間切點	26 週		50 或 52 週*		2 年	
分組	Study 311 (n=56)	Study312 Cohort 1 (n=18)	Study 311 (n=56)	Study312 Cohort 1 (n=18)	Study 311 (n=56)	Study312 Cohort 1 (n=20)
血清肌酸酐數值相較於基礎值改善≧25%，人(%)	33 (58.9)	16 (88.9)	未報告	未報告	35 (62.5)	18 (90)
血液學數值正常化[$]，人(%)	41 (73.2)	16 (89)	45 (80.4)	17 (99.4)	48 (85.7)	19 (95)
次要療效指標						
血紅素增加≧20 g/L，人(%)	40 (71.4)	16 (88.9)	未報告	17 (94.4)	45 (80.4)	18 (90)
eGFR 變化量中位數 mL/min per 1.73m2(範圍)	29 (−13 to 108)	80 (0 to 222)	23 (−13 to 95)	94 (10 to 230)	35 (−6 to 95)	82.5 (5 to 149)
相較於基礎值停止透析，n/N(%)	17/29 (58.6)	5/6 (83.3)	14/24 (58.3)	6/6 (100)	12/18 (66.7)	6/6 (100)
相較於基礎值開始透析，n/N(%)	4/25 (16)	0	未報告	0	4/20 (20)	0
CKD 狀態改善，n/N(%)	32/47 (68.1)	15/17 (88.2)	30/43 (69.8)	16/16 (100)	25/35 (71.4)	15/16 (93.8)
CKD 狀態惡化，人	2	0	2	未報告	1	0
FACIT-疲倦分數變化量，中位數(範圍)[#]	20 (−16 to 48)	10 (4 to 48)	16.5 (−17 to 50)	9 (3 to 47)	12 (−7 to 49)	8 (7 to 48)
FACIT-疲倦分數變化量≧3 分，	37/44 (84.1)	9/9 (100)	未報告	9/9 (100)	未報告	未報告

時間切點	26 週		50 或 52 週*		2 年	
分組	Study 311 (n=56)	Study312 Cohort 1 (n=18)	Study 311 (n=56)	Study312 Cohort 1 (n=18)	Study 311 (n=56)	Study312 Cohort 1 (n=20)
n/N(%)#						

縮寫：TMA, thrombotic microangiopathy，血栓性微血管病變；CI, confidence interval，信賴區間；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；eGFR, estimated glomerular filtration rate，腎絲球濾過率；CKD, chronic kidney disease，慢性腎臟病；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數。

*Study 311 有 52 週時的分析數據，Study 312 cohort 1 則為 50 週時之分析數據。

$血小板數量與 LDH 數值正常化

#在 Stuady 312 中對年齡≧5 歲之病人採用兒童 FACIT-疲倦分數問卷。FACIT-疲倦分數介於 0 至 52 分，分數越高，疲倦程度越低，≧3 分的改變量視為具臨床意義。

- **曾接受治療之 aHUS 病人 - Study 312 Cohort 2 [42]**

Study 312 cohort 2 共納入 10 位病人，病人先前接受 eculizumab 治療時間介於 98 至 1701 天，所有病人皆完成主要評估期間且進入延伸期，至數據截止日時（中位數 50 週，範圍：49.4 to 58.7 週）10 位病人皆還留在延伸期追蹤。療效指標結果分析主要以腎臟與血液學相關功能性指標呈現，如表二十所示。

表二十、Study312 Cohort2（**曾接受治療**）療效指標結果

	Study 312 cohort 2 (n=10)	
時間切點	**26 週**	**1 年**
eGFR mL/min/1.73m^2，中位數 (範圍)	93.5 (40 to 139)	104 (51 to 135)
	基礎值：99.8 (54.0 to 136.5)	
相較於基礎值 CKD 期別狀態變化	無變化	無變化
血小板數量變化量 10^9/L，中位數 (範圍)	2.3 (−74.5 to 123.5)	−34.8 (−109 to 109)
LDH 數值變化量 U/L，中位數 (範圍)	8.5 (−50.5 to 50.5)	−17.5 (−34.5 to 29.5)
血紅素數值變化量 g/L，中位數 (範圍)	3.5 (−19.5 to 8)	5.5 (−7.5 to 13.5)
兒童 FACIT-疲倦分數變化量，中位數 (範圍)	0 (−5.0 to 3.0)	−1.0 (−7.0 to 2.0)

	Study 312 cohort 2 (n=10)	
時間切點	**26 週**	**1 年**
縮寫：eGFR, estimated glomerular filtration rate，腎絲球濾過率；CKD, chronic kidney disease，慢性腎臟病；LDH, lactate dehydrogenase，乳酸脫氫酶；FACIT, FACIT-Fatigue score，疲倦分數。		

III. 相對安全性結果

在 Study 311 成人病人接受 ravulizumab 治療後最常見的不良事件為頭痛、腹瀉及嘔吐；Study 312 cohort 1 兒童病人則是發燒、頭痛、鼻咽炎、腹瀉和嘔吐最為常見。而先前使用過 eculizumab 穩定治療的兒童病人最常出現的不良事件為上呼吸道感染和咽喉疼痛。Study 311 與 Study 312 之藥物安全性分析結果如表二十一。

透過 2021 年發表的 Study311 和 Study312 之研討會摘要[44]，可看到合併兩試驗截至兩年的追蹤時間安全性分析結果，在先前未治療的成年病人中，最常見的不良事件為便秘（16%）、疲勞（16%）、鼻咽炎（16%）；先前未治療的兒童病人則為腹痛（25%）、挫傷（21%）、咳嗽（21%）、噁心（17%）、肌肉痛（17%）、皮疹（17%）和流鼻涕（17%）；先前從 eculizumab 轉為 ravulizumab 的兒童病人最常見之不良事件為上呼吸道感染（40%）、口咽疼痛（30%）、咽炎（30%）、咳嗽（20%）、胃腸炎（20%）、鼻咽炎（20%）、中耳炎（20%）、病毒性上呼吸道感染（20%）和脫水（20%）。在兩個試驗中沒有任何病人記錄到感染腦膜炎。26 週主要評估時間後，沒有病人因治療中出現的不良事件而退出此兩項試驗。

表二十一、安全性分析

未曾接受治療	**Study 311 和 Study 312 Cohort 1 (n=246)**		
時間切點	26 週		至最後可追蹤時間[¶]
分組	Study 311 (n=58)	Study 312 Cohort 1 (n=21)	Study 311 (n=58)
不良事件，人(%)	58 (100)	21 (100)	58 (100)
與治療相關的不良事件，人(%)	19 (32.8)	14 (66.7)	20 (34.5)
嚴重不良事件，人(%)	28 (48.3)	1 (4.8)[§]	30 (51.7)*
因不良事件終止治療，人(%)	3 (5.2)[$]	1 (4.76)[§]	3 (5.2)[$]
死亡，人(%)	4 (6.9)[#]	0	4 (6.9)[#]
曾接受治療	**Study 312 Cohort 2 (n=10)**		
時間切點	追蹤平均中位數時間為 50.2 週		
不良事件，人(%)	10 (100)		
與治療相關的不良事	2 (20)		

件，人(%)	
嚴重不良事件，人(%)	1 (10)
治療出現的嚴重不良事件導致退出試驗	0
死亡	0
*多數為高血壓和肺炎。 $自體免疫型溶血性貧血、顱內出血和免疫性血小板低下紫斑症。 #1 位腦動脈血栓形成(cerebral artery thrombosis)、2 位敗血性休克(septic shock)和 1 位腦出血(cerebral hemorrhage)，試驗主持人皆認為與試驗藥物不相關。 §這位病人發生貧血惡化及高血壓危象，後續在第 21 天時退出試驗。 ¶Study311 成人之追蹤時間中位數為 39.6(範圍：0.6 至 81.1)個月	

IV. 次族群分析

本報告搜尋到一篇針對 Study 311 裡因懷孕而誘發 aHUS 的病人之次族群分析研究[45]，共 8 位病人在產後發生 TMA，5 位（63%）病人在基礎期時有透析。經過 ravulizumab 治療，7 位（87.5%）病人達 TMA 完全反應，達到完全反應的時間中位數為 31.5 天，全數病人之血液學數值皆恢復正常值，所有病人 21 天內都脫離透析治療，直至第 26 週 eGFR 數值皆持續進步。安全性方面，發生 3 件可能與治療相關的不良事件，分別為關節痛、鼻咽炎及尿路感染，無病人死亡。

V. 生活品質評估

Study 311 EORTC QLQ-C30 生活品質問卷結果[44]顯示，在第 26 週時，成年病人的視覺模擬量表（visual analog scale）變化量平均為 32.3（標準差：29.6）至兩年追蹤時間時為 32.9（標準差：29.5）；時間權衡量表（time trade-off）變化量平均為 0.32（標準差：0.32）至兩年追蹤時間時為 0.31（標準差：0.32）。

b. 網絡統合分析[35]

此網絡統合分析研究的介紹與納入條件已在 PNH 內容部分作介紹，此段僅述 aHUS 之結果。

總結來說，在排除未評估療效相關指標的臨床前試驗或臨床試驗，及不符合 NRSI 條件的觀察性研究研究（如：病例報告）後，納入與 aHUS 相關之文獻包含 7 項臨床試驗與 8 篇 NSRI（納入文獻請參閱附錄五）。臨床試驗文獻中均為單臂開放式作業試驗，總分析人數為 1412 人（接受 C5 補體抑制劑的人數為 600 人）。

分析結果在 TMA 部分，aHUS 的彙總估計值（summary estimates）顯示，

eculizumab 與 ravulizumab 針對以治療前後為對照的研究，皆有顯著的保護效果（eculizumab OR 0.13，95% CrI 0.04 to 0.44；ravulizumab OR 0.08，95%CrI 0.01 to 0.61）；在 AKI 的部分，治療前、治療結束為對照組的研究，皆有顯著的保護效果（eculizumab OR 0.01，95% CrI 0.00 to 0.07；ravulizumab OR 0.02，95%CrI 0.00 to 0.34）。SUCRA 的估算結果，針對 TMA 和 AKI 的表現程度分別為 eculizumab（SUCRA=0.642 和 0.797）及 ravulizumab （SUCRA=0.850 和 0.700），與前述不同指標的表現程度相近，且明顯優於未使用 C5 補體抑制劑之療效（SUCRA=0.007 和 0.003）。

5. 建議者提供之資料

建議者於 aHUS 適應症提供 13 篇相關文獻，包含：

(1) 8 篇背景資料：

1 篇 aHUS 的疾病介紹、1 篇法國 aHUS 基因相關研究、1 篇 aHUS 流行病學研究、2022 年 12 月重大傷病各疾病別有效領證統計表及罕見疾病通報個案統計表、1 篇 2016 年歐洲病友的調查、1 篇中央靜脈裝置併發症之文獻回顧及 1 篇台灣 aHUS 的專家共識。本報告於疾病治療現況已描述 2023 年台灣 aHUS 診斷與治療之專家共識[15]，及更新我國罕見疾病通報個案統計表至 2023 年 4 月[1]。疾病介紹與流行病學相關資料亦呈現在疾病治療現況，病友團體意見已摘述於醫療倫理之部分，故其餘內容不另再贅述。

(2) 篇與 PNH 相對療效與安全性相關文獻：

Study 311 和 Study 312 三篇樞紐試驗主文章及 1 篇 Study 311 之延伸試驗結果。本報告已於電子資料庫相關文獻納入 Study 311 和 Study 312 兩項樞紐試驗之相關文獻與長期追蹤文獻之更新內容[40-44]，故不再贅述。

四、療效評估結論

（一） PNH

1. 療效參考品

經查詢《WHO ATC 分類碼》、《西藥、醫療器材及化粧品許可證》及《罕藥名單》，eculizumab 與本案藥品藥理機轉相同，且同為治療 PNH 病人之藥品，與 ravulizumab 具有相近臨床地位。故本報告認為 eculizumab 為 ravulizumab 合適的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織建議

(1) 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2022 年 3 月公告最終決議，建議有條件給付 ravulizumab 治療 PNH 成人病人。

委員會參考臨床試驗結果，認為 ravulizumab 不劣於 eculizumab，即與 eculizumab 仿單核准使用劑量的治療結果有相似臨床益處。根據現有的實證資料，以及 ravulizumab 與 eculizumab 兩藥品的藥理作用機轉相同，目前還沒有足夠的證據可說明 ravulizumab 能有效控制 eculizumab 治療導致的醫源性血管外溶血問題；但可能因為 ravulizumab 給藥頻率較低而對病人負擔較小。另一方面，由於缺乏健康相關生活品質的統計檢定數據，以及主要試驗為開放式作業設計，無法確定 ravulizumab 是否能提供病人較佳的生活品質。

委員會也考量 eculizumab 超過仿單建議劑量處置的問題。基於缺乏療效證據，委員會認為 ravulizumab 不應做為 eculizumab 治療反應不佳病人的第二線治療用藥。另外，委員會也將未來可能上市的 eculizumab 生物相似藥品納入考量，認為屆時 ravulizumab 與 eculizumab 生物相似藥品相比可能不符合成本效益。

(2) 澳洲 PBAC

PBAC 於 2021 年 7 月公告的再次審議會議資料中，在簽訂風險分擔協議條件下，建議給付 ravulizumab 於 PNH 成年病人。使用時須符合下列主要給付條件：(1) 初次使用須以流式細胞儀結果診斷為 PNH，且 LDH 數值大於正常值上限 1.5 倍，並符合下列條件之一：曾發生血栓、過去 12 個月輸注至少 4 單位紅血球、已排除其他原因之慢性貧血、逐漸惡化的呼吸短促、已排除其他原因之腎功能不良或需要麻醉類止痛劑的嚴重疼痛；(2)由 eculizumab 轉換為 ravulizumab 治療的病人須符合續 eculizumab 治療的條件；(3)若要持續使用 ravulizumab，須每 12

個月提供 PNH 症狀改善或穩定的臨床數值。

PBAC 參考主要臨床試驗結果，認為 ravulizumab 在短期治療 PNH 病人的療效不劣於 eculizumab，並且 2 年的延伸試驗數據能支持 ravulizumab 長期的療效，但缺乏長期存活證據；此外，由於 eculizumab 存活益處優於最佳支持療法，但無法確定存活益處的影響程度，PBAC 認為 eculizumab 應在降價後予以給付，而 ravulizumab 則以 eculizumab 調降之價格在成本最小化的基礎上給付。

(3) 英國 NICE

英國 NICE 於 2021 年 5 月公告醫療科技評議指引，建議給付 ravulizumab 治療 PNH 成年病人，須符合之條件：有溶血並有臨床症狀的高度疾病活性，或以 eculizumab 治療穩定控制至少六個月；另外英國廠商應依提出之商業協議價格提供藥品。

英國目前 PNH 治療用藥為 eculizumab，每 2 週給藥一次，從臨床試驗結果，委員會認為 ravulizumab 與 eculizumab 療效與安全性相當，ravulizumab 較低的給藥頻率能提供生活品質的部分益處，也因為病人減少用藥的頻率能節省費用。委員會考量 ravulizumab 相較於 eculizumab 因療效相當且成本較低，故建議給付以提供 PNH 病人額外的治療選擇。

3. 相對療效與安全性

(1) Study 301 與 Study 302 比較 ravulizumab 與 eculizumab 之第三期臨床試驗的試驗結果：

A. 相對療效評估

- **未曾接受補體抑制劑的 PNH 病人（Study301）**，試驗第 26 週時，共同主要療效指標之無須輸血人數百分比，ravulizumab 與 eculizumab 兩組差值為 6.8%（95% CI −4.66 to 18.14；不劣性 P <0.0001），信賴區間下限值大於不劣性臨界值−20%；LDH 轉為正常人數的比例，ravulizumab 組為 53.6%，eculizumab 組為 49.4%，調整之 OR 為 1.19（95% CI 0.80 to 1.77；不劣性 P <0.0001），信賴區間下限值大於不劣性臨界值 0.39。試驗結果顯示 ravulizumab 在共同主要療效指標的表現不劣於 eculizumab；2 年之延伸期追蹤結果則顯示 ravulizumab 可維持此療效。
- **曾接受補體抑制劑治療的 PNH 病人（Study 302）**，試驗第 26 週時，主要療效指標 LDH 數值變化百分比於 ravulizumab 組減少 0.82%（95% CI −7.8 to 6.1），eculizumab 組則增加 8.4%（95% CI 1.5 to 15.3），兩組差異為 9.2（95% CI −0.42 to 18.8），信賴區間下限大於不劣性臨界值−15%，顯示 ravulizumab

降低 LDH 之療效不劣於 eculizumab；2 年之延伸期追蹤結果則顯示 ravulizumab 療效維持。

B. 相對安全性分析

延伸試驗 2 年的分析結果中，有 434 位病人中有 391 位病人（90.1%）發生不良事件，其中有 98 位（22.6%）之不良事件與治療相關；與治療相關之嚴重不良事件發生於 10 位病人，其中 3 位為 MAVE（周邊動脈血栓、頸靜脈血栓與肺栓塞）；3 位病人因嚴重不良事件終止治療，原因包括骨髓增生異常、急性骨髓性白血病及肺癌。共 4 件死亡事件，皆判斷與試驗無關。

C. 研究限制

本報告經搜尋電子資料庫後，獲得 2 項試驗 Study 301 與 Study 302；其主要的限制為開放式作業，在執行上可能造成主觀性項目之偏倚，例如 EORTC QLQ-C30 和 FACIT-Fatigue 可能存在偏向 ravulizumab 的結果；另外，EORTC QLQ-C30 和 FACIT-Fatigue 對 PNH 病人之特徵的代表性尚未確立。延伸試驗研究期間雖可得知ravulizumab的長期療效，但無法說明與eculizumab的相對療效，但難以延伸作為 ravulizumab 終生治療療效之結論。

(2) 網絡統合分析

一項網絡統合分析納入 C5 抑制劑之隨機對照試驗與真實世界中的非隨機對照試驗，其中，14 篇與 PNH 相關的文獻，病人溶血症狀之分析結果顯示，eculizumab 與 ravulizumab 相較於治療前/後階段或安慰劑有顯著的保護效果（eculizumab OR 0.03，95% CrI 0.00 to 0.21；ravulizumab OR 0.02，95% CrI 0.00 to 0.29）；而以治療前/後階段為對照組的研究結果，顯示 eculizumab 與 ravulizumab 在 PNH 的溶血情況能維持療效；由 SUCRA 的結果，與前述之療效指標相似（eculizumab [SUCRA=0.637]及 ravulizumab[SUCRA=0.860]未使用 C5 補體抑制劑之療效[SUCRA=0.002]）。

4. 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，故本報告摘錄加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 評估報告所提出的病友觀點提供參考。

(1) 加拿大 CADTH

加拿大 PNH 協會的病人回饋中，病人希望有新的治療選擇。而 ravulizumab 每 8 週一次、負擔較小的治療，代表生活品質改善與較多時間旅行的機會。此外，因 PNH 病人免疫功能低下，在新冠肺炎疫情下，病人偏好減少到診所的次數。

(2) 澳洲 PBAC

病友團體描述長效型的 ravulizumab 治療可帶來疾病的控制與生活品質的提升。PBAC 針對病友的意見表示，8 週一次的注射頻率不僅對病人帶來好處亦能幫助照顧者減輕負擔。

(3) 英國 NICE

目前治療藥品 eculizumab 2 週一次的給藥頻率影響病人的工作、社交及家庭生活，也對病人心理造成影響，頻繁的注射也使靜脈留下疤痕。相較於 eculizumab 每 2 週一次的治療頻率，病人較偏好 ravulizumab 每 8 週一次的治療較低治療頻率，治療負擔降低能有更好的健康相關生活品質。

病友團體 PNHSupport 的調查結果顯示，ravulizumab 對生活品質有正面的影響。委員會總結病人將樂見治療間隔時間更長的新治療選擇，並可能因治療頻率降低與生活品質的正面影響，而較偏好接受 ravulizumab 治療。

（二） aHUS

1. 療效參考品

經查詢《WHO ATC 分類碼》、《西藥、醫療器材及化粧品許可證》及《罕藥名單》，eculizumab 與本案藥品藥理機轉相同，且同為治療 aHUS 病人之藥品，與 ravulizumab 具有相近臨床地位。故本報告認為 eculizumab 為 ravulizumab 合適的療效參考品。

2. 主要醫療科技評估組織建議

(1) 加拿大 CADTH

加拿大 CADTH 於 2023 年 3 月公告最終決議，建議有條件給付 ravulizumab 治療 aHUS 成年及 1 個月以上兒童病人。

委員會參考臨床試驗結果，顯示對於未曾使用過補體抑制劑的病人 ravulizumab 治療在第 26 週時 TMA 完全反應具有臨床意義的改善；而對於先前使用過 eculizumab 的兒童病人在第 26 時血液學數值仍維持穩定。安全性結果觀察到與 ravulizumab 已知的安全性特性一致，無額外的安全性警訊。

CDEC 認同 aHUS 是一種罕見且危及生命的疾病，仍有未滿足的需求。此外，依照病人通報結果得知 ravulizumab 注射頻率低於 eculizumab，可減低給藥負擔。委員會也考量到 C5 抑制劑在 aHUS 的治療區間仍未知。在停藥後一年應密切監

控病人的復發情形。

(2) 澳洲 PBAC

PBAC 於 2023 年 3 月公告的審議紀錄推遲決定是否給付 ravulizumab 用以治療 aHUS 的病人。因大量給付規定限制問題有待解決，及需修正 CMA 和財務估算。PBAC 認為送審的 CMA 對於確保 ravulizumab 的花費不超過 eculizumab 有諸多不確定性且需解決，另認為估計往後使用量之線性成長推估不合理，需進行風險分擔協議以涵蓋整體 PBS 中 C5 抑制劑用以治療 aHUS 的成本。

(3) 英國 NICE

英國 NICE 於 2021 年 6 月公告醫療科技評議指引，建議有條件給付 ravulizumab 治療 aHUS 在體重 10 kg 以上病人；須符合之條件：先前沒有使用過補體抑制劑的病人或先前使用過 eculizumab 治療至少三個月且有反應者。另外英國廠商應依商業協議價格提供藥品。

臨床試驗的證據建議 ravulizumab 治療 aHUS 是有效的，但沒有 ravulizumab 和 eculizumab 直接比較的證據，間接比較的結果具有不確定性，但因為其作用機轉相似，ravulizumab 和 eculizumab 可能療效結果相當。使用 ravulizumab 的頻率低於 eculizumab，可改善生活品質。

3. 相對療效與安全性

(1) Study 311 與 Study 312 證明 ravulizumab 在 aHUS 具療效與安全性之第三期臨床試驗的試驗結果：

A. 相對療效評估

- **未曾接受補體抑制劑的 aHUS 病人（Study 311 和 Study 312 cohort 1）**，試驗第 26 週時，主要療效指標達到 TMA 完全反應的比例，對於未曾使用過補體抑制劑治療的成年病人約 53.6%，到 2 年延伸期時，增加至約 60.7%；兒童方面則是在第 26 週時有約 77.8%的病人達到 TMA 完全反應，2 年的追蹤結果則約 90%的病人達標。
- **曾接受補體抑制劑治療的 aHUS 兒童病人（Study 312 cohort 2）**，試驗第 26 週時，血小板數量變化量中位數為增加 2.3×10^9/L、LDH 數值變化量為增加 8.5 U/L、血紅素數值變化量為增加 3.5 g/L。

B. 相對安全性分析

對於先前未接受過補體抑制劑之病人，至最後可追蹤時間 Study 311 的成人

病人 58 位病人全發生不良事件，其中有 20 位（34.5%）之不良事件與治療相關；3 位（5.2%）病人因嚴重不良事件終止治療，原因包括自體免疫型溶血性貧血、顱內出血和免疫性血小板低下紫斑症。Study 311 共發生 4 件死亡事件，試驗人員皆判斷與試驗藥物無關。Study 312 cohort 1 的兒童病人至 26 週時，全體 21 位病人皆有發生不良事件，其中有 14 位（66.7%）之不良事件與治療相關；1 位（4.76%）病人因發生貧血惡化及高血壓危象之嚴重不良事件，後續在第 21 天時退出試驗。Study 312 未發生死亡事件。

對於先前已使用過 eculizumab 的 Study 312 Cohort 2 兒童病人，至追蹤平均中位數時間為 50.2 週時，10 位病人皆發生過不良事件，其中 2 件（20%）與治療相關；發生 1 件（10%）嚴重不良事件與治療相關；無人因治療出現的嚴重不良事件導致退出試驗；無人死亡。

截至兩年的追蹤時間安全性分析，在兩個試驗中沒有任何病人記錄到感染腦膜炎。26 週主要評估時間後，沒有病人因治療中出現的不良事件而退出此兩項試驗。

C. 研究限制

本報告經快速電子資料庫文獻回顧後獲得 2 項試驗 Study 311 與 Study 312，其主要的限制為單臂試驗設計，因而缺少活性參考品、標準照護或任何統計假設檢定，故無法直接比較 ravulizumab 與 eculizumab 或其他標準照護的相對療效和安全性；另，開放式作業在執行上可能造成研究偏差，例如：安全性與生活品質相關指標等主觀性項目。試驗中多數病人為未接受過治療之族群，僅 Study 312 cohort 2 之 10 位兒童病人先前穩定接受 eculizumab 之治療，是否足以推廣至臨床實踐仍須持保守態度。然而，本報告諮詢我國臨床專家意見認為，考量 aHUS 的罕見性與嚴重程度，因 ravulizumab 與 eculizumab 藥理機轉相似，可接受無直接比較之證據。

(2) 網絡統合分析

納入 C5 抑制劑之隨機對照試驗與真實世界中的非隨機對照試驗，其中，15 篇與 aHUS 相關的文獻，病人在 TMA 部分，aHUS 的彙總估計值顯示，eculizumab 與 ravulizumab 針對以治療前、治療結束為對照組的研究，皆有顯著的保護效果（eculizumab OR 0.13，95% CrI 0.04 to 0.44；ravulizumab OR 0.08，95%CrI 0.01 to 0.61）；在 AKI 的部分，單臂試驗，並以治療前、治療結束後作為對照組的研究，皆有顯著的保護效果（eculizumab OR 0.01，95% CrI 0.00 to 0.07；ravulizumab OR 0.02，95% CrI 0.00 to 0.34）。SUCRA 的估算結果，針對 TMA 和 AKI 的表現程度分別為 eculizumab （SUCRA=0.642 和 0.797）及 ravulizumab （SUCRA=0.850 和 0.700），與前述不同指標的表現程度相近，且明顯優於未使用 C5 補體抑制劑

之療效（SUCRA=0.007 和 0.003）。

4. 醫療倫理

本案無系統性蒐集的相關資訊可供參考，故本報告摘錄加拿大 CADTH 及英國 NICE 評估報告所提出的病友觀點提供參考。

(1) 加拿大 CADTH

病友提到貧血、血小板低下和急性腎衰竭是最難控制的主要症狀，缺乏生活品質、無助感、創傷後壓力症候群、疲倦、頭痛、高血壓、無法旅行、經常要去醫院、腎臟及透析的問題都是病友認為須與 aHUS 共存的課題，照顧者也須一起面對情緒上和經濟上的挑戰。

現行只有血漿治療、eculizumab 和長期的透析為 aHUS 可行的治療。對於新藥品的期待，病友認為獲得治療且能自由選擇是控制疾病的關鍵，而生活品質是病友最常提及的需求。

提到使用 ravulizumab 的經驗，病友覺得更有活力、減低靜脈損傷、減少治療頻率與病程的波動、能自由選擇、降低焦慮和改善生活品質，雖仍有其副作用但仍認為相對於先前的治療整體而言獲得的好處是相等的甚至更多的。

(2) 英國 NICE

病友專家提及若 ravulizumab 獲得 NICE 的給付，病人會因為減少治療頻率選擇 ravulizumab 更勝於 eculizumab。委員會認同病友的觀點也認為能為病人帶來更好的生活品質。

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。

來源	報告日期
CADTH/pCODR（加拿大）	PNH：於 2022 年 3 月公告。 aHUS：於 2023 年 3 月公告。
PBAC（澳洲）	PNH：於 2020 年 7 月、2021 年 7 月公告。 aHUS：至 2023 年 05 月 15 日止，查無資料。
NICE（英國）	PNH：於 2021 年 5 月 19 日公告。 aHUS：於 2021 年 6 月 23 日公告。
其他醫療科技評估組織	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告 PNH：於 2021 年 1 月公告。 aHUS：於 2020 年 3 月公告。

1. PNH

(1) CADTH（加拿大）

CADTH 於 2022 年 3 月完成 ravulizumab 治療 PNH 的醫療科技評估報告[22]，委員會提出同意給付的附帶條件為要求 ravulizumab 的價格不能超過已給付於治療 PNH 的 eculizumab 的價格。

2022 年醫藥品查驗中心 ULTOMIRIS 300mg/30ml 醫療科技評估報告已陳述經濟評估的評估相關細節，故本報告僅提供經濟評估摘要：廠商提交一份成本效用分析（cost-utility analysis, CUA），設定以本品作為介入策略，eculizumab 作為比較策略，探討兩者用於 PNH 成人的成本效益，並將病人分為未接受過治療以及穩定使用 eculizumab 者。在廠商申請的價格之下（每瓶加幣 7296.67 元），每人每年藥費介於 474,284 至 569,140 加幣之間。

CADTH 針對前述限制進行部分調整後重新進行分析，當假設兩藥品的臨床療效相當時，ravulizumab 與 eculizumab 相比有較低的成本，能節省 13,386 加幣；但 ravulizumab 的成本節省僅發生在後續使用較低劑量的情況下，故節省效果具高度不確定性；如果比較品 eculizumab 的實際價格比牌價低 1%，則 ravulizumab 與 eculizumab 相比反而有較高的成本。

(2) PBAC（澳洲）

PBAC 分別於 2020 年 7 月[23]、2021 年 7 月[24]完成 ravulizumab 治療 PNH 成年病人的醫療科技評估報告。於 2020 年 7 月首次審議拒絕給付，於 2021 年 7 月基於 ravulizumab 與 eculizumab 的 CMA 結果，建議 ravulizumab 給付於治療陣發性睡眠性血紅蛋白尿（PNH）。

由於本中心已於 2022 年完成的醫療科技評估報告陳述經濟評估的評估相關細節，故本報告僅提供經濟評估摘要：廠商提供一份 CMA 比較 ravulizumab 和 eculizumab，並提供兩份成本效用分析（CUA）分別評估兩藥品與 BSC 之間的成本效益。在 CMA，廠商分別設定使用一年維持治療的情境和使用包含初始劑量的兩年治療情境；在 CUA，廠商評估結果顯示，ravulizumab 和 eculizumab，相較於 BSC 的 ICER 值皆大於 105.5 萬澳幣/QALY gained。

PBAC 認為因 eculizumab 係在降價後予以給付，而 ravulizumab 則應以 eculizumab 調降之價格並基於 ravulizumab 與 eculizumab 的最小成本分析結果，建議給付 ravulizumab。

(3) NICE（英國）

NICE 於 2021 年 5 月 19 日完成 ravulizumab 用於治療 PNH 的醫療科技評估報告[TA698] [26]，建議給付 ravulizumab 於 PNH，給付限制包括廠商提供商業協議。NICE 同意給付的主要原因為 ravulizumab 相較於 eculizumab 具有相同療效且成本更低，因此建議給付於治療 PNH 病人。

在本中心已於 2022 年完成的醫療科技評估報告陳述經濟評估的評估相關細節，故本報告僅提供經濟評估結果摘要：廠商向 NICE 提交成本效用分析，設定以 ravulizumab 作為介入策略，eculizumab 作為比較策略，以探討 ravulizumab 的成本效益。NICE 委員會考量 ravulizumab 的價格折扣後，所有情境分析中都顯示 ravulizumab 比 eculizumab 更有效且成本更低。因此，委員會認為 ravulizumab 在英國國民健康服務（National Health Service, NHS）是具有成本效益的治療選項。

(4) 其他醫療科技評估組織

I. SMC（蘇格蘭）

SMC 於 2021 年 1 月發佈一份關於 ravulizumab 治療 PNH 的醫療科技評估報告[27]，限制給付條件如下：（1）病人臨床上具有高疾病活動指數的溶血；（2）病人使用 eculizumab 至少六個月且疾病保持穩定。本中心於 2022 年完成的醫療科技評估報告已陳述經濟評估的評估相關細節，故本報告僅提供經濟評估摘要：廠商提供一份 CMA 比較 ravulizumab 和 eculizumab，並提供兩份成本效用分析（CUA）分別評估兩藥品與 BSC 之間的成本效益。委員會考量 SMC 決策修正條件可用於當藥品有高成本效益比的情形下，亦同意 ravulizumab 等同孤兒藥品（orphan drug），因此 SMC 可接受經濟評估有較大的不確定性。委員會在考慮所有可用的實證與臨床醫生和病人的意見（patient and clinician engagement）後，建議可在符合限制條件下使用 ravulizumab。

2. aHUS

(1) CADTH（加拿大）

CADTH 於 2023 年 3 月完成 ravulizumab 治療 aHUS 的醫療科技評估報告[36]，委員會提出同意給付的附帶條件為要求 ravulizumab 的價格不能超過已給付於治療 aHUS 的補體抑制劑（complement inhibitor）的最低價。

在經濟評估部分，廠商提交了一份最小成本分析研究(cost minimization analysis，CMA)，加拿大申請價為 7,296 加幣/300 mg，模型介入策略為使用 ravulizumab，比較策略 eculizumab，以公共醫療照顧付費者觀點，分析時間分為治療第一年以及後續治療年；在療效參數的部分，由廠商委託進行間接治療比較，用以建立等效比較基礎，兩項藥品的療效與安全性來自 ALXN1210-aHUS-311 研究，在 ravulizumab 的部份另外參考 ALXN1210-aHUS-312 研究，而 eculizumab 亦參考 aHUS-C08-002 研究、aHUS-C10-003 研究和 aHUS-C10-004 研究；整體而言，CADTH 認為廠商經濟評估模型包含以下限制：

- 廠商的比較策略並未納入臨床上可能的比較品--最佳支持性療法(BSC)，即血漿置換或輸注。由於 ravulizumab 的試驗並非進行比較性評估，因此 ravulizumab 相較於 BSC 的療效和成本效益仍然未知。
- CADTH 臨床審查無法確定 ravulizumab 比較 eculizumab 的相對療效比較結果是否穩健可靠，以致廠商在 CMA 假設 ravulizumab 比較 eculizumab 的等效性是不確定的。此外，安全數據和部分療效數據未包含在廠商的間接比較中。
- 建議者假設在醫院緊急使用補體抑制劑的費用將由廠商承擔，這一假設存在相當大的不確定性，因 ravulizumab 尚未正式建立此類計劃。

CADTH 的重新分析移除了廠商特殊情況中承擔補體抑制劑費用的假設，再分析結果為成年病人使用 ravulizumab，在第 1 年可節省 106,752 加幣，在隨後幾年的治療中可節省 184,436 加幣，兒科病人使用 ravulizumab 在第 1 年節省 53,977 加幣，在隨後幾年的治療中節省 90,876 加幣。所有情境分析皆呈現 ravulizumab 具成本節約的評估結果。考慮到 eculizumab 有秘密協商價格，CADTH 進行了閾值分析，用在成人治療的第一年，eculizumab 降低 15%才能與 ravulizumab 具相同成本，第二年起需降低 26%；在兒科人群治療的第一年，eculizumab 的價格須降低 11%才能使 ravulizumab 具相同成本，第二年起需降低 20%。

在部分未給付使用 eculizumab 的 aHUS 適應症範圍，可能的比較品為最佳支持性療法(BSC)，由於廠商未提交比較 eculizumab 與 BSC 的成本效用分析，以致 eculizumab 與 BSC 相比的成本效益未知。

廠商提出 ravulizumab (Ultomiris)的申請價格為 7,296.67 加幣/瓶，每年的治療費用預計在 94,857 至 569,140 加幣之間，病人體重使年度治療費用有所不同。而 eculizumab (Soliris)的年度費用預計在 116,861 加幣至 701,168 加幣之間，同樣因體重影響。預計接受 eculizumab 治療的病人轉成 ravulizumab 治療，考量 eculizumab 的專利將於 2027 年到期，而 ravulizumab 的專利時間到 2035 年。若病人從 eculizumab 治療轉而接受 ravulizumab 治療，預期通過生物相似藥時將無法有節省效益。

CDEC 認為 eculizumab 和/或 ravulizumab 的生物相似藥可能會在某個時候進入市場；然而，目前沒有關於任何生物相似藥產品的相對療效或成本的資訊。同意給付的附帶條件為要求 ravulizumab 的價格不能超過已給付 aHUS 治療用補體抑制劑的最低價。

(2) PBAC（澳洲）

至 2023 年 05 月 15 日止，查無經濟評估相關資料。

(3) NICE (英國)

NICE 於 2021 年 6 月 23 日完成 ravulizumab 用於治療 aHUS 的評估報告 [TA710] [38]，建議給付 ravulizumab 用於治療體重 10 公斤以上的 aHUS 病人，建議給付於沒有使用過補體抑制劑或經至少 3 個月的 eculizumab 治療有反應的病人，廠商需要依據商業協議方案提供 ravulizumab。經濟評估相關內容摘要如後：

■ 廠商提出的模型設計應屬合宜

廠商提出的經濟評估模型包括 4 個 CKD 的健康狀態、2 個需要移植的健康狀態和死亡相關的健康狀態。模型假設部分病人可能停止治療、部分人可於復發時重新開始治療。模型將成人、兒童和年輕人分別進行成本效益的評估，最終再將評估結果予以整合，這個模型架構是參考當時 eculizumab 申請 NICE 給付 aHUS 時所建立的經濟模型。委員會認為廠商提出模型適合做為決策制定之用。

■ 經濟模型中的效用值設定合宜

廠商在經濟模型中假設 ravulizumab 和 eculizumab 的臨床療效和生活品質相同，同時假設兒童、年輕人和成年人的生活品質相同。廠商執行了一項離散選擇實驗，評估由於輸液頻率降低，使用 ravulizumab 的病人增加 0.013 效用值。委員會認為效用值的增加對 ravulizumab 的成本效益影響不大，因此接受廠商的效用值參數設定。

■ 廠商假設 ravulizumab 和 eculizumab 的療效相等是有不確定性的

對於廠商假設 ravulizumab 的長期療效和安全性等同於 eculizumab，ERG 強調這在臨床上是合理的，但尚無充分證據支持。委員會認為儘管 ravulizumab 和 eculizumab 有可能療效相同，但欠缺直接證據，因此需考慮療效同等和療效不同的假設對於結果影響。

■ ravulizumab 的長期安全性和有效性存在不確定性

ERG 認為廠商假設 ravulizumab 的長期療效和安全性等同於 eculizumab.，儘管臨床上是合理的，但欠缺實證支持。ERG 考慮到無法得知 ravulizumab 用於 aHUS 的長期安全性和療效，因為目前只有臨床試驗 26 週的分析結果，試驗雖有延長至 4.5 年，但其分析結果尚未公開。臨床專家表示 ravulizumab 的結構和作用機制方面與 eculizumab 相似，因此預計 ravulizumab 將長期有效，最終委員會認為應在決策過程考慮此不確定性。

■ 復發率設定應是合宜

廠商的基礎案例分析假設病人停止治療後，隨著時間的推移以恆定的速度復發，ERG 認為此設定不夠精準，因為病人在停藥後不久的復發率最高，不同時間點的復發率應有所不同。廠商接受建議並修改經濟模型，並採用英國病人登錄系統的數據，對此，委員會認為仍然存在一些不確定性，ERG 建議使用全球病人登錄系統獲取復發率，因為全球病人登錄系統可提供較多訊息，臨床專家表示使用 ravulizumab 的人的復發率應與使用 eculizumab 的人相同，但沒有評論復發率如何隨時間變化。委員會得出結論認為該公司使用了適當的方法是一個適當的假設，雖然一些不確定性仍然存在。

■ 病人有可能多次停藥並重新開始治療

ERG 假設 aHUS 病人可能會以有需求時用藥“on demand”的方式接受治療，這意味著他們可能會停止治療，然後在疾病復發時重新開始治療。ERG 指出，正在進行的研究(Stopping Eculizumab Treatment Safely, SETS)，結果顯示有需求時重新開始治療的方式是一種合適的治療策略，廠商未提供相關數據。廠商表示這並不符合當前的英國臨床治療現況，並且在 SETS 試驗中，沒有針對多次停止停藥進行分析。臨床專家評論病人是有可能多次停藥和重新開始治療，但這取決於 aHUS 病人疾病狀態以及他們停止治療後觀察到的結果。臨床專家還表示，沒有數據支持且病人可能不想多次停藥和重新開始治療。委員會一致認為，對某些病人來說“on demand”是一種可能的治療策略，但對於大多數人來說並非如此，故委員會在決策評估納入這種可能性。

■ 由於足夠的腎臟反應，可以合理地假設治療將停止

ERG 表示治療指引建議對 aHUS 進行終身治療，但文獻表示當治療達到腎臟反應時，可能會選擇停止治療，ERG 預期可藉由 SETS 研究支持相關論述，故廠商接受並更新了經濟模型。利害關係人表示受到 SETS 研究支持，病人希望在這種情況下停止治療。臨床專家認為雖然在 SETS 研究使用的是 eculizumab，但其結果可應用於 ravulizumab。委員會結論為如果病人達到足夠的腎臟反應，可以停止使用 ravulizumab 治療。

■ 經濟模型中使用的成本是適當的

廠商模型中使用的成本包括藥費、注射、移植和移植相關的照顧、透析、疫苗、停藥、復發以及與慢性腎臟病不同嚴重程度健康狀態的成本，ERG 評論相關設定是適當的，並表示與其他成本相比，藥費成本很高。因此，委員會評估廠商經濟模型的成本參數是適當的。

■ 需要考慮 eculizumab 生物仿製藥

ERG 強調 eculizumab 的專利將在 3 年後到期，因此 eculizumab 的生物相似藥很可能會進入市場。委員會表示若 eculizumab 的生物相似藥的藥費較低，可能會影響 eculizumab 和 ravulizumab 的成本效益分析結果。然而，委員會指出 eculizumab 的生物相似藥並非當前臨床可能使用的治療選擇，尚不須納入評估考量。

■ 成本效益評估結果

委員會將 ravulizumab 機密折讓納入考量後，經濟評估結果顯示 ravulizumab

與 eculizumab 療效相當且成本更低，因此 ravulizumab 用於治療 aHUS 是具成本效益的治療選項。最終，建議納入給付。

(4) 其他醫療科技評估組織

I. SMC（蘇格蘭）

SMC 於 2021 年 4 月發佈一份關於 ravulizumab 治療 aHUS 的醫療科技評估報告[39]，建議給付 ravulizumab 用於治療體重 10 公斤以上的 aHUS 病人，限制用於沒有使用過補體抑制劑或經至少 3 個月 eculizumab 治療且有治療反應的病人。SMC 限制是基於國家腎臟補體治療服務（national renal complement therapeutics service）的建議。經濟評估部分摘要如下：

廠商提交最小成本分析比較 ravulizumab 與 eculizumab 治療 aHUS 的成本效益，分別呈現成人和兒童的評估結果，另外提供一個成本效用分析作為情境分析，經濟評估的藥品為 NHS Scotland 給付的品項 ravulizumab 300mg/3mL 和 1,100mg/11mL。

模型的評估時間設定病人終身(100 歲)，模型設計主要有四個健康狀態，包括開始治療、停止、復發和重新開始治療，及八個描述疾病進展的次健康狀態，包括 CKD 0-2、3a-3b、4、5/ESRD、移植、移植成功、額外死亡和背景死亡。

療效參數來自 ravulizumab 的 311 試驗(成人)和 312 試驗(兒童)，由於沒有直接的療效證據數據，採取間接比較假設的 ravulizumab 和 eculizumab 之間的療效相當來支持最小成本分析研究的合理性，模型假設終生使用 ravulizumab 和 eculizumab，但也將臨床研究的停藥數據以及其他可能因素納入考量。在基礎案例分析的設定係以 ravulizumab 和 eculizumab 的個別研究彙整加權估算成人和兒童人口比例。

在基礎分析採用最低成本分析法，因此病人的生活品質並未納入考慮，主要是基於 ravulizumab 和 eculizumab 之間療效相同的前提進行評估。在情境分析，由於依據間接治療比較假設具有療效差異，因此有將生活品質納入計算，並以 QALY 數值呈現。

模型的成本參數包括藥費成本、輸注費用、腦膜炎球菌疫苗、治療監測、停藥成本、復發成本、重新治療的成本以及不同 CKD 健康狀態的單位成本和醫療資源利用。藥費成本需要將病人的體重納入考量，模型採用來自相關臨床研究的病人體重分佈，模型設定兒科病人體重隨時間的變化、成年病人體重不會變動，參考英國兒童的年齡體重分布計算模型中病人每 6 個月的體重成長率。

基礎分析結果顯示 eculizumab 病人總成本 4,454,269 英鎊、ravulizumab 病人總成本 4,608,240 英鎊，兩組差距為 153,971 英鎊。廠商提出秘密還款方案與藥費折扣，預期可增加給付 ravulizumab 的成本效益，但基於商業機密無法公開秘密還款後的評估結果。

SMC 提出廠商研究的主要限制包括：

- 臨床專家表示 eculizumab 是合適的比較藥物，但需要注意 SMC 並沒有建議給付 eculizumab，因其不具有成本效益。
- 沒有比較 ravulizumab 與 eculizumab 的直接證據，同時 ravulizumab 的證據來自單臂、開放標籤研究，證據基礎是不確定的。間接治療比較作為支持 CMA 的療效相同的基礎假設，雖然是合理的，但具有研究限制。
- 最小成本分析是依據病人體重範圍進行評估，在體重 10 公斤至 20 公斤之間的存在一些不確定性，但考量兒童病人長大後會使用更高劑量，病人一生中只會在這個體重範圍度過一小部分時間。
- 模型僅納入未接受過治療的患者，但將評估結果外推到接受過 eculizumab 治療且穩定的病人，此外推方式具有不確定性。

委員會考量 SMC 決策修正條件可用於當藥品有高成本效益比的情形下，同意 ravulizumab 可視同孤兒藥品（orphan equivalent drug），因此 SMC 接受經濟評估有較大的不確定性。委員會在考慮所有可用的實證與臨床醫生和病人的意見（patient and clinician engagement）後，建議可在符合限制條件下使用 ravulizumab。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

2023 年 3 月有效領取重大傷病卡病人數為陣發性夜間血紅素尿症 94 名、非典型性尿毒溶血症候群 36 名；衛生福利部國民健康署於 2023 年 4 月罕見疾病通報個案統計表顯示陣發性夜間血紅素尿症累積個案數共 139 名、死亡個案共 27 名，非典型性尿毒溶血症候群累積個案數共 68 名、死亡個案共 19 名[1]。

(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。

Ultomiris®（ravulizumab，以下簡稱本品）在 WHO ATC/DDD Index 2023 編碼為 L04AA43，屬「L04AA：Selective immunosuppressants」類，共 48 個藥品成分。經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁，適應症包含「陣發性夜間血紅素尿症」及「非典型溶血性尿毒症候群」的藥品成分僅有 eculizumab。進一步查詢健保給付規定，健保給付用於治療「陣發性夜間血紅素尿症」及「非典型溶血性尿毒症候群」的藥品成分僅 eculizumab。綜上，本報告認為 eculizumab 為合適的核價參考品。

(三)財務影響

1. 建議者之財務影響推估

建議者預估本案生效後的財務影響相關假設，如後：

(1) 臨床地位

建議者預期本品將取代已給付藥品 eculizumab 的市場，對健保財務而言屬於取代關係。

(2) 目標族群推估

A. PNH 適應症

建議者依據罕見疾病通報個案統計表中的 PNH 統計數據以及國發會人口推估，推估 PNH 盛行個案數每年約 116 人，再依 2022 年查驗中心 ULTOMIRIS 300mg/30ml 醫療科技評估報告及專家意見評估 PNH 病人符合給付條件的比例 45%，據此評估符合目前給付條件的 PNH 病人每年約 53 人。

建議者評估擴增給付可能新增目標族群病人數每年 4 人，評估方式詳如後述：

- 開始治療條件新增 monocyte clone size >50%：建議者依文獻[46] 估新增 monocyte clone size >50%可能增加 PNH 用藥比例約 1.1%，故預估每年新增符合給付條件的病人數 1 人。
- 深層靜脈血栓不限制部位：建議者根據文獻評估國內 PNH 病人發生血栓比例約 16.7%[47]，參考國外文獻[48]符合目前給付的靜脈血栓比例約 73%，動脈血栓比例 8%，本次放寬靜脈血栓不限制位置可能增加的比例占全部血栓病人的 19%，因此推估本次新增血栓病人族群增加 PNH 用藥比例約 3.9%，

據此預計每年增加符合給付條件的病人數 2 人。

- 懷孕婦女：建議者根據本土文獻女性 PNH 病人約佔 50%，考慮平均年齡 37.5 歲及國發會 35~39 歲婦女生育率中推估後，推估每年新增懷孕婦女使用本品人數約 1 人。

B. aHUS 適應症

建議者依據罕見疾病通報個案統計表中 aHUS 統計數據以及國發會人口推估，推估 aHUS 新發病人數為每年 11 人、盛行個案數每年 61-78 人。建議者參考日本文獻 aHUS 重症比例約 75%，Soliris aHUS 事前審查通過率假設 aHUS 病人符合給付條件的比例約 70%，因此預估未來五年符合目前給付條件的 aHUS 病人為第一年 32 人至第五年 41 人。

建議者評估擴增給付新增病人數每年 4 人，評估方式詳如後述：

- 未限制用於血漿治療效果不佳之後：目前 eculizumab 給付限制用於血漿治療不佳的病人族群，建議者參考過去查驗中心的評估結果假設血漿治療失敗率約 80%，以目前給付現況 eculizumab 每年新增使用病人約 3-5 人，若放寬此給付限制，建議者預計每年額外新增符合給付條件的病人數 1 人。
- 擴增給付於腎臟外的器官侵犯：建議者依據文獻[49]評估 aHUS 病人發生腎臟外器官侵犯的比例 8.7%，建議者預估目前給付範圍病人數第一年 32 人至第五年 41 人，因此每年新增符合給付條件病人數 3 人。

(3) 本品使用人數

建議者評估現行使用 eculizumab 的病人將轉換使用本品，第一年轉換比例為 50%，次年使用本品比例增為 80%，第三年起符合給付條件的病人皆使用本品，詳如後表。

建議者預估每年本品開始治療病人數					
	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
PNH	29 人	22 人	6 人	無	無
aHUS	18 人	17 人	6 人	2 人	2 人

接著，建議者依據文獻[50]評估絕大部份接受補體抑制劑治療的 PNH 病人可維持在 LDH 正常值上限 1.5 倍之內，並將續用條件降為>20%納入考量後，建議者預估使用六個月後的 PNH 病人首次續用率為 94%，第二年起續用率增為 98%。另外，對於 aHUS 病人接受補體抑制劑治療後，建議者將退場機制改為慢性腎臟病第五期且須長期透析納入考量後，依據公司內部預估使用六個月後的首次 aHUS 病人續用率為 93%，第二年起續用率增為 98%，據此評估未來每年本

品使用人年數，詳如後表。

建議者預估本品使用病人年數					
	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
PNH	28 人年	48 人年	52 人年	52 人年	52 人年
aHUS	18 人年	34 人年	39 人年	41 人年	43 人年
合計	46 人年	82 人年	81 人年	93 人年	95 人年

(4) 本品年度藥費

建議者依據澳洲病人體重分布與仿單建議用法用量，詳如後表。

建議者預估本品年度藥費之參數設定				
	分布比例		起始劑量(mg)	維持劑量/間隔
體重範圍(公斤)	PNH	aHUS	PNH 及 aHUS	
≧5～<10		5%	600	300 mg /4 週
≧10～<20		5%	600	600 mg /4 週
≧20～<30		10%	900	2,100 mg /8 週
≧30～<40		10%	1,200	2,700 mg /8 週
≧40～<60	45%	31.5%	2,400	3,000 mg /8 週
≧60～<100	55%	38.5%	2,700	3,300 mg /8 週
≧100	-	-	3,000	3,600 mg /8 週

最終，建議者推估未來五年本品年度藥費約第一年 5.11 億元至第五年 10.85 億元，詳如後表。

	建議者預估本品年度藥費
PNH	第一年 3.31 億元至第五年 6.29 億元
aHUS	第一年 1.80 億元至第五年 4.56 億元
合計	第一年 5.11 億元至第五年 10.85 億元

(5) 可取代之年度藥費

建議者預估本品可取代已給付的 eculizumab，同樣沿用澳洲病人體重分布及仿單建議用法用量估算，詳如後表。

建議者預估取代藥品年度藥費之參數設定				
體重	分布比例		PNH	aHUS
公斤	PNH	aHUS	仿單建議使用方法	

5 ~9		5%	誘導劑量:600 mg/週*4 維持劑量:5th 週 900mg，之後 900mg /2 週	誘導劑量:300mg/週*1 維持劑量:2nd 週 300mg，之後 300mg/3 週
10~19		5%		誘導劑量:600mg/週*1 維持劑量:2nd 週 300mg，之後 300mg/2 週
20~29		10%		誘導劑量:600mg/週*2 維持劑量:3rd 週 600mg，之後 600mg/2 週
30~39		10%		誘導劑量:600mg/週*2 維持劑量:3rd 週 900mg，之後 900mg/2 週
40~59	45%	31.5%		誘導劑量:900mg/週*4 維持劑量:5th 週 1200mg，之後 1200mg/2 週
≧60	55%	38.5%		

建議者評估現行給付條件中 PNH 病人使用半年後的首次續用率為 90%，第二年起續用率增為 93%，而 aHUS 病人續用率皆為 90%，最終，推估未來五年取代年度藥費約第一年 4.85 億元至第五年 11.97 億元，詳如後表。

	建議者預估取代藥品的年度藥費
PNH	第一年 3.00 億元至第五年 6.34 億元
aHUS	第一年 1.85 億元至第五年 5.62 億元
合計	第一年 4.85 億元至第五年 11.97 億元

(6) 財務影響

本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費，建議者預估未來五年的財務影響為第一年增加 2,660 萬元至第五年節省 1.12 億元。

	建議者預估財務影響
PNH	第一年增加 3,110 萬元至第五年節省 550 萬元
aHUS	第一年節省 455 萬元至第五年節省 1.06 億元
合計	第一年增加 2,660 萬元至第五年節省 1.12 億元

(7) 敏感度分析

建議者針對病人的治療比例進行敏感度分析，推估結果如後：

	建議者敏感度分析結果
基礎方案分析	第一年增加 2,660 萬元至第五年節省 1.12 億元
高推估(治療比例+10%)	第一年增加 528 萬元至第五年節省 0.76 億元
低推估(治療比例-10%)	第一年增加 2,160 萬元至第五年節省 0.84 億元

2. 本報告之評論與校正

對於建議者之財務影響，本報告評估說明詳如後述：

(1) 臨床使用地位

建議者預期本品對健保財務而言屬於取代關係，然而，本報告考量建議者提出本品的給付條件超過現行 eculizumab 的給付範圍，有些病人在目前給付現況無法使用 eculizumab，在本案生效後可以使用本品，因此本案對健保而言大部分為取代關係，少部分為新增關係。

(2) 目標族群

A. PNH 適應症

建議者以罕見疾病通報資料與歷年人口數換算 PNH 盛行率、發生率及死亡率，再參考國發會人口推估預測未來五年 PNH 盛行人數約 116 人，本報告認為建議者評估方式應屬合宜，惟參考 2023 年 3 月的罕病通報資料 PNH 盛行個案數約 111 人，略低於建議者預估值，因此本報告改以 2018 年至 2022 年罕病通報平均新增個案數以及死亡率，推估預測未來五年 PNH 盛行人數約 111 人至 114 人。再參考健保資料庫分析歷年用藥比例，因而接受建議者假設治療比例 45%，最終，本報告推估現行給付情境 eculizumab 用藥人數約每年 50 人至 51 人。

另外，本報告接受建議者預估給付規定修訂新增 PNH 補體抑制劑用藥人數每年 4 人，評估說明如下：

- 開始治療條件新增 monocyte clone size >50%：建議者依文獻預估比例不高，每年新增病人數 1 人，本報告檢視建議者提出文獻[46]評估應可接受，且諮詢的臨床醫師表示 PNH monocyte clone size 與 granulocyte clone size 檢驗數值大致相同，因此本報告沿用建議者假設每年新增 1 人。
- 靜脈血栓不限制部位：建議者國內外文獻推估放寬限制將每年增加 2 人，本報告考量國內 PNH 病人發生血栓比例低於他國，建議者提出文獻認為 PNH 病人出現靜脈栓塞位置與現行給付限制部位大致相同，檢視建議者提出文獻後，本報告接受建議者假設給付限制調整的影響為每年新增病人數 2 人。
- 懷孕婦女：建議者參考國內文獻推估育齡婦女約 20-30 人，再參考國發會生育率預測每年新增懷孕婦女病人數約 1 人，本報告檢視相關數據後評估應可接受。

B. aHUS 適應症

建議者以罕見疾病通報資料與歷年人口數換算 aHUS 盛行率、發生率及死亡

率，再參考國發會人口推估預測未來五年 aHUS 盛行人數，本報告認為建議者評估方式應屬合宜，惟參考 2023 年 1 至 3 月的罕病通報資料評估 aHUS 新發個案數與死亡個案數略低於建議者預估值，因此本報告改以 2018 年至 2022 年罕病通報平均新增個案數以及死亡率，推估預測未來五年 aHUS 盛行人數約 55 人至 71 人後，參考健保資料庫分析歷年用藥比例約 39%，最終，本報告推估現行給付情境 eculizumab 未來五年用藥人數約每年 21 人至 28 人。

另外，本報告接受建議者預估給付規定修訂新增 aHUS 補體抑制劑用藥人數每年 4 人，評估說明如下：

- 未限制先前需血漿治療：對於建議者預估不限制病人須先經過血漿治療每年將新增 1 人，本報告諮詢的臨床醫師表示使用血漿治療的 aHUS 病人最終依舊需要使用 eculizumab 或 ravulizumab，放寬此處限制可能只是讓病人提早用藥，對病人數的影響不大，因此本報告接受建議者假設每年將新增 1 人。
- 擴增給付於腎臟外的器官侵犯：建議者提出文獻評估腎臟外器官侵犯比例極低，預計每年新增病人數約 3 人。本報告諮詢的臨床醫師表示臨床上照顧的 aHUS 病人個案數極少且皆有腎臟的侵犯，只能參考文獻評估建議者相關假設大致合理，最終本報告接受建議者假設每年新增 3 人。

(3) 本品用藥人數

在兩項適應症，本報告沿用建議者假設第一年轉換本品比例為 50%，次年 80%，第三年 100%，藉此預估未來五年本品新使用病人數，然而，值得注意的是，建議者預估第四年至第五年的 PNH 新使用本品病人數為 0 人、aHUS 新使用本品病人每年 2 人，本報告考量建議者預估符合現行給付規定的 PNH 病人數每年增加 3 人、aHUS 每年增加 6 人，另外符合本次提出的給付條件修訂使 PNH 及 aHUS 使用補體抑制劑病人數各 4 人，以此推估新增可使用本品之人數分別應有 PNH 7 人及 aHUS 10 人，故本報告認為建議者評估第四年起新使用本品病人數時恐有遺漏。本報告認為在第三年之後 100%符合給付規定的 PNH 及 aHUS 病人皆選擇使用本品，故第四年及第五年新開始用藥人數的評估方式係合計目前給付規定下 PNH 與 aHUS 開始用藥人數每年各 5 人，及給付規定修訂後新增 PNH/aHUS 用藥人數每年各 4 人，最終，本報告預估每年開始本品用藥病人數詳如後表：

本報告預估每年本品開始治療病人數					
	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
PNH	29 人	19 人	14 人	9 人	9 人
aHUS	15 人	12 人	10 人	9 人	9 人

有關 PNH 的續用率，對於建議者評估 granulocyte clone size 介於 20%-50% 約 7%，臨床醫師表示開始治療時，PNH 病人 granulocyte clone size 需要>50%，治療後 granulocyte clone size 降至低於 20%的可能性不高，本報告考量建議者有提出文獻[51]支持且與臨床醫師看法相近，且經分析健保資料庫後接受建議者假設 PNH 本品用藥病人的首年續用率為 94%。然而，對於建議者預估第二年起 PNH 本品用藥續用率繼續增加至 98%，本報告注意到建議者評估原給付情境，PNH 病人首年 eculizumab 續用率為 90%，第二年起 eculizumab 用藥續用率繼續增加至 93%，本報告參考健保資料庫 eculizumab 用藥人數與當年新用藥人數，認為建議者預估次年起續用率為 93%有高估的可能性，因此本報告假設本品續用比例維持在 94%。

有關 aHUS 的續用率，對於建議者評估停用條件改為末期腎臟病第五期且需要長期透析可能增加約 3%續用率，由於醫師表示病人腎功能是會變動的，臨床醫師不太可能因單一次腎功能評估為末期腎臟病第五期即停藥，因此評估給付條件修改為長期透析的影響不大，本報告考量建議者有提出文獻支持且與臨床醫師看法相近，參考健保資料庫 aHUS 病人 eculizumab 用藥人數與當年新用藥人數，本報告評估目前給付現況續用率約 84%，並沿用建議者評估的增加幅度，假設受本案給付條件影響病人續用率由 84%增加 3%為 87%。然而，於建議者預估第二年起續用率繼續增加至 98%，本報告注意到建議者評估原給付情境，aHUS 病人 eculizumab 每年續用率皆為 90%，但假設本案生效後二年起本品續用率繼續增加由 93%至 98%，本報告認為建議者未提出證據支持兩情境假設方式不同的原因，因此本報告假設本品續用比例為維持 87%。

綜合上述，本報告假設本案生效後，PNH 病人每年續用率為 94%，aHUS 病人每年續用率為 87%，用以估算每年續用人數，對於建議者在病人新用藥的第六個月評估一次停用率，其後則以每年評估一次，本報告考量這樣的算法會讓第一年本品用藥病人出現較多的停用藥物人數，相較於建議者估算取代藥品 eculizumab 主要用藥病人非當年開始用藥，採每年一次估算停藥人數，建議者的評估方式使得取代藥品用藥人數較多、藥費較高，因此本報告固定採用每年一次的頻率估算停用藥物人數，再將新用藥病人數與續用藥品病人數相加，預估未來五年本品使用人數，詳如後表。

本報告預估本品每年治療病人數					
	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
PNH	29 人	45 人	55 人	60 人	64 人
aHUS	15 人	25 人	32 人	37 人	41 人
合計	44 人	70 人	87 人	97 人	105 人

(4) 本品年度藥費

本報告沿用建議者提供的澳洲病人體重比例與仿單，推估未來五年本品年度藥費約第一年 4.95 億元至第五年 12.04 億元，詳如後表。

	本報告預估本品年度藥費
PNH	第一年 3.41 億元至第五年 7.71 億元
aHUS	第一年 1.54 億元至第五年 4.32 億元
合計	第一年 4.95 億元至第五年 12.04 億元

(5) 取代藥品之藥費

本報告沿用建議者提供的澳洲病人體重比例與仿單，推估未來五年取代藥品 eculizumab 年度藥費約第一年 4.50 億元至第五年 12.20 億元，詳如後表。

	本報告預估取代藥品年度藥費
PNH	第一年 3.00 億元至第五年 7.19 億元
aHUS	第一年 1.50 億元至第五年 5.01 億元
合計	第一年 4.50 億元至第五年 12.20 億元

(6) 財務影響

本品年度藥費扣除取代藥品年度藥費，本報告預估未來五年的財務影響為第一年增加 4,560 萬元至第五年節省 1,640 萬元。

	本報告預估財務影響
PNH	第一年增加 4,120 萬元至第五年增加 5,240 萬元
aHUS	第一年增加 440 萬元至第五年節省 6,880 萬元
合計	第一年增加 4,560 萬元至第五年節省 1,640 萬元

七、經濟評估結論

(一) 建議者未對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二) 國際主要與其他醫療科技組織評估報告

1. PNH 適應症

(1) 加拿大 CADTH 於 2022 年 3 月完成 ravulizumab 治療 PNH 的醫療科技評估報告，委員會提出同意給付的附帶條件為要求 ravulizumab 的價格不能超過已給付於治療 PNH 的補體抑制劑的最低價。主要是基於兩者療效相當，而 ravulizumab 價格較低，因此做出此建議。

(2) 澳洲 PBAC 於 2021 年 7 月公佈評估報告，PBAC 認為 ravulizumab 在療效和安全性上不劣於 eculizumab，而考量 eculizumab 相較於 BSC 的療效優勢後，認為 eculizumab 應納入給付並需降價，並根據 ravulizumab 與 eculizumab 之間的最小成本分析結果，建議給付 ravulizumab。

(3) 英國 NICE 於 2021 年 5 月公佈評估報，NICE 委員會考量 ravulizumab 的價格折扣後，所有情境分析中都顯示 ravulizumab 比 eculizumab 更有效且成本更低。因此，委員會認為 ravulizumab 在英國國民健康服務（National Health Service, NHS）是具有成本效益的治療選項。

(4) 蘇格蘭 SMC 於 2021 年 1 月發佈一份關於 ravulizumab 治療 PNH 的醫療科技評估報告，限制給付條件如下：(1)病人臨床上具有高疾病活動指數的溶血；（2）病人使用 eculizumab 至少六個月且疾病保持穩定。委員會同意 ravulizumab 等同孤兒藥品（orphan drug），因此 SMC 接受經濟評估有較大的不確定性。委員會在考慮所有可用的實證與臨床醫生和病人的意見後，建議可在符合限制條件下使用 ravulizumab。

2. aHUS 適應症

(1) 加拿大 CADTH 於 2023 年 3 月完成 ravulizumab 治療 aHUS 的醫療科技評估報告，委員會提出同意給付，前提是要求 ravulizumab 的價格不能超過已給付於治療 aHUS 的補體抑制劑的最低價。主要是基於兩者療效相當，而 ravulizumab 價格較低，因此做出此建議。

(2) 英國 NICE 於 2021 年 6 月完成 ravulizumab 用於治療 aHUS 的評估報告，建議給付 ravulizumab 用於治療體重 10 公斤以上的 aHUS 病人，建議給付於沒有使用過補體抑製劑或經至少 3 個月的 eculizumab 治療有反應的病人，廠商需要依據商業協議方案提供 ravulizumab。委員會將 ravulizumab 機密折讓納入考量後，經濟評估結果 ravulizumab 與 eculizumab 療效相當且成本更低，因此 ravulizumab 用於治療 aHUS 是具成本效益的治療選項。最終，建議納入給付。

(3) 蘇格蘭 SMC 於 2021 年 4 月發佈一份關於 ravulizumab 治療 aHUS 的醫療科技評估報告，建議給付 ravulizumab 用於治療體重 10 公斤以上的 aHUS 病人，限制用於沒有使用過補體抑製劑或經至少 3 個月 eculizumab 治療且治療反應的病人。SMC 限制基於國家腎臟補體治療服務的建議。委員會同意 ravulizumab 可視同孤兒藥品（orphan equivalent drug），因此 SMC 接受經濟評估有較大的不確定性。委員會在考慮所有可用的實證與臨床醫生和病人的意見後，建議可在符合限制條件下使用 ravulizumab。

(三) 財務影響

建議者預估未來五年的財務影響為第一年增加 2,660 萬元至第五年節省約 1.12 億元，而本報告校正相關參數後，預估本品依建議給付條件納入給付後，未來五年的財務影響為第一年增加 4,560 萬元至第五年節省 1,640 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2023 年 9 月健保署藥品專家諮詢會議討論，建議僅修訂嚴重再生不良貧血給付規定的文字內容，並要求建議者進一步調降價格，其後，廠商更新建議支付價 3mL 每瓶 133,233 元、11mL 每瓶 439,668 元，本報告更新起始給付年度為 2025 年至 2029 年，評估用於 PNH，未來五年本品年度藥費為第一年 2.68 億元至第五年 5.49 億元，用於 aHUS，未來五年本品年度藥費為第一年 1.09 億元至第五年 2.75 億元；預計可取代現有給付藥品 Soliris，採用 2023 年 12 月生效 Soliris 健保支付價 141,937 元/支，用於 PNH，未來五年取代藥費為第一年 3.11 億元至第五年 6.22 億元，用於 aHUS，未來五年取代藥費為第一年 1.64 億元至第五年 4.02 億元；以本品年度藥費扣除取代藥費，用於 PNH，未來五年的財務影響為第一年節省 0.43 億元至第五年節省 0.73 億元，用於 aHUS，未來五年的財務影響為第一年節省 0.55 億元至第五年節省 1.27 億元。

參考資料

1. 112 年 4 月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/Detail.aspx?nodeid=4714&pid=17006. Published 2023. Accessed May 25, 2023.
2. Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, transfusion and cell therapy* 2021; 43(3): 341-348.
3. Sakurai M, Jang JH, Chou WC, et al. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *International journal of hematology* 2019; 110(4): 411-418.
4. Understanding PNH. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/EBMT%20Practical%20Guides%20for%20Nurses_Paroxysmal%20Nocturnal%20Haemaglobinuria%20%28PNH%29_UK.pdf?fbclid=IwAR0ee5uTh5VzK0DPcxlVfCQaA2Z8CmFuaa59VDzUZYB5ua0jcKdDfCszQc0. Published 2015. Accessed Jun 5, 2023.
5. Chou WC, Huang WH, Wang MC, et al. Characteristics of Taiwanese patients of PNH in the international PNH registry. *Thrombosis journal* 2016; 14(Suppl 1): 39.
6. BMJ Best Practice - Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Medicine Journal. https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/894?q=Paroxysmal%20nocturnal%20haemoglobinuria&c=recentlyviewed. Published 2018. Accessed Jun 5, 2023.
7. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121(25): 4985-4996; quiz 5105.
8. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2016; 39(2): 285-288.
9. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015; 125(5): 775-783.
10. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *The New England journal of medicine* 2014; 371(7): 654-666.
11. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet journal of rare diseases* 2011; 6: 60.

12. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfusion medicine reviews* 2014; 28(4): 187-197.
13. Yan K, Desai K, Gullapalli L, Druyts E, Balijepalli C. Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clinical epidemiology* 2020; 12: 295-305.
14. 林曉華. 血栓性血小板減少性紫斑症之案例分享. 社團法人台灣醫事檢驗學會. https://www.labmed.org.tw/bjournal04.asp?IsAno=1025&IsBno=103&IsCno=388&IsDno=951. Published 2023. Accessed May 25, 2023.
15. Tseng MH, Lin SH, Tsai JD, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: Consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2023; 122(5): 366-375.
16. EMC. Ultomiris 300 mg/3 mL concentrate for solution for infusion. The electronic medicines compendium (emc). https://www.medicines.org.uk/emc/product/11944/smpc. Published 2021. Accessed Jun 6, 2023.
17. 妥立瑞輸注液 100 毫克/毫升[仿單電子檔]. 臺灣阿斯特捷利康股份有限公司. https://info.fda.gov.tw/MLMS/ShowFile.aspx?LicId=72000045&Seq=001&Type=9. Published 2021. Accessed May 22, 2023.
18. ATC/DDD Index 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2023. Accessed Jun 6, 2023.
19. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx. Accessed Jun 6, 2023.
20. 藥品給付規定 第八節 免疫製劑(112.4.24 更新) 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Published 2023. Accessed Jun 6, 2023.
21. 罕藥名單 112 年 4 月 27 日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757. Published 2023. Accessed May 5, 2023.
22. Ravulizumab (Ultomiris). Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH). https://www.cadth.ca/ravulizumab-0. Published 2022. Accessed May 4, 2023.
23. Public Summary Document - Ravulizumab(Ultomiris®) July 2020 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020

-07/ravulizumab-solution-concentrate-for-iv-infusion-300-mg. Published 2020. Accessed May 4, 2023.

24. Public Summary Document - Ravulizumab(Ultomiris®) July 2021 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/ravulizumab-solution-concentrate-for-i-v-infusion-300-mg. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
25. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING AGENDA July 2023 PBAC MEETING. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2023/PBAC-meeting-agenda-July-2023.pdf. Published 2023. Accessed Jun 26, 2023.
26. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Technology appraisal guidance [TA698]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). https://www.nice.org.uk/guidance/ta698. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
27. Medicines advice - ravulizumab (Ultomiris) [SMC ID: SMC2305]. Scottish Medicines Consortium (SMC). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
28. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood* 2019; 133(6): 530-539.
29. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133(6): 540-549.
30. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, et al. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. *European journal of haematology* 2021; 106(3): 389-397.
31. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Therapeutic advances in hematology* 2020; 11: 2040620720966137.
32. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *European journal of*

haematology 2022; 109(3): 205-214.

33. Ishiyama K, Nakao S, Usuki K, et al. Results from multinational phase 3 studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: subgroup analysis of Japanese patients. *International journal of hematology* 2020; 112(4): 466-476.
34. Schwartz CE, Stark RB, Borowiec K, Myren KJ. No impact of Asian ethnicity on EORTC QLQ-C30 scores: Group differences and differential item functioning in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Health and quality of life outcomes* 2021; 19(1): 228.
35. Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. *Biomedicines* 2020; 8(9).
36. Ravulizumab (Ultomiris). Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH). https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0740%20Ultomiris%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf. Published 2023. Accessed May 4, 2023.
37. PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MARCH 2023 PBAC MEETING. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-03/pbac-web-outcomes-03-2023-v3.pdf. Published 2023. Accessed Jun 4, 2023.
38. Ravulizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). https://www.nice.org.uk/guidance/ta710/resources/ravulizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-82611126854341. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
39. ravulizumab (Ultomiris). Scottish Medicines Consortium (SMC). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2330/. Published 2021. Accessed May 4, 2023.
40. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney international* 2020; 97(6): 1287-1296.
41. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic

uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney international* 2021; 100(1): 225-237.

42. Tanaka K, Adams B, Aris AM, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is efficacious and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome previously treated with eculizumab. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 2021; 36(4): 889-898.
43. Barbour T, Scully M, Ariceta G, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Long-Acting Complement C5 Inhibitor Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Adults. *Kidney international reports* 2021; 6(6): 1603-1613.
44. Dixon BP, Madris-Aris AD, Adams B, et al. Two-year efficacy and safety of ravulizumab in adults and children with atypical hemolytic uremic syndrome (Ahus): Analysis of two phase 3 studies. *Blood* 2021; 138(SUPPL 1): 769.
45. Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. *BMC nephrology* 2021; 22(1): 5.
46. Cannizzo E, Raia M, De Propris MS, et al. Features, reason for testing, and changes with time of 583 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones from 529 patients: a multicenter Italian study. *Ann Hematol* 2019; 98(5): 1083-1093.
47. Wang H-C, Kuo C-Y, Liu I-T, et al. Distinct clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients in Southern Taiwan: A multicenter investigation. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2017; 33(8): 405-410.
48. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5(3): 642-645.
49. Sellier-Leclerc A-L, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey M-A, et al. Differential Impact of Complement Mutations on Clinical Characteristics in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology* 2007; 18(8): 2392-2400.
50. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol* 2022; 109(3): 205-214.
51. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol* 2013; 90(1): 16-24.

附錄

附錄一、Ravulizumab 建議者建議健保給付條件與 Eculizumab 健保給付規定

Ravulizumab 建議者建議健保給付條件	Eculizumab 健保給付規定
1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者： (1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte 或 monocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用： I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀(New York Heart Association Class III 或 IV)且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血(3 個月內至少輸血 6 個單位以上)。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。 II. 有發生血栓者，但須排除其他已知原因引起之血栓。 i. 任何位置之動脈血栓。 ii. 發生深層靜脈性血栓。 III. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭(serum creatinine 大於 2.0 mg/dL)，且無法以其他原因解釋者。 註：懷孕婦女若診斷 PNH 有較高溶血及死亡風險，可不受上述三點限制，接受治療一年。	1. 用於陣發性夜間血紅素尿症患者： (1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用： I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀（New York Heart Association Class III 或 IV）且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血（3 個月內至少輸血 6 個單位以上）。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。 II. 有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。 i. 任何位置之動脈血栓。 ii. 重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。 III. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭（serum creatinine 大於 2.0 mg/dL），且無法以其他原因解釋者。
(2) 排除有高危險之骨髓化生不良症候群（RAEB-1 或 RAEB-2）的病患。	(2) 排除有高危險之骨髓化生不良症候群（RAEB-1 或 RAEB-2）的病患。
(3) 新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。	(3) 新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。
(4) 每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使	(4) 每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使

Ravulizumab 建議者建議健保給付條件	Eculizumab 健保給付規定
用。 I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者(LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位)，但病人呈現 Coomb’s test 為陽性且輸血量及頻率未超過用藥前者除外。 II. PNH granulocyte clone size ≦ 20%。 III. 發生嚴重再生不良性貧血者。	用。 I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者(LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位)。 II. PNH granulocyte clone size ≦ 50%。 III. 發生嚴重再生不良性貧血者。
2. 用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人：	2. 用於非典型性尿毒溶血症候群(Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, aHUS)病人：
(1) 定義： 非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及低血小板(<150,000/μL)符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing E. coli, STEC)感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件 (coexisting diseases/conditions)者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。	(1) 定義： 非典型性尿毒溶血症候群為突然發生急性腎衰竭、急性溶血性貧血及低血小板(<150,000/μL)符合尿毒溶血症候群診斷，且不合併嚴重 ADAMTS13 功能欠損、分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing E. coli, STEC)感染、肺炎鏈球菌感染，且未具有相關併存疾病、藥物相關或其他等條件 (coexisting diseases/conditions)者。少數也有可能因補體調節異常而產生非典型性尿毒溶血症候群，得視病患各別的情況由專家會議仔細評估及排除典型性尿毒溶血症候群的可能。
(2) 治療非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列 I~III 之全部條件。 I. 病人發病時之血小板數值須≤ 150,000/μL，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之 3 次血小板數平均值低至少 25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最近一次發病時之血小板數值須≤ 75,000/μL	(2) 治療對血漿治療反應不佳之非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)病人，且同時符合下列I~III之全部條件。 I. 病人最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數< 150,000/μL，且比最近一次(須至少一個月前)TMA 之前之 3 次血小板數平均值低至少 25%；若無法取得之過去之血小板檢驗數值，則最進一次發病時之血小板數值須≤ 75,000/μL，且病患最近一週已

Ravulizumab 建議者建議健保給付條件	Eculizumab 健保給付規定
	進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療，仍出現血小板數 ≤ 100,000/μL。
II. LDH 大於正常上限值(＞upper limit of normal (ULN))。 III. 血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值(≥ ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人，或至少一項腎臟外器官被侵犯佐證資料。	II. LDH 大於正常上限值(＞upper limit of normal (ULN))，或病人持續接受血漿置換治療，而 LDH 於最近一次發病時至少超過正常上限值。 III. 血清肌酸酐 (creatinine)大於或等於年齡之正常上限值(≥ ULN for age)，或因急性腎衰竭須要緊急透析治療之病人。
(3) 符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況： I. 「典型性尿毒溶血症候群」 II. 「次發性非典型性尿毒溶血症候群」，與下列情形相關者： i. 流感 ii. 肺炎鏈球菌感染 iii. 分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing Escherichia coli)感染 iv. thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) v. 合併 HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome vi. 使用中藥物，如 calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥等 vii. 其他血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy)，包括惡性高血壓 (malignant hypertension)、抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome)、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation) viii. Cobalamin C 欠損相關之尿毒溶血症候群	(3) 符合尿毒溶血症候群診斷且排除以下情況： I. 「典型性尿毒溶血症候群」 II. 「次發性非典型性尿毒溶血症候群」，與下列情形相關者： i. 流感 ii. 肺炎鏈球菌感染 iii. 分泌類志賀氏毒素大腸桿菌(shiga-like toxin-producing Escherichia coli)感染 iv. thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) v. 合併 HELLP (hemolytic anemia, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome vi. 使用中藥物，如 calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥等 vii. 其他血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy)，包括惡性高血壓 (malignant hypertension)、抗磷脂質症候群 (antiphospholipid syndrome)、瀰漫性血管內凝血 (disseminated intravascular coagulation) viii. Cobalamin C 欠損相關之尿毒溶血症候群
(4) 病人同時符合下列條件Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ	(4) 病人同時符合下列條件I、II、III及

Ravulizumab 建議者建議健保給付條件	Eculizumab 健保給付規定
至少一個器官(Ⅳ-Ⅷ)侵犯時，屬於重症。只有重症才需要使用 ravulizumab 治療： I. 溶血性貧血(Hb 低於 10.0g/dl) II. 血小板減少(血小板低於 150,000/μL) III. 血清 LDH 升高(高於各醫院檢驗室之正常值) IV. 急性腎衰竭(成人 AKI 第 2 期以上，兒童請參考表 1) V. 腦血管病變(例如腦中風等) VI. 心臟障礙(例如缺血性心臟病、心衰竭) VII. 呼吸障礙(氧合能力 200mmHg < PaO_2/FiO_2 ≦ 300mmHg + PEEP 或 CPAP≧ 5cmH_2O) VIII. 缺血性腸炎、小腸破裂	IV-VIII至少一個器官侵犯時，屬於重症。只有重症才需要使用血漿置換術或 eculizumab 治療 (但使用 eculizumab 之前，仍需符合前述最近一週已進行至少 4 次的血漿置換或血漿輸液治療反應不佳等條件)： I. 溶血性貧血(Hb 低於 10.0g/dl) II. 血小板減少(血小板低於 150,000/μL) III. 血清 LDH 升高(高於各醫院檢驗室之正常值) IV. 急性腎衰竭(成人 AKI 第 2 期以上，兒童請參考表 1) V. 腦血管病變(例如腦中風等) VI. 心臟障礙(例如缺血性心臟病、心衰竭) VII. 呼吸障礙(氧合能力 200mmHg < PaO2/FiO2 ≦ 300mmHg + PEEP 或 CPAP≧ 5cmH2O) VIII. 缺血性腸炎、小腸破裂
表 1 急性腎衰竭定義	表 1 急性腎衰竭定義

	血清肌酸酐(Cr)	尿量
病期 1	基準值之 1.5-1.9 倍	6-12 小時量低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 2	基準值之 2.0-2.9 倍	12 小時以上低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 3	基準值之 3 倍以上且血清肌酸酐≧4.0mg/dl， 且開始腎臟替代療法，在 18 歲以下則 eGFR<35ml/min/1.73m^2	24 小時以上 <0.3ml/公斤體重/小時 或 12 小時以上無尿

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012:2:1-138

	血清肌酸酐(Cr)	尿量
病期 1	基準值之 1.5-1.9 倍	6-12 小時量低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 2	基準值之 2.0-2.9 倍	12 小時以上低於 0.5ml/公斤體重/小時
病期 3	基準值之 3 倍以上且血清肌酸酐≧4.0mg/dl， 且開始腎臟替代療法，在 18 歲以下則 eGFR<35ml/min/1.73m^2	24 小時以上 <0.3ml/公斤體重/小時 或 12 小時以上無尿

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.Kidney Int Suppl 2012:2:1-138

(5) 用藥禁忌 I. 病人有嚴重之腦膜炎球菌(Neisseria meningitis)感染 II. 病人未施打過腦膜炎球菌疫	(5) 用藥禁忌 I. 病人有嚴重之腦膜炎球菌(Neisseria meningitis)感染 II. 病人未施打過腦膜炎球菌疫

Ravulizumab 建議者建議健保給付條件	Eculizumab 健保給付規定
苗,除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險 (6) 專家小組特殊專案審查核准後使用，每 24 週須重新申請，必要時得請照護病人之醫師專案報告。 (7) 使用 ravulizumab 治療 aHUS 之退場機制： I. Ravulizumab 治療有效及無效定義，如下： i. 治療有效定義：病人經使用 ravulizumab 6 個月，其血栓性微血管病變獲得控制(指控制的定義為至少兩次檢驗，間隔超過一個月，血小板回復正常≧ 150,000/mm^3，血紅素回復正常，LDH 下降至正常值下限，持續未呈現器官血栓性微血管病變)。 ii. 治療無效定義：病人經使用 ravulizumab 6 個月，無法使血栓性微血管病變獲得控制(控制的定義如上)；但須排除劑量不足或藥物經由尿液流失特別是併發腎病症候群患者。 II. 若治療反應無法達到有效,建議由其他專家再作劑量評估或排除非典型性尿毒溶血症候群之可能。 III. 退場機制建議如下： i. 治療無效 ii. 無合併腎臟外重大器官(如腦部、肺部、心臟、消化道、視力等)影響之慢性腎臟病第五期且須長期透析之病人 iii. 嚴重腦傷害導致神經性異常重度殘障 iv. 若病患疾病是由於帶 MCP(CD46)、CFI 基因異常導致，且超過易感染病毒年紀(5 歲以上)，或者在延長給	苗，除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險 (6) 需檢送基因檢測報告經專家小組特殊專案審查核准後使用，每 24 週須重新申請,必要時得請照護病人之醫師專案報告。 (7) 使用 eculizumab 治療 aHUS 之退場機制： I. Eculizumab 治療有效及無效定義，如下： i. 治療有效定義：病人經使用 eculizumab 6 個月，其血栓性微血管病變獲得控制(指控制的定義為至少兩次檢驗，間隔超過一個月，血小板回復正常≧ 150,000/mm3，血紅素回復正常，LDH 下降至正常值下限,持續呈現器官血栓性微血管病變)。 ii. 治療無效定義：病人經使用 eculizumab 6 個月，無法使血栓性微血管病變獲得控制(控制的定義如上)；但須排除劑量不足或藥物經由尿液流失特別是併發腎病症候群患者。 II. 若治療反應無法達到有效，建議由其他專家再作劑量評估或排除非典型性尿毒溶血症候群之可能。 III. 退場機制建議如下： i. 治療無效 ii. 慢性腎臟病第五期 iii. 嚴重腦傷害導致神經性異常重度殘障 iv. 若病患疾病是由於帶 MCP、CD46、CFI 基因異常導致，且超過易感染病毒年紀(5 歲以上)，或者在延長給藥時間或減少劑量下仍然無復發且 CH50<10%，可考慮停藥。

Ravulizumab 建議者建議健保給付條件	Eculizumab 健保給付規定
藥時間或減少劑量下仍然無復發且 CH50<10%，可考慮停藥。	

註：底線表示建議給付規定與 eculizumab 現行給付規定差異之處。

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄－適應症一：PNH

資料庫	搜尋日期	搜尋策略		篇數
PubMed	2023/6/14	#1	"paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[All Fields]	2,733
		#2	"ravulizumab"[All Fields]	158
		#3	#1 AND #2	71
Embase	2023/6/14	#1	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp	7,091
		#2	'ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab'	631
		#3	#1 AND #2	325
		#4	#3 AND [systematic review]/lim	9
		#5	#3 AND [meta analysis]/lim	1
		#6	#3 AND ('comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	94
Cochrane Library	2023/6/14	#1	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [All Text]	301
		#2	ravulizumab [All Text]	158
		#3	#1 AND #2	102

附錄三、網絡統合分析納入分析之文獻－PNH

臨床試驗 [7 項臨床試驗，包括相關延伸性試驗]	1. Hillmen, P.; Hall, C.; Marsh, J.C.; Elebute, M.; Bombara, M.P.;Petro, B.E.; Cullen, M.J.; Richards, S.J.; Rollins, S.A.; Mojcik,C.F.; et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 2004, 350, 552–559. https://doi.org/10.1056/NEJMoa031688 2. Hill, A.; Hillmen, P.; Richards, S.J.; Elebute, D.; Marsh, J.C.; Chan, J.; Mojcik, C.F.; Rother, R.P. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005, 106, 2559–2565. https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0564 3. Hillmen, P.; Young, N.S.; Schubert, J.; Brodsky, R.A.; Socié, G.; Muus, P.; Röth, A.; Szer, J.; Elebute, M.O.; Nakamura, R.; et al., The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 2006, 355, 1233–1243. https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648 4. Brodsky, R.A.; Young, N.S.; Antonioli, E.; Risitano, A.M.; Schrezenmeier, H.; Schubert, J.; Gaya, A; Coyle, L.; de Castro, C.; Fu, C.L.; et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the reatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008, 111, 1840–1847. https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136 5. Hillmen, P.; Muus, P.; Röth, A.; Elebute, M.O.; Risitano, A.M.; Schrezenmeier, H.; Szer, J.; Browne, P.; Maciejewski, J.P.; Schubert, J.; et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br. J. Haematol. 2013, 162, 62–73. https://doi.org/10.1111/bjh.12347 6. Hillmen, P.; Muus, P.; Dührsen, U.; Risitano, A.M.; Schubert, J.; Luzzatto, L.; Schrezenmeier, H.; Szer, J.; Brodsky, R.A.; Hill, A.; et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007, 110, 4123–4128. https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095646 7. Hillmen, P.; Elebute, M.; Kelly, R.; Urbano-Ispizua, A.; Hill, A.; Rother, R.P.; Khursigara, G.; Fu, C.L.; Omine M.; Browne, P.; et al. Long-term effect of the complement inhibitor

	eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am. J. Hematol. 2010, 85, 553–559. https://doi.org/10.1002/ajh.21757 8. Kanakura, Y.; Ohyashiki, K.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Ando, K.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nakao, S.; Nakakuma, H.; Nishimura, J.; et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. Int. J. Hematol. 2011, 93, 36–46. https://doi.org/10.1007/s12185-010-0748-9 9. Kanakura, Y.; Ohyashiki, K.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Ando, K.; Ninomiya, H.; Kawaguchi, T.; Nakao, S.; Nakakuma, H.; Nishimura, J.; et al. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. Int. J. Hematol. 2013, 98, 406-416. https://doi.org/10.1007/s12185-013-1404-y 10. Lee, J.W.; Sicre de Fontbrune, F.; Wong, Lee Lee L.; Pessoa, V.; Gualandro, S.; Füreder, W.; Ptushkin, V.; Rottinghaus, S.T.; Volles, L.; Shafner, L.; et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 2019, 133, 530–539. https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136 11. Kulasekararaj, A.G.; Hill, A.; Rottinghaus, S.T.; Langemeijer, S.; Wells, R.; Gonzalez-Fernandez, F.A.; Gaya, A.; Lee, J.W.; Gutierrez, E.O.; Piatek, C.I.; et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitorexperienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 2019, 133, 540–549. https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805
真實世界研究	1. Lee, J.W.; Peffault de Latour, R.; Brodsky, R.A.; Jang, J.H.; Hill, A.; Röth, A.; Schrezenmeier, H.; Wilson, A.; Marantz, J.L.; Maciejewski, J.P. Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry. Am. J. Hematol. 2019, 94, E37–E41. https://doi.org/10.1002/ajh.25334 2. Ninomiya, H.; Obara, N.; Chiba, S.; Usuki, K.; Nishiwaki, K.; Matsumura, I.; Shichishima, T.; Okamoto, S.; Nishimura, J.-I.;

Ohyashiki, K.; et al. Interim analysis of post-marketing surveillance of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. Int. J. Hematol. 2016, 104, 548–558. https://doi.org/10.1007/s12185-016-2065-4

3. Choi, C.W.; Jang, J.H.; Kim, J.S.; Jo, D.Y.; Lee, J.H.; Kim, S.H.; Kim, Y.K.; Won, J.H.; Chung, J.S.; Kim, H.; et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. Blood Res. 2017, 52, 207–211. https://doi.org/10.5045/br.2017.52.3.207
4. Kim, J.S.; Jang, J.H.; Yoon, S.-S.; Lee, J.-H.; Kim, J.-K.; Jo, D.-Y.; Chung, J.S.; Sohn, S.K.; Lee, J.W. Distinct subgroups of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with cytopenia: results from South Korean National PNH Registry. Ann. Hematol. 2016, 95, 125–133. https://doi.org/10.1007/s00277-015-2511-z
5. Loschi, M.; Porcher, R.; Barraco, F.; Terriou, L.; Mohty, M.; de Guibert, S.; Mahe, B.; Lemal, R.; Dumas, P.-Y.; Etienne, G.; et al., Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. Am. J. Hematol. 2016, 91, 366–370. https://doi.org/10.1002/ajh.24278
6. Kelly, R.J.; Hill, A.; Arnold, L.M.; Brooksbank, G.L.; Richards, S.J.; Cullen, M.; Mitchell, L.D.; Cohen, D.R.; Gregory, W.M.; Hillmen, P. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 2011, 117, 6786–6792. https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997
7. Villegas, A.; Núñez, R.; Gaya, A.; Cuevas-Ruiz, M.V.; Bosch, J.M.; Carral, A.; Arrizabalaga, B.; Gómez-Roncero, M.I.; Mora, A.; Bravo, P.; et al. Presence of acute and chronic renal failure in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a retrospective analysis from the Spanish PNH Registry. Ann. Hematol. 2017, 96, 1727–1733. https://doi.org/10.1007/s00277-017-3059-x

附錄四、療效評估文獻搜尋紀錄－適應症二：aHUS

資料庫	搜尋日期	搜尋策略		篇數
PubMed	2023/6/14	#1	"atypical hemolytic uremic syndrome"[All Fields]	1,774
		#2	"ravulizumab"[All Fields]	158
		#3	#1 AND #2	37
Embase	2023/6/14	#1	' atypical hemolytic uremic syndrome '/exp	737
		#2	'ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab'	631
		#3	#1 AND #2	61
Cochrane Library	2023/6/14	#1	atypical hemolytic uremic syndrome [All Text]	48
		#2	ravulizumab [All Text]	158
		#3	#1 AND #2	7

附錄五、網絡統合分析納入分析之文獻－aHUS

臨床試驗[7 項臨床試驗，包括相關延伸性試驗]	1. Legendre, C.M.; Licht, C.; Muus, P.; Greenbaum, L.A.; Babu, S.; Bedrosian, C.; Bingham, C.; Cohen, D.J.; Delmas, Y.; Douglas, K.; et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med. 2013, 368, 2169–2181. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981 2. Licht, C.; Greenbaum, L.A.; Muus, P.; Babu, S.; Bedrosian, C.L.; Cohen, D.J.; Delmas, Y.; Douglas, K.; Furman, R.R.; Gaber, O.A.; et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. Kidney Int. 2015, 87, 1061–1073. https://doi.org/10.1038/ki.2014.423 3. Walle, J.V.; Delmas, Y.; Ardissino, G.; Wang, J.; Kincaid, J. F.; Haller H. Improved renal recovery in patients with atypical hemolytic uremic syndrome following rapid initiation of eculizumab treatment. J. Nephrol. 2017, 30, 127–134. https://doi.org/10.1007/s40620-016-0288-3 4. Greenbaum, L.A.; Fila, M.; Ardissino, G.; Al-Akash, S.I.; Evans, J.; Henning, P.; Lieberman, K.V.; Maringhini, S.; Pape, L.; Rees, L.; et al. Eculizumab is a safe and effective treatment in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2016, 89, 701–711. https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.026 5. Fakhouri, F.; Hourmant, M.; Campistol, J.M.; Cataland, S.R.; Espinosa, M.; Gaber, A.O.; Menne, J.; Minetti, E.E.; Provôt, F.; Rondeau, E.; et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. Am. J. Kidney Dis. 2016, 68, 84–93. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034 6. Rondeau, E.; Scully, M.; Ariceta, G.; Barbour, T.D.; Cataland, S.R.; Heyne, N.; Miyakawa, Y.; Ortiz, D.; Swenson, E.D.; Vallee, M.; et al. TH-PO800: Efficacy and safety of the Long-acting C5-inhibitor ravulizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, November 5–10, 2019. https://www.asnonline.org/education/kidneyweek/2019/program-abstract.aspx?controlId=3230505
真實世界	1. Menne, J.; Delmas, Y.; Fakhouri, F.; Licht, C.; Lommelé, Å.;

研究	Minetti, E.E.; Provôt, F.; Rondeau, E.; Sheerin, N.S.; Wang, J.; et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. BMC Nephrol. 2019, 20, 125. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1314-1 2. Menne, J.; Delmas, Y.; Fakhouri, F.; Kincaid, J.F.; Licht, C.; Minetti, E.E.; Mix, C.; Provôt, F.; Rondeau, E.; Sheerin, N.S.; et al. Eculizumab prevents thrombotic microangiopathy in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome in a long-term observational study. Clin. Kidney J. 2018, 12, 196–205. https://doi.org/10.1093/ckj/sfy035 3. Rondeau, E.; Scully, M.; Ariceta, G.; Barbour, T.D.; Cataland, S.R.; Heyne, N.; Miyakawa, Y.; Ortiz, D.; Swenson, E.D.; Vallee, M.; et al. TH-PO800: Efficacy and safety of the Long-acting C5-inhibitor ravulizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, November 5–10, 2019. https://www.asnonline.org/education/kidneyweek/2019/program-abstract.aspx?controlId=3230505 4. Licht, C.; Ardissino, G.; Ariceta, G.; Cohen, D.; Cole, J.A.; Gasteyger, C.; Greenbaum, L.A.; Johnson, S.; Ogawa, M.; Schaefer, F.; et al. The Global aHUS Registry: methodology and initial patient characteristics. BMC Nephrol. 2015, 16, 207. https://doi.org/10.1186/s12882-015-0195-1 5. Rondeau, E.; Cataland, S.R.; Al-Dakkak, I.; Miller, B.; Webb, N.J.A.; Landau, D. Eculizumab safety: five-year experience from the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. Kidney Int. Rep. 2019, 4, 1568– 1576. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.016 6. Schaefer, F.; Ardissino, G.; Ariceta, G.; Fakhouri, F.; Scully, M.; Isbel, N.; Lommelé, Å.; Kupelian, V.; Gasteyger, C.; Greenbaum, L.A.; et al., Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. Kidney Int. 2018, 94, 408–418. https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.029 7. Leanne, C.; Rondeau, E.; Ardissino, G.; Caby-Tosi, M.-P.; Al-Dakkak, I.; Fakhouri, F.; Miller, B.; Scully, M. SP075: Pregnancy outcomes in patients enrolled in the Global aHUS Registry. 56th European Renal Association – European Dialysis

and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, Budapest, June 13–16, 2019. http://mediatheque.cyim.com/mediatheque/media.aspx?mediaId=65067&channel=60398

8. Ito, S.; Hidaka, Y.; Inoue, N.; Kaname, S.; Kato, H.; Matsumoto, M.; Miyakawa, Y.; Mizuno, M.; Okada, H.; Shimono, A.; et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolyticuremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. Clin. Exp. Nephrol. 2019, 23, 112–121. https://doi.org/10.1007/s10157-018-1610-2
9. Kato, H.; Miyakawa, Y.; Hidaka, Y.; Inoue, N.; Ito, S.; Kagami, S.; Kaname, S.; Matsumoto, M.; Mizuno, M.; Matsuda, T.; et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. Clin. Exp. Nephrol. 2019, 23, 65–75. https://doi.org/10.1007/s10157-018-1609-8
10. Ito, N.; Hataya, H; Saida, K.; Amano, Y.; Hidaka, Y.; Motoyoshi, Y.; Ohta, T.; Yoshida, Y.; Terano, C.; Iwasa, T.; et al. Efficacy and safety of eculizumab in childhood atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. Clin. Exp. Nephrol. 2016, 20, 265–272. https://doi.org/10.1007/s10157-015-1142-y
11. Mallett, A.; Hughes, P.; Szer, J.; Tuckfield, A.; Van Eps, C.; Cambell, S.B.; Hawley, C.; Burke, J.; Kausman, J.; Hewitt, I.; et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome treated with the complement inhibitor eculizumab: the experience of the Australian compassionate access cohort. Intern. Med J. 2015, 45, 1054–1065. https://doi.org/10.1111/imj.12864
12. de Andrade, L.G.M.; Contti, M.M.; Nga, H.S.; Bravin, A.M.; Takase, H.M.; Viero, R.M.; da Silva, T.N.; Chagas, K.N.; Palma, L.M.P. Long-term outcomes of the atypical hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation treated with eculizumab as first choice. PLoS One 2017, 12, e0188155. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188155
13. Besbas, N.; Gulhan, B.; Soylemezoglu, O.; Ozcakar, Z.B.; Korkmaz, E.; Hayran, M.; Ozaltin, F. Turkish pediatric atypical hemolytic uremic syndrome registry: initial analysis of 146 patients. BMC Nephrol. 2017, 18, 6. https://doi.org/10.1186/s12882-016-0420-6

14. Gediz, F.; Payzin, B.K.; Ecemis, S.; Güler, N.; Yilmaz, A.F.; Topcugil, F.; Berdeli, A. Efficacy and safety of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: A single center experience from Turkey. Transfus. Apher. Sci. 2016, 55, 357–362. https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.09.017
15. Yenerel, M.N.; Aktan, M.; Yildiz, A.; Caliskan, Y.; Nalcaci, M. 311-II-4: The importance of Eculizumab in patients with atypical Hemolytic Uremic Syndrome: single center experience. 56th American Society of Hematology (ASH) annual meeting, San Francisco, December 6–9, 2014. https://ashpublications.org/blood/article/124/21/2777/95757/The-Importance-of-Eculizumab-in-Patients-with
16. Le Clech, A.; Simon-Tillaux, N.; Provôt, F.; Delmas; Y.; Vieira-Martins, P.; Limou, S.; Halimi, J.M.; Le Quintrec, M.; Lebourg, L.; Grangé, S.; et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. Kidney Int. 2019, 95, 1443–1452. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.023
17. Fakhouri, F.; Delmas, Y.; Provot, F.; Barbet, C.; Karras, A.; Makdassi, R.; Courivaud, C.; Rifard, K.; Servais, A.; Allard, C.; et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. Am. J. Kidney Dis. 2014, 63, 40–48 (2014). https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011
18. Fremeaux-Bacchi, V.; Fakhouri, F.; Garnier, A.; Bienaimé, F.; Dragon-Durey, M.A.; Ngo, S.; Moulin, B.; Servais, A.; Provot, F.; Rostaing, L.; et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2013, 8, 554–562. https://doi.org/10.2215/CJN.04760512
19. de Fontbrune, F.S.; Galambrun, C.; Sirvent, A.; Huynh, A.; Faguer, S.; Nguyen, S.; Bay, J.O.; Neven, B.; Moussi, J.; Simon, L.; et al. Use of eculizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study from the SFGM-TC. Transplantation 2015, 99, 1953–1959. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000601
20. Le Quintrec, M.; Lionet, A.; Kamar, N.; Karras, A.; Barbier, S.; Buchler, M.; Fakhouri, F.; Provost, F.; Fridman W.H.; Thervet, E.;

et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. Am. J. Transplant. 2008, 8, 1694–1701. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02297.x

21. Zuber, J.; Le Quintrec, M.; Krid, S.; Bertoye, C.; Gueutin, V.; Lahoche, A.; Heyne, N.; Ardissino, G.; Chatelet, V.; Noël, L.-H.; et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. Am. J. Transplant. 2012, 12, 3337–3354. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x
22. Servais, A.; Noël, L.H.; Roumenina, L.T.; Le Quintrec, M.; Ngo, S.; Dragon-Durey, M.A.; Macher, M.A.; Zuber, J.; Karras, A.; Provot, F.; et al. Acquired and genetic complement abnormalities play a critical role in dense deposit disease and other C3 glomerulopathies. Kidney Int. 2012, 82, 454–464. https://doi.org/10.1038/ki.2012.63
23. Cavero, T.; Rabasco, C.; López, A.; Román, E.; Ávila, A.; Sevillano, Á.; Huerta, A.; Rojas-Rivera, J.; Fuentes, C.; Blasco, M.; et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. Nephrol. Dial. Transplant. 2017, 32, 466–474. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw453
24. Huerta, A.; Arjona, E.; Portoles, J.; Lopez-Sanchez, P.; Rabasco, C.; Espinosa, M.; Cavero, T.; Blasco, M.; Cao, M.; Manrique, J.; et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2018, 93, 450–459. https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022
25. Cavero, T.; Rodríguez de Córdoba, S.; Praga, M. 121: ¿Microangiopatía trombótica asociada a hipertensión o
26. a hiperactividad del complemento? Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología y IX Congreso Iberoamericano de Nefrología, Madrid, November 16–19, 2018. https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1124
27. Sheerin, N.S.; Kavanagh, D.; Goodship, T.H.J.; Johnson, S. A national specialized service in England for atypical haemolytic uraemic syndrome-the first year's experience. QJM 2016, 109, 27–33. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv082
28. Brocklebank, V.; Johnson, S.; Sheerin, T.P.; Marks, S.D.; Gilbert,

	R.D.; Tyerman, K.; Kinoshita, M.; Awan, A.; Kaur, A.; Webb, N.; et al., Factor H autoantibody is associated with atypical hemolytic uremic syndrome in children in the United Kingdom and Ireland. Kidney Int. 2017, 92, 1261–1271. https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.028