

# 翡立柏濃縮注射液 2 毫克/毫升 (Elfabrio 2 mg/mL concentrate for solution for infusion)<sup>a</sup>

## 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	Elfabrio 2 mg/mL concentrate for solution for infusion	成分	pegunigalsidase alfa														
建議者	友華生技醫藥股份有限公司																
藥品許可證持有商	友華生技醫藥股份有限公司																
含量規格劑型	注射劑型；2 mg/mL																
主管機關許可適應症 <sup>b</sup>	治療 $\alpha$ -galactosidase A 缺乏的成年病人(即 Fabry disease)，提供長期酵素補充治療																
建議健保給付之適應症內容	<p>(1) 確定診斷為<b>典型</b>法布瑞氏症之患者，且符合下列條件之一者：</p> <p>I. 出現肢端疼痛排汗障礙，或中風</p> <p>II. 蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)</p> <p>III. 不整脈(附表第 7 項)或心室肥大</p> <p>(2) 確定診斷為法布瑞氏症<b>非典型</b>患者，符合下列條件之一者：</p> <p>I. 經腎臟或心臟切片證實與法布瑞氏症相關。</p> <p>II. 法布瑞氏症 IVS4 +919G&gt;A 基因型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」(附表)第 1 項至第 9 項中，至少兩項指標，且心臟組織切片檢查(cardiac biopsy) 證實有 GL3 或 lyso-Gb3 脂質堆積者。</p> <table border="1" data-bbox="582 1400 1404 1912"> <tr> <td>1</td> <td>左心室厚度&gt;12mm。</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score&gt;5 或符合 Cornell's criteria)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>心臟超音波左心室質量指數 (LVMI)男性大於 51 gm/m<sup>2.7</sup>, 女性大於 48 gm/m<sup>2.7</sup>, LVMI。(108/5/1)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio&gt;2.0 及 deceleration time&lt;150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中膈 E/E' &gt;15 或側壁 E/E'&gt;12).</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加&gt;5g/m<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>心臟超音波左心房體積增加&gt;34 mL/m<sup>2</sup> body surface area (BSA) (108/5/1)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>心肌與節律出現異常：AV block, short PR interval, LBBB,ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)</td> </tr> </table>			1	左心室厚度>12mm。	2	心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score>5 或符合 Cornell's criteria)	3	心臟超音波左心室質量指數 (LVMI)男性大於 51 gm/m <sup>2.7</sup> , 女性大於 48 gm/m <sup>2.7</sup> , LVMI。(108/5/1)	4	心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio>2.0 及 deceleration time<150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中膈 E/E' >15 或側壁 E/E'>12).	5	間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加>5g/m <sup>2</sup>	6	心臟超音波左心房體積增加>34 mL/m <sup>2</sup> body surface area (BSA) (108/5/1)	7	心肌與節律出現異常：AV block, short PR interval, LBBB,ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)
1	左心室厚度>12mm。																
2	心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score>5 或符合 Cornell's criteria)																
3	心臟超音波左心室質量指數 (LVMI)男性大於 51 gm/m <sup>2.7</sup> , 女性大於 48 gm/m <sup>2.7</sup> , LVMI。(108/5/1)																
4	心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio>2.0 及 deceleration time<150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中膈 E/E' >15 或側壁 E/E'>12).																
5	間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加>5g/m <sup>2</sup>																
6	心臟超音波左心房體積增加>34 mL/m <sup>2</sup> body surface area (BSA) (108/5/1)																
7	心肌與節律出現異常：AV block, short PR interval, LBBB,ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)																

<sup>a</sup> 本案藥品尚未取得藥品許可證，品名、仿單建議用法用量等皆出自建議者提供之仿單擬稿。

<sup>b</sup> 本案藥品尚未取得藥品許可證，此為本案藥品經衛生福利部認定之罕見疾病藥品適應症。

	<table border="1" data-bbox="584 192 1410 338"> <tr> <td data-bbox="584 192 660 230">8</td> <td data-bbox="660 192 1410 230">中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 230 660 300">9</td> <td data-bbox="660 230 1410 300">心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 300 660 338">10</td> <td data-bbox="660 300 1410 338">NT-proBNP/BNP 或 high sensitivity troponin 升高 (112/8/1)</td> </tr> </table> <p data-bbox="584 394 1410 566">III. 具法布瑞氏症 Cardiac Variant 基因者，申請法布瑞氏症酵素補充治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且 HbA1c(糖化血色素)&lt;7 者，始可接受酵素補充治療。</p>	8	中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全	9	心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。	10	NT-proBNP/BNP 或 high sensitivity troponin 升高 (112/8/1)
8	中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全						
9	心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。						
10	NT-proBNP/BNP 或 high sensitivity troponin 升高 (112/8/1)						
建議健保給付條件	<p data-bbox="520 584 584 618"><input type="checkbox"/>無</p> <p data-bbox="520 629 1153 667"><input checked="" type="checkbox"/>有，同 Fabrazyme 與 Replagal 之給付規定：</p> <ol data-bbox="520 678 1410 2007" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="520 678 1410 813">1. <u>符合 migalastat 藥品給付條件者，須先經 migalastat 治療無效或腎功能惡化(eGFR&lt;30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)方可使用本類藥品。</u></li> <li data-bbox="520 824 1410 904">2. <u>排除使用於無法接受換腎之末期腎臟疾病合併有嚴重心臟衰竭(NYHA class IV)。</u></li> <li data-bbox="520 916 1410 1480">3. <u>需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以1年為限，申請續用時需檢送酵素補充治療療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：</u> <ol data-bbox="584 1066 1410 1480" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="584 1066 1225 1099">(1) <u>嚴重心臟疾病 (NYHA class IV) 或嚴重心肌纖維化</u></li> <li data-bbox="584 1111 1169 1144">(2) <u>腎臟變異型法布瑞氏症病人合併末期腎臟疾病</u></li> <li data-bbox="584 1155 1098 1189">(3) <u>嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症</u></li> <li data-bbox="584 1200 1369 1234">(4) <u>由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生存壽命少於一年</u></li> <li data-bbox="584 1245 1410 1337">(5) <u>在已事先預防情況之下，仍持續發生危及生命或嚴重輸注相關不良反應者，例如:全身性過敏反應)</u></li> <li data-bbox="584 1348 1217 1382">(6) <u>病人的服藥順從性不佳，超過50%未正常施打藥物</u></li> <li data-bbox="584 1393 1410 1480">(7) <u>病人整年長期疼痛控制無法改善者或嚴重腸胃道症狀無法改善者，然典型男性患者不受此限</u></li> </ol> </li> <li data-bbox="520 1491 1410 2007">4. <u>每一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：</u> <ol data-bbox="584 1543 1410 2007" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="584 1543 802 1576">(1) <u>腎功能(EGFR)</u></li> <li data-bbox="584 1588 948 1621">(2) <u>尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)</u></li> <li data-bbox="584 1632 826 1666">(3) <u>血漿或尿液 GL3</u></li> <li data-bbox="584 1677 874 1711">(4) <u>血漿或尿液 lyso-Gb3</u></li> <li data-bbox="584 1722 740 1756">(5) <u>疼痛狀態</u></li> <li data-bbox="584 1767 740 1800">(6) <u>中風次數</u></li> <li data-bbox="584 1812 1410 2007">(7) <u>病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。</u></li> </ol> </li> </ol>						

	<p>(8) <u>心肺功能狀態 (紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及 6 分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。</u></p> <p>(9) <u>靜態心電圖、24 小時 Holter 心電圖與心臟超音波。心臟超音波檢查時之基本項目：左心室舒張期直徑、左心室後壁厚度、左心室前壁厚度、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。</u></p> <p>(10) <u>若初次心臟磁振造影(MRI)檢查時有心肌纖維化的病患，追蹤時應做心臟磁振造影；其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。</u></p>
建議療程	1 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 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：本報告參考 WHO ATC code、我國具藥品許可證與相關適應症、健保給付藥品與給付規定、臨床指引建議及相對療效實證後，認為本案藥品 pegunigalsidase alfa 適當之參考品可為 agalsidase alfa 與 agalsidase beta。此外，因本案建議者建議健保給付規定限制帶有 migalastat 可符合基因突變且符合給付規定之病人，需優先選用 pegunigalsidase alfa，故 migalastat 並非適當之參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

(一) 本報告經快速電子資料庫搜尋後，主要獲得一項與隨機分派、agalsidase beta 對照、雙盲第三期臨床試驗 BALANCE。此試驗目的為在先前已接受 agalsidase beta 之腎功能不佳法布瑞氏症病人中，比較 pegunigalsidase alfa 與 agalsidase beta 兩者之療效。對納入有症狀法布瑞氏症 (需至少有一項特徵，如：神經痛、眼部窩狀角膜濁斑、血管角質瘤) 伴隨腎功能正在惡化<sup>c</sup>且經 agalsidase beta 治療至少一年之 18 至 60 歲病人。此試驗納入 77 位受試者，平均 44 歲、女性有 30 人、eGFR 平均為 73.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、eGFR 年化斜率平均為-8.1、55%病人有接受 ACEi 或 ARBs<sup>d</sup>

<sup>c</sup> eGFR<sub>CKD-EPI</sub> 介於 40~120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，以 9~18 個月內肌酸酐值換算年化 eGFR 斜率小於-2 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>。

<sup>d</sup> ACEi, angiotensin- converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers.

治療。符合條件受試者經尿蛋白/肌酸酐 1g/g 以上／未滿分層後，以 2:1 隨機分派至每兩週一次 pegunigalsidase alfa，每次 1 mg/kg，或每兩週一次 agalsidase beta，每次 1 mg/kg 組。兩組受試者特徵雖大致相同，但在性別比例、先前曾接受過抗藥物抗體 (anti-drugs antibody, ADAs)、先前曾接受過 ACEi 或 ARB 比例等特徵有所差異。Pegunigalsidase alfa 組中非典型法布瑞氏症病人有 25 人 (48%)，而 agalsidase beta 組中則有 11 人 (44%)。

- (二) 相對療效方面，BALANCE 試驗以治療意向 (intention-to-treat) 受試者群體分析之主要指標結果顯示，在經過 24 個月治療後，pegunigalsidase alfa 組與 agalsidase beta 組對比時，在年化 eGFR 斜率方面達到不劣性 [24 個月時年化 eGFR 斜率與基礎期相比變化量，兩組差異為  $-0.36 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{year}$ ，95% 信賴間  $-2.44$  to  $1.73$ ，下限高於事先訂定之  $-3^{\circ}$ ]。以遵照計畫書 (per-protocol) 受試者群體分析結果亦一致。進一步依性別分析，結果顯示男性年化 eGFR 斜率為  $-3.96$ ，而女性為  $-2.56$ ；依基期 ADAs 有無分析時，ADAs 陽性者： $-5.16$ ；ADA 陰性者： $-2.41$ 。次要指標血中 lyso-Gb3 濃度<sup>f</sup>24 個月時與基礎期相比，pegunigalsidase alfa 組變化中位數為  $1.15 \text{ nM}$ ，而 agalsidase beta 組為  $-1.5 \text{ nM}$ 。

在心臟相關指標方面，則是來自另外兩項單組試驗 PB-102-F03 試驗 (共追蹤 5 年) 與 BRIDGE 試驗 (追蹤 1 年)。試驗結果如下表；整體而言，雖有惡化傾向，但未達統計差異，亦仍在正常範圍內。

PB-102-F03 試驗	治療前 (n=15)	治療 60 個月 (n=10)	前-後變化值 (改變幅度)	P 值
LVM 平均值(標準誤)	94.7 g(7.4)	117.5 g(9.6)	+17.7 g	-
LVMi 平均值(標準誤)	52.7 g/m <sup>2</sup> (3.7)	64.8 g/m <sup>2</sup> (4.6)	+8.9 g/m <sup>2</sup>	-
BRIDGE 試驗	治療前 (n=20)	治療 12 個月 (n=20)	前-後變化值 (改變幅度)	
LVMi 平均值				
全部受試者	NA	NA	NA	0.45
男性	97.6 g/m <sup>2</sup>	98.3 g/m <sup>2</sup>	+2.4(NA)	0.50
女性	66.9 g/m <sup>2</sup>	74.1 g/m <sup>2</sup>	+7.1(NA)	0.21
LVM, left ventricular mass, 左心室質量；LVMi, LVM index, 左心室質量指標。				

- (三) 相對安全性方面，BALANCE 試驗結果顯示兩組 9 成以上受試者治療期間都發生過至少一件不良事件 (Treatment-emergent adverse event, TEAE)，但 pegunigalsidase

<sup>c</sup> 美國 FDA 與 EMA 審查報告認為廠商並未充分說明不劣性臨界值選擇，對此標準仍有疑慮，不接受兩者在減緩腎功能惡化具有不劣性之宣稱，但可接受此試驗作為療效支持性數據。詳細理由參見內文試驗段落說明。

<sup>f</sup> lyso-Gb3 是 Gb3 降解產物，可作為監測酵素替代療法治療法布瑞氏症效果的生物性標記，但其用於心臟特異型 (例如：IVS4+919G>A) 的角色仍不明確。

alfa 組發生率較 agalsidase beta 組低（發生率比 0.70，95%信賴區間 0.62 to 0.80）；其中，pegunigalsidase alfa 組男性受試者明顯較低，但女性則無統計上顯著差異。然而，pegunigalsidase alfa 組有兩人因 TEAE 停藥，而 agalsidase beta 組則無；其中一位是發生嚴重過敏反應（hypersensitivity），且即使停藥處置症狀後再次嘗試用藥，仍舊發生嚴重過敏反應。此外，由藥物輸注引起之輸注相關不良事件（IRRs, infusion-related reactions）亦以 pegunigalsidase alfa 組發生率較 agalsidase beta 組低（發生率比為 0.13）。然而，由於此試驗受試者先前需經 agalsidase beta 治療至少一年，故 agalsidase beta 組 IRR 有低估可能。

- (四) 生活品質方面，整體而言，以 EQ-5D-5L 測量時，在不同面向上，兩組皆是改善或無改變的人數多於惡化者；但兩組間未進行統計比較，無法得知何者較佳。

在搜尋過程中另有獲得一項針對第 I / II 期試驗受試者進行之長期治療追蹤試驗（PB-102-F03 試驗）。該長期追蹤試驗初期有 15 人，追蹤至 60 個月時尚有 10 人。至 60 個月時，年化 eGFR 斜率平均值為 -1.6。心臟功能指標（LVM、LVMi、LVEF<sup>§</sup>）方面，雖有惡化趨勢但仍維持在正常範圍。然而，有一名受試者發生嚴重偏頭痛，並判定與治療有關。另有一項探討由成年法布瑞氏症病人（20 人）由 agalsidase alfa 轉換至 pegunigalsidase alfa 後治療一年之單組臨床試驗（BRIDGE 試驗），結果顯示 17 位受試者年化 eGFR 斜率維持或改善，3 人則惡化。

- (五) 整體來說，目前實證證據顯示 pegunigalsidase alfa 組具有療效，但缺乏與 agalsidase alfa 直接或間接比較療效與安全性之證據；與 agalsidase beta 則有一項直接比較，雖在腎功能惡化結果似有不劣性，惟其臨界值仍有疑慮，而導致具有不確定性。長期療效方面，一項長期追蹤試驗提供最長 5 年結果，顯示在腎功能方面療效尚可維持。在心臟相關的療效指標方面，主要結果則來自兩項單組試驗（PB-102-F03 試驗[共追蹤 5 年]與 BRIDGE 試驗[追蹤 1 年]）；結果大致顯示心臟功能指標有惡化傾向，但未達統計上顯著差異。

- 四、醫療倫理：無系統性蒐集的相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告擷取主要醫療科技評估報告中所收集的病友意見以供參考。

根據英國 NICE 報告中收集之病友意見，法布瑞氏症的症狀不僅造成病人生理上的不適，也間接衝擊到心理狀態，進而對生活品質產生負面影響。此外，症狀並不外顯，因此也很難與人解釋病情。由於法布瑞氏症屬於進行性、無法治癒的疾病，因此病人可能會一直感到焦慮，並且在得知家人死於法布瑞氏症併發症後，焦慮感會愈發強烈。病友表示若有一種治療能夠減緩腎功能惡化，將能為法布瑞氏症治療帶來新希望。

- 五、成本效益：

英國 NICE 於 112 年 10 月公告評估報告，廠商認為 pegunigalsidase alfa 與其他酵素

<sup>§</sup> 左心室質量(Left ventricular mass, LVM)、左心室質量指標(LVM index, LVMi)、左心室射血分數(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

替代療法 agalsidase alfa、agalsidase beta 在臨床效益和生活品質上沒有統計上顯著差異，故採用最小成本分析，廠商評估 pegunigalsidase alfa 與比較品相比可節省成本。此外，外部評估小組另針對 pegunigalsidase alfa 與 migalastat 進行成本效用分析，惟考量商業機密故未呈現 ICER 結果。最終 NICE 同意 pegunigalsidase alfa 相較於現行既有治療可帶來成本節省的效果，故建議在廠商提供商業協議之前提下，給付 pegunigalsidase alfa 用於法布瑞氏症成年病人。

#### 六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入給付後會取代酵素替代療法（ERT）agalsidase alfa、agalsidase beta，其以罕見藥物年報推估 ERT 治療人數，並將病人分為未接受過 ERT 以及已接受 ERT 轉換本品者，假設未接受過 ERT 病人若非屬 IVS4+919G>A 突變則會優先使用 migalastat，進而將其排除；再直接設定每年可能使用本品之人數。藥費部分，建議者假設病人體重 65.5 公斤，依仿單用法推估本品及被取代品之藥費。
2. 本報告認為建議者之分析設定大致合宜，然而經健保資料庫分析後認為法布瑞氏症新發病人接受 migalastat 的情形尚待觀察，又考量病人以 migalastat 治療無效或惡化後仍可能再使用 ERT 治療，故本報告認為現行 ERT 治療人數應能代表本案目標族群。因此，本報告以健保資料庫中診斷為法布瑞氏症且使用 ERT 之成年病人數進行推估，藥費部分則與建議者之計算方式相同。
3. 建議者與本報告之未來五年（114 至 118 年）推估結果彙整如後表。

推估項目	建議者推估	查驗中心推估
本品使用人數	12 人至 176 人	13 人至 209 人
本品年度藥費	0.90 億元至 13.25 億元	0.98 億元至 15.73 億元
財務影響	0.03 億元至 0.48 億元	0.03 億元至 0.52 億元

#### 健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本案業經藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品，本報告依據本品之初核健保支付價及初核給付規定更新財務影響評估，並同時考量 agalsidase alfa 降價且與本品作為同線治療的情況下，重新估計未來五年本品的使用人數約為 31 人至 260 人；本品年度藥費約 1.60 億元至 13.40 億元；考量取代藥費及 agalsidase alfa 降價節省費用後，藥費財務影響約節省 3.32 億元至節省 8.70 億元。考量近年法布瑞氏症病人成長快速，若以 111 年至 112 年的新增人數作為後續年度病人數成長參考（假設每年增加 74 人），進行本案病人數高推估之分析，則未來五年本品的使用人數約為 48 人至 379 人；本品年度藥費約 2.47 億元至 19.53 億元；考量取代藥費及 agalsidase alfa 降價節省費用後，藥費財務影響約節省 4.20 億元至節省 12.64 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 1	參考品 2
商品名	Elfabrio® 翡立柏	Fabrazyme® 法布瑞酶	Replagal® 利甫蓋素
主成分/含量	pegunigalsidase alfa 2 mg/mL	agalsidase beta 5 mg/mL	agalsidase alfa 1 mg/mL
劑型/包裝	注射劑型；20 mg/vial	注射劑型；35 mg/vial	注射劑型；3.5 mg/vial
WHO/ATC 碼	A16AB20	A16AB04	A16AB03
主管機關許可適應症 <sup>b</sup>	治療 $\alpha$ -galactosidase A 缺乏的成年病人(即 Fabry disease)，提供長期酵素補充治療		
健保給付條件	擬訂中	(1) 符合 migalastat 藥品給付條件者，須先經 migalastat 治療無效或腎功能惡化 (eGFR<30mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) 方可使用本類藥品。 (2) 排除使用於無法接受換腎之末期腎臟疾病合併有嚴重心臟衰竭(NYHA class IV)。 (3) 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限，每一年須重新評估一次。 (詳見資料摘要表格內容)	
健保給付價	擬訂中	145,218 元/vial	66,549 元/vial
仿單建議劑量與用法	1 mg/kg	1 mg/kg	0.2 mg/kg
療程	每 2 週靜脈輸注一次	每 2 週靜脈輸注一次	每 2 週靜脈輸注一次
每療程花費	擬訂中	每 2 週療程使用 2 瓶 共 290,436 元	每 2 週療程使用 4 瓶 共 266,196 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			

目前臨床治療指引建議的首選	✓	✓
其他考量因素，請說明：		

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	至民國 113 年 5 月 9 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 5 月 9 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於民國 112 年 10 月 4 日公告。NICE 委員會建議給付 pegunigalsidase alfa 依其上市許可 <sup>h</sup> ，用於治療成年 FD 病人；英國廠商須依商業協議中條件供貨。 NICE 委員會指出治療 FD 疾病的藥物有 agalsidase alfa、agalsidase beta 和 migalastat 三種。臨床試驗結果顯示 pegunigalsidase alfa 療效不劣於 agalsidase beta。雖然缺乏臨床試驗直接比較該藥與 agalsidase alfa 或 migalastat 之療效結果，但臨床專家認為 pegunigalsidase alfa 與未比較之兩項藥物具有相似的臨床有效性和耐受性。經濟分析顯示 pegunigalsidase alfa 治療成本低於其他 ERT 和 migalastat。

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 113 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

<sup>h</sup> Pegunigalsidase alfa 於英國適應症為「用於確診法布瑞氏症 ( $\alpha$ -galactosidase 缺乏症) 成年病人之長期酵素替代療法」。

## 【翡立柏濃縮注射液 2 毫克/毫升<sup>h</sup>】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 114 年 01 月 08 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) 疾病簡介

法布瑞氏症（Fabry disease, 以下簡稱 FD），屬於性聯遺傳疾病，也是一種溶酶體儲積症（lysosomal storage disorders, LSDs）。由於病人 X 染色體長臂 Xq22.1 處 GLA gene 發生突變，導致代謝過程中溶酶體製造的  $\alpha$ -半乳糖苷酶-A（ $\alpha$ -GAL A）失去活性而無法水解掉醣脂質、醣蛋白質末端的  $\alpha$ -D-半乳糖基團，致使 globotriaosylceramide (Gb<sub>3</sub>; GL-3)、globotriaosylsphingosine (lyso-Gb<sub>3</sub>) 等物質持續堆積在全身細胞內，最終引發器官系統病變[1]。該疾病不適用傳統 X 性聯隱性或顯性遺傳定義，其兩條 X 染色體在不同細胞中隨機不活化的特性，會使帶有同項基因缺陷的女性，在不同年紀出現嚴重程度不一的症狀，而只帶有缺陷基因 X 染色體男性受影響更甚，必然發病且症狀通常較為嚴重[2]。

當懷疑病人罹患 FD 時，診斷方法的選擇因性別而異，男性病人會優先採用

<sup>h</sup> 本案藥品尚未取得藥品許可證，品名、仿單建議用法用量等皆出自建議者提供之仿單擬稿。

便捷的 $\alpha$ -GAL A 酵素活性檢測法<sup>i</sup>，若無法偵測到活性者(即低於正常平均值3%<sup>j</sup>)可直接確診<sup>k</sup>，活性介於正常平均值3~35%時則須再檢測 *GLA* gene 是否突變[7]；而女性病人因 $\alpha$ -GAL A 酵素活性常無法反映異常的臨床表現，故會直接檢測 *GLA* gene 是否突變用作診斷。基因出現無法確認意義之遺傳變異 (genetic variant of unknown significance, GVUS) 時，才施行 Gb<sub>3</sub>/lyos-Gb<sub>3</sub> 含量檢測或組織切片輔助診斷[8]。

不同 FD 病人臨床表現差異性極大，可能發生在不同性別和年齡層，若以症狀初發生年齡和器官侵犯範圍，可將病人粗分成典型 (classic)、非典型 (non-classic) 兩種表現型。「典型」病人多為男性，因為體內 $\alpha$ -GAL A 酵素活性低於正常平均值的1%，故最快在兒童或青少年時期就會開始出現末梢神經疼痛 (acroparesthesia)、皮膚淺層血管角質瘤 (angiokeratomas)、眼部窩狀角膜濁斑 (ornia verticillata)、排汗異常 (hypohidrosis)、胃腸道不適等症狀，若未及時治療可能逐步發展到腎功能損傷、心血管疾病、腦中風等危及生命情形；而「非典型」病人則不限於性別，其體內 $\alpha$ -GAL A 酵素活性相對高 (高於正常平均值的1%)，症狀會較晚出現 (40~80 歲間)，也可能只侵犯一個器官，常見有心臟變異型和腎臟變異型[9]。心臟變異型病人可見心律不整、左心室肥大、非阻塞性肥厚性心肌症等症狀；腎臟變異型則有蛋白尿、末期腎病等表現[1]。

2009 年，台灣流行病學研究曾以 2006~2008 年間台大醫院新生兒基因篩檢結果 (171,977 人) 推估我國 FD 疾病盛行率，結果顯示以基因型 (genotype) 分析，男性盛行率大於女性 (1/1,250；1/40,840)；以表現型 (phenotype) 分析，男性非典型 FD 盛行率亦大於典型 FD (1/1,390；1/22,570)，其中非典型 FD 更有 86% 病人攜帶 IVS4+919G>A 之 *GLA* gene 剪切突變[10]，待年紀漸長有機會以心臟變異型發病[11]。而根據民國 113 年 4 月衛生福利部國民健康署罕見疾病通報統計，歷年來有症狀且需要治療之 FD 個案已累計至 626 位，死亡人數為 62 位[12]。

## (二) 臨床治療處置

FD 作為基因突變疾病，概念上若以基因療法修復基因缺陷或可治癒病情，但相關治療仍處於研究發展階段，尚未能被實際應用。目前臨床當病人符合適應症需要治療時，可給予酵素替代療法或藥理伴侶分子療法等治療穩定疾病、預防惡化，或輔以症狀處置藥物緩解不適、改善生活品質。

<sup>i</sup>  $\alpha$ -GAL A 酵素活性強度可藉由培養血漿、白血球或皮膚纖維母細胞檢測；或經由濾紙血片 (dried blood spots, DBS) 方法偵測。

<sup>j</sup> 目前各地用於確診男性 FD 之 $\alpha$ -GAL A 酵素活性檢測值標準不一，如：台北榮總醫院採用 1% [3]、歐洲 [4, 5] 和臺大醫院採用 5% [取自 109 年外部專家諮詢意見]。

<sup>k</sup> 然而亦有學者認為只採用 $\alpha$ -GAL A 酵素活性檢測法仍不足以確診是否罹患 FD，源於假性缺陷等位基因 (pseudodeficiency allele) 的存在可能降低 $\alpha$ -GAL A 酵素活性或白血球酵素活性 [6]。

酵素替代療法(enzyme replacement therapy, ERT)主要是靜脈給予體外基因重組技術類似於  $\alpha$ -GAL A 酵素製品(如：agalsidase alfa、agalsidase beta、pegunigalsidase alfa)，以補充病人體內缺乏的酵素，適用於大部分 FD 病人<sup>1</sup>。治療過程需注意外來蛋白質藥物引發輸注相關反應<sup>m</sup> (infusion-related reaction, IRRs)、誘發抗藥物抗體<sup>n</sup> (anti-drug antibodies, ADAs)以及大分子藥物無法進入血腦障壁(blood- brain barrier, BBB)發揮療效等問題[14]。藥理伴侶分子療法(pharmacologic chaperone therapy)則為口服小分子藥物(如：migalastat)，能結合突變的  $\alpha$ -GAL A 酵素，使其結構穩定可正常折疊不被降解，增強酵素活性。臨床應用較受限於病人基因突變狀態(需具可符合性基因突變<sup>o</sup>)、年紀(16 歲以上<sup>p</sup>)、腎功能(eGFR > 30 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> 且非末期腎病需透析者)與懷孕狀態(非懷孕或可能懷孕且實施避孕者)，常見頭痛等不良反應。

援引 2020 年英國遺傳代謝疾病組織(British Inherited Metabolic Disease Group)指引建議[15]與 NICE 專家意見[16]，兩類藥物使用族群會有部分重疊，在現行直接比較療效資料有限<sup>q</sup>的前提下，疾病表現型(典型/非典型 FD)尚不影響藥物選擇，符合 migalastat 使用條件的病人亦能選擇使用 ERT 治療，可依治療偏好選擇其一，或能互相轉換治療。然而，migalastat 其口服 ERT 給藥途徑也許更便利於用藥順從性高的病人，免於每兩週回診一次進行 ERT 治療；其藥物分子也較小，有機會進入中樞神經系統改善相關症狀；惟藥物使用條件相較於 ERT 治療更為嚴苛。

有關非典型心臟變異型 FD 治療方針，中華民國心臟學會於 2021 年出版之專家共識[17]指出當病人實驗室檢驗值、組織學以及影像學檢查顯示侵犯至心臟，ERT 治療應為主要治療選擇。然而，指引指出 2023 年小規模觀察性研究(MAIORA)<sup>r</sup>結果亦顯示 migalastat 可能改善病人心臟指標與運動耐受力(exercise tolerance)[18]，惟需留意台灣人常見之 IVS4+919G>A 基因型並非適用 migalastat 之可符合性基因突變。

<sup>1</sup> pegunigalsidase alfa 仿單適應症規定成人使用；agalsidase alfa、agalsidase beta 則不限使用年齡。

<sup>m</sup> 臨床常以降低輸注速率，避免發生輸注相關反應；或給予抗組織胺、類固醇治療輸注相關反應。

<sup>n</sup> 過去研究中使用第一代 ERT 治療，有 73% 病人血液曾驗出抗藥物抗體，可能降低藥物療效[13]，故病人在接受 ERT 治療前後皆會定期檢測血中抗藥物抗體。

<sup>o</sup> 需查閱廠商網頁 [GALAFOLD® GLA 突變搜尋 \(galafoldamenabilitytable.com.tw\)](http://galafoldamenabilitytable.com.tw)，確認病人基因是否適用 migalastat 治療。

<sup>p</sup> migalastat 於各國仿單中核准藥物使用年齡不同，歐洲和台灣病人須大於 16 歲、美國和加拿大病人須為成人(即大於 18 歲)。

<sup>q</sup> 僅第三期 migalastat 樞紐試驗(ATTRACT)顯示 migalastat 與 ERT 治療同樣能維持病人腎功能。

<sup>r</sup> MAIORA study(NCT03838237)針對 16 位未曾接受治療且確診 FD 侵犯心臟(左心室肥大、心臟磁振造影之 T1 值下降)病人，在接受 18 個月 migalastat 治療後，比較前後心臟指標差異(包含心電圖、心臟磁振造影之 T1 值、心肺運動功能測試、血中 troponin T、NT-proBNP 數值)，結果顯示病人左心房質量(LVM)沒有顯著改變、心臟磁振造影之 T1 值上升且運動耐受力改善[18]。

針對疾病的藥物起始治療時機取決於性別、疾病表現型[15]，見表一。

表一、英國遺傳代謝疾病組織(British Inherited Metabolic Disease Group)指引建議 FD 病人之針對疾病藥物起始治療時機

表現型	性別	起始治療建議
典型	男性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 確診後即可給予治療。</li> </ul>
非典型	不論性別	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 符合 FD 引起腎臟疾病證據其一               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 第三期慢性腎病：六個月內至少 2 次一致性腎絲球過濾率<sup>s</sup>評估結果。</li> <li>(2) 第二期慢性腎病：一年內至少 3 次一致性腎絲球過濾率評估結果，顯示數值降低斜率大於同年齡層正常人(0.8~1.0 ml/min/year)。</li> <li>(3) 持續性蛋白尿：男性尿蛋白與肌酸酐比值<sup>t</sup>上升；女性鮮少惡化成末期腎衰竭，若臨床表現只出現蛋白尿，則優先以抗蛋白尿藥物(ACEi/ARB<sup>u</sup>)治療一年。</li> </ol> </li> <li>• 符合 FD 引起心臟疾病證據其一               <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 左心室壁厚度&gt;13 mm(男性)、&gt;12 mm(女性)</li> <li>(2) 心臟超音波與 MRI 檢測左心室質量指數高於同年齡和性別正常值。</li> <li>(3) 心臟 MRI 檢測顯示顯影劑的延遲顯影 (Late gadolinium enhancement, LGE)</li> </ol> </li> <li>• 符合 FD 引起一般性症狀：不可控制的疼痛或胃腸道症狀嚴重影響生活品質，導致改變生活型態。</li> </ul>

當初病人出現以下情形，則需考慮終止針對疾病之藥物治療[15]。

一般情形	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 病人發生無法忍受或不可避免的不良反應。</li> <li>• 病人疾病為間發性，即病人未能藉由該項治療改善長期生活品質和預期存活。</li> <li>• 當病人生活方式無法充分遵從治療。</li> <li>• 當病人生活方式或行為威脅到醫療照護人員健康福祉。</li> </ul>
特定	客觀的臨床證據顯示：

<sup>s</sup> 腎絲球過濾率 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR)

<sup>t</sup> 尿蛋白與肌酸酐比值(Urine protein/creatinine ratio, UPCR)

<sup>u</sup> ACEi, angiotensin- converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers.

情形	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 腎絲球過濾率每年下降超過 4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 或需腎臟替代療法。</li> <li>• 收縮或舒張功能持續惡化，導致心臟衰竭；三年內，左心室質量指數增加大於 &gt; 6 g/m<sup>2</sup>；心律不整需要植入心臟節律器。</li> <li>• 具臨床顯著意義的神經血管疾病。</li> <li>• 疼痛或胃腸道症狀更加惡化。</li> <li>• 血中 lysoGb<sub>3</sub> 數值不減反增。</li> </ul>
備註：當病人罹患心臟變異型 FD 且無侵犯其他器官時，可單獨評估心臟功能來決定治療方針。	

所有 FD 病人確診後，無論是否正在接受治療，皆須定期監測血中血液生化值、全血球計數、lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度<sup>v</sup>、抗藥物抗體<sup>w</sup>；腎絲球過濾率、尿蛋白與肌酸酐比值；心電圖(ECG)<sup>x</sup>、心臟磁共振造影(CMR)，以追蹤病情發展[19]。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一) 本案藥品簡介

本案藥品 Elfabrio<sup>®</sup> (pegunigalsidase alfa, 又名 PRX-102) 是聚乙二醇化的人類  $\alpha$ -GAL A 重組酵素，能夠補充或替代 FD 病人體內  $\alpha$ -GAL A 酵素，屬於第二代 ERT 治療[20, 21]。建議者送審文件稱該藥物特點：一、由菸草細胞培養生成，不同於第一代 ERT 治療採用中國倉鼠細胞或人類細胞製造；二、使用聚乙二醇化技術(PEGylation)以延長藥物半衰期(pegunigalsidase alfa：53~134 小時；agalsidase alfa：42~117 分鐘、agalsidase beta：45~102 分鐘)。

2023 年 7 月，本案藥品獲我國衛生福利部認定罕見疾病藥物適應症為「確診法布瑞氏症( $\alpha$ -半乳糖苷酶缺乏)的成年患者中作為長期酵素替代療法」。建議者提供之仿單擬稿中建議使用劑量用法為 1 mg/kg，每兩週靜脈輸注一次，視病人耐受性調整輸注速率，輸注耐受良好且數個月內沒有發生中度或重度 IRR 者，可考慮居家給藥。此次建議者建議將該藥納入健保給付，建議給付條件同第一代 ERT 治療(agalsidase alfa 和 agalsidase beta)規定，見表二。

<sup>v</sup> Lyso-Gb<sub>3</sub> 是 Gb<sub>3</sub> 降解產物，可作為監測 ERT 治療 FD 效果的生物性標記，但其用於心臟特異型 FD(例如：IVS4+919G>A)的角色仍不明確[17]。

<sup>w</sup> 針對使用 ERT 治療病人。

<sup>x</sup> 針對疾病侵犯至心臟病人，左心室重塑(remodeling)與肥大為常見病徵。

表二、建議者本案藥品建議給付適應症與條件(重點摘要，全文詳見附錄一)

建議給付適應症	
確診為典型 FD 患者	確診為非典型 FD 患者
且符合下列條件之一： I. 出現肢端疼痛排汗障礙，或中風 II. 蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria) III. 不整脈或心室肥大	且符合下列條件之一： I. 經腎臟或心臟切片證實與法布瑞氏症相關。 II. 法布瑞氏症 IVS4 +919G>A 基因型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」第 1 項至第 9 項中，至少兩項指標，且心臟組織切片檢查(cardiac biopsy)證實有 GL <sub>3</sub> 或 lyso-Gb <sub>3</sub> 脂質堆積者。 III. 具法布瑞氏症 Cardiac Variant 基因者，申請法布瑞氏症酵素補充治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且 HbA1c(醣化血色素)<7 者，始可接受酵素補充治療。
給付條件	
1. 符合 migalastat 藥品給付條件者，須先經 migalastat 治療無效或腎功能惡化(eGFR < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )方可使用本類藥品。 2. 排除使用於無法接受換腎之末期腎臟疾病合併有嚴重心臟衰竭(NYHA class IV)。 3. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限，每一年須重新評估一次。	

## (二) 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

檢索世界衛生組織藥品統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 之 ATC/DDD Index 網頁 [22]，本案藥品 pegunigalsidase alfa 的 ATC 分類碼為「A16AB20」，屬於 A16AB 消化道和代謝系統相關酵素 (other alimentary tract and metabolism products- enzymes)。與其 ATC 分類前五碼相同之藥品共有 27 項，以藥品學名查詢衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、化粧品許可證 [23] 網頁中成分欄位，可知 agalsidase alfa、agalsidase beta 取得適應症；另以「法布瑞氏症」、「Fabry disease」反向查詢適應症(藥品)欄位，可查得另一藥品 migalastat；另以相同關鍵字查詢食品藥物管理署公告之罕藥名單 (113 年 5 月 16 日更新) [24]，同樣查獲 agalsidase alfa、agalsidase beta、migalastat 等三項藥品。最後本報告查詢中央健康保險署健保用藥品項 [25] 網頁中成分欄位與罕病藥品品項表 [26]，得知前述三項 FD 治療藥品皆已收載健保給付。

參考前一段落英國指引建議，並列四項藥品為成人一線治療選擇 [15]，故本

報告認為四藥於成人治療具相近治療地位，見表三。值得注意的是，目前健保給付規定符合 migalastat 藥品給付條件者，須先經 migalastat 治療無效或腎功能惡化 (eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 方可使用 agalsidase alfa 或 agalsidase beta，而根據建議者提議，pegunigalsidase alfa 之使用規定應比照辦理。

表三、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
A16AB20 pegunigalsidase alfa (本案藥品)	確診法布瑞氏症 ( $\alpha$ -半乳糖苷酶 缺乏)的成年患 者中作為長期酵 素替代療法	注 射 液 劑	2 mg/mL	申請健保收載中
A16AB03 agalsidase alfa	用 於 治 療 $\alpha$ -galactosidase A 缺乏患者(即 Fabry disease)， 提供長期酵素補 充治療。	注 射 液 劑	1 mg/mL	限用於(詳見附錄一) 1. 確定診斷為典型、非典型法布瑞氏 症之患者且符合特定診斷條件。 2. 符合 migalastat 藥品給付條件者， 須先經 migalastat 治療無效或腎功 能惡化 (eGFR<30mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) 方可使用本類藥品。
A16AB04 agalsidase beta		注 射 液 劑	5 mg/mL	
A16AX14 migalastat	已確診為法布瑞 氏症且於體外試 驗確定為可符合 性基因突變 (amenable mutation)的 16 歲(含)以上病 人。	膠 囊 劑	123 mg/cap	限用於(詳見附錄二) 1. 確定診斷為典型、非典型法布瑞氏 症之患者且符合特定診斷條件。 2. 須符合 16 歲以上，確定診斷為法 布瑞氏症之患者且體外試驗確定 為可符合性基因突變。 3. 不適用於治療法布瑞氏症 IVS4+919G>A (c.639+919G>A) 基因型患者。

### 三、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CDA-AMC(加拿大)	至 2024 年 5 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 5 月 9 日止查無資料。
NICE (英國)	於 2023 年 10 月 4 日公告。
其他:SMC(蘇格蘭)	於 2023 年 11 月 13 日公告；2024 年再申請，尚未有結果
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2024 年 4 月收訖

註：CDA-AMC 為 Canada's Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review) 自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會縮寫。

#### (一) CDA-AMC (加拿大)

至 2024 年 5 月 9 日止，以「pegunigalsidase alfa」為關鍵字搜尋 CDA-AMC 網頁，未查獲本案藥品用於 FD 相關評估報告。

#### (二) PBAC (澳洲)

至 2024 年 5 月 9 日止，以「pegunigalsidase alfa」為關鍵字搜尋 PBAC 網頁，未查獲本案藥品用於 FD 相關評估報告。

#### (三) NICE (英國) [16]

於 2024 年 5 月 9 日止，以「pegunigalsidase alfa」為關鍵字搜尋 NICE 網頁，查獲一篇 2023 年 10 月發布之本案藥品用於 FD 相關評估報告，以下重點摘要。

##### 1. 給付建議與理由

NICE 委員會建議給付 pegunigalsidase alfa 依其上市許可<sup>y</sup>，用於治療成年 FD 病人；英國廠商須依商業協議中條件供貨。

NICE 委員會指出治療 FD 疾病的藥物有 agalsidase alfa、agalsidase beta 和 migalastat 三種。臨床試驗結果顯示 pegunigalsidase alfa 療效不劣於 agalsidase beta。

<sup>y</sup> Pegunigalsidase alfa 於英國適應症為「用於確診法布瑞氏症 ( $\alpha$ -galactosidase 缺乏症) 成年病人之長期酵素替代療法」。

雖然缺乏臨床試驗直接比較該藥與 agalsidase alfa 或 migalastat 之療效結果，但臨床專家認為 pegunigalsidase alfa 與未比較之兩項藥物具有相似的臨床有效性和耐受性。經濟分析顯示 pegunigalsidase alfa 治療成本低於其他 ERT 和 migalastat。

## 2. 參考品

英國廠商考量 migalastat 優先適用於具可符合性基因突變 FD 病人，故不列該藥為 pegunigalsidase alfa 比較品，然而臨床專家表示具可符合性基因突變 FD 病人仍會依個人治療偏好選擇(如：因服藥遵醫囑性不佳而選擇 ERT 治療)，亦可能互相轉換藥物治療。最終 NICE 委員會認定無論 FD 病人是否具有可符合性基因突變，pegunigalsidase alfa 皆可作為新一項 ERT 治療選擇，而 agalsidase alfa、agalsidase beta 和 migalastat 則為其參考品。

## 3. 試驗相關議題

英國廠商提供療效證據來自第三期隨機對照盲性試驗 BALANCE，pegunigalsidase alfa 使用在確診 FD 伴隨腎功能損傷且試驗前正在接受 agalsidase beta 治療的成年病人，試驗為期兩年，療效結果顯示試驗組 pegunigalsidase alfa 之臨床有效性不劣於對照組 agalsidase beta。

### (1) 受試者族群

外部評估小組(external assessment group, 以下簡稱 EAG)認為 BALANCE 試驗外推性不足，在於並非所有 FD 病人皆發生腎功能損傷或曾接受過 agalsidase beta 治療，腎功能損傷亦較常見於典型 FD 病人；亦即，EAG 認為外推到非典型病人與先前未接受過 agalsidase beta 治療病人是有疑慮的。此外，該試驗亦有兩組基期特性不平衡爭議，諸如：試驗組男性受試者低於對照組(56%；72%)、試驗組典型 FD 受試者低於對照組(52%；56%)以及試驗組腎功能差受試者(年化 eGFR<-3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)少於對照組。

臨床專家則認為腎功能損傷往往發生在 FD 惡化後期，因此，該族群整體治療結果也相對不佳，只要該試驗能佐證 pegunigalsidase alfa 治療該族群的療效不劣於 agalsidase beta，即可外推試驗結果至正在接受 ERT 治療的病人。臨床專家亦認同試驗存在些許不平衡問題，但對於分析結果影響不大，緣於試驗已事先規範腎功能損傷納入標準且兩組受試者腎功能相似，且各別人數比例差異不夠顯著至影響結果解讀。最終，NICE 委員會認定，雖然試驗有基期特性不平衡之虞，試驗結果仍能適用於符合 pegunigalsidase alfa 使用條件的族群。

## (2) 相對療效

直接比較本案藥品與 agalsidase beta 之療效，試驗結果顯示經過 24 個月治療兩組受試者 eGFR 斜率中位數差異為 $-0.359 \text{ mL/min/1.73m}^2/\text{年}$ (95%信賴區間： $-2.44$  to  $1.726$ )，達試驗設定不劣性標準(即 eGFR 斜率之 95%信賴區間下限值需大於 $-3 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )；次族群分析亦未發現試驗結果受性別與疾病表現型所影響。

NICE 報告指出目前仍缺乏本案藥品與 agalsidase alfa 之間療效比較相關實證。為此英國廠商提交兩項隨機對照研究(Sirrs 等人[2014]; Vedder 等人[2007])證明 agalsidase alfa 與 agalsidase beta 沒有統計上顯著差異，再合併 BALANCE 試驗 pegunigalsidase alfa 療效不劣於 agalsidase beta 的結論，以假設三個 ERT 治療具有臨床療效相等性(clinically equivalent)，但也認為證據間的異質性會使間接比較不具可行性。EAG 認為證據異質性在於 Sirrs 等人研究[27]僅三分之一(94 人/294 人)為屬於預觀察療效族群；Vedder 等人研究[28]受試者僅接受五分之一劑量 agalsidase beta 治療( $0.2 \text{ mg/kg}$  vs  $1 \text{ mg/kg}$ )，故兩項研究不足以支持療效相等性假設。而臨床專家則認為罕見疾病本就難從有限族群中招募足夠的受試者，使證據不夠強而有力去證實 agalsidase alfa 與 agalsidase beta 間的藥理學差異，但臨床應用上，普遍認為兩藥具有相似效果。

英國廠商基於間接比較不具可行性，而未提供比較本案藥品與 migalastat 之療效證據。然而，委員會注意到 migalastat 之 NICE 醫療科技評估報告[HST4]結論認為假設 migalastat 和 ERT 治療之間具臨床等效性是合理的。

最終，委員會考量到臨床 FD 用藥主要取決於病人選擇而非臨床有效性差異，治療實證亦受侷限而無從得知本案藥品與其他三項藥品之臨床等效性。倘若出於評估目的，應可合理假設 pegunigalsidase alfa 與 agalsidase alfa、agalsidase beta 具有相似臨床效果。

## (3) 相對安全性

試驗結果顯示雖然兩組發生不良事件人數比例相近，然 pegunigalsidase alfa 組發生不良事件總數(rate/100 暴露年)低於 agalsidase beta 組。為此 NICE 委員會諮詢臨床專家與 EAG 意見，臨床專家表示早期資料顯示 pegunigalsidase alfa 組較少產生抗藥物抗體，從而推論長期使用可能更有助於病情控制；亦可參考 BALANCE 試驗，試驗組 IRRs 發生率(3 cases/100 注射數)低於對照組。EAG 則認為 agalsidase beta 組略多於 pegunigalsidase alfa 組人數，可能影響到不良事件發生比例。NICE 委員會亦考量到所有受試者皆使用過 agalsidase beta，可能已經對藥物產生耐受性，進一步可能會使觀察到的不良事件產生偏差，故認定 pegunigalsidase alfa 是和 agalsidase beta 具有相似耐受性的治療藥物。

#### (四) 其他實證資料

##### 1. 其他醫療科技評估組織：SMC（蘇格蘭）[29]

至 2024 年 5 月 9 日止，以「pegunigalsidase alfa」為關鍵字搜尋 SMC 網頁，查獲一篇 2023 年 11 月發布之本案藥品用於 FD 相關評估報告，以下重點摘要。

##### (1) 給付建議與理由

SMC 委員會基於療效結果、經濟分析結果穩健性不足等理由，不建議給付本案藥品 pegunigalsidase alfa 用於治療成年 FD 病人。

##### (2) 臨床有效性考量—論不確定性

###### A. 有關 BALANCE 試驗疑慮：

SMC 提及法規單位認為 BALANCE 試驗樣本數少(n=77)，不足以量化本案藥品治療結果大小，以資證明本案藥品至少和 agalsidase beta 一樣有效；針對主要療效指標不劣性邊界，SMC 指出當時仍缺少證據支持設定為每年-3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>；pegunigalsidase alfa 男性比例較 agalsidase beta 組低(56% vs. 72%)，而女性症狀通常較輕，可能使療效結果偏好於本案藥品；agalsidase beta 組嚴重者比例較高且兩組過往用藥存在差異，導致本案藥品相對安全性存疑；該試驗主要評估 FD 相關腎臟損傷病人，尚缺乏心臟併發症病人療效證據(僅少部分病人有心臟肥大症狀)。

###### B. 尚缺乏未接受過 ERT 治療病人之療效證據：

所有第三期臨床試驗 BALANCE、BRIDGE 和 BRIGHT 均納入曾接受 ERT 治療的病人，不包含未接受過 ERT 治療者。

###### C. 尚缺乏比較本案藥品與 agalsidase alfa 療效之直接比較試驗：

蘇格蘭廠商提交一項世代研究[30]，佐證其提出 agalsidase alfa 與 agalsidase beta 療效相等假設，再進一步類推本案藥品與 agalsidase alfa 療效相等。SMC 認為該假設存在不確定性。

###### D. 尚缺乏具 migalastat 可符合性基因突變( amenable mutations )，且能接受 ERT 病人之療效證據

### (3) 病人與臨床醫師意見

由於 FD 確診時間較晚，以致現行治療改善疼痛、中風與腎臟損傷的療效有限，亟需更有效性和耐受性的治療藥物。pegunigalsidase alfa 以聚乙二醇化技術改良藥物結構，或能穩定酵素、改善藥物體內分布和增加藥物半衰期，緩解病情與輸注相關反應之餘，有機會延長部分病人使用藥物間隔時間(例如：由兩週改為四週)，以減輕病人與照顧者負擔。然而，目前支持藥品結構改良好處的證據皆來自於臨床前試驗結果與替代性指標<sup>z</sup>。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：法布瑞氏症 (Fabry disease, Anderson-Fabry disease) 排除條件：未設限
Intervention	pegunigalsidase alfa (PRX-102)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	統合分析、系統性文獻回顧、隨機對照臨床試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 5 月 13 日止，以「pegunigalsidase alfa」、「PRX-102」、「Fabry disease」、「Anderson-Fabry disease」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

### (2) 搜尋結果

檢索完文獻資料庫，於 PubMed 找到 15 筆資料；Embase 找到 13 筆資料；Cochrane Library 找到 1 筆資料，去除 6 筆重複文獻，共得到 23 筆文獻。逐筆檢視標題與摘要，初步篩除未符合本案評估需求文獻，包括 8 筆回顧 FD 疾病或治療相關評論性文章(review article)、1 筆比較 FD 治療選擇統合分析之執行可行性研討會摘要、1 筆探討病人 X 染色體隨機不活化與疾病嚴重程度或心臟侵犯相關

<sup>z</sup> 替代性指標(surrogate endpoint)，例如：eGFR 斜率之於 FD 相關腎損傷。

性之統合分析(meta-analysis)和 1 筆未提及本案藥品之考科藍文獻回顧(cochrane review)，經全文評讀，篩除 2 篇研究目的著重於血中抗藥物抗體的存在是否影響本案藥品療效的臨床研究<sup>aa</sup>，另篩除 1 篇研究目的著重於探索用藥劑量的第 I/II 期試驗<sup>bb</sup>。最終收入 9 筆文獻，皆為 Protalix Biotherapeutics, Inc 發起之本案藥品臨床試驗，其中 1 筆為第 I/II 期之五年延伸試驗，6 筆為樞紐試驗(BALANCE)與其研討會摘要，2 筆為藥物轉換研究(BRIDGE、BRIGHT)。為辨明不同臨床試驗差異，本報告額外參考 clinical.gov 網站搜尋結果彙整臨床試驗關係於圖一。

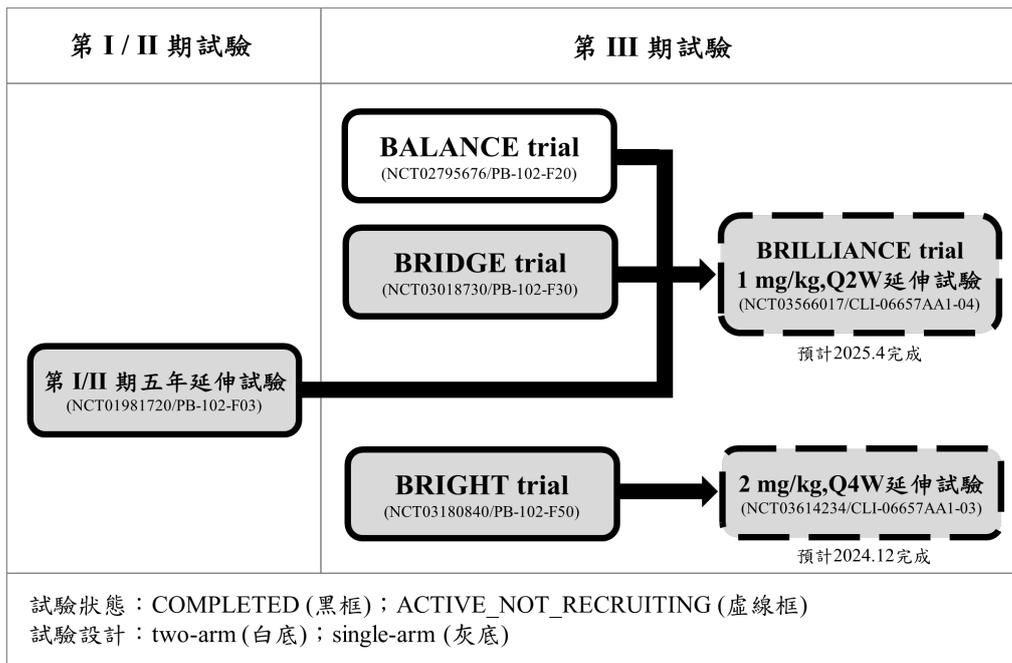


圖 1、pegunigalsidase alfa 臨床試驗關係圖<sup>cc</sup>

本報告將重點摘錄 4 個主要臨床試驗結果，並參考歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) [34]、美國食品及藥品管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) [35] 適應症核准審查報告以及建議者送審文件補充相關數據。

<sup>aa</sup> 兩研究為同一主要作者發表，研究一[31]檢驗因第一代 ERT 治療而受抗藥物抗體(anti-AGAL)影響療效的典型 FD 男性病人血液，Cross-ELISA 結果顯示經藥物結構修飾的 pegunigalsidase alfa 能降低藥物與抗藥物抗體親和力，推估若使用該藥可能助益該族群治療；研究二[32]認為當 FD 病人血中兩種抗藥物抗體處於特定情況下(anti-AGAL 最大抑制藥物；anti-PEG 最小抑制藥物)，則 pegunigalsidase alfa 治療可能優於第一代 ERT 治療。

<sup>bb</sup> 該試驗 (PB-102-F01/F02 [NCT01678898]) 為單臂設計，目的為探討未使用過 ERT 病人接受 pegunigalsidase alfa 治療之藥物動力學與臨床療效、安全性、耐受性。試驗納入 19 位未使用 ERT 治療且有症狀的 FD 受試者，分別接受不同劑量 (0.2、1.0、2.0 mg/kg) pegunigalsidase alfa 治療，持續一年[33]。最終 16 位受試者完成試驗，結果顯示平均藥物半衰期為 53 至 121 小時，受試者血中抗藥物抗體皆為陰性，推論 pegunigalsidase alfa 有別於第一代 ERT 的藥物動力學特性與相對低的免疫原性，可能有助於 FD 治療。

<sup>cc</sup> 內容僅擷取與搜尋結果相關之本案藥品臨床試驗。

## A. 樞紐試驗—BALANCE (PB-102-F20) [36]

該試驗先後於 2020、2022、2023 年投稿研究設計、期中分析結果與健康生活品質相關研討會摘要，並在 2023 年正式發表試驗本文 (NCT02795676)，同年取得歐盟、美國、台灣適應症核准。

### (a) 試驗設計

2016 年至 2021 年間，執行於 12 國、29 個研究中心的第三期臨床試驗，採雙臂、雙盲、隨機分派研究設計，主要目的為直接比較 pegunigalsidase alfa 與另一 ERT 藥物 agalsidase beta 的療效、安全性和病人耐受性<sup>dd</sup>。試驗主要目標是建立 pegunigalsidase alfa 與 agalsidase beta 間在年化 eGFR 斜率改變量之不劣性。

該試驗主要納入有症狀 FD<sup>ee</sup> (至少一項 FD 特徵，如：神經痛、眼部窩狀角膜濁斑、血管角質瘤)伴隨腎功能正在惡化(eGFR<sub>CKD-EPI</sub> 介於 40~120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>，以 9~18 個月內肌酸酐值換算年化 eGFR 斜率小於-2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，且經 agalsidase beta 治療 (1 mg/kg QOW) 至少一年的成年 (18~60 歲) 病人，同時排除對 agalsidase beta 過敏者、過去 9~18 個月內 eGFR>120 mL/min/ 1.73 m<sup>2</sup>、過去 12 個月內發生急性腎損傷者、腎臟需透析或已移植者、過去 4 週開始使用 ACEi/ARB 或調整劑量者、未經 ACEi/ARB 治療但 UPCR (尿蛋白/肌酸酐)>0.5 g/g 者、過去 6 個月內發生心血管事件者(包括心肌梗塞、不穩定型心絞痛、中風、暫時性腦缺血發作)以及鬱血性心衰竭 NYHA class IV 者。

為避免病人自身條件干擾研究結果，試驗先以「UPCR (尿蛋白/肌酸酐) 1 g/g」為臨界點將受試者分層，再各自以 2:1 比例隨機分派入 pegunigalsidase alfa 或 agalsidase beta 組<sup>ff</sup>，並接受為期 24 個月之相同劑量頻次藥品治療 (1 mg/kg QOW)。起始輸注時間大於 3 小時，如病人耐受性良好可逐步調降至 1.5 小時，後期經評估可居家給藥。而先前治療若使用到前置藥品<sup>gg</sup>，則初期繼續使用，後 3 個月視病人耐受性逐步減量。

主要療效指標為年化 eGFR 斜率 (annualised eGFR slope)。首先，先使用線性回歸 (linear regression)，取每位受試者於 24 個月時與基礎期間所有 eGFR 測量點，計算得到年化 eGFR 斜率；再將兩組受試者 eGFR 斜率中位數以分位數迴

<sup>dd</sup> 根據美國 FDA 評估報告，試驗計劃書記載之目的為「在先前已接受 agalsidase beta 之腎功能不佳法布瑞氏症病人中，比較 pegunigalsidase alfa 與 agalsidase beta 兩者之療效」。

<sup>ee</sup> FD 確診定義：男性之血漿或白血球 α-GAL A 酵素活性<30%正常平均值；女性之組織學證據發現已知致病性 GLA 變異基因或是確認與患有 FD 之一等親男性具有同樣變異基因。

<sup>ff</sup> 兩項藥品皆為每兩周輸注一次，每次 1 mg/kg。

<sup>gg</sup> 臨床為避免病人發生過敏反應(如：輸注相關反應)，會視情況提前於當次治療前事先給予抗組織胺、止痛藥、類固醇等前置藥物[37]。

歸<sup>hh</sup> (quantile regression) 獲得兩組間年化 eGFR 斜率中位數差異與 95%信賴區間。試驗設計事前設定當兩組間年化 eGFR 斜率差異之 95%信賴區間下限值大於 -3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 即確立 pegunigalsidase alfa 療效不劣於 agalsidase beta 之假設; 而次要療效指標為血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度、心臟指標(LVMi)、FD 症狀嚴重程度 (MSSI 分數<sup>ii</sup>) [34]。

安全性指標則是治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE)、輸注相關反應 (IRRs)、血中抗藥物抗體 (ADAs) 狀態與前置藥物使用情形 (premedication use)。

### (b) 基期特性

該試驗共納入 77 位受試者, 為意向分析族群 (Intent-to-treat analysis, ITT), 另將 ITT 族群中完成 24 個月治療、≥80%用藥服從性且無明顯違反計畫書規定的 72 位受試者, 界定為符合計畫書分析族群 (per-protocol analysis, PP)。57 位可測得基因變異點受試者, 其中 *GLA c.679C>T*、*c.680G>A* 最為常見 (各 6 人, 佔總數 15.6%)。雖無一項基期特性具統計上顯著差異, 但性別比例以直觀而言仍有差異。Pegunigalsidase alfa 組與 agalsidase beta 組之全部受試者在基期時 eGFR 年化斜率中位數分別為 -6.7 與 -7.8。整體來說, 此試驗 77 位受試者年齡平均為 44.3 歲、女性有 30 人、eGFR 平均為 73.7 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、eGFR 年化斜率平均為 -8.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、55%病人有接受 ACEi 或 ARBs 治療。

表三、BALANCE 試驗—受試者基期特性

	試驗組			對照組			P 值
	pegunigalsidase alfa 組			agalsidase beta 組			
	男性(n=29)	女性(n=23)	全部(n=52)	男性(n=18)	女性(n=7)	全部(n=25)	
年齡平均值 (標準誤)	42.6 歲 (11.5)	45.6 歲 (8.3)	43.9 歲 (10.2)	46.5 歲 (6.9)	41.7 歲 (14.5)	45.2 歲 (9.6)	0.60
性別	29 人(56%)	23 人(44%)	-	18 人(72%)	7 人 <sup>jj</sup> (28%)	-	0.19

<sup>hh</sup> 分析過程, 計入「治療組別」為共變數(covariate)。

<sup>ii</sup> Mainz severity score index(MSSI): 臨床用於評估 FD 症狀嚴重程度, 涵蓋整體、神經、心血管和腎臟四大面向的徵候與症狀, 各面向最高分數分別為 18、20、20、18 分, 加總最高為 76 分。以 20 分與 40 分為分界點, 高於 40 分屬於重度疾病, 低於 20 分為輕度疾病[41]。

<sup>jj</sup> 雖然統計上未見兩組性別變項有顯著差異, 但研究者仍基於人數上的落差, 對主要療效指標進行次族群分析。

	試驗組			對照組			P 值
	pegunigalsidase alfa 組			agalsidase beta 組			
	男性(n=29)	女性(n=23)	全部(n=52)	男性(n=18)	女性(n=7)	全部(n=25)	
種族							
白人	NA	NA	49 人(94%)	NA	NA	23 人(92%)	
黑人	NA	NA	1 人(1.9%)	NA	NA	2 人(8%)	NA
亞洲人	NA	NA	2 人(3.8%)	NA	NA	0 人	
FD 種類							
典型	NA	NA	27 人(52%)	NA	NA	14(56%)	NA
非典型	NA	NA	25 人(48%)	NA	NA	11(44%)	
白血球 $\alpha$ -GAL A 酵素活性平均值	NA	NA	18% (2.52)	NA	NA	25.1% (11.8)	NA
血中 lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度 平均值(標準誤)	NA	NA	26.2 ng/mL (3.78)	NA	NA	32.1 ng/mL (7.08)	NA
eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )							
平均值(標準誤)	71.6(4.4)	75.8(3.0)	73.5(2.8)	69.2(5.0)	86.9(5.3)	74.2(4.2)	0.82
中位數	70.2	75.5	73.5	71.8	88.2	74.9	
年化 eGFR 斜率							
平均值(標準誤)	-8.7(1.5)	-7.2(1.0)	-8.0(0.9)	-7.8(1.1)	-9.4(1.0)	-8.3(0.9)	0.37
中位數	-7.3	-6.5	-6.7	-7.3	-8.3	-7.8	
UPCR							
$\leq 0.5$ g/g	15 人(52%)	21 人(91%)	36 人(69%)	13 人(72%)	7 人(100%)	20 人(80%)	0.52
0.5~1 g/g	8 人(28%)	1 人(4%)	9 人(17%)	2 人(11%)	0 人	2 人(8%)	
$\geq 1$ g/g	6 人(21%)	1 人(4%)	7 人(14%)	3 人(17%)	0 人	3 人(12%)	
ADAs 陽性	18 人(62%)	0 人	18 人(35%)	8 人(44%)	0 人	16 人(64%)	0.82
中和性抗體陽性	17 人(59%)	0 人	17 人(33%)	7 人(39%)	0 人	8 人(32%)	0.8
先前 agalsidase beta 治療平均時長 (標準誤)	6.4 年 (4.9)	4.2 年 (2.1)	5.4 年 (4.0)	6.6 年 (3.4)	6.1 年 (3.7)	6.4 年 (3.4)	0.25
使用 ACEi 或 ARB	17 人(59%)	9 人(39%)	26 人(50%)	15 人(83%)	1 人(14%)	16 人(64%)	0.22
ACEi, angiotensin- converting enzyme inhibitors; ADAs, antidrug antibodies; ARBs, angiotensin II receptor blockers; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UPCR, urine protein creatinine ratio.							

## (c) 相對療效結果

經歷 24 個月治療，ITT 族群中受試者 eGFR 中位數皆有所下降，兩組 eGFR 於治療前後變化量中位數相近(試驗組 pegunigalsidase alfa:  $-2.39\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ; 對照組 agalsidase beta:  $-3.2\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )。主要療效指標—年化 eGFR 斜率，在治療 24 個月時，兩組間之年化 eGFR 斜率中位數差異為  $-0.36$  (95%信賴區間:  $-2.44$  to  $1.73$ )，其 95%信賴區間下限值符合療效不劣性假設 ( $-2.44 > -3$ )，且 95%信賴區間範圍包含 0，即療效不具統計上顯著差異。進一步分析次族群，以「性別」區分，兩組年化 eGFR 斜率差值之 95%信賴區間下限值差異發生改變(男性:  $-3.96$ ; 女性:  $-2.56$ )，男性受試者數值不符合療效不劣性假設，但 95%信賴區間顯示兩藥療效仍不具統計上顯著差異；另以「基期 ADAs 存在與否」區分，兩組年化 eGFR 斜率 95%信賴區間下限值差異亦發生改變(ADAs 陽性者:  $-5.16$ ; ADA 陰性者:  $-2.41$ )，ADAs 陽性受試者數值同樣不符合療效不劣性假設，然整體而言兩藥療效同樣不具統計上顯著差異。PP 族群療效結果與 ITT 族群一致。

有關次要療效指標—血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度。分析兩組 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度中位數於治療前後變化值，相較於對照組 ( $-1.5\text{ ng/mL}$ )，試驗組 ( $+1.15\text{ ng/mL}$ ) 其 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度不減反增，研究者認為若治療前後數值變化小於  $2\text{ ng/mL}$  算是相對穩定狀態，兩組表現沒有差異。進一步釐清前述兩組 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度變化值差異的原因，研究者針對 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度增加超過基期數值 20% 以及  $10\text{ ng/mL}$  的族群執行事後分析，結果顯示當受試者基期 UPCR  $\geq 1\text{ g/g}$ 、ADAs 為陽性時，lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度常會增加。而試驗中符合前述條件的受試者皆為男性，也更常被分入試驗組 (UPCR  $\geq 1\text{ g/g}$ : 18 人 vs 8 人; ADAs 為陽性: 6 人 vs 1 人)。此外，次族群分析之男性受試者數值可見試驗組 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度 ( $+5.3\text{ ng/mL}$ ) 顯著高於對照組 ( $-2.4\text{ ng/mL}$ )，女性受試者數值則不見顯著差異 (試驗組:  $+0.1\text{ ng/mL}$ ; 對照組:  $-0.3\text{ ng/mL}$ )。

追蹤受試者心臟功能指標—LVMi。分析 LVMi 前後變化平均值，無論受試者基期左心室是否肥大，整體而言試驗組 LVMi 改善程度普遍優於對照組，若以「基期左心室肥大與否」、「性別」區分次族群，則可發現本案藥品於基期未發生左心室肥大的女性 FD 受試者治療效果相對不好 ( $+2.82\text{ g/m}^2$ )。

評估與 FD 症狀嚴重程度相關的 MSSI 分數前後變化值，試驗組其 MSSI 分數改善程度 ( $-2.07$  分) 優於對照組 ( $+2.04$  分)。

詳細療效結果與次族群分析，見表四。

表四、BALANCE 試驗—治療 24 個月前後主要療效結果與次族群分析

	試驗組		對照組		治療 24 個月 之差異 (試驗組-對照組)
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)		
	治療前	治療 24 個月	治療前	治療 24 個月	
腎功能					
eGFR 中位數(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )					
全部受試者	73.5	69.4	74.9	74.5	-5.1
eGFR 中位數前後變化值 <sup>kk</sup>					
全部受試者(n=76)		-2.39		-3.20	(p 值：NA)
年化 eGFR 斜率中位數(95%CI)					
全部受試者(n=77)	-6.70	-2.51 (-3.79, -1.24)	-7.84	-2.16 (-3.81, -0.51)	-0.36 (-2.44, 1.73)
男性(n=29 ; 18)	-7.25	-3.44 (-5.38, -1.50)	-7.25	-2.01 (-3.98, -0.04)	-1.43 (-3.96, 1.10)
女性(n=23 ; 7)	-6.45	-1.15 (-3.11, 0.81)	-8.31	-2.79 (-6.28, 0.70)	1.64 (-2.56, 5.84)
ADA 陽性(n=18 ; 8)	-5.75	-2.51 (-5.28, 0.25)	-6.08	-2.16 (-6.25, 1.93)	-0.36 (-5.16, 4.45)
ADA 陰性(n=34 ; 17)	-7.10	-2.22 (-4.02, -0.43)	-7.84	-2.16 (-4.06, -0.26)	-0.07 (-2.41, 2.27)
UPCR					
≤0.5 g/g	36 人(69%)	34 人(75.6%)	20 人(80%)	18 人(75%)	NA
0.5~1 g/g	9 人(17.3%)	5 人(11.1%)	2 人(8%)	2 人(8.3%)	NA
≥1 g/g	7 人(13.5%)	6 人(13.3%)	3 人(12%)	4 人(16.7%)	NA

<sup>kk</sup> 前後變化值並非治療前後數值直接相減，而是以完成 24 個月治療且無數據遺失者(n=76，試驗組：51 人；對照組：25 人)其治療後減治療前數值得之。

	試驗組		對照組		治療 24 個月 之差異 (試驗組-對照組)
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)		
	治療前	治療 24 個月	治療前	治療 24 個月	
FD 相關血液檢驗值					
lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度 <sup>ll</sup> 中位數					
全部受試者(n=77)	15.2 ng/mL	18.8 ng/mL	17.6 ng/mL	15.3 ng/mL	3.5 ng/mL
男性(n=29 ; 18)	30.7 ng/mL	34.4 ng/mL	23.7 ng/mL	20.5 ng/mL	13.9 ng/mL
女性(n=23 ; 7)	8.4 ng/mL	8.9 ng/mL	4.4 ng/mL	4.9 ng/mL	5.0 ng/mL
lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度中位數 前後變化值 <sup>mmm</sup>					
全部受試者(n=68)		+1.15 ng/mL		-1.5 ng/mL	(p 值 : NA)
男性		+5.3 ng/mL		-2.4 ng/mL	(p 值 : <0.0001)
女性		+0.1 ng/mL		-0.3 ng/mL	(p 值 : 0.54)
心臟功能指標 <sup>nn</sup>					
LVMi 前後變化平均值 (基期左心室肥大者)					
男生(n=8 ; 7)		-2.4 g/m <sup>2</sup>		+5.0 g/m <sup>2</sup>	-44.9 g/m <sup>2</sup>
女生(n=4 ; 2)		-6.5 g/m <sup>2</sup>		-4.0 g/m <sup>2</sup>	-56.2 g/m <sup>2</sup>

<sup>ll</sup> lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度正常值 : ≤2.4 ng/mL.

<sup>mmm</sup> 前後變化值並非治療前後數值直接相減，而是以完成 24 個月治療且無數據遺失者(n=68，試驗組：46 人；對照組：2 人) 其治療後減治療前數值得之。

<sup>nn</sup> LVMi 正常範圍：男性 57~91 g/m<sup>2</sup>、女性 47~77 g/m<sup>2</sup>。

	試驗組		對照組		治療 24 個月 之差異 (試驗組-對照組)
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)		
	治療前	治療 24 個月	治療前	治療 24 個月	
LVMi 前後變化平均值 (基期未發生左心室肥大者)					
男生(n=15 ; 8)		-1.34 g/m <sup>2</sup>		+0.98 g/m <sup>2</sup>	-16.5 g/m <sup>2</sup>
女生(n=13 ; 5)		+2.82 g/m <sup>2</sup>		-3.68 g/m <sup>2</sup>	-6.5 g/m <sup>2</sup>
	FD 症狀嚴重程度				
MSSI 分數(標準誤)(n=49 ; 25)	23.18 分(1.42)	25.16 分(2.14)	22.11 分(1.8)	27.09 分(2.3)	-4.11 分
MSSI 分數前後變化值		-2.07 分		+2.04 分	NA
ADAs, antidrug antibodies; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NA, not available.					

## (d) 相對安全性結果

治療期間，無任何受試者死亡。大部分受試者經歷至少一件 TEAE (試驗組：90.4%；對照組：96.0%)，其中試驗組之所有 TEAE 發生率顯著低於對照組 ( $p < 0.0001$ ；發生率比為 0.7 [95%信賴區間為 0.62 to 0.80])，尤見於男性受試者，於女性受試者則無顯著差異。而與治療相關 TEAE 發生率亦低於對照組 (試驗組：40%；對照組：44%)。值得注意的是，相較於對照組無人停藥，試驗組共有兩人因 TEAE 停藥，一位發生與 pegunigalsidase alfa 相關之嚴重過敏反應 IRRs，即使症狀處置後再嘗試用藥仍舊發生；一位診斷為 FD 相關末期腎病需執行腎臟移植。

聚焦觀察兩組中由藥物輸注引起之 IRRs，不論性別，試驗組 IRRs 發生率皆顯著低於對照組 ( $p < 0.0001$ ；發生率比為 0.13 [95%信賴區間為 0.07 to 0.24])，且多為輕微至中等嚴重程度；唯一一件重度嚴重程度 IRRs 發生在試驗組，最終導致受試者停藥 (與前一段落所述之 TEAE 為同事件)。研究者表示該試驗受試者使用對照組藥品之 IRRs 發生率 (24%) 低於其他研究數據 (59%)，可能導因於受試者選擇策略，包括納入長期使用對照組藥品的病人為受試者、間接排除掉因 IRRs 而不使用對照組藥品的病人。

檢驗治療前後血中抗藥物抗體狀態，治療前<sup>oo</sup>兩組受試者有相近比例檢出 ADA 陽性，在治療 24 個月後仍檢出 ADA 陽性人數比例皆有些微減少 (試驗組：35%降至 23%；對照組：32%降至 26%)，治療中兩組有 6 人 ADAs 由陰性轉陽性人數<sup>pp</sup>，其中 3 人治療前後 ADAs 效價增加四倍，試驗組 (6%) 人數比例低於對照組 (12%)；中和性抗體以試驗組下降幅度大於對照組 (試驗組：33%降至 15%；對照組：28%降至 26%)。

檢視試驗前期後期前置藥物使用情形，兩組受試者需使用前置藥品人數比例皆有明顯下降 (試驗組：基礎期 40.4%降至 24 個月 6.4%；對照組：64%降至 12.5%)。計算兩組前後總輸注時間平均值相近 (試驗組：3.1 小時降至 1.6 小時；對照組：3.0 小時降至 1.7 小時)。整體而言，可說明試驗藥品具有相當於對照藥品安全性。

<sup>oo</sup> 研究者認為當兩種 ERT 藥品存在相同胺基酸片段可能造就 ADAs 之交叉反應性。另有研究指出某些治療前血中即存在對抗第一代 ERT 藥品 ADAs 的病人，使用本案藥品可能較不受 ADAs 所影響。然而，ADAs 陽性病人是否真正能夠受益於本案藥品，仍須進一步研究分析。

<sup>pp</sup> 研究者提醒該試驗直接比較之 ADAs 檢驗結果宜謹慎解讀，源於不同研究中心可能採用到不同的 ADAs 檢測方法。其次，儘管 ADAs 檢體採集避開給藥時間，仍不能完全排除血中仍殘餘藥品結合 ADAs 而影響效價低估的可能性[38]

表五、BALANCE 試驗—安全性結果與次族群分析

	試驗組		對照組		試驗組÷對照組 Rate ratio (95%CI)	P 值
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)			
	病人數	事件數 (發生率) <sup>qq</sup>	病人數	事件數 (發生率) <sup>qq</sup>		
TEAE						
所有 TEAE						
全部	47 人(90%)	561 件(572)	24 人(96%)	406 件(817)	0.70 (0.62, 0.80)	<0.0001
男性(n=29; 18)	25 人(86%)	294 件(545)	18 人(100%)	329 件(922)	0.59 (0.51, 0.69)	<0.0001
女性(n=23; 7)	22 人(96%)	267 件(605)	6 人(86%)	77 件(549)	1.10 (0.86, 1.42)	0.45
與藥相關 TEAE						
全部	21 人(40%)	42 件(43)	11 人(44%)	76 件(153)	0.28 <sup>rr</sup> (NA)	NA
男性	15 人(52%)	33 件(61)	9 人(50%)	55 件(154)	0.39 (NA)	NA
女性	6 人(26%)	9 件(20)	2 人(29%)	21 件(150)	0.13 (NA)	NA
與藥相關嚴重 TEAE						
全部	1 人(2%)	1 件(1)	0 人	0 件	NA	NA
男性	1 人(3%)	1 件(2)	0 人	0 件	NA	NA
女性	0 人	0 件	0 人	0 件	NA	NA
TEAE 導致停藥						
全部	2 人(4%)	2 件(2)	0 人	0 件	NA	NA
男性	2 人(7%)	2 件(4)	0 人	0 件	NA	NA

<sup>qq</sup> TEAE 計算事件數發生率(incidence rate)單位為「事件數/每 100 暴露年(100 exposure-years)」; IRRs 的單位為「事件數/每 100 次輸注(100 infusions)」。

<sup>rr</sup> 若以對照組÷試驗組，則為 3.6 事件數/每 100 暴露年。

	試驗組		對照組		試驗組÷對照組 Rate ratio (95%CI)	P 值
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)			
	病人數	事件數 (發生率) <sup>qq</sup>	病人數	事件數 (發生率) <sup>qq</sup>		
女性	0 人	0 件	0 人	0 件	NA	NA
<b>IRRs</b>						
<b>所有 IRRs</b>						
全部	11 人(21%)	13 件(0.5)	6 人(24%)	51 件(3.9)	0.13 <sup>ss</sup> (0.07,0.24)	<b>&lt;0.0001</b>
男性(n=29 ; 18)	9 人(31%)	11 件(0.8)	5 人(28%)	33 件(4)	0.22 (0.11,0.44)	<0.0001
女性(n=23 ; 7)	2 人(9%)	2 件(0.2)	1 人(14%)	18 件(5)	0.04 (0.01,0.15)	<0.0001
ADA 陽性(n=18 ; 8)	NA(33%)	NA(0.9)	NA(50%)	NA(7.5)	NA	NA
ADA 陰性(n=34 ; 17)	NA(15%)	NA(0.3)	NA(12%)	NA(2.2)	NA	NA
<b>輕微或中等 IRRs</b>						
全部	11 人(21%)	12 件(0.5)	6 人(24%)	51 件(4)	NA	NA
男性	9 人(31%)	10 件(0.7)	5 人(28%)	33 件(4)	NA	NA
女性	2 人(9%)	2 件(0.2)	1 人(14%)	18 件(5)	NA	NA
<b>嚴重 IRRs</b>						
全部	1 人(2%)	1 件(0)	0 人	0 件	NA	NA
男性	1 人(3%)	1 件(0.1)	0 人	0 件	NA	NA
女性	0 人	0 件	0 人	0 件	NA	NA
	試驗組		對照組		P 值	
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)			

<sup>ss</sup> 若以對照組÷試驗組，則為 7.8。

	試驗組		對照組		試驗組÷對照組 Rate ratio (95%CI)	P 值
	pegunigalsidase alfa 組 (n=52)		agalsidase beta 組 (n=25)			
	病人數	事件數 (發生率) <sup>qq</sup>	病人數	事件數 (發生率) <sup>qq</sup>		
	治療前	治療 24 個月	治療前	治療 24 個月		
血中抗藥物抗體						
ADA 陽性						
全部受試者	18 人(35%)	11 人(23%)	8 人(32%)	6 人(26%)		NA
男性(n=29 ; 18)	18 人(62%)	10 人(40%)	8 人(44%)	6 人(38%)		NA
女性(n=23 ; 7)	0 人	1 人(5%)	0 人	0 人		NA
ADA 陽性前後變化值						
全部受試者		-7		-2		
男性		-8		-2		
女性		+1		0		
治療中 ADAs 陰轉陽性 (treatment-induced ADAs)		3 人(6%)		3 人(12%)		NA
中和性抗體陽性(n=77)	17 人(33%)	7 人(15%)	7 人(28%)	6 人(26%)		NA
中和性抗體陽性前後變化值		-10		-1		
前置藥物使用情形						
	治療前	治療 24 個月	治療前	治療 24 個月		
使用前置藥物	21 人(40.4%)	3 件(6.4%)	16 人(64%)	3 件(12.5%)		NA
ADAs, antidrug antibodies; IRRs, infusion-related reaction.						

## (e) 健康生活品質[34]

試驗讓受試者於基期與試驗期間每六個月填寫一次健康生活品質問卷 EQ-5D-5L<sup>tt</sup>，表六為兩組受試者治療 24 個月前後健康生活品質變化，整體而言，各組內改善或無改變的人數多於惡化者，但可見兩組受試者分別在兩個面向上呈現比例落差，pegunigalsidase alfa 組在疼痛或不適面向表現相對良好，agalsidase beta 組則以日常生活表現見長。

表六、BALANCE 試驗—至 24 個月時健康生活品質

EQ-5D-5L	試驗組		對照組	
	pegunigalsidase alfa 組(n=46)		agalsidase beta 組(n=22)	
	改善或無改變	惡化	改善或無改變	惡化
可移動性	41 人(89.1%)	5 人(10.9%)	19 人(86.4%)	3 人(13.6%)
自我照顧	41 人(89.1%)	5 人(10.9%)	20 人(90.9%)	2 人(9.1%)
日常生活	36 人(78.3%)	10 人(21.7%)	20 人(90.9%)	2 人(9.1%)
疼痛或不適	38 人(82.6%)	8 人(17.4%)	16 人(72.7%)	6 人(27.3%)
焦慮或沮喪	39 人(84.8%)	7 人(15.2%)	20 人(90.9%)	2 人(9.1%)

## (f) 研究限制

該試驗存在幾項限制。一、受試者條件限制收入晚期(advanced)的 FD 病人，用以解釋較高同質性族群之治療結果；二、受試者條件限制收入經 agalsidase beta 治療至少一年的病人，事實上 IRRs 通常發生在治療第一年，可能因此低估 IRRs 發生率；三、囿於檢驗方法學限制，無法直接比較兩組 ADAs 效價差異。

## (g) EMA 與 FDA 對於療效不劣性標準之評論

研究原計畫以較優性 (superiority) 試驗執行，後申請改成不劣性 (non-inferiority) 試驗，考量疾病自然史(未接受治療 FD 病人之年化 eGFR 斜率介於-4 至-12 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)[35]、歐洲治療目標(腎功能穩定 FD 病人之年化 eGFR 斜率為-1 至-3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)[39]以及 FD 病人之年化 eGFR 斜率具高度異質性，而採用原預計用於治療 12 個月期中分析之年化 eGFR 斜率標準(年化 eGFR 斜率 <-3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)。

儘管 FDA 原則上同意更改成不劣性分析，但認為研究者訂定之不劣性標準

<sup>tt</sup> EQ-5D-5L 問卷用於調查健康相關生活品質，共包含五個面向，分別為可移動性(mobility)自我照顧(self-care)、日常生活(usual activities)、疼痛或不適(pain/discomfort)、焦慮或沮喪(anxiety/depression)，各面向將健康狀態由好到壞分為 5 種程度，以計算健康效用值。

合理性不夠充分。理由有三點：第一點、療效不劣性標準源自於某些臨床經驗中對照藥品的絕對變化，而非對照藥品之於安慰劑的比較結果；第二點、研究者引用未接受治療者接受對照藥品治療之疾病自然史數據，若無法針對該試驗受試者族群條件差異(例如：性別、疾病表現型、蛋白尿、eGFR)進行調整，則參考價值有限，因條件差異會對 eGFR 斜率產生影響；第三點、研究者引用之文獻不足以估計對照組藥品相對於安慰劑之效果差異，亦即首次治療 FD 病人之可接受年化 eGFR 斜率標準為 0.5 至 0.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，然而預滿足統計檢定力需收入 1,000 名以上病人樣本，鑒於 FD 疾病罕見性，使得 FD 藥物研究難以 eGFR 作為支持療效不劣性的主要療效終點。最終，FDA 認為 BALANCE 試驗雖不足以證明本案藥品的療效不劣性，但其研究結果作為療效支持性證據是可被接受的。

EMA 同樣認為試驗結果不足以證明本案藥品的療效不劣性，理由雷同於 FDA，主要對於療效不劣性標準抱有疑慮<sup>100</sup>。

#### (h) 小結

單以主要療效指標「年化 eGFR 斜率」來看，pegunigalsidase alfa 用於治療 FD 伴隨腎功能受損病人的療效不劣於 agalsidase beta，若以次要療效指標「血中 lyso-Gb3 濃度」來看，未見 pegunigalsidase alfa 具備療效優勢；有關安全性指標，試驗組 pegunigalsidase alfa 之所有 TEAE 發生率以及 IRRs 皆顯著低於對照組 agalsidase beta，呈現較好的藥品耐受性。

#### B. 第 I/II 期之五年延伸試驗 (PB-102-F03) [40]

該試驗 (NCT01981720) 於 2023 年發表，主要探討成年 FD 病人接受六年 pegunigalsidase alfa 治療之安全性與療效，雖然樣本數少、缺乏對照組且非黃種人受試者，但作為第一個本案藥品長期使用研究，又收入未使用 ERT 治療的 FD 病人，其結果仍具一定參考價值。

#### (a) 試驗設計

本試驗延伸自前一項第 I/II 期試驗 (PB-102-F01/F02 [NCT01678898]) [33]，納入完成 F01 與 F02 試驗病人，但原接受 0.2 mg/kg 和 2 mg/kg 之病人會逐漸調整至 1 mg/kg 每兩周一次 pegunigalsidase alfa 進行維持性治療。起始輸注時間大於 4 小時，輸注速率依病人耐受性調整，若病人耐受性良好，則每經三次輸注，可嘗試縮短 30 分鐘，最短至總輸注時間 1.5 小時。

療效指標主要收集血中 lyso-Gb3 和 Gb3 濃度、腎功能 (eGFRCKD-EPI、年

<sup>100</sup> FDA 與 EMA 評估報告皆考量 pegunigalsidase alfa 機轉與既有酵素替代療法相同，臨床試驗組織生理結果顯示不可能在無酵素替代療法治療下呈現，故認可療效已獲得充分證明。

化 eGFR 斜率、UPCR)、心臟功能指標 (LVM、LVMi、LVEF、心肌纖維化)<sup>vv</sup>、FD 症狀嚴重程度 (MSSI 分數) 以及病人自述問卷結果 (BPI-SF<sup>ww</sup>、GSA<sup>xx</sup>)；安全性指標則關注治療中出現的不良事件 (TEAE)<sup>yy</sup>、輸注相關反應 (infusion-related reaction, IRRs) 與血中抗藥物抗體 (ADAs) 產生與否。以描述性統計 (平均值±標準誤) 呈現受試者治療結果。

(b) 基期特性(baseline characteristic)

試驗之初納入 15 位受試者，皆完成兩年治療，後續過程中有 4 人自願退出試驗、1 人死於無關治療之因素，最終共 10 位(66.7%)完成六年<sup>zz</sup>維持性治療。受試者主要為白種人(80%)，測得 13 位受試者基因變異點，常見有 *GLA c.400T>G*、*c.803\_806del*(各 2 人，佔總數 26.6%)，詳細病人基期特性見表七。

表七、第I/II期之五年延伸試驗—受試者基期特性

	pegunigalsidase alfa 總治療時長			
	≥ 12 個月 (n=15)	≥ 36 個月 (n=11)	≥ 60 個月 (n=10)	72 個月 (n=2)
年齡中位數 (範圍)	32 歲 (17-54)	33 歲 (20-54)	30.5 歲 (20-54)	30 歲 (26-34)
性別				
男生	8 人(53.3%)	7 人(63.6%)	6 人(60%)	1 人(50%)
女生	7 人(46.7)	4 人(36.4%)	4 人(40%)	1 人(50%)
種族				
白人	12 人(80.0)	10 人(90.9%)	9 人(90%)	1 人(50%)
黑人	3 人(20.0)	1 人(9.1%)	1 人(10%)	1 人(50%)

<sup>vv</sup> 左心室質量(Left ventricular mass, LVM)、左心室質量指標(LVM index, LVMi)、左心室射血分數(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

<sup>ww</sup> 簡明疼痛量表簡短版(brief pain inventory short form, BPI-SF)：用於評估疼痛嚴重程度以及疼痛對病人日常功能的影響，問題包括一般活動、心情、行動能力、正常工作、與人互動、睡眠、生活享受等 9 個面向，每題評級 1 分(不受干擾)至 10 分(極度干擾)，加總分數越高，代表疼痛影響程度越大。

<sup>xx</sup> 胃腸道症狀評估量表(gastrointestinal symptoms assessment, GSA)：主要評估病人腹痛、腹瀉情形，分成五種等級，嚴重程度(無、輕微、中等、嚴重、非常嚴重)和發生頻率(從不發生、少發生、每月發生、每週發生、每天發生)。

<sup>yy</sup> 治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE)：定義為輸注期間或輸注完兩小時內發生之不良事件，嚴重程度參考 Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.4.03。

<sup>zz</sup> 病人於第I/II期試驗治療 1 年，並於延伸試驗繼續治療 60 個月(5 年)，共計使用 6 年本案藥品。

## (c) 療效結果

檢視首次接受 ERT 治療 60 個月（開始治療後第六年）的 10 位受試者之前後療效指標數值變化（表八），其 eGFR 平均值有所下降，換算年化 eGFR 斜率平均值為  $-1.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ，UPCR 中度增加人數上升，研究者認為治療後受試者的腎功能表現相當於另一回顧性觀察研究中其他 ERT 治療的結果<sup>aaa</sup>；血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度平均值均大幅下降，Gb<sub>3</sub> 濃度則因性別而有不同變化，男性降低幅度大於女性；心臟功能指標 LVM、LVMi、LVEF 數值雖有變差，但仍維持在正常範圍；用於評估 FD 症狀嚴重程度的 MSSSI 分數（尤其是腎臟相關分數）與病人自述疼痛、胃腸道症狀問卷的結果亦顯示藥物治療前後病人症狀有改善跡象。

表八、第 I/II 期之五年延伸試驗—治療前後療效指標數值變化

	治療前 (n=15)	治療 60 個月 (n=10)	前-後變化值 (改變幅度)
腎功能			
eGFR 平均值(mL/min/1.73m <sup>2</sup> [標準誤])			
全部受試者	111.7(5.5)	97.0(6.4)	-10.9
男性(n=8)	118.1(7.7)	100.0(8.3)	-14.5
女性(n=7)	104.4(7.5)	92.4(11.4)	-5.6
年化 eGFR 斜率平均值(標準誤)			
全部受試者	NA	-1.6(0.8)	NA
男性	NA	-2.4(NA)	NA
女性	NA	-0.7(NA)	NA
UPCR 人數			
<0.15 mg/g(正常至輕微增加)	10 人(67%)	2 人(20%)	NA
0.15~0.5 mg/g(中度增加)	5 人(33%)	8 人(80%)	NA
FD 相關血液檢驗值 <sup>bbb</sup>			
lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度平均值			
全部受試者	NA	6.4 ng/mL NA	NA(-83.3%)
男性	124.4 ng/mL	NA ng/mL	NA(-91%)
女性	9.6 ng/mL	NA ng/mL	NA(-72%)

<sup>aaa</sup> 該研究(n=387)比較 agalsidase alfa 0.2 mg/kg 與 beta 1.0 mg/kg 治療八年 FD 的結果，發現無論病人起始 eGFR 數值高低、性別、疾病表現型，eGFR 皆逐年下降，然年化 eGFR 斜率則有所不同，起始 eGFR<60、男性、典型 FD 者斜率(-0.85)會小於其他受試者(-0.12)[30]。

<sup>bbb</sup> lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度檢驗值：一般人 0.4~1.8 ng/mL、FD 病人 2.3~234.9 ng/mL，檢測敏感度高於 Gb<sub>3</sub> 濃度。Gb<sub>3</sub> 濃度檢驗值：一般人 0.1~0.8 μg/mL、FD 病人 0.2~203.7 μg/mL[42]。

	治療前 (n=15)	治療 60 個月 (n=10)	前-後變化值 (改變幅度)
<b>Gb<sub>3</sub> 濃度平均值</b>			
全部受試者	10.42 µg/mL	7.31 µg/mL	-2.77(-8.54%)
男性	14.86 µg/mL	6.58 µg/mL	-6.72(-48%)
女性	5.99 µg/mL	8.4 µg/mL	+2.18(+41%)
<b>心臟功能指標<sup>ccc</sup></b>			
LVM 平均值(標準誤)	94.7 g(7.4)	117.5 g(9.6)	+17.7 g
LVMi 平均值(標準誤)	52.7 g/m <sup>2</sup> (3.7)	64.8 g/m <sup>2</sup> (4.6)	+8.9 g/m <sup>2</sup>
LVEF 平均值(標準誤)	59.9%(2.2)	59.4%(2.6)	-0.5%
心肌纖維化	0 人	0 人	0
<b>FD 症狀嚴重程度</b>			
MSSI 分數(標準誤)	21.5 分(2.5)	16.3 分(3.2)	-3.6 分
<b>病人自述問卷結果</b>			
<b>BPI-SF</b>			
分數無改變(穩定)	NA	3 人(30%)	NA
分數變化值小於 0(有改善)	NA	7 人(70%)	NA
BPI-SF 分數平均值	3.7 分	1.8 分	-1.9 分
<b>GSA—腹痛嚴重程度</b>			
沒有	3 人(20%)	4 人(40%)	NA
輕微	4 人(26.7%)	3 人(30%)	NA
中等	6 人(40%)	1 人(10%)	NA
嚴重	2 人(13.3%)	2 人(20%)	NA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• BPI-SF: brief pain inventory short form, 簡明疼痛量表簡短版, 用於評估疼痛嚴重程度以及疼痛對病人日常功能的影響, 每題評級 1 分(不受干擾)至 10 分(極度干擾), 加總分數越高, 代表疼痛影響程度越大。</li> <li>• GSA: gastrointestinal symptoms assessment, 胃腸道症狀評估量表, 主要評估病人腹痛、腹瀉情形, 測量嚴重程度和發生頻率(各分成五種等級)。</li> <li>• MSSI: Mainz severity score index, 臨床用於評估 FD 症狀嚴重程度問卷, 加總最高為 76 分。高於 40 分屬於重度疾病, 低於 20 分為輕度疾病</li> <li>• LVM: Left ventricular mass, 左心室質量; LVMi: LVM index, 左心室質量指標; LVEF, left ventricular ejection fraction, 左心室射血分數。</li> </ul>			

## (d) 安全性結果

治療期間, 每位受試者至少經歷過一件 TEAE。半數 TEAE (224 件/共 440

<sup>ccc</sup> LVM 正常範圍: 男性 96~136 g、女性 71~99 g[43]。LVMi 正常範圍: 男性 57~91 g/m<sup>2</sup>、女性 47~77 g/m<sup>2</sup>。心臟纖維化診斷閾值: 男性 91 g/m<sup>2</sup>、女性 77 g/m<sup>2</sup>; LVEF 正常範圍: 50~70%。

件)出現在治療第二年到第六年,多為輕微或中等嚴重程度(佔97.5%TEAE),常見疲勞(53.3%)、背痛(40%)等症狀。嚴重和極度嚴重TEAE皆發生在男性(5人;3人),其中僅有一件嚴重偏頭痛被懷疑與本案藥品相關,另有1人發生慢性呼吸道阻塞和感染性肺炎,非關本案藥品,最終導致死亡。

自F01試驗起,15位接受治療至少一年受試者中有6位前後發生過29件輕微或中等嚴重程度IRRs,主要出現在治療第一年,但皆未導致受試者退出試驗或死亡。全部受試者於治療第二年降至最短輸注時間,研究者認為病人對藥品輸注耐受性表現良好。

檢驗受試者治療前後之血中抗藥物抗體(ADAs),有4位(26.7%)分別在治療之不同時間點檢出ADAs由陰性轉陽性,直至治療第六年其中3位轉回陰性,1位測得中和性抗體<sup>ddd</sup>,故研究者認為該藥品免疫原性相似於其他ERT治療結果,但以受試者血中抗體變化的現象來看,ADAs可能隨著時間推移而減少產出。

#### (e) 研究限制

除了樣本數少、採單臂設計缺乏對照組等限制,該試驗亦無從得知併用藥品(例如:ACEI、ARB)對於療效評估指標(例如:評估腎功能之UPCR)的影響。

#### (f) 小結

對照前一項第I/II期試驗,兩試驗安全性結果相近,顯示成年FD病人長期使用pegunigalsidase alfa仍能呈現一致的安全性與免疫原性。此外,療效結果亦指出病人治療後腎功能維持效果近似其他ERT治療且心臟狀態也相對穩定,該藥品有助於FD治療。

### C. 藥物轉換研究—BRIDGE(PB-102-F30)[46]、BRIGHT[47]

BRIDGE試驗已於2023年發表試驗本文,BRIGHT試驗則於2022年發表研討會摘要,2023年公布研究結果於clinical.gov。

#### (a) 試驗設計

兩試驗皆為開放性、單臂的藥物轉換研究(switch-over study)(見表九),同樣探討成年FD病人由第一代ERT治療轉換至pegunigalsidase alfa治療的安全性與療效。不同的是,BRIGHT試驗在些微修改納入條件(如:eGFR $\geq$ 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、

<sup>ddd</sup> 抗藥物抗體(ADAs)區分為中和性(neutralizing)與非中和性(non-neutralizing)兩種類型,差別在於中和性抗體會抑制藥品的藥理活性[44]。亦有研究指出中和性抗體的形成可能和治療有效性下降相關[40, 44, 45]。

經 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 治療至少三年)後，著重於探討本案藥品增加劑量、延長給藥區間後之安全性、療效與藥物動力學；然因不符合本次評估之建議療程(1 mg/kg every 2 weeks)，故本報告予略之。以下呈現 BRIDGE 試驗相關結果。

表九、藥物轉換研究基本資料

研究名稱	BRIDGE 試驗	BRIGHT 試驗
註冊編號	NCT03018730	NCT03180840
研究期別	Phase 3	
研究目的	探討成年 FD 病人由 agalsidase alfa 轉換至 pegunigalsidase alfa 治療之安全性與療效	探討成年 FD 病人由 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 轉換至 pegunigalsidase alfa 治療之安全性、療效與藥物動力學。
研究設計	開放式、單臂	
主要 收入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人(18 至 60 歲)</li> <li>• FD 病人(至少一項 FD 特徵，如：神經痛、眼部窩狀角膜濁斑、血管角質瘤)</li> <li>• eGFR <math>\geq 40</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• 經 agalsidase alfa 治療至少兩年並維持 <math>\geq 80\%</math> 仿單劑量六個月以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人(18 至 60 歲)</li> <li>• FD 病人(至少一項 FD 特徵，如：神經痛、眼部窩狀角膜濁斑、血管角質瘤)</li> <li>• eGFR <math>\geq 30</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> <li>• 經 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 治療至少三年並維持 <math>\geq 80\%</math> 仿單劑量六個月以上</li> </ul>
主要 排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 懷孕者或預計懷孕；哺乳者</li> <li>- 過去六個月內發生過心血管事件者(中風、心肌梗塞、心絞痛...等)</li> <li>- 對 agalsidase alfa 過敏者</li> <li>- 腎臟需透析或已移植者</li> <li>- 過去一年內發生急性腎損傷者</li> <li>- 未經 ACEi/ARB 治療但 UPCr <math>&gt; 0.5</math> g/g 者</li> <li>- 過去 4 週開始使用 ACEi/ARB 或調整劑量者</li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 以兩年內至少 4 次 eGFR 數據計算年化 eGFR 斜率 <math>\geq 2</math> mL/min/1.73m<sup>2</sup></li> </ul>

研究名稱	BRIDGE 試驗	BRIGHT 試驗
治療方式	pegunigalsidase alfa 治療一年 (1 mg/kg every 2 weeks)	pegunigalsidase alfa 治療一年 (2 mg/kg every 4 weeks)
主要安全性指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>發生 TEAE 人數</li> <li>發生輸注相關反應(IRRs)人數</li> <li>血中抗藥物抗體(ADAs)狀態</li> </ul>	
主要療效指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>年化 eGFR 斜率平均值</li> <li>血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度前後變化值</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>藥物動力學參數：C<sub>max</sub>、AUC、半衰期</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>心臟功能指標：LVMi</li> </ul>	
統計方式	採描述性統計(平均值±標準誤)； 比較前後變化值採假說檢定。	NA

## (b) 基期特性 (表十)

該試驗納入 22 位受試者，男性 15 人、女性 7 人。FD 疾病相關基期數值明顯可見性別差異；男性  $\alpha$ -GAL A 酵素活性低於女性（白血球殘餘活性、血漿殘餘酵素活性百分比平均男性分別為 4.8%、2.2%；女性分別為 27.9%、28.5%），男性血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度平均則高於女性（男性平均 49.7 ng/mL；女性 13.8 ng/mL）。腎功能相關基期數值則未見明顯差異。整體來說，受試者平均 44 歲，開始 ERT 治療平均年齡為 34.8 歲。測得 22 位受試者基因變異點，其中 *GLA c.671A>C*、*c.674\_732del* 最為常見（各 2 人，佔總數 18.1%）。

表十、BRIDGE 試驗—受試者基期特性

	男性(n=15)	女性(n=7)	全部(n=22)
年齡平均值(標準誤)	42.7 歲 (10.6)	46.7 歲 (12.3)	44.0 歲 (11.0)
起始 ERT 治療年齡	32.6 歲 (11.8)	39.4 歲 (11.6)	34.8 歲 (11.9)
白血球 $\alpha$ -GAL A 酵素活性	4.8% (2.5)	27.9% (10.2)	12.2% (12.5)
血中 $\alpha$ -GAL A 酵素活性	2.2% (3.2)	28.5% (12.7)	10.6% (14.5)
血中 lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度			
平均值(標準誤)	49.7 ng/mL (45.8)	13.8 ng/mL (6.1)	38.3 ng/mL (41)
中位數	39.9 ng/mL	12.9 ng/mL	27.6 ng/mL
血中 Gb <sub>3</sub> 濃度			
平均值(標準誤)	6.3 $\mu$ g/mL (2.1)	5.5 $\mu$ g/mL (1.9)	6.0 $\mu$ g/mL(2.0)

	男性(n=15)	女性(n=7)	全部(n=22)
中位數	6.2 µg/mL	6.1 µg/mL	6.2 µg/mL
<b>eGFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>			
平均值(標準誤)	80.8 (26.0)	86.1 (17.8)	82.5 (23.4)
中位數	78.1	87.7	87.0
<b>年化 eGFR 斜率</b>			
平均值(標準誤)	-5.4 (7.1)	-5.0 (4.4)	-5.3 (6.3)
中位數	-4.4	-3.7	-4.3
<b>UPCR</b>			
<0.15 g/g(正常至輕微增加)	1 人 (7%)	2 人 (29%)	3 人 (14%)
0 to 0.5 g/g(中度增加)	4 人 (27%)	0 人	4 人 (18%)
使用 ACEi 或 ARB	8 人 (53.3%)	4 人 (57.1%)	12 人 (54.5%)
ACEi, angiotensin- converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin II receptor blockers; eGFR, estimated glomerular filtration rate; UPCR, urine protein creatinine ratio.			

## (c) 療效結果 (表十一)

檢視由 agalsidase alfa 轉換至 pegunigalsidase alfa 治療 12 個月後 20 位<sup>ccc</sup>受試者之前後療效指標數值變化，年化 eGFR 斜率平均值有所改善(+4.70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)，但未達統計上顯著差異。若以「性別」、「ADA 抗體狀態」分別進行次族群分析，依然可見年化 eGFR 斜率改善，意即 ADA 抗體存在與否不為藥物療效帶來負面影響；研究延伸以年化 eGFR 斜率劃分三個不同疾病狀態族群(穩定、惡化、快速惡化)，治療前各族群皆佔有一定比例人數，治療後有 9 人(45%)獲得改善，3 人(15%)惡化，8 人(40%)則維持原狀態。

此外，受試者治療後整體血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度平均值下降 31.5%；Gb<sub>3</sub> 濃度平均值下降 9.8%，次族群分析結果相近；有關心臟功能指標，治療前後 LVMi 數值則未見統計上顯著差異，次族群中以女性受試者增加數值高於男性。

表十一、BRIDGE 試驗—治療 12 個月前後主要療效結果與次族群分析

	治療前 (n=20)	治療 12 個月 (n=20)	前-後變化值 (改變幅度)	P 值
<b>腎功能</b>				

<sup>ccc</sup> 2 人因第一次輸注時發生藥物相關過敏反應，而停止治療，故不列入療效評估。

	治療前 (n=20)	治療 12 個月 (n=20)	前-後變化值 (改變幅度)	P 值
年化 eGFR 斜率平均值(標準誤)				
全部受試者	-5.9(1.3)	-1.2(1.8)	+4.70	0.051
男性(n=13)	-6.4(1.9)	-1.7(2.6)	+4.63	0.21
女性(n=7)	-5.0(1.7)	-0.2(1.5)	+4.83	0.004
ADA 陽性(n=7)	-5.76(2.85)	-0.29(NA)	+5.47	NA
ADA 陰性(n=13)	-5.97(1.48)	-1.68(NA)	+4.29	NA
疾病狀態穩定性 <sup>fff</sup>				
穩定(年化 eGFR 斜率-3)	7 人(35%)	12 人(60%)	NA	NA
惡化(年化 eGFR 斜率-3~-5)	4 人(20%)	3 人(15%)	NA	NA
快速惡化(年化 eGFR 斜率<-5)	9 人(45%)	5 人(25%)	NA	NA
FD 相關血液檢驗值 <sup>ggg</sup>				
lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度平均值				
全部受試者	38.5 ng/mL	24.2 ng/mL	-14.3(-31.5%)	NA
男性(n=13)	51.8 ng/mL	32.3 ng/mL	-19.6(-32.4%)	NA
女性(n=7)	13.8 ng/mL	9.2 ng/mL	-4.6(-29.8%)	NA
Gb <sub>3</sub> 濃度平均值				
全部受試者	6.1 µg/mL	5.3 µg/mL	-0.8(-9.8%)	NA
男性	6.4 µg/mL	5.6 µg/mL	-0.8(-9.0%)	NA
女性	5.5 µg/mL	4.7 µg/mL	-0.8(-11.2%)	NA
心臟功能指標 <sup>hhh</sup>				
LVMi 平均值				
全部受試者	NA	NA	NA	0.45
男性	97.6 g/m <sup>2</sup>	98.3 g/m <sup>2</sup>	+2.4(NA)	0.50
女性	66.9 g/m <sup>2</sup>	74.1 g/m <sup>2</sup>	+7.1(NA)	0.21
ADAs, antidrug antibodies; LVMi: LVM index, 左心室質量指標; 。				

## (d) 安全性結果

治療期間，無任何受試者死亡，共發生 127 件 TEAE。22 位受試者中有 21 位(96%)至少經歷過一件 TEAE，多為輕微或中等嚴重程度(佔 97%TEAE)，常見鼻咽炎(32%)、頭痛(23%)、呼吸困難(14%)等症狀。嚴重和極度嚴重 TEAE

<sup>fff</sup> 參考 2018 年歐洲專家共識[39]之 FD 治療目標而設定。

<sup>ggg</sup> lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度檢驗值：一般人 0.4~1.8 ng/mL、FD 病人 2.3~234.9 ng/mL，檢測敏感度高於 Gb<sub>3</sub> 濃度。Gb<sub>3</sub> 濃度檢驗值：一般人 0.1~0.8 µg/mL、FD 病人 0.2~203.7 µg/mL[42]。

<sup>hhh</sup> LVMi 正常範圍：男性 57~91 g/m<sup>2</sup>、女性 47~77 g/m<sup>2</sup>。

皆發生在男性(4人；4人)，其中2件確定為藥物相關過敏反應，導致本案藥品治療中止，另外2件分別為傳染性單核白血球增多症(infectious mononucleosis)和泌尿道炎，研究認為與本案藥品無關。

22位受試者中有5位(23%)前後發生過7件IRRs，皆為男性。其中2件為前段描述之嚴重藥物過敏反應，其餘為輕微或中等嚴重程度IRRs，5件為皮膚起疹紅癢，1件為鼻塞、1件為頭暈。

檢驗20位受試者治療前後之血中抗藥物抗體(ADAs)，有5位(25%)檢出ADAs由陰性轉陽性，直至治療第12個月其中3位轉回陰性，其餘2位繼續呈現ADAs陽性反應且效價增加，並表現為中和性抗體。另分析5位發生IRRs受試者檢體，僅2位在治療期間表現ADA陽性，分別發生皮膚起疹紅癢、鼻塞，而非嚴重藥物過敏反應者，故研究者認為ADA陽性與否似乎與TEAE的發生沒有統計上顯著相關性。

#### (e) 研究限制

該試驗主要有兩點限制，一、考量到受試者基期血清肌酸酐值(serum creatinine)由各研究中心病例原始資料庫擷取，非經標準化作業流程蒐集而來(不同檢測方法、時間點)，主要療效指標僅觀察年化eGFR斜率，即治療前後eGFR下降趨勢。二、缺乏受試者在接受前一ERT治療(agalsidase alfa)前的血中lyso-Gb<sub>3</sub>、Gb<sub>3</sub>濃度數值，而無法比較同一病人先後接受兩藥治療之前後變化值差異。

#### (f) 小結

在FD病人需接受ERT治療情況下，pegunigalsidase alfa或可作為agalsidase alfa以外另一項有效且具安全性的新治療選擇。

### (五) 建議者提供之資料

本案建議者自評本藥品pegunigalsidase alfa為非突破創新新藥，檢附之文件中與療效評估相關文件為新藥給付建議書(A1)、英國NICE評估報告以及3篇本案藥品臨床試驗。

新藥給付建議書(A1)內「新藥及療效參考品之療效評估小節」呈現建議者觀點對於臨床試驗結果解讀；英國NICE評估報告則有國際HTA組織對於臨床試驗結果的評估建議，能輔助本報告從多方角度客觀檢視臨床試驗結果，本報告無進一步意見。

建議者提供之 3 篇本案藥品臨床試驗為目前可獲得之關鍵療效文獻，符合本次案件評估所需。本報告已於前段落摘錄，此處不再贅述。惟三項試驗收入亞洲人族群稀少，對於台灣病人之相對療效外推性有限。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本次建議者建議植物細胞來源、經化學修飾結構之 ERT 藥品 pegunigalsidase alfa 用於治療典型與非典型法布瑞氏症(FD)成年病人之健保給付，建議給付條件與現行 ERT 相同。

參考臨床指引所列現行治療藥品，有第一代 ERT 療法(agalsidase alfa、beta)與藥物伴侶分子療法(migalastat)等三項藥物作為相近治療地位之藥品。然目前仍缺乏本案藥品與 migalastat 直接比較試驗，加上建議者之建議給付規定同第一代 ERT 療法(agalsidase alfa、beta)，使用在經 migalastat 治療無效或腎功能惡化的病人，故本報告認為應並列 agalsidase alfa 與 agalsidase beta 為可能的療效參考品，惟留意本案藥品額外限制於成年病人使用。

##### (二) 主要醫藥科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議	
CDA-AMC	至 2024 年 5 月 9 日止，查無相關資料。	
PBAC	至 2024 年 5 月 9 日止，查無相關資料。	
NICE	委員會建議	建議給付 pegunigalsidase alfa 用於治療成年 FD 病人。pegunigalsidase alfa 樞紐臨床試驗顯示其療效不劣於 agalsidase beta，雖然缺乏該藥與 agalsidase alfa 或 migalastat 直接比較臨床試驗，但臨床專家認為 pegunigalsidase alfa 與未比較之兩項藥物具有相似的臨床有效性和耐受性。
	參考品	無論 FD 病人是否具有可符合性基因突變，pegunigalsidase alfa 皆可作為新一項 ERT 治療選擇，而 agalsidase alfa、agalsidase beta 和 migalastat 則為其參考品。
	疑慮點	<ul style="list-style-type: none"> <li>有關 BALANCE 試驗：外推性不足(並非所有病人皆發生腎功能損傷)、對照組男女比例失衡、較多腎功能差受試者使用對照品而非試驗品。</li> </ul>
SMC	委員會建議	基於療效結果穩健性不足等理由，不建議給付本案藥品 pegunigalsidase alfa 用於治療成年 FD 病人。

	疑慮點	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有關 BALANCE 試驗：樣本數少、對照組男女比例失衡、主要針對腎臟損傷病人。</li> <li>• 尚缺乏未接受過 ERT 治療病人之療效證據：第三期臨床試驗皆納入曾接受 ERT 治療。</li> </ul> <p>→ 本報告認為該族群療效結果或可參考第 I/II 期之五年延伸試驗，惟需留意樣本數少可能導致偏差。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 尚缺乏比較本案藥品與 agalsidase alfa 療效之直接比較試驗。</li> </ul>
--	-----	--

### (三) 相對療效與安全性

為探討本案藥品用於「確診 FD 成年病人之長期酵素替代治療」的療效與安全性，本報告彙整三項採用仿單建議劑量(1 mg/kg QOW)臨床試驗結果，如後表彙整。

第 I/II 期之五年延伸試驗和 BRIDGE 試驗同為單臂試驗，分別追蹤未治療和長期接受 agalsidase alfa 治療族群之藥品反應；BALANCE 試驗則是唯一頭對頭試驗，聚焦在長期接受 agalsidase beta 治療且腎功能顯著惡化者族群。整體而言，三項試驗目標族群並未重疊，設定之療效與安全性指標大致相同，可相互比較參考。值得注意的是，受試者族群雖然包含台灣常見之非典型 FD 心臟變異型，但並未針對該變異型病人進行次族群分析，第 I/II 期之五年延伸試驗和 BRIDGE 試驗僅簡單比較心臟指標於治療前後差異，BALANCE 試驗亦是主要針對腎功能損傷病人，若考量給付條件「腎功能惡化」，則可參考該試驗結果。

此外，試驗雖有檢測 FD 病人基因變異點，但重疊性極低，未能以此得知其與療效間的關聯性。

	第I/II期之五年延伸試驗	BALANCE 試驗	BRIDGE 試驗
試驗分期	第I/II期	第III期	第III期
試驗設計	單臂、開放式	雙臂、雙盲、隨機分派(2:1)	單臂、開放式
研究目的	探討本案藥品治療成人 FD 病人之長期安全性與療效	直接比較本案藥品與 agalsidase beta 的療效、安全性與病人耐受性	評估曾經接受過 agalsidase alfa 治療之安全性與療效
受試者族群	未曾接受或過去六個月內未接受 ERT 療法者	接受一年以上 agalsidase beta 治療且腎功能顯著惡化者	接受兩年以上 agalsidase alfa 治療者
試驗分組	pegunigalsidase alfa(n=15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pegunigalsidase alfa 組(n=52)</li> <li>• agalsidase beta 組(n=25)</li> </ul>	pegunigalsidase alfa(n=22)
療效指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 腎功能：eGFR、年化 eGFR 斜率、UPCR、</li> <li>■ 血中 lyso-Gb<sub>3</sub>、Gb<sub>3</sub> 濃度變化</li> <li>■ 心臟功能指標：LVM、LVMi、LVEF、心肌纖維化</li> <li>■ FD 症狀嚴重程度：MSSI 分數</li> <li>■ 病人自述問卷：BPI-SF、GSA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 腎功能：eGFR、年化 eGFR 斜率</li> <li>■ 血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度變化</li> <li>■ 心臟功能指標：LVMi</li> <li>■ FD 症狀嚴重程度：MSSI 分數</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 腎功能：年化 eGFR 斜率</li> <li>■ 血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度變化</li> <li>■ 心臟功能指標：LVMi</li> </ul>
安全性指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 治療中出現的不良事件(TEAE)</li> <li>○ 輸注相關反應(IRRs)</li> <li>○ 血中抗藥物抗體(ADAs)狀態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 治療中出現的不良事件(TEAE)</li> <li>○ 輸注相關反應(IRRs)</li> <li>○ 血中抗藥物抗體(ADAs)狀態</li> <li>○ 前置藥物使用情形</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 治療中出現的不良事件(TEAE)</li> <li>○ 輸注相關反應(IRRs)</li> <li>○ 血中抗藥物抗體(ADAs)狀態</li> </ul>
治療時長	5 年(60 個月)	2 年(24 個月)	1 年(12 個月)
統計方式	描述性統計(平均值±標準誤)	當兩組間年化 eGFR 斜率 95%CI 下限之差值大於-3 mL/min/1.73m <sup>2</sup> ，即確立本案藥品療效不劣性	描述性統計(平均值±標準誤)；比較前後變化值採假說檢定

## 1. 相對療效結果

三項試驗中，雖然反映出受試者腎功能的 eGFR 數值仍然持續下降，但由主要療效指標「年化 eGFR 斜率」增加，可見受試者在接受 pegunigalsidase alfa 治療後 eGFR 下降幅度有減緩趨勢。BALANCE 試驗中，本案藥品與 agalsidase beta 比較治療後年化 eGFR 斜率，亦符合試驗事先設定之療效不劣性標準<sup>iii</sup>(95%信賴區間下限值>-3)。

次要療效指標「血中 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度」，在第 I/II 期之五年延伸試驗和 BRIDGE 試驗中，能觀察到受試者在接受 pegunigalsidase alfa 治療後 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度有所下降，但下降幅度有高低落差，本報告認為可能與治療時長不同或是過往接受過 ERT 治療與否等原因相關。BALANCE 試驗中，比起對照組 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度下降，試驗組受試者 lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度不減反增，未能見本案藥品具治療優勢，有關男性受試者增加數值顯著高於對照組，研究者認為與受試者分派傾向相關。

另一評估受試者心臟功能的次要療效指標「LVMi」，在第 I/II 期之五年延伸試驗和 BRIDGE 試驗中，觀察 LVMi 治療前後數值雖有變差，尚落在正常範圍，經檢定沒有統計上顯著差異。BALANCE 試驗中，與 agalsidase beta 相比，本案藥品治療男性病人的效果相對優於女性。

評估受試者 FD 疾病嚴重程度的指標「MSSI 分數」，在第 I/II 期之五年延伸試驗和 BALANCE 試驗中，受試者使用本案藥品後 MSSI 分數皆有所改善 (如表十二)。

表十二、三項臨床試驗之療效結果

	第 I/II 期之 五年延伸試驗	BALANCE 試驗		BRIDGE 試驗
	peg. alfa	peg. alfa	agal. beta	peg. alfa
完成人數	n=10	n=52	n=25	n=20
治療時長	60 個月	24 個月		12 個月
	平均值	中位數(95%信賴區間)		平均值
腎功能				
eGFR 治療前後變化值 (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	-10.9	-2.39	-3.20	-2.56
年化 eGFR 斜率				
治療前	NA	-6.7	-7.84	-5.9
治療後	-1.6	-2.51	-2.16	-1.2

<sup>iii</sup> 然而，美國 FDA 與歐盟 EMA 之審查報告均不認同此不劣性臨界值。

	第I/II期之 五年延伸試驗	BALANCE 試驗		BRIDGE 試驗
	peg. alfa	peg. alfa	agal. beta	peg. alfa
完成人數	n=10	n=52	n=25	n=20
		兩組治療後差異：-0.36(-2.44,1.73)		
		P 值：NA		
FD 相關血液檢驗值 <sup>iii</sup>				
lyso-Gb <sub>3</sub> 濃度 治療前後變化值	全：NA 男：-91% 女：-72%	全：+1.15 ng/mL 男：+5.3 ng/mL 女：+0.1 ng/mL	全：-1.5 ng/mL 男：-2.4 ng/mL 女：-0.3 ng/mL	全：-14.3(-31.5%) 男：-19.6(-32.4%) 女：-4.6(-29.8%)
		P 值：NA(全)；<0.0001(男)；0.54(女)		
Gb <sub>3</sub> 濃度 治療前後變化值	全：-2.77(8.54%) 男：-6.72(-48%) 女：+2.18(+41%)	NA	NA	全：-0.8(-9.8%) 男：-0.8(-9.0%) 女：-0.8(-11.2%)
心臟功能指標 <sup>kkk</sup>				
LVMi 治療前後變化值	+8.9 g/m <sup>2</sup>	基期心室肥大者 男：-2.4 g/m <sup>2</sup> 女：-6.5 g/m <sup>2</sup>	基期心室肥大者 男：+5.0 g/m <sup>2</sup> 女：-4.0 g/m <sup>2</sup>	全：NA 男：+2.4 g/m <sup>2</sup> 女：+7.1 g/m <sup>2</sup>
		非基期心室肥大者 男：-1.3 g/m <sup>2</sup> 女：+2.8 g/m <sup>2</sup>	非基期心室肥大者 男：+0.9 g/m <sup>2</sup> 女：-3.6 g/m <sup>2</sup>	P 值：0.45(全)； 0.5(男)；0.21(女)
FD 疾病嚴重程度				
MSSI 分數前後變化值	-3.6 分	-2.07 分	+2.04 分	-1.0 分

## 2. 相對安全性結果 (如表十三)

三項試驗中，大部分受試者經歷至少一件 TEAE，且多為輕微或中等嚴重程度。BALANCE 試驗中，本案藥品之所有 TEAE 發生率顯著低於 agalsidase beta( $p<0.0001$ , 發生率比：0.70)；其與本案藥品相關 TEAE 發生率亦稍低於 agalsidase beta(試驗組：40%；對照組：44%)。

經本案藥品治療，約 20 至 40%受試者發生 IRRs，三項試驗共確認 3 件與本案藥品相關之 IRRs，最終導致停藥，對照之 agalsidase beta 組則無人發生與藥品相關 IRRs。而 BALANCE 試驗中，本案藥品之所有 IRRs 發生率顯著低於 agalsidase beta( $p<0.0001$ , 發生率比為 0.13)，此外使用本案藥品的 IRRs 發生率(21%)低於其他研究(59%)，研究者認為可能與受試者選擇策略相關。

<sup>iii</sup> lyso-Gb<sub>3</sub> 濃度檢驗值：一般人 0.4~1.8 ng/mL、FD 病人 2.3~234.9 ng/mL，檢測敏感度高於 Gb<sub>3</sub> 濃度。Gb<sub>3</sub> 濃度檢驗值：一般人 0.1~0.8 μg/mL、FD 病人 0.2~203.7 μg/mL[42]。

<sup>kkk</sup> LVMi 正常範圍：男性 57~91 g/m<sup>2</sup>、女性 47~77 g/m<sup>2</sup>。

送審文件提及本案藥品能降低免疫原性，進而縮短輸注時間、減少 IRRs 發生風險並改善病人耐受性。BALANCE 試驗檢測受試者血中 ADAs<sup>III</sup>，發現使用兩項藥品皆有受試者產生 ADAs，進一步比較可能影響藥效的中和性抗體，本案藥品治療後中和性抗體(18%)下降幅度大於 agalsidase beta(2%)，或可呈現免疫原性差異。

表十三、三項臨床試驗之安全性結果

	第I/II期之 五年延伸試驗		BALANCE 試驗				BRIDGE 試驗	
	peg. alfa		peg. alfa		agal. beta		peg. alfa	
試驗人數	n=15		n=52		n=25		n=22	
治療時長	60 個月		24 個月				12 個月	
	病人數	事件數	病人數	事件數	病人數	事件數	病人數	事件數
<b>不良事件</b>								
治療中出現不良事件 (TEAE)								
所有事件	15 人	440 件	47 人	561 件	24 人	406 件	22 人	127 件
發生率(%)	(100%)	NA	(90.4%)	NA	(96%)	NA	(96%)	NA
與藥相關	1 人	1 件	21 人	2 件	11 人	76 件	2 人	2 件
發生率(%)	(6.6%)	NA	(40.3%)	NA	(44%)	NA	(9%)	NA
輕微或中等	10 人	342 件	NA	560 件	24 人	406 件	NA	123 件
嚴重或極度嚴重	4 人	10 件	1 人	1 件	0 人	0 件	4 人	4 件
死亡事件	1 人	1 件	0 人	0 件	0 人	0 件	0 人	0 件
					P 值： <b>&lt;0.0001(全)</b> ； rate ratio(全部)：0.7 rate ratio(與治療有關)：0.28			
輸注相關反應(IRRs)								
所有事件			11 人	13 件	6 人	51 件		
發生率(%)	6 人	29 件	(21%)	NA	(24%)	NA	5 人	7 件
與藥相關	(40%)	NA	1 人	1 件	0 人	0 件	(23%)	NA
發生率(%)	NA	NA	(1.9%)	NA	(0%)	NA	2 人	2 件
輕微或中等	NA	NA	11 人	12 件	6 人	51 件	(9%)	NA
嚴重或極度嚴重	6 人	29 件	1 人	1 件	0 人	0 件	3 人	5 件
	0 人	0 件					2 人	2 件
					P 值： <b>&lt;0.0001(全)</b> ； rate ratio(全部)：0.13			

<sup>III</sup> 不同研究中心可能採用不同檢測方法，解讀免疫原性相關結果仍需謹慎保守。

	第I/II期之 五年延伸試驗		BALANCE 試驗				BRIDGE 試驗	
	peg. alfa		peg. alfa		agal. beta		peg. alfa	
試驗人數	n=15		n=52		n=25		n=22	
免疫原性								
血中抗藥物抗體 (ADAs)於治療期間 陰性轉陽性(%)	4 人 (26.7%)	NA	3 人 (6%)	NA	3 人 (12%)	NA	5 人 (25%)	NA
中和性抗體陽性(%)								
治療前	NA		17 人		7 人		NA	
發生率(%)	NA	NA	(33%)	NA	(28%)	NA	NA	NA
治療後	1 人		7 人		6 人		2 人	
發生率(%)	(6.6%)		(15%)		(26%)		(9%)	

#### (四) 醫療倫理

本案無系統性蒐集之相關資料可供參考；為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此摘述英國 NICE 之醫療科技評估報告所收集之病友意見。

1. 法布瑞氏症的症狀不僅造成病人生理上的不適，也間接衝擊到心理狀態，進而對生活品質產生負面影響。例如：胃腸道症狀、無法排汗導致的耐熱性不佳，會影響到病人外出工作與人際關係互動，加上症狀並不外顯，因此也很難與人解釋病情。
2. 由於法布瑞氏症屬於進行性、無法治癒的疾病，因此病人可能會一直感到焦慮，並且在得知家人死於法布瑞氏症併發症後，焦慮感會愈發強烈。疾病帶有遺傳性，法布瑞氏症病人的父母也可能會因為知道自己將其遺傳給孩子而感到內疚。
3. 病友表示若有一種治療能夠減緩腎功能惡化，將能為法布瑞氏症治療帶來新希望。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC(加拿大)	至 2024 年 5 月 31 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 5 月 31 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2023 年 10 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 10 月公告一份與 pegunigalsidase alfa 相關之醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

#### 1. CDA-AMC (加拿大)

至 2024 年 5 月 31 日止，查無加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC) 針對 Elfabrio<sup>®</sup> (pegunigalsidase alfa) 用於法布瑞氏症成年病人之相關評估資料。

#### 2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 5 月 31 日止，查無澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC) 針對 Elfabrio<sup>®</sup> (pegunigalsidase alfa) 用於法布瑞氏症成年病人之相關評估資料。

#### 3. NICE (英國) [16]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2023 年 10 月提出一份關於 Elfabrio® (pegunigalsidase alfa) 的醫療科技評估報告 (TA915)，考量 pegunigalsidase alfa 與 agalsidase alfa、agalsidase beta 以及 migalastat 應具有同等治療效果，可提供法布瑞氏症成年病人多一種治療選擇，又 pegunigalsidase alfa 相對於其他既有治療可節省成本，故在廠商願意提供商業協議之前提下，建議給付 pegunigalsidase alfa 用於法布瑞氏症成年病人治療。

由於廠商認為 pegunigalsidase alfa 與兩種酵素替代療法 (enzyme replacement therapy, ERTs) agalsidase alfa 以及 agalsidase beta 在臨床效益與生活品質上沒有差異，故採用最小成本分析 (cost-minimisation analysis, CMA)。廠商以馬可夫狀態轉移模型 (Markov state transition model) 為基礎，該模型以疼痛、末期腎病以及心臟併發症等 10 個健康狀態組成，進入模型的初始年紀為 40 歲，進入模型之病人男女比例相等，分析期間設定為 60 年。在死亡率的設定上，廠商透過法布瑞氏症登錄資料，分別設定男女性平均餘命。在模型轉移機率的設定上，廠商考量 pegunigalsidase alfa 的臨床試驗因人數較少且未有足夠長的追蹤期間，難以獲得轉移機率的可靠估計，故改以 Rombach 等人所發表的文獻作為代表，模型中的轉移機率隨性別而有所不同。而在成本參數部分，除藥費成本外，亦有納入注射成本、訪視成本、急性併發症之費用、其他醫療專業人員 (包含全科醫師、物理治療師、社工) 成本以及檢測成本等，相關數據來源主要來自於 2020 年與 2021 年的 NHS Reference Costs 及 2021 年的 Personal Social Services Research Unit。廠商所提出的模型結果顯示 pegunigalsidase alfa 相較於 agalsidase alfa 和 agalsidase beta 可帶來成本節省效果，估計 1 名法布瑞氏症病人終身費用可分別省下 476,243 英鎊和 470,950 英鎊，而機率分析亦顯示同樣節省的分析結果，但基於商業機密考量故報告中未呈現。

外部評估小組 (external assessment group, EAG) 針對廠商的模型提出評論，並針對其認為不合理處進行調整並重新分析，調整的部分包含提高法布瑞氏症病人需護理人員協助注射比例自 50% 提高至 90%、以加權平均代替簡單平均估計急性併發症成本、排除社會照護訪視成本、校正法布瑞氏症病人之平均餘命、以 EAG 臨床專家提供之一般管理資源使用估計值，結果顯示 pegunigalsidase alfa 相較於 agalsidase alfa 和 agalsidase beta 仍然帶來節省效果。此外，EAG 還提出 pegunigalsidase alfa 品與 migalastat 之間的情境分析，模型中假設兩成份藥品間的療效相當，但因為一種是使用注射劑型而另一種是口服劑型，故可能造成對生活品質之影響，因而採成本效用分析 (cost-utility analysis) 進行呈現。該分析結果顯示，相較於 migalastat，pegunigalsidase alfa 雖有較少的經生活品質校正生命年 (quality adjusted life years, QALYs)，但其成本也較低，考量 migalastat 有保密折扣，故在報告中未呈現分析結果。

NICE 了解法布瑞氏症為一罕見疾病，在蒐集可靠且實用的證據上有其潛在挑戰，考量 pegunigalsidase alfa 及 ERT 對於病人在臨床療效與生活品質上的相似性，廠商使用最小成本法進行分析應屬合適，此外在與 migalastat 的比較上，亦同意 EAG 的建議。雖然相關分析中皆有部分的參數與設定無法如實反映現況，但 NICE 認為不會影響 pegunigalsidase alfa 相較於其他現行給付之既有治療成本更低的結果。故 NICE 最終結論認為，由於 pegunigalsidase alfa 相較於現行既有治療，包括 agalsidase alfa、agalsidase beta 和 migalastat，可帶來成本節省的效果，因此建議在廠商願意提供商業協議下，給付用於法布瑞氏症成年病人治療。

#### 4. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [29]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 10 月發布一份關於 Elfabrio® (pegunigalsidase alfa) 的醫療科技評估報告，由於廠商未能提供足夠穩健的臨床與經濟分析，故最終決議不建議給付 pegunigalsidase alfa 用於法布瑞氏症成年病人之治療。

廠商提交了一份最小成本法分析 (cost-minimisation analysis, CMA)，以馬可夫世代狀態轉移模型 (Markov cohort state-transition model) 為基礎，設定目標族群為接受酵素替代療法 (enzyme replacement therapy, ERTs) 的法布瑞氏症成年病人，介入策略為 pegunigalsidase alfa，比較策略則為 ERT (包括 agalsidase alfa 以及 agalsidase beta)。本次經濟模型主要由疼痛、其他症狀、末期腎病、心臟併發症、中風、末期腎病與心臟併發症、心臟併發症與中風、末期腎病與中風、合併末期腎病、心臟併發症與中風、死亡等 10 個健康狀態組成，以蘇格蘭 NHS 以及社會照護做為評估觀點，病人進入模型之起始年齡為 40 歲，評估期間為終生 (設定為 60 年)，模型週期為一年，並採半週期校正，並設定各治療組間的轉移機率為相等，轉移機率則根據一篇已發表文獻進行設定。

在 pegunigalsidase alfa 的療效參數部分，主要引用自 BALANCE 臨床試驗，其餘療效參數主要來自 NICE 公開之 migalastat 用於治療法布瑞氏症之高度專業化科技指引 (Highly specialised technologies guidance)、已發表文獻以及專家意見。模型中廠商假設 2 項 ERT 藥品之療效相當，其他值得注意的是廠商並未使用 pegunigalsidase alfa 於 BALANCE 臨床試驗的停藥率，而是自行假設更低的數值。在成本參數部分，廠商納入了藥品成本、注射、各健康狀態成本、長期共病管理成本、追蹤探訪成本、醫療資源利用以及不良事件處理成本。由於是採 CMA，在假設介入與比較策略的治療效益是相等的前提下，廠商並未納入生活品質相關參數。在 pegunigalsidase alfa 基於病人可近性方案 (patient access scheme, PAS) 所提供之折扣下，廠商的分析結果顯示 pegunigalsidase alfa 相較於比較品能夠節

省成本，而在敏感度分析中，pegunigalsidase alfa 仍是能節省成本的治療選項。

蘇格蘭 SMC 認為由於 BALANCE 研究尚未達到主要結果(primary outcome)，且兩個國際間藥物監管機構均認為 pegunigalsidase alfa 與 agalsidase beta 之間的不劣性證據並不充分，又本次 CMA 係基於 BALANCE 臨床試驗假設介入與比較間之效益相等之前提下，SMC 認為 pegunigalsidase alfa 相較於比較品之成本節省具不確定性。SMC 最終結論為 pegunigalsidase alfa 雖可被視為一孤兒藥，故可接受經濟分析中較大的不確定性，然而在考量現行所有可用證據以及 PAS 後，SMC 仍拒絕建議給付 pegunigalsidase alfa 用於法布瑞氏症成年病人之治療。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

<b>Population</b>	納入條件：patients with Fabry disease 排除條件：無
<b>Intervention</b>	pegunigalsidase alfa
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 5 月 29 日止，以“pegunigalsidase alfa”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

### (2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，並經標題閱讀，並未查找到與 pegunigalsidase alfa 用於治療法布瑞氏症之相關經濟評估研究。

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他相關成本效益資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據衛生福利部國民健康署最新公告之罕病通報資料顯示[12]，累計至 2024 年 4 月的法布瑞氏症個案數為 626 人，而死亡數為 62 人，顯示於當月約有 564 位盛行病人。

另參考衛生福利部食品藥物管理署近年公告之適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報[48]，相關資訊整理如表十四，其顯示無論是 agalsidase alfa 或是 agalsidase beta 的使用人數均呈現逐年上升

表十四、我國 2019 年至 2022 年 ERT 使用人數

年度	2019	2020	2021	2022
agalsidase alfa 使用人數	136	148	155	168
agalsidase beta 使用人數	123	150	174	192
合計使用人數	259	298	329	360

此外，根據一份國內研討會資料指出[49]，法布瑞氏症於 2019 年至 2022 年皆為罕見疾病藥費申報首位，各年度藥費依序為 20.7 億元、23.7 億元、25.3 億元以及 27.8 億元。由於上述期間 migalastat 尚未給付，故相關費用均為酵素替代療法（enzyme replacement therapy, ERTs）所申報。

### (二) 核價參考品之建議

經查本案藥品（pegunigalsidase alfa）在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 A16AB20 [22]，屬「A16A：OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS」的「A16AB：Enzymes」，同屬此分類的藥品成分共 27 項，其中 agalsidase alfa 與 agalsidase beta 等成份藥品為取得我國上市核可且核准適應症與本案藥品核准適應症有所重疊，本案藥品限用於成年病人，而 agalsidase alfa 與

agalsidase beta 未有限制。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[23]，以本案藥品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「法布瑞氏症」、「 $\alpha$ -GALACTOSIDASE A 缺乏」以及「Fabry disease」為適應症關鍵字進行查詢，除了上述 2 成份藥品外，另外查找到 migalastat 亦可用於法布瑞氏症，惟該藥品須於體外試驗確定為可符合性基因突變（amenable mutation）的 16 歲（含）以上病人。

本報告以上述 3 項成份藥品為基礎，另檢視我國健保給付規定[25]，結果指出符合 migalastat 藥品給付條件者，須先經 migalastat 治療無效或腎功能惡化，才可使用 agalsidase alfa 或 agalsidase beta；而在 agalsidase alfa 與 agalsidase beta 給付規定部分，因本案藥品的給付規定主要參照上述 2 項藥品進行建議，故內容基本相同，惟本案藥品的適應症有限用於成人，但上述 2 項藥品並無相關限制。最後，參考本案藥品第 3 期、隨機、雙盲、多中心活性藥品對照臨床試驗研究，係設定 agalsidase beta 作為比較策略[36]。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行直接比較（head-to-head）之臨床對照試驗等選取原則，本報告認為 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 均可作為核價參考品。

### (三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，係設定 Elfabrio<sup>®</sup>（pegunigalsidase alfa，以下簡稱本品）給付用於典型法布瑞氏症的成年病人治療。建議者認為本品的給付將取代現行給付之酵素替代療法（enzyme replacement therapy, ERTs）部分市場，推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）本品年度藥費約 0.90 億元至 13.25 億元，在扣除取代藥品年度藥費後，未來五年之藥費財務影響約增加 0.03 億元至 0.48 億元。

#### 1. 臨床地位

建議者認為因其建議之本品給付條件，完全比照我國現行給付 ERT 的健保給付規定進行，故認為本品納入給付後將取代現行給付之 agalsidase alfa、agalsidase beta 等 ERT 藥品部分市場，對健保財務而言屬取代關係。

#### 2. 本品使用人數推估

建議者在本品使用人數推估的部分，分為「未曾接受過 ERT（ERT naïve）」

的本品使用人數推估」以及「使用現行給付 ERT 品項轉往 (switch) 使用本品的人數推估」兩部分進行，建議者以各年度本品新增使用者進行估計，並以逐年累加的方式計算各年度本品使用人數，建議者估計在新情境下未來五年各年度本品使用者約為 12 人至 176 人。各年度新增本品使用者之推估過程詳述如下，而各年度本品的新增、續用以及總使用人數整理如表十五。

表十五、本品新增、續用以及總使用人數整理

年度	2025	2026	2027	2028	2029
本品新使用人數(A=B+C)	12	20	38	48	58
ERT naïve 新使用本品(B)	2	6	6	8	8
自原給付 ERT 轉用本品(C)	10	14	32	40	50
本品續用人數(D)	0	12	32	70	118
本品總使用人數(E=A+D)	12	32	70	118	176

- 未曾接受過 ERT (ERT naïve) 的本品使用人數推估

建議者以我國衛生福利部食品藥物管理署 2017 年至 2022 年公告之適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報接受 ERT 治療的病人數，以後年度減前年度的方式計算年度新增病人，並將上述年度新增人數進行平均，考量該平均年度新增人數與 2021 年、2022 年的新增人數相同，故假設 2025 年至 2029 年每年皆新增 31 人。

建議者參考本土文獻指出台灣大規模新生兒篩檢顯示約有 80% 的法布瑞氏症個案屬 IVS4+919G>A，考量非屬上述突變者根據現行給付規定應會先使用 Galafold<sup>®</sup>，故建議者將其排除，推估未來五年約有 25 位新增病人使用 ERT 治療。

建議者假設上述年度新使用 ERT 之病人，在新情境下未來五年將會有 2 位至 8 位新增病人使用本品。

- 使用現行給付 ERT 品項轉往 (switch) 使用本品的人數推估

建議者於送交之財務影響分析中並未描述推估過程，直接提及在新情境下未來五年原先使用 agalsidase alfa 轉用本品者約 5 位至 24 位、agalsidase beta 轉用本品者約 5 位至 26 位。合計自 ERT 轉用本品者為第一年 10 位至第五年 50 位。

### 3. 本品年度藥費推估

建議者根據本品仿單用法用量以及本品建議支付價計算每人每年本品年度藥費，詳見表 44。在結合前段推估之本品使用人數後，建議者推估新情境下未來五年本品年度藥費約 0.90 億元至 13.25 億元。

#### 4. 可取代之年度藥費推估

建議者假設新情境本品使用者，於原情境下將全數使用現行給付之 ERT，並根據相關品項之仿單用法用量以及現行健保支付價計算每人每年年度藥費，如表十六。在建議者設定原情境下未來五年使用 agalsidase alfa 總人數約 6 位至 83 位、使用 agalsidase beta 總人數約 6 位至 93 位後，推估取代藥品年度藥費合計約為 0.87 億元至 12.77 億元。

表十六、本品與取代藥品每人年度藥費計算

品項	本品	agalsidase alfa	agalsidase beta
病人體重	65.5 kg*		
含量規格	20 mg/小瓶	3.5 mg/小瓶	35 mg/小瓶
用法用量	1 mg/kg 每兩週 1 次	0.2 mg/kg 每兩週 1 次	1 mg/kg 每兩週 1 次
每療程使用瓶數	4 小瓶	4 小瓶	2 小瓶
每人每年總藥費	約 753 萬元	約 692 萬元	約 755 萬元

\*根據「國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年」資料，19 歲以上成人平均體重為 65.5 kg 作為代表

#### 5. 財務影響

綜上所述，以本品年度藥費減去可取代之年度藥費後，建議者推估未來五年本品給付後之藥費財務影響約增加 0.03 億元至 0.48 億元。

#### 6. 敏感度分析

建議者考量在藥費計算上的體重設定具不確定性，故依性別重新設定體重，再依性別比進行加權或平均體重計算年度藥費，敏感度分析結果如表十七所示。

表十七、建議者敏感度分析參數設定與分析結果

本品劑量設定	取代品劑量設定	藥費財務影響*
19 歲以上成人平均體重為 65.5 kg	19 歲以上成年男性平均體重為 72.6 kg、成年女性 58.7kg，以男女比例 7:3 進行加權	節省 0.20 億元至 節省 2.98 億元
19 歲以上成年男性平均體重為 72.6 kg、成年女性 58.7kg，以男女比例 7:3 進行加權		節省 0.27 億元至 節省 3.98 億元
19 歲以上成年男性平均體重為 72.6 kg、成年女性 58.7kg，以男女比例 5:5 進行加權		節省 0.31 億元至 節省 4.64 億元

## 本報告對建議者財務影響分析之評論及調整如後：

### 1. 臨床地位

經檢視現行 ERT 治療的給付條件以及本品之建議給付條件，認為本品給付後將部分取代我國現行給付之 ERT 應屬合理，惟本品之核准適應症敘及本品適用於治療  $\alpha$ -GALACTOSIDASE A 缺乏的成年病人，而現行 ERT 治療的給付條件並未限制使用年齡，故本報告認為本品之健保給付條件應不宜完全比照現行 ERT 治療給付條件進行訂定。

### 2. 本品使用人數推估

針對建議者在本品使用人數推估部分，本報告認為建議者未考量到本品僅適用於成年病人，逕自以全體病人進行推估；又建議者根據文獻假設有 20% 的病人非屬 IVS4+919G>A 突變，然經本報告檢視該文獻[50]，發現建議者比例設定較高，應為 14% 的病人非屬 IVS4+919G>A 突變。在上述因素的影響下，本報告認為建議者在本品使用人數的推估上，具有不確定性。

本報告透過 2019 年至 2023 年的健保資料庫重大傷病檔，分析有法布瑞氏症診斷碼註記（ICD-9-CM：272.7、ICD-10-CM：E75.21）、使用現行給付藥品（agalsidase alfa、agalsidase beta、migalastat）且年齡大於等於 18 歲病人。上述分析結果顯示，法布瑞氏症病人在分析期間並未有人使用 migalastat，全數使用 ERT 療法，故本報告認為新發病人接受 migalastat 的情形尚待觀察；另現行 ERT 給付規定雖敘明若病人符合 migalastat 給付條件須先以 migalastat 治療，然本報告考量病人以 migalastat 治療無效或惡化後仍可能再使用 ERT 治療，故認為目前的 ERT 治療人數應即可代表本案目標族群，不另排除非屬 IVS4+919G>A 突變之病人。本報告以上述分析之病人數為基礎，透過線性回歸推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）使用 ERT 治療的法布瑞氏病人數第一年約 470 位至第五年約 630 位。本報告透過建議者提供之財務影響數據回推本品市占率後，估計未來五年本品的使用人數為 13 人至 209 人。

### 3. 本品年度藥費推估

本報告經驗證後同建議者設定成人體重 65.5 公斤，並按本品仿單用法用量（每人每年使用 26 次）以及本品建議支付價，推估每人每年本品藥費約為 753 萬元，估計未來五年本品年度藥費約為 0.98 億元至 15.73 億元。

### 4. 可取代之年度藥費推估

依據現行給付規定，建議者假設新情境下所有本品使用者，於原情境中均使

用現行給付 ERT 之設定應屬合理，故本報告沿用該設定。而在年度藥費的計算上，同樣依體重及仿單建議計算 agalsidase alfa、agalsidase beta 的每人年度藥費（上述兩品項依序為 692 萬元、755 萬元），再以兩成份藥品於 2023 年之使用人數占比進行加權，估計每人每年取代藥品年度加權藥費為 728 萬元。結合使用人數與加權年度藥費後，本報告估計未來五年取代藥品年度藥費約 0.95 億元至 15.21 億元。

## 5. 財務影響

綜上所述，以本品年度藥費減去可取代之年度藥費後，本報告推估未來五年本品給付後之藥費財務影響約增加 0.03 億元至 0.52 億元。

## 6. 敏感度分析

考量未來五年使用 ERT 之法布瑞氏症病人數成長趨勢具有不確定性，故本報告針對該參數進行敏感度分析，相關結果綜整如表十八。

表十八、本報告進行本案敏感度分析參數設定與分析結果

計算設定	未來五年藥費財務影響
基礎分析（線性回歸）	本品使用人數：約 13 人至 209 人 藥費財務影響：約增加 0.03 億元至 0.52 億元
以對數模型推估人數	本品使用人數：約 11 人至 146 人 藥費財務影響：約增加 0.03 億元至 0.36 億元
以平均成長率推估人數	本品使用人數：約 15 人至 307 人 藥費財務影響：約增加 0.04 億元至 0.77 億元

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織評估報告

1. 英國 NICE 於 2023 年 10 月公告考量本品與 agalsidase alfa、agalsidase beta 以及 migalastat 應具有同等治療效果，可提供法布瑞氏症成年病人多一種治療選擇，又本品相對於其他既有治療可節省成本，故建議在廠商願意提供商業協議之前提下，給付本品用於法布瑞氏症成年病人治療。
2. 蘇格蘭 SMC 於 2023 年 10 月公告考量廠商未能提供足夠穩健的臨床與經濟分析，故最終決議不建議給付本品用於法布瑞氏症成年病人之治療
3. 截至 2024 年 5 月 31 日止，加拿大 CDA-AMC 以及澳洲 PBAC 均無公告與本品相關之醫療科技評估報告。

### (二) 財務影響

1. 建議者預期本品的給付對健保財務而言屬取代關係，推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）本品年度藥費約 0.90 億元至 13.25 億元；藥費財務影響約增加 0.03 億元至 0.48 億元。
2. 本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟在使用人數的估算上因未考量本品僅適用於成年病人，又在非屬 IVS4+919G>A 突變比例上之假設高於實際文獻勘載，故對於使用人數的推估結果本報告具有疑慮。本報告透過 2019 年至 2023 年健保資料庫分析數據重新估計使用人數，推估未來五年（自 2025 年至 2029 年）本品年度藥費約 0.98 億元至 15.73 億元；藥費財務影響約增加 0.03 億元至 0.52 億元。

### 健保署藥品專家諮詢會議後報告更新

本案業經 2024 年 8 月份藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品用於法布瑞氏症做為第一線治療。爰此，本報告依據本品之初核健保支付價以及初核給付規定進行財務影響評估更新。

在考量 Replagel® (agalsidase alfa) 同意降價後且與本品作為同線治療的前提下，重新估計未來五年（自 2025 年至 2029 年）本品的使用人數約為 31 人至 260 人；本品年度藥費約 1.60 億元 13.40 億元；在扣除取代藥品年度藥費以及考量 Replagel®降價節省後，藥費財務影響約節省 3.32 億元至節省 8.70 億元。

因近年法布瑞氏症病人成長快速，若改以 2022 年至 2023 年的新增人數作為後續年度病人數成長參考(假設每年增加 74 人)，進行本案病人數高推估之分析，在同樣考量 Replagel® (agalsidase alfa) 同意降價後且與本品作為同線治療的前

提下，重新估計未來五年本品的使用人數約為 48 人至 379 人；本品年度藥費約 2.47 億元至 19.53 億元；在扣除取代藥品年度藥費以及考量 Replagel®降價節省後，藥費財務影響約節省 4.20 億元至節省 12.64 億元。

## 參考資料

1. Desnick RJ. Chapter 42 - Fabry disease:  $\alpha$ -galactosidase A deficiency. In: Rosenberg RN, Pascual JM, eds. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Sixth Edition)*: Academic Press; 2020:575-587.
2. Germain DP. [Genetics of Fabry disease: diagnostic and therapeutic implications]. *Presse Med* 2007; 36 Spec No 1: 1s14-19.
3. 台北榮民總醫院兒童遺傳代謝科衛教：法布瑞氏症 Fabry Disease. <https://wd.vghtpe.gov.tw/ped/Fpage.action?muid=16894&fid=15344>. Accessed May 3, 2024.
4. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 36.
5. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(2): 509-514.
6. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2013; 22(5): 555-564.
7. Mauer M. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. [https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=fabry%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E79&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=fabry%20disease&source=search_result&selectedTitle=1%7E79&usage_type=default&display_rank=1). Published 2024. Accessed May 6, 2024.
8. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 551-558.
9. Administration. USFD. Fabry Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry (draft). Published 2019. Accessed May 3, 2024.
10. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009; 30(10): 1397-1405.
11. Lin H-Y, Chong K-W, Hsu J-H, et al. High Incidence of the Cardiac Variant of Fabry Disease Revealed by Newborn Screening in the Taiwan Chinese Population. *Circulation: Cardiovascular Genetics* 2009; 2(5): 450-456.
12. 衛生福利部國民健康署. 113 年 4 月罕見疾病通報個案統計表. [https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/18136/File\\_24382.pdf](https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/18136/File_24382.pdf). Accessed May 31, 2024.

13. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(1): 256-264.
14. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr* 2018; 44(Suppl 2): 120.
15. Guidelines for the treatment of Fabry Disease. British Inherited Metabolic Disease Group. <https://bimdg.org.uk/site/guidelines-lsd.asp?t=1>. Published 2020. Accessed May 9, 2024.
16. Pegunigalsidase alfa for treating Fabry disease[TA915]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta915>. Published 2023. Accessed May 7, 2024.
17. TSOC Expert Consensus on the Clinical Features, Diagnosis, and Clinical Management of Cardiac Manifestations of Fabry Disease. 中華民國心臟學會 . <https://www.tsoc.org.tw/upload/files/acs-37-337.pdf>. Published 2021. Accessed June 5, 2024.
18. Camporeale A, Bandera F, Pieroni M, et al. Effect of Migalastat on cArDiac InvOlvement in FabRry DiseAse: MAIORA study. *Journal of Medical Genetics* 2023; 60(9): 850.
19. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 123(4): 416-427.
20. 翡立柏濃縮注射液 2 毫升/毫升 藥物仿單. 衛生福利部食品藥物管理署. Published 2023. Accessed May 9, 2024.
21. Lenders M, Brand E. Fabry Disease: The Current Treatment Landscape. *Drugs* 2021; 81(6): 635-645.
22. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Accessed.
23. 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed May 9, 2024.
24. 罕藥名單\_113 年 5 月 16 日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=10757&id=46684>. Published 2024. Accessed June 5, 2024.
25. 健保用藥品項網路查詢服務 . <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed May 9, 2024.
26. 罕病藥品品項表. 衛生福利部中央健康保險署 . <https://info.nhi.gov.tw/IODE0000/IODE0000S09?id=691>. Published 2024. Accessed June 5, 2024.

27. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab* 2014; 111(4): 499-506.
28. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One* 2007; 2(7): e598.
29. pegunigalsidase alfa concentrate for solution for infusion (Elfabrio®)[SMC2591]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-full-smc2591/>. Published 2023. Accessed May 9, 2024.
30. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet* 2018; 55(5): 351-358.
31. Lenders M, Pollmann S, Terlinden M, Brand E. Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 26: 323-330.
32. Lenders M, Feidicker LM, Brand SM, Brand E. Characterization of pre-existing anti-PEG and anti-AGAL antibodies towards PRX-102 in patients with Fabry disease. *Front Immunol* 2023; 14: 1266082.
33. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inher Metab Dis* 2019; 42(3): 534-544.
34. Elfabrio : EPAR - Public Assessment Report. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio#assessment-history>. Published 2023. Accessed.
35. ELFABRIO: MULTI-DISCIPLINE REVIEW. U.S. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2023/761161Orig1s000T0C.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761161Orig1s000T0C.cfm). Published 2023. Accessed.
36. Wallace EL, Goker-Alpan O, Wilcox WR, et al. Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study. *J Med Genet* 2023.
37. Aranda CS, Aun MV, Souza CFMd, et al. Hypersensitivity reactions and enzyme replacement therapy: Outcomes and safety of rapid desensitization in 1,008 infusions. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2022; 10(3): 870-873.e871.
38. Whybra C, Böhner F, Baron K. Measurement of disease severity and

- progression in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, eds. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.
39. Warnock DG, Wallace EL. Response to commentary: Head-to-head trial of pegunigalsidase alfa versus agalsidase beta in patients with Fabry disease and deteriorating renal function: results from the 2-year randomised phase III BALANCE study – determination of immunogenicity. *Journal of Medical Genetics* 2024.
  40. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 124(3): 189-203.
  41. Hughes D, Gonzalez D, Maegawa G, et al. Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa: A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease. *Genet Med* 2023; 25(12): 100968.
  42. Liao HC, Huang YH, Chen YJ, et al. Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb3) could be a biomarker for Fabry disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4+919G>A). *Clin Chim Acta* 2013; 426: 114-120.
  43. Fuchs A, Mejdahl MR, Kühl JT, et al. Normal values of left ventricular mass and cardiac chamber volumes assessed by 320-detector computed tomography angiography in the Copenhagen General Population Study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2016; 17(9): 1009-1017.
  44. Shankar G, Arkin S, Cocea L, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. *Aaps j* 2014; 16(4): 658-673.
  45. Lenders M, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Neutralizing anti-drug antibodies in Fabry disease have no obvious clinical impact? *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 171.
  46. Linhart A, Dostálová G, Nicholls K, et al. Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1): 332.
  47. Bernat J, Holida M, Longo N, et al. eP149: Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa, every 4 weeks, in Fabry disease: Results from the phase 3, open-label, BRIGHT study. *Genetics in Medicine* 2022; 24(3, Supplement): S91-S92.
  48. 衛生福利部食品藥物管理署. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報. [https://www.pharmaceutic.idv.tw/year\\_report.aspx](https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx). Published 2024. Accessed May 29, 2024.
  49. 社團法人台灣藥物經濟暨效果研究學會. 2023 創新治療的價值及成本效

益研討會 會議資料. 2023.

50. 謝斯婷. 法布瑞氏症與其心臟變異型「IVS4+919G>A」之簡介. 當代醫藥法規月刊 2020; 121.

## 附錄

### 附錄一、建議者提供之本案藥品 pegunigalsidase alfa 建議給付規定

(灰底為規定新增處)

3.3.13. Agalsidase alfa 及 agalsidase beta (如 Replagal Infusion 及 Fabrazyme Injection) (102/1/1、103/9/1、108/5/1、112/8/1)

1. 病患須符合以下診斷條件：(112/8/1)

(1) 確定診斷為典型法布瑞氏症之患者，且符合下列條件之一：

(108/5/1、112/8/1)

- I. 出現肢端疼痛排汗障礙，或中風
- II. 蛋白尿、微量白蛋白尿(Microalbuminuria)
- III. 不整脈(附表第 7 項)或心室肥大

(2) 確定診斷為法布瑞氏症非典型患者，且符合下列條件之一：

(108/5/1、112/8/1)

- I. 經腎臟或心臟切片證實與法布瑞氏症相關。(108/5/1)
- II. 法布瑞氏症 IVS4+919G>A 基因型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」(附表)第 1 項至第 10 項中，至少兩項指標，且心臟組織切片檢查(cardiac biopsy) 證實有 GL3 或 lyso-Gb3 脂質堆積者 (103/9/1、108/5/1)。
- III. 具法布瑞氏症 Cardiac Variant 基因者，申請法布瑞氏症酵素補充治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且 HbA1c(醣化血色素)<7 者，始可接受酵素補充治療。

(108/5/1、112/8/1))

2. 符合 migalastat 藥品給付條件者，須先經 migalastat 治療無效或腎功能惡化 (eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)方可使用本類藥品。(112/8/1)

3. 排除使用於無法接受換腎之末期腎臟疾病合併有嚴重心臟衰竭(NYHA class IV)。(112/8/1)

4. 標準劑量 Fabrazyme 1 mg/Kg/every 2 weeks ; Replagal 0.2mg/Kg/every 2 weeks ; Elfabrio 1 mg/Kg/every 2 weeks。針對副作用嚴重或症狀輕微病人，可以考慮減量治療，是否減量治療由主治醫師決定之。(108/5/1、112/8/1)

5. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限，申請續用時

需檢送酵素補充治療療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：(112/8/1)

- (1) 嚴重心臟疾病(NYHA class IV)或嚴重心肌纖維化 (112/8/1)
- (2) 腎臟變異型法布瑞氏症病人合併末期腎臟疾病 (108/5/1)
- (3) 嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症 (108/5/1)
- (4) 由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生存壽命少於一年 (108/5/1)
- (5) 在已事先預防情況之下，仍持續發生危及生命或嚴重輸注相關不良反應者，例如：全身性過敏反應 (112/8/1)
- (6) 病人的服藥順從性不佳，超過 50%未正常施打藥物 (112/8/1)
- (7) 病人整年長期疼痛控制無法改善者或嚴重腸胃道症狀無法改善者，然典型男性患者不受此限 (112/8/1)

6. 治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：

- (1) 確定其了解治療的預期效果。
- (2) 患者有義務接受定期追蹤評估，如無明顯療效(如上述 3 所列)，主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，應停止 agalsidase alfa、agalsidase beta 或 pegunigalsidase alfa 之治療。(108/5/1)
- (3) 女性患者之角膜病變 Cornea Verticillata 為良性症狀。

7. 每一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：

- (1) 腎功能(EGFR)；
- (2) 尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)；
- (3) 血漿或尿液 GL3；
- (4) 血漿或尿液 lyso-Gb3；
- (5) 疼痛狀態；
- (6) 中風次數；
- (7) 病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。
- (8) 心肺功能狀態 (紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及 6 分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。
- (9) 靜態心電圖、24 小時 Holter 心電圖與心臟超音波。心臟超音波

檢查時之基本項目：

左心室舒張期直徑、左心室後壁厚、左心室前壁厚、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。

- (10) 若初次心臟磁振造影(MRI)檢查時有心肌纖維化的病患，追蹤時應做心臟磁振造影；其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。

法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表

1	左心室厚度>12mm。
2	心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score>5 或符合 Cornell's criteria)
3	心臟超音波左心室質量指數 (LVMI)男性大於 51 gm/m <sup>2</sup> .7, 女性大於 48 gm/m <sup>2</sup> .7, LVMI。(108/5/1)
4	心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio>2.0 及 deceleration time<150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中膈 E/E' >15 或側壁 E/E'>12).
5	間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加>5g/m <sup>2</sup>
6	心臟超音波左心房體積增加>34 mL/m <sup>2</sup> body surface area (BSA) (108/5/1)
7	心肌與節律出現異常：AV block, short PR interval, LBBB,ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)
8	中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全
9	心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。
10	NT-proBNP/BNP 或 high sensitivity troponin 升高 (112/8/1)

## 附錄二、migalastat 現行健保給付規定

### 3.3.28.Migalastat(如 Galafold)：(112/8/1)

1. 本品不適用於治療法布瑞氏症 IVS4+919G>A(c.639+919G>A)基因型患者。
2. 病患須符合 16 歲以上，確定診斷為法布瑞氏症之患者且體外試驗確定為可符合性基因突變 (amenable mutation) 【請參照 <https://www.galafoldamenabilitytable.com.tw/>】
3. 病患須符合以下診斷條件：
  - (1) 確定診斷為法布瑞氏症典型患者，須符合下列條件之一：
    - I. 出現肢端疼痛排汗障礙，或中風
    - II. 蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)
    - III. 不整脈(附表第 7 項)或心室肥大
  - (2) 確定診斷為法布瑞氏症非典型患者，須符合下列條件之一：
    - I. 經腎臟切片證實與法布瑞氏症相關之法布瑞氏症腎臟型患者，需檢附蛋白尿、微量白蛋白尿 (Microalbuminuria)相關資料。
    - II. 經心臟切片證實與法布瑞氏症相關之法布瑞氏症心臟型患者，符合「法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表」(附表)第 1 項至第 10 項中，至少兩項指標，且心臟組織切片檢查(cardiac biopsy) 證實有 GL3 或 lyso-Gb3 脂質堆積者。
    - III. 具法布瑞氏症 Cardiac Variant 基因者，申請法布瑞氏症治療時，需檢附相關檢查及檢驗資料，以及至少半年之高血壓或糖尿病心肌病變危險因子之治療紀錄。糖尿病經過治療且 HbA1c(醣化血色素)<7 者，始可接受治療。
4. 排除使用於無法接受換腎之末期腎臟疾病合併有嚴重心臟衰竭(NYHA class IV)
5. 使用劑量：每間隔 1 日 1 次，每次服用 1 粒。
6. 本藥品不能與 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 合併使用。
7. 需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 1 年為限，申請續用時需檢送療效評估資料，若符合下列條件之一，則不予同意使用：
  - (1) 嚴重心臟疾病(NYHA class IV)或嚴重心肌纖維化
  - (2) 腎臟變異型法布瑞氏症病人合併末期腎臟疾病
  - (3) 腎功能惡化 (eGFR<30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

- (4) 嚴重認知退化經診斷為中、重度失智症
  - (5) 由於末期法布瑞氏症或其他疾病，以致預期生存壽命少於一年
  - (6) 在已事先預防情況之下，仍持續發生危及生命或嚴重不良反應者，  
例如:全身性過敏反應
  - (7) 病人的服藥順從性不佳，超過 50%未正常服用藥物。
  - (8) 病患整年長期疼痛控制無法改善者或嚴重腸胃道症狀無法改善者，  
然典型男性患者不受此限。
8. 治療前應與患者及家屬充分溝通知下列事項，並請其簽名確認已被告知，留存病歷備查：
- (1) 確定其了解治療的預期效果。
  - (2) 患者有義務接受定期追蹤評估，如無明顯療效（如上述 5 所列），主治醫師在向患者及家屬清楚解釋後，應停止治療。
  - (3) 女性患者之角膜病變 Cornea Verticillata 為良性症狀。
9. 每一年須重新評估一次，追蹤檢查項目如下：
- (1) 腎功能(eGFR)；
  - (2) 尿蛋白(尿蛋白或微尿蛋白)；
  - (3) 血漿或尿液 GL3；
  - (4) 血漿或尿液 lyso-Gb3；
  - (5) 疼痛狀態；
  - (6) 中風次數；
  - (7) 病患是否有出現新的心臟病或原心臟病是否有惡化情形(出現新的心肌梗塞、心律不整需心臟電擊整流或藥物治療、心跳過緩、房室傳導阻斷或其他心律疾病需心律調節器的植入治療，心臟衰竭需住院治療)。
  - (8) 心肺功能狀態 (紐約心臟學會心功能分級 NYHA functional class 及 6 分鐘走路測驗或運動心電圖測驗)。
  - (9) 靜態心電圖、24 小時 Holter 心電圖與心臟超音波。
- 心臟超音波檢查時之基本項目：
- 左心室舒張期直徑、左心室後壁厚度、左心室前壁厚度、左心室質量與質量身高比、心房大小測量、左心室舒張功能測量(包含組織超音波)、心室後壁輻射向應變率、心中膈縱向應變率與心側壁縱向應變率、心臟瓣膜功能。超音波左心室質量與質量身高比、心室後壁輻射向應變率、心側壁縱向應變率。

- (9) 若初次心臟磁振造影(MRI)檢查時有心肌纖維化的病患,追蹤時應做心臟磁振造影;其他患者建議每兩年做心臟磁振造影追蹤檢查。

法布瑞氏症心臟變異型心臟功能評估指標表

1	左心室厚度>12mm。
2	心電圖左心室肥厚 (ECG LVH Romhilt-Estes score>5 或符合 Cornell's criteria)
3	心臟超音波左心室質量指數 (LVMI)男性大於 51 gm/m <sup>2.7</sup> , 女性大於 48 gm/m <sup>2.7</sup> , LVMI。(108/5/1)
4	心臟超音波左心室舒張功能異常 E/A ratio>2.0 及 deceleration time<150 msec 或組織超音波顯示舒張功能異常(二尖瓣環部中隔 E/E' >15 或側壁 E/E'>12).
5	間隔至少超過 12 個月測量左心室質量 (LVM) 增加>5g/m <sup>2</sup>
6	心臟超音波左心房體積增加>34 mL/m <sup>2</sup> body surface area (BSA) (108/5/1)
7	心肌與節律出現異常: AV block, short PR interval, LBBB,ventricular or atrial tachyarrhythmias, sinus bradycardia(在沒有使用抑制心律的藥物下)
8	中度到重度的二尖瓣與主動瓣膜閉鎖不全
9	心臟磁振造影心肌延遲顯影(delayed enhancement)出現左心室的輕度到中度纖維化。
10	NT-proBNP/BNP 或 high sensitivity troponin 升高 (112/8/1)

## 附錄三、療效評估文獻搜尋策略

#	關鍵字	筆數
PubMed (搜尋日期：2024 年 5 月 13 日止)		
1	((pegunigalsidase alfa) ) OR (PRX-102)	17
2	fabry disease	5982
3	#1 AND #2	15
Embase (搜尋日期：2024 年 5 月 13 日止)		
1	'pegunigalsidase alfa'/exp OR 'pegunigalsidase alfa'	90
2	'fabry disease'/exp OR 'fabry disease'	10101
3	#1 AND #2	83
4	filters : 'network meta analysis'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de	13
Cochrane library (搜尋日期：2024 年 5 月 13 日止)		
1	pegunigalsidase alfa OR PRX-102	Cochrane Reviews : 0 Trials : 10
2	"fabry disease" OR "Anderson-Fabry disease"	Cochrane Reviews : 1 Trials : 260
3	#1 AND #2	Cochrane Reviews : 1 Trials : 17

## 附錄四、經濟評估文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2024.05.29	1	"pegunigalsidase"[All Fields] AND "alfa"[All Fields]	16
		2	"fabry disease"[MeSH Terms] OR ("fabry"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "fabry disease"[All Fields]	5,991
		3	"economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	1,127,582
		4	#1 and #2 and #3	0
Cochrane Library	2024.05.29	1	pegunigalsidase alfa in Title Abstract Keyword AND fabry disease in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword	0
Embase	2024.05.29	1	('pegunigalsidase alfa'/exp OR 'pegunigalsidase alfa' OR (pegunigalsidase AND alfa)) AND ('fabry disease'/exp OR 'fabry disease' OR (fabry AND ('disease'/exp OR disease))) AND ('cost'/exp OR cost)	0
CRD	2024.05.29	1	((pegunigalsidase alfa)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0