



Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe

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	Amvuttra 25 mg solution for injection in pre-filled syringe	成分	vutrisiran
建議者	艾拉倫股份有限公司		
藥品許可證持有商	艾拉倫股份有限公司		
含量規格劑型	每支預填式注射器含有 0.5 mL 的 vutrisiran sodium 溶液，相當於 25 mg 的 vutrisiran		
主管機關許可適應症 ^a	適用於治療成人 TTR(transthyretin)家族性澱粉樣多發性神經病變(Familial Amyloidotic polyneuropathy)。		
建議健保給付之適應症內容	神經病變的疾病嚴重度限於第一、二期的病人		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有，需同時符合下列條件： - 限用於確定診斷為 TTR(transthyretin)家族性澱粉樣多發性神經病變(Familial Amyloidotic polyneuropathy)之成人患者且領有罕病急病之重大傷病卡，病需同時符合下列條件使用： - 神經病變的疾病嚴重度為第一、二期的病人(FAP Stage I~II 或 PND II~IIIb)，且符合下列三種條件： - 神經傳導檢查實驗室報告符合多發性神經病變。 - 臨床症狀(任何一項符合)肢體麻木感或感覺異常、姿勢性低血壓或腸胃症狀如：經常性嘔吐、噁心、腹脹、腹痛。 - 神經理學檢查(任何一項符合)：上下肢肌力減弱、感覺功能異常或深部肌腱反射異常。 - 無嚴重心衰竭症狀(定義依紐約心臟協會衰竭功能分級為第3級或第4級)。 - 未曾接受過肝移植。 - 不得與其他 RNAi 及 TTR 穩定劑合併使用於治療遺傳性澱粉樣蛋白疾病(hATTR)。		

^a 本品經衛授食字第1121402685號公告認定為適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物品項，惟尚未取得藥品許可證，故此為認定為罕藥之適應症內容。

	(5) <u>開始治療年齡未滿 76 歲者。</u> 2. <u>需經事前審查核准使用。</u> 3. <u>療效評估方式及時機：</u> (1) <u>神經病變疾病嚴重度評估時機：</u> I. <u>Vutrisiran 治療前。</u> II. <u>治療反應的初步評估應在治療開始後 9 個月進行。</u> III. <u>隨後每 6 個月下一劑治療前。</u> (2) <u>神經病變疾病嚴重度評估(需由提供 vutrisiran 治療之醫師判定評估結果)：</u> I. <u>polyneuropathy disability [PND] stage，或</u> II. <u>familial amyloidotic polyneuropathy [FAP] stage</u> 4. <u>停藥時機：若有下列任一情況，則不再給予 Vutrisiran 治療：</u> (1) <u>若病人惡化至在使用雙側輔具下，於 5 分鐘內不休息，無法獨力完成 10 公尺以上步行者。</u> (2) <u>需接受臨終照護(end-of-life care)者。</u>
建議療程	每 3 個月一次皮下注射 25 mg
建議者自評是否屬突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告在綜合考量 ATC 分類碼、我國許可適應症、健保給付情形及給付規定，及相對療效資料後，本報告認為 patisiran 為合適的參考品；但值得注意的是，本案藥品建議給付用於神經病變疾病嚴重度第一或二期者，與健保給付已給付藥品 patisiran 限用於神經病變疾病嚴重度第二期不完全相同。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：（詳如表二）

加拿大 CADTH 及英國 NICE 皆建議給付 vutrisiran 用於 TTR（transthyretin）家族性澱粉樣多發性神經病變（hATTR-PN）的成人病人，澳洲 PBAC 則尚無相關評估報告。

- CADTH 設有起始、續用治療及停藥條件，且認為 vutrisiran 的支付價不應超過已給付於 hATTR-PN 的最低治療成本。
- NICE 認為，若有超過一種治療選擇，須考量管理成本、給藥劑量、每劑藥價及商業協議方案等，來選取合適的治療方案。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對 vutrisiran 用於 hATTR-PN（神經病變疾病嚴重度第一或第二期）之相對療效及安全性，本報告主要參考 1 項多國多中心、開放式的第 3 期隨機分派對照試驗（HELIOS-A 試驗）；該試驗除了比較 vutrisiran 及 patisiran，另與外部安慰劑對照（來自 APOLLO 試驗）進行比較。2 項試驗的納入/排除條件大致相同（如報告內文表五）。

病人基期特徵	Vutrisiran 組相較於外部安慰劑對照，有較高的病人比例 PND 為第 I/II 期，NIS<50。Vutrisiran 組亞裔約佔 17%，外部安慰劑組則約佔 32%。
相對療效 (如報告內文表七及表八)	1. 主要療效評估指標「治療第 9 個月的 mNIS+7」及第 18 個月的 mNIS+7，vutrisiran 相較於外部安慰劑，統計上皆可顯著改善神經學功能(第 9 個月時 2 組差值為-17, 95%CI 為-21.78 至-12.22)。 2. 在其他次要療效評估指標部分，vutrisiran 相較於外部安慰劑，亦可達到統計上顯著的改善程度，包含健康相關生活品質評估、失能狀態評估，及行走速度等。 3. Vutrisiran 和 patisiran，第 18 個月時的血中 TTR 下降幅度達統計上顯著不劣性；此外，透過事後分析，在其他療效指標（如神經學功能、健康相關生活品質評估、失能狀態評估，及行走速度等），vutrisiran 和 patisiran 亦呈現相當。
相對安全性	1. Vutrisiran 和 patisiran，分別各有 1.6%及 7.1%的病人發生死亡事件，但皆非與接受試驗用藥相關。 2. Vutrisiran 有 2 位病人（1.6%）發生與接受治療相關的嚴重不良事件，分別是血脂異常及泌尿道感染。 3. Vutrisiran 共有 97.5%的病人發生不良事件，且主要是輕至中度；最常見的不良事件（≥10%），包含跌倒、四肢疼痛、腹瀉等。 4. 根據 CADTH 評估報告指出，vutrisiran 的安全性資料大致和 patisiran 相似，但目前仍缺乏長期安全性資料，及大樣本數的結果。
PND為polyneuropathy disability(多發性神經病變失能)的縮寫；NIS為Neuropathy Impairment Score(神經病變損害評分)的縮寫；mNIS為modified Neuropathy Impairment Score+7(改良神經病變損害評分mNIS+7)的縮寫。	

四、醫療倫理：

本報告無系統性蒐集的相關資料可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述加拿大 CADTH 評估報告中蒐集的病人意見及對於臨床需求的描述作為參考：

1. 病友對於方便投藥且較少投藥次數，和較低不良事件（包含跌倒）的治療選擇具有需求。此外，跌倒風險的減少，將可減少就醫次數，以維持生活品質。
2. 病友表示，願意學習可以如何皮下注射投藥，以擺脫靜脈輸注及往返醫院的必要性。

五、成本效益：

(一). 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者未針對本次給付建議提出國內藥物經濟學研究。

(二). 其他醫療科技組織經濟評估報告

加拿大 CADTH、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議有條件的收載 vutrisiran 用於治療 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (hATTR-PN) 的成人病人。CADTH 認為目前無足夠證據表明 vutrisiran 價值高於目前可用的治療方案，為確保成本效益，建議 vutrisiran 的價格不應超過已給付於 hATTR-PN 的最低成本治療方案。NICE 依據成本比較分析結果建議給付，並認為若有超過一種治療選擇，在選取治療方案時，須考量管理成本、給藥劑量、每劑藥價及商業協議。SMC 則在廠商可提供具成本效益或等於/小於牌價之病人可近性方案的前提下建議收載本品。

六、財務衝擊：

1. 建議者預估納入給付後，未來五年（113 至 117 年）本品使用人數為 104 人至 159 人，本品年度藥費約 10.60 億元至 16.33 億元，財務影響約 8.52 億元至 10.69 億元。
2. 本報告認為建議者可能低估未滿 76 歲的病人占比、本品使用人數及被取代品藥費，故本報告依健保資料分析結果調整未滿 76 歲病人占比、假設給付後兩年內未接受本品治療的 FAP 第一期病人將於第三年開始使用本品並調整以 HELIOS-A 試驗 patisiran 組的數據估計接受 9 個月或 12 個月治療的病人數，另校正建議者誤植參數後低估的被取代品藥費，另考量案件審議時程，調整財務影響推估期間為 114 年至 118 年。
3. 經本報告調整後，未來五年（114 年至 118 年）本品使用人數為 126 人至 199 人，本品年度藥費為 12.86 億元至 20.44 億元，財務影響為 9.58 億元至 11.15 億元。本報告並針對 FAP 病人嚴重心衰竭比例(調降為 0%、增加至 10%)、本品市占率(調降為 80%至 90%、增加至 100%)、本品治療後惡化比例(調降為 8.3%、增加至 13.3%)進行敏感度分析，結果顯示本品使用人數在第一年約 116 人至 136 人，第五年約 183 人至 214 人，本品年度藥費在第一年約 11.84 億元至 13.89 億元，第五年約 18.59 億元至 21.98 億元，財務影響在第一年約 8.55 億元至 10.61 億元，第五年約 9.65 億元至 12.77 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依 113 年 12 月藥品專家諮詢會議建議之核價方式，並參考 113 年 8 月完成之再評估報告調整人數估算方式更新財務影響，預估未來五年（114 年至 118 年）本品使用人數為 126 人至 199 人，本品年度藥費為 8.63 億元至 13.61 億元，財務影響為第一年增加 6.68 億元至第五年增加 7.33 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Amvuttra	Onpattro
主成分/含量	Vutrisiran	Patisiran
劑型/包裝	注射液	靜脈輸液用濃縮液
WHO/ATC 碼	N07XX18	N07XX12
主管機關許可適應症	適用於治療成人 TTR(transthyretin)家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic polyneuropathy)。	治療成人 TTR(transthyretin)家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy)，神經病變的疾病嚴重度限於第一、二期的病人。
健保給付條件	擬訂中	限用於確定診斷為 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變之成人患者。神經病變疾病嚴重度限於第二期。 (詳如附錄一)
健保給付價	擬訂中	每支 258,200 元
仿單建議劑量與用法	建議劑量是每 3 個月一次皮下注射 25 mg。 對於接受 Amvuttra 治療的病人，建議每天補充維生素 A 約 2500 IU 但不超過 3000 IU。	建議劑量是每公斤體重 300 微公克(300 mcg/kg)，每 3 週靜脈輸注一次。 劑量取決於實際體重。對於體重≥100 kg 的患者，最大建議劑量為 30 mg。 對於接受 Onpattro 治療的患者，建議每天補充維生素 A 約 2500IU。所有患者應在 Onpattro 治療前接受前置用藥，以降低輸注相關反映(IRR)的風險。
療程	每 3 個月皮下注射一次	每 3 週靜脈輸注一次
每療程	擬訂中	每次：516,400 元

花費	每年：8,933,720 元
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：	ATC 前五碼相同

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	民國 112 年 12 月公告，建議收載 vutrisiran 用於治療家族性澱粉樣多發性神經病變(hATTR-PN)，且神經病變嚴重度為第一、二期的成人病人，同時需符合下列條件： (一) 起始使用條件： 確診為具早期神經病變症狀之家族性澱粉樣多發性神經病變(hATTR-PN) 成人病人，定義如後方幾點： 1. PND Stage I 至≤ IIIB，或 FAP stage I 或 II 2. 無嚴重心衰竭症狀（定義為 NYHA 3 或 4 級） 3. 無肝臟移植病史 (二) 續用使用條件： 初步臨床評估應於接受初始治療 9 個月後，此後應至少每 6 個月評估一次。 (三) 停止使用條件： 1. 長期臥床且日常基本活動需仰賴輔具 2. 接受臨終照護 (四) 成本：應協商使 vutrisiran 在治療費用上不超過 hATTR-PN 的最低治療成本。
PBAC (澳洲)	截至民國 113 年 1 月 8 日止，查無相關報告。
NICE (英國)	民國 112 年 2 月公告，建議給付 vutrisiran 用於治療家族性澱粉樣多發性神經病變(hATTR-PN)，且神經病變嚴重度為第一、二期的成人病人；惟廠商需根據商業協議方案提供 vutrisiran；而如果有超過 1 種以上的治療方法可以使用，應選擇最便宜的治

療方法，考量給藥成本、劑量及商業協議方案等。

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

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

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

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

【Amvuttra】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 02 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，讀者不宜自行引伸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

於衛生福利部公告之罕見疾病名單以「家族性澱粉樣多發性神經病變（familial amyloidotic polyneuropathy, FAP）」為關鍵字查詢，可於「B. 腦部或神經系統異常」查得該疾病[1]。FAP 為一種致命的遺傳性澱粉樣變性，其中遺傳性澱粉樣變性轉甲狀腺素蛋白（amyloidogenic mutated transthyretin, ATTR）、載脂蛋白 A1（apolipoprotein A1, ApoA1）和凝膠溶膠蛋白（gelsolin），以上三種已被確定和 FAP 相關的澱粉樣蛋白；前述蛋白質的錯誤堆疊屬於類澱粉沉積症（amyloidosis），而 ATTR 為最常見的蛋白質突變，與 130 多種 TTR 基因突變有關[2, 3]。類澱粉沉積症的特徵為不溶性蛋白質和原纖維細胞沉積，這些聚集體容易沉澱於組織或器官中，因而引起疾病[4]。遺傳性澱粉樣蛋白疾病（hereditary transthyretin，簡稱 ATTR 或 hATTR）的形成原因即為 TTR 引起澱粉樣原纖維細胞外沉積[2]。

甲狀腺素蛋白（transthyretin, TTR）^b為澱粉樣蛋白的前驅物，主要由肝臟產生，為一種運輸蛋白，也可做為運送甲狀腺素和視黃醇（retinol, vitamin A）的血

^b 又稱 prealbumin。

漿蛋白[5]。全球最常見的三種突變基因為：Val30Met、Val122Ile 和 Glu89Gln[6]。一項於 2019 年的研究指出，台灣可能存在獨特的 TTR 基因突變譜；而 Ala97Ser 突變僅在幾項小規模的研究中發現，未曾在高加索人群中報導過[7-9]，且同時為台灣最常見的 ATTR 佇列，約佔 ATTR 的 90%。該突變的表現特徵為一連串的遲發性多發性神經病變（late-onset polyneuropathy）、自主神經功能障礙（autonomic dysfunction）和先兆性腕隧道症候群（preceding carpal tunnel syndrome），而心臟是最常受影響的重要器官[9]。通常病人會在 50 多歲時出現遲發性多發性神經病變和自主神經功能障礙，且大多數病人有明顯的心臟澱粉樣蛋白沉積和心臟超音波檢查異常，因此心臟評估對 ATTR 病人很重要[9]。

根據一篇目前台灣的健保資料庫研究，從 2008 年至 2020 年，Ala97Ser 突變型的 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變（TTR-FAP）年發病率為每百萬人 0.04 至 1.14 人、盛行率為每百萬人 0.04 至 4.79 人，病人平均確診年齡為 62.75 歲，且以男性為主（77.7%）[6]；最常見的三種死亡原因是未明示澱粉樣變性（unspecified amyloidosis）、器官限制性澱粉樣變性（organ-limited amyloidosis），和神經性遺傳性家族性澱粉樣變性（neuropathic hereditary familial amyloidosis），分別為 30.6%、20.9%和 9.7%[6]。TTR-FAP 通常從足部開始伴隨體溫下降和疼痛感，及危及生命的自主神經功能障礙，導致惡病體質^c（cachexia），平均在 10 年內死亡[4]。對於神經病變，透過肝移植似乎對於病程有正向的治療效果，但對於發生心臟或眼部病變，接受肝移植可能不具有治療效果[4]。

TTR-FAP 流行國家為葡萄牙、日本、瑞典和巴西，而在流行區域的判斷標準為長度依賴性小纖維多發性周邊神經病變（length-dependent small-fiber polyneuropathy）伴隨自主神經功能障礙，且有以下任一情況：ATTR 家族史、不明原因體重減輕、腎功能異常、玻璃體混濁（vitreous opacities）、心律不整，有上述情況之病人應懷疑患有 ATTR 伴隨多發性周邊神經病變（polyneuropathy, PN）[10]。在非流行國家^d該疾病的表現為特發性快速進展性感覺運動軸突神經病變（idiopathic rapidly progressive sensory motor axonal neuropathy），或非典型慢性脫髓鞘性神經炎（atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, atypical CIDP），且伴隨上述任何症狀^e或雙側腕隧道症候群、步態障礙或心臟肥大[10]。

(一) TTR-FAP 檢測方法

識別 TTR-FAP 的檢測方式，可包括鑑定 TTR 基因澱粉樣蛋白變異的 TTR 基因定序、組織切片染色（包括唾液腺、神經組織、皮膚或腹部脂肪），和澱粉

^c 又稱惡病質，起因為其他疾病如癌症、愛滋病等嚴重疾病的併發症，症狀包括體重減輕、肌肉量減少，且無法以營養補充品達到症狀緩解、厭食、衰弱無力等。

^d 台灣屬於 TTR-FAP 非流行國家。

^e ATTR 家族史、不明原因體重減輕、腎功能異常、玻璃體混濁、心律不整、自主神經功能障礙。

樣蛋白分型檢測 (amyloid typing) [10]。由於 ATTR 合併 PN 為全身性疾病，應採用整體評估方法，包括跨專科合作（如神經科、心臟科、眼科、腸胃科及腎臟科）以達到精確的診斷[10]。

1. FAP 的診斷首先需要考慮兩種情況：

(1) 病人為 TTR 突變的攜帶者

病人若有 FAP 陽性家族史，且主訴足部疼痛和麻木，很快就會被懷疑是有症狀的 FAP。雷射誘發電位 (laser evoked potentials) 用於評估小神經纖維、交感神經皮膚反應、Sudoscans^f、深呼吸心率變異度^g (heart rate variability, HRV) 測試，和藉由皮膚切片進行表皮神經末梢 (intraepidermal nerve endings) 的定量評估[11, 12]。

(2) 病徵為偶發性出現 (sporadic presentation)

若是無 FAP 家族史的病人，很容易延遲診斷 TTR-FAP，大多數的情況為四肢感覺和運動行為異常才會被診斷出來。最常見的錯誤診斷是慢性脫髓鞘性神經炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) [11]。

2. 其他檢測方法

其他檢測方式還可包含以下幾種：(1)電生理測試對於疾病早期診斷有效，主要是使用肌電圖 (electromyography, EMG) 和神經傳導研究，以顯示軸突和脫髓鞘的特徵[13]；(2)組織切片（腹部皮下脂肪組織、腸胃道組織、唇唾液腺、神經組織和心肌內膜組織）[14]，主要是使用剛果紅染色以鑑定澱粉樣蛋白沉積，並透過電子顯微鏡確認纖維結構[11]；(3)心臟檢查可用以偵測心內傳導異常，如束支傳導阻滯、房室傳導阻滯和竇房傳導阻滯；當 TTR 澱粉樣變性主要為心臟表型，且有明顯單純的肥厚性心肌病變，心臟檢查將可用以區分心臟澱粉樣變性和其他原因引起的心肌病變[11]。

基因檢測除了 TTR 基因定序檢測查找致病變異，還可進一步用於遺傳諮詢中進行載體檢測。例如測量病人於 50 歲的 ATTR-V30M^h變異外顯率ⁱ (penetrance) 估計值變化範圍[15]。

一旦被診斷出 TTR-FAP 的病人，建議每 6 到 12 個月進行一次追蹤評估[16]，執行項目包含：神經病變損害評分 (neuropathy impairment score)、FAP 分期、多發性神經病變失能 (PND)^j 分數、身體質量指數 (BMI)^k、神經傳導研究 (NCS)^l、

^f 用於檢測糖尿病周邊神經病變。

^g 為一種量測連續心跳速率變化程度，以評估自律神經平衡的方法。

^h 即 ATTR Val30Met 突變，主要臨床表現為持續性感覺運動神經病變[15]。

ⁱ 指個體基因組的某一基因預期表現出疾病特徵的比率。

^j 為 paraneoplastic neurologic disorders 的縮寫。

^k 為 body mass index 的縮寫。

肌電圖檢測、交感神經皮膚反應 (SSR^m)、HRV、定量感覺測試 (QSTⁿ)、心電圖 (ECG^o)、心臟核磁共振成像 (cardiac MRI^p)、眼科檢查，及尿液和血液檢查 (包含尿蛋白、NT-proBNP^q和 troponin^r) [14]。

(二) TTR-FAP 嚴重程度評分系統[10, 14]

TTR-FAP 嚴重程度評分可分為 FAP 疾病分期及針對病人行走能力進行的多發性神經病變失能評分 (polyneuropathy disability score, PND)，彙整如後表。

FAP 分期		PND 評分	
Stage 0	無症狀	-	
Stage 1	神經性疼痛、下肢活動受限，但行走仍不需協助	PND 1	沒有行走能力缺陷的感覺障礙
		PND 2	行走障礙，無須拐杖
Stage 2	神經系統持續惡化，感覺喪失延伸到近端，下肢出現遠端無力。病人開始使用輔具行走，且感覺障礙由遠端分別延伸至上肢近端和前軀幹	PND 3A	行走時需仰賴 1 腳拐杖
		PND 3B	行走時需仰賴 2 腳拐杖
Stage 3	需仰賴輪椅或臥床；出現全身無力和反射消失	PND 4	需仰賴輪椅行動或臥床不起

(三) TTR-FAP 之治療選擇

根據考科藍(Cochrane)於2020年發表的文獻回顧指出，tafamidis、inotersen、patisiran 和 diflunisal 四種藥品成分對 TTR-FAP 具有治療作用[19]。本報告以下將彙整我國財團法人罕見疾病基金會於2022年發行的FAP照護手冊[20]，及2018年巴西神經病學研究院專家共識[21]公告關於FAP之治療建議。值得注意的是，本案藥品 vutrisiran 為近期新核准適用於FAP的治療選擇，因此於本報告執行時，尚未放入我國及其他國家的照護建議中。

1. 肝臟移植 (liver transplantation)

肝臟移植目的是移除 TTR 主要製造來源，防止澱粉樣變性生成，對於病程較短的早發性 Val30Met 突變病人中進行此治療效益顯著，20 年的生存率高達

^l 為 nerve conduction studies 的縮寫。

^m 為 sympathetic skin response 的縮寫。

ⁿ 為 quantitative sensory testing 的縮寫。

^o 為 electrocardiography 的縮寫。

^p 為 magnetic resonance imaging 的縮寫。

^q 用以診斷鬱血性心衰竭，NT-proBNP 由心肌細胞合成，並於心室分泌[17]。

^r 為一種蛋白質複合物，用以調節橫紋肌收縮，主要作為心肌梗塞或心肌損傷的標誌物[18]。

55.3%[14, 22]。然而肝臟移植無法阻止心臟澱粉樣變性發生進展，TTR 將持續在心臟組織上累積，因此重度心肌病（cardiomyopathy）的 TTR-FAP 病人建議採用肝臟及心臟的聯合移植治療。除此之外，脈絡叢和視網膜上皮局部也可能在肝臟移植後持續惡化；重度腎臟疾病的 TTR-FAP 病人，則是建議採用肝腎的聯合移植治療[14]。

2. TTR 穩定劑（tetramer stabilizer）

TTR 穩定劑是穩定 TTR 結構並阻止澱粉樣蛋白形成，達到可能延遲肝臟移植的需求，或用於預期肝臟移植且疾病早期的階段。

(1) Tafamidis

關鍵 2、3 期試驗顯示 tafamidis 可以延緩第 1 期 FAP 病人的疾病進展，但目前沒有數據支持能夠用來治療第 2 或 3 期 TTR-FAP 病人或家族性澱粉樣心肌病變病人[16]。Tafamidis 作用機轉為穩定 TTR 野生型和突變型，用來增加四聚體的穩定性，減少其分解為單體，並減少澱粉樣蛋白的形成[23]。

(2) Diflunisal

Diflunisal 屬於非類固醇抗發炎藥(NSAID^s)，主要用於治療類風濕性關節炎、骨關節炎和原發性經痛。Diflunisal 可穩定 TTR 四聚體，防止單體及二聚體在心臟中錯誤折疊形成澱粉樣蛋白沉積物。需要注意的是長期使用 NSAID 會造成腎功能不全、胃腸道出血、腸胃潰瘍、體液滯留，和高血壓等症狀[24]。

3. 基因靜默劑（gene silencing）

(1) Patisiran

Patisiran 是透過靜脈注射給予，主要是可干擾短干擾核糖核酸（short interfering RNA, siRNA）。Patisiran 給予後主要分布於肝臟，siRNA 會與 TTR mRNA（messenger RNA）的 3'非轉譯區（3' untranslated region, 3'-UTR）結合，並降解 mRNA，進而抑制 TTR 的合成。Patisiran 常見的不良反應與輸液相關反應和上呼吸道感染有關，例如皮疹、頭痛、噁心、嘔吐、腹痛、潮紅、肌肉骨骼痠痛和呼吸道徵狀等[25]。

(2) Inotersen

Inotersen 屬反義寡核苷酸（antisense oligonucleotide）藥品，通過細胞核和細

^s為 nonsteroidal anti-inflammatory drug 的縮寫。

^t為 ribonucleic acid 的縮寫。

胞質中的 RNase H 觸發 RNA 裂解，減少 TTR 的產生。美國食品藥品管理局 (U.S. FDA^u) 和歐盟核准 inotersen 用於治療成人 hATTR 澱粉樣多發性神經病變[26]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

衛生福利部於 2023 年 4 月 25 日公告之修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」及 2023 年 1 月 12 日更新的罕藥名單，已新增本案藥品「vutrisiran solution for injection, 50 mg/ml」用於「治療成人 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變」[27, 28]，惟目前尚未於我國取得許可證。此次建議者建議健保給付 vutrisiran 用於「神經病變的疾病嚴重度限於第一、二期」。

Vutrisiran 為一種雙股 siRNA-GalNAc^v偶聯物，透過 RNA 干擾標的並降解變異型和野生型的 TTR mRNA，使得血清 TTR、TTR 蛋白和組織中的 TTR 蛋白沉積減少[29]。根據本案建議者草擬的仿單，vutrisiran 藉由 RNA 干擾 (RNAi^w) 的自然過程，引起肝臟中 TTR mRNA 的催化降解，使變異型和野生型血清 TTR 蛋白質濃度降低。Vutrisiran 的用法用量，建議劑量是每 3 個月一次皮下注射 25mg。對於接受 vutrisiran 治療的病人，建議每天補充維生素 A 約 2,500IU 但不超過 3,000IU[30]。

(一) WHO ATC 分類碼

本報告於 2024 年 1 月 30 日查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 頁面[31]，查詢本案藥品 vutrisiran 之 ATC 分類碼為 N07XX18，屬 nervous system / other nervous system drugs 類別，前 5 碼同屬「N07XX」者尚有其他 21 種成分藥品，其中 15 種成分於我國未上市^x，有 5 種成分的許可適應症與本案藥品無關^y，剩餘 1 種成分「patisiran」與本案藥品具有相關之許可適應症「適用於治療成人 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變。神經病變的疾病嚴重度限於第一、二期的病人」，但目前健保僅給付限用於 TTR-FAP 神經病變疾病嚴重度為第二期者。

(二) 食品藥物管理署藥物許可證查詢[32]

以「家族性澱粉樣多發性神經病變」為關鍵字於衛生福利部食品藥物管理署

^u 為 U.S. Food and Drug Administration 的縮寫。

^v 為 N-acetylgalactosamine 的縮寫。

^w 為 RNA interference 的縮寫。

^x 15 種成分包含 tirilazad、xaliproden、sodium oxybate、amifampridine、fampridine、laquinimod、valbenazine、edaravone、inotersen、deutetrabenazine、arimocloamol、sodium phenylbutyrate and ursodiolcoltaurine、eplontersen、tofersen、trilorizole。

^y 5 種成分包含 riluzole、tetrabenazine、tafamidis capsules 61 mg (許可適應症為用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變，以降低總死亡率和心血管疾病住院)、pitolisant、dextromethorphan。

《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁查詢，並限制註銷狀態為「未註銷」，僅尋獲 1 種藥品成分：patisiran；進一步再以「TTR」作為關鍵字進行查詢，註銷狀態同為「未註銷」，同樣僅尋獲 patisiran。

(三) 食品藥物管理署公布之罕藥名單[27]

於 2024 年 1 月 12 日食品藥物管理署公布之罕藥名單，以關鍵字「多發性神經病變」進行搜尋，除本案藥品外，另尋獲 2 個品項，分別為 patisiran 及 tafamidis。其中，tafamidis (20mg soft capsule) 於罕藥認定之適應症為用於 TTR-FAP，神經病變的疾病嚴重度限於第一期的病人，惟尚收載作為健保給付藥品；而 patisiran 則已獲健保給付。

(四) 中央健康保險署藥品給付規定

於 2024 年 1 月 4 日查詢中央健康保險署所公告之藥品給付規定[33]，以關鍵字「多發性神經病變」進行搜尋，所查獲資料的藥品品項分別為 duloxetine、pregabalin、pramipexole、ropinirole 及 patisiran；前 2 項藥品健保給付用於糖尿病併發周邊神經病變相關之多發性神經病變，後 2 項藥品則非限制用於 TTR 相關的多發性神經病變，皆於本案無關；僅有最後一項藥品成分「patisiran」已納入健保給付用於 TTR-FAP。

(五) 其他具有相近治療地位之藥品

根據前章節可得知，目前適用於 TTR-FAP 之藥品成分包含 patisiran、tafamidis、inotersen 及 diflunisal，除了 patisiran 及 tafamidis 目前健保收載狀況已於前段落說明；其餘 2 項藥品成分，inotersen 未被列於罕藥名單之中，且尚未於我國取得藥品許可證；而 diflunisal 於我國許可適應症主要適用於鎮痛消炎，且健保給付未另訂定給付規範。

彙整與本案藥品具相近治療地位藥品之相關資訊如表三，包括 ATC 分類碼、藥品許可適應症，及健保藥品給付條件。

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
RNAi 療法				
N07XX18 Vutrisiran (本案藥品)	用於治療成人 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy ; FAP)。	注射液劑	50 mg / ml	建議收載中

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
TTR 穩定劑				
N07XX08 tafamidis (摘錄自罕藥 名單)	治療 TTR (transthyretin) 家族 性澱粉樣多發性神 經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy)，神 經病變的疾病嚴重 度限於第一期的病 人。	軟膠囊劑	20mg / cap	健保尚未收載
N02BA11 diflunisal	下列疾患之鎮痛消 炎、骨關節炎、風 濕症關節炎、外 傷、骨科及牙科手 術後之疼痛	膜衣錠	250mg / tab	無另訂定給付 規定
基因靜默劑				
N07XX15 inotersen	尚未於我國取得許 可證	-	-	健保尚未收載
N07XX12 patisiran	適用於治療成人 TTR(transthyretin) 家族性澱粉樣多發 性神經病變 (Familial Amyloidotic polyeupathy)。神 經病變的疾病嚴重 度限於第一、二期 的病人。	注射液劑	2mg / ml	限用於確定診 斷為 TTR 家族 性澱粉樣多發 性神經病變之 成人患者。 (詳如附錄一)

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2023 年 12 月公告一份給付建議草案。
PBAC (澳洲)	截至 2024 年 1 月 8 日止，查無相關評估。
NICE (英國)	於 2023 年 2 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 9 月公告。
	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 12 月 26 日 (查驗中心開始進行評估的第一日) 收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [34]

於 CADTH 之公開網頁，輸入關鍵字「vutrisiran」，查獲一份與本案藥品相關之評估報告草案。

1. 給付建議

CADTH 於 2023 年 12 月建議收載 vutrisiran 用於治療 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變，且同時須符合表四所列之條件：

表四 CADTH 對於 vutrisiran 之給付條件

起始治療
確診為伴隨早期神經病變症狀之遺傳性澱粉樣多發性神經病變(hATTR-PN)，且神經病變嚴重度為第 1 或第 2 期，定義如後方幾點： 1. PND Stage 1 至≤ 3B，或 FAP Stage 1 或 2 2. 無嚴重心衰竭症狀（定義為 NYHA^z 3 或 4 級） 3. 無肝臟移植病史
續用治療條件
初步臨床評估應於接受初始治療 9 個月後，此後應至少每 6 個月評估一次是否可自接受 vutrisiran 治療中受益，以決定是否應繼續使用 vutrisiran 治療。
終止治療條件
若發生以下情況，應終止使用 vutrisiran 治療： 1. 長期臥床且日常基本活動需仰賴輔具 2. 接受臨終照護

^z 紐約心臟協會，為 New York Heart Association 的縮寫。

處方條件
■ 病人必須由具有 hATTR-PN 照護經驗的專家進行診斷和治療。 ■ Vutrisiran 不應與其他 TTR 穩定劑或 RNAi 藥物併用於治療 hATTR。
核價
Vutrisiran 藥費不應超過藥品給付計畫中用於治療 hATTR-PN 的最低支付價。

2. 建議給付理由

CDEC^{aa}參酌的證據資料為 HELIOS-A 第三期試驗與外部安慰劑對照（APOLLO 試驗）的比較結果。對於多發性神經病變嚴重度為第 1 或第 2 期的 hATTR-PN 成年病人，vutrisiran 相較於安慰劑，具有額外的臨床附加效益；在第 18 個月時，vutrisiran 相較於安慰劑，不論是統計上或臨床上皆可顯著改善修正後神經病變損傷評分+7（簡稱 mNIS+7^{bb}）、諾福克生活品質-糖尿病神經病變問卷（簡稱 Norfolk QoL-DN^{cc}），及整體失能評分（簡稱 R-ODS^{dd}）等指標。另一項探索性指標「PND」，亦支持 vutrisiran 優於安慰劑。

此外，在第 18 個月時，vutrisiran 相較於 patisiran，血中 TTR 濃度的降低幅度具有統計顯著不劣性（non-inferiority^{ee}）；其他 HELIOS-A 試驗的事後分析結果亦支持，vutrisiran 和 patisiran 具有相當的療效，包含 mNIS+7、Norfolk QoL-DN 和 R-ODS。然而，廠商提交的間接治療比較存有許多限制，因此目前並無法指出，vutrisiran 和 patisiran 何者具有較優性。

病友指出需要更具有方便性給藥方式及給藥頻率，和減少不良事件（包含跌倒）的治療選擇。CDEC 指出，vutrisiran 符合病人的需求，包含透過皮下注射給藥、給藥頻率較低，且可在家中給藥，但目前沒有證據可以評估 vutrisiran 的方便給藥對療效結果的影響。此外，CDEC 指出 vutrisiran 和 patisiran 有相似的安全性，目前沒有觀察到新的安全性問題，不過由於缺乏長期研究且臨床試驗的樣本數相對較小，關於安全性的問題仍具有不確定性。

3. 臨床證據

(1) 比較品

^{aa} 加拿大藥物專家委員會，為 Canadian Drug Expert Committee 的縮寫。

^{bb} 為 modified Neuropathy Impairment Score+7 的縮寫；用於評估神經損傷的指標，評分範圍為 -22.32 至 346.32，可用於評估自主神經功能、神經傳導、肌肉無力、感覺和反射等等，分數越高代表損傷惡化。

^{cc} 為 Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy 的縮寫；用於評估身體功能及大纖維神經病變、症狀、小纖維神經病變、自主神經病變及日常生活活動的指標。評分範圍為 -4 至 136，分數越高代表生活品質惡化。

^{dd} 為 Rasch-built Overall Disability Scale 的縮寫；用於評估病人健康與日常活動的問卷[35]。

^{ee} 達到 10%的不劣性臨界值。

包含適用 hATTR-PN 的 inotersen 與 patisiran。

(2) 試驗議題之探討

- A. HELIOS-A 試驗採用 APOLLO 試驗的外部安慰劑對照。儘管 HELIOS-A 和 APOLLO 試驗在試驗者的納入、排除條件和試驗指標一致，但病人於基期 (baseline) 特徵顯示，APOLLO 試驗病人相較 HELIOS-A 處於疾病更晚期；而 CADTH 諮詢臨床專家認為這種基期特徵的不平衡可能會影響治療反應及疾病的自然進展。目前尚無法確定基期特徵不平衡可能導致的偏差 (bias)。
- B. HELIOS-A 和 APOLLO 試驗存在試驗設計上的差異：HELIOS-A 採開放標籤設計 (open-label design)，而 APOLLO 採用雙盲方法 (double-blind approach)。為了減少這個差異帶來的偏差，一些數據採用完整性策略 (integrity strategies)，例如限制特定人員存取病人過往資料或知道病人的治療分派等。儘管採取了此措施，仍無法確定潛在偏差對於治療結果的影響程度及方向。
- C. Vutrisiran 和 patisiran 的相對療效證據為事後分析，因此缺乏足夠的檢定力來評估 2 組的差異，且缺乏被認可的不劣性臨界值來檢定 2 項藥品間的不劣性，因此僅可作為支持性證據。
- D. 臨床專家指出，mNIS+7 在加拿大臨床實務中並未常規使用；而廠商則是指指出因為 mNIS+7 的複雜性，因此不用於臨床常規評估，但可提供神經病變更全面性的評估，包括周邊神經病變和自主神經病變的表現。而適用於臨床評估的 PND 評分，不論是在 HELIOS-A 或是 APOLLO 試驗，皆僅限於探索性分析，缺乏正式的統計檢定。
- E. 因為試驗評估時間僅有 18 個月，因此不足以評估 vutrisiran 對於病人死亡的影響，且缺乏住院指標的結果。
- F. 臨床專家認為，vutrisiran 可能可作為多數 hATTR-PN 病人的一線治療。但由於 HELIOS-A 排除了有 hATTR 心肌病、確認基因突變但疾病症狀前期 (pre-symptomatic)、晚期疾病階段的病人 (即 PND 評分為 4 或 FAP 第 3 期) 或曾接受肝臟移植，因此臨床專家建議，現有證據並無法外推至前述病人族群。
- G. HELIOS-A 並非旨在評估心臟疾病特異性的療效結果，且患有 NYHA 等級 3 或 4 的病人並未納入試驗，因此 vutrisiran 對 hATTR-PN 病人的心臟潛在益處仍具有不確定性。

(3) 其他臨床議題

- A. CDEC 同時也討論了 inotersen 為目前可用於治療 hATTR-PN 的另一種選擇。目前這 2 種治療間缺乏穩健的比較證據；而在治療選擇上會考慮治療藥品的可取得性、給藥途徑、頻率、病人偏好，及禁忌症等。
- B. 臨床專家指出，雖然可能會接受合併治療，但目前缺乏合併治療的證據；因此，CDEC 認同臨床專家建議，vutrisiran 與其他 RNA 標靶藥物或 TTR 穩定

劑不應併用治療。Vutrisiran 可能不會改變治療地位，因為可提供更佳的治療便利性。此外，目前尚無法得知病人轉換相同機轉藥品之療效（如 patisiran 轉換至 vutrisiran）。

- C. HELIOS-A 試驗常見的不良事件為輕至中度，且因 AE 終止治療的發生率低。臨床專家指出，vutrisiran 和 patisiran 的安全性資料相似；但目前仍缺乏長期的安全性資料，且試驗的樣本數相對較小。
- D. 儘管所有 hATTR-PN 的病人都可能受益於 vutrisiran，但由於樞紐臨床試驗的病人族群為神經病變快速進展的病人，因此，此類病人可能受益最多。

(二) PBAC（澳洲）[36]

截至 2024 年 1 月 8 日，於 PBAC 之公開網頁，輸入關鍵字「vutrisiran」，並未查獲與本案相關之評估報告。

(三) NICE（英國）[37]

於 NICE 之公開網頁，輸入關鍵字「vutrisiran」，查獲一份與本案藥品相關之評估報告。

1. 給付建議

NICE 於 2023 年 2 月公告之醫療科技評議指引(TA868)，建議收載 vutrisiran 作為伴隨第 1 期或第 2 期多發性神經病變之 hATTR-PN 成人病人的一種治療選擇，但僅限於廠商願意根據商業協議方案（simple discount）提供 vutrisiran；而如果有超過 1 種以上的治療方法可以使用，應選擇最便宜的治療方法，考量給藥成本、劑量及商業協議方案等。

2. 建議給付理由(療效部分)

遺傳性澱粉樣蛋白疾病通常會接受 patisiran 治療，而 vutrisiran 和 patisiran 有相同的作用機轉，但是透過皮下注射取代靜脈注射。根據臨床試驗和間接比較證據指出，vutrisiran 和 patisiran 效果相當。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC（蘇格蘭）[38]

於 SMC 之公開網頁，輸入關鍵字「vutrisiran」，查獲一份與本案藥品相關之評估報告。

SMC 於 2023 年 9 月公告之評估報告，建議收載 vutrisiran 用於治療伴隨第 1 期或第 2 期多發性神經病變之 hATTR-PN 成人病人。此項建議是基於 vutrisiran 提供此適應症另一種 siRNA 的治療選擇。Patisiran 用於 hATTR-PN 是透過超級罕藥（ultra-orphan）審查路徑納入給付。此建議僅限於廠商能提供病人用藥可近性方案（PAS^{ff}），或提供相當或更低之牌價條件下所建議。

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	第 1 或第 2 期 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變的成人病人
Intervention	vutrisiran
Comparator	未設限
Outcome	臨床療效及安全性指標
Study design	第三期隨機分派對照試驗（randomized controlled trial）、系統性文獻回顧（systematic review）暨統合分析（meta-analysis）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 16 日止，以“vutrisiran”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 Cochrane、Pubmed 及 Embase 文獻資料庫，經逐筆標題及摘要篩選後，排除和主題無關、研討會摘要、重複的文獻後，尋獲 1 篇符合 PICOS 相關的第三期隨機分派試驗（HELIOS-A，NCT03759379）[39]；以及 1 篇接受 vutrisiran 治療病人的健康相關生活品質 HELIOS-A 試驗文獻[40]；另參考歐洲藥品管理局

^{ff} 縮寫為 Patient Access Scheme。

(European Medicines Agency, EMA) 評估報告中所摘述的相關數據[41]。

關於 HELIOS-A 隨機對照試驗為本案藥品之樞紐試驗，除了比較 vutrisiran 及 patisiran，另會與 APOLLO 試驗中的安慰劑進行比較（外部安慰劑組）。HELIOS-A 試驗是一項多國多中心、隨機、開放式的第 3 期臨床試驗，試驗的收案對象年齡為 18 到 85 歲患有 TTR-FAP 之病人、NIS^{gg}分數介於 5 到 130 分、PND 分數小於 3B、KPS^{hh}評分大於等於 60%，且肝腎功能正常。先前接受過 TTR 穩定劑者需在試驗開始前完成廓清期（washout period）ⁱⁱ，NYHA 等級大於 2 之病人也被排除在外。

符合條件的受試者以 3:1 的比例接受 vutrisiran 或 patisiran 治療，主要會根據 TTR 基因（V30M 和非 V30M）和基期 NIS 評分（<50 和 ≥50）分層將受試者隨機分派至不同組，試驗持續期間為 18 個月；而在隨機分派試驗結束後，受試者若完成第 18 個月的療效評估後，可於延伸試驗階段接受 vutrisiran 治療。接受 patisiran 的病人將在每次治療前 1 小時接受術前用藥^{jj}，以減少輸注相關反應（infusion-related reactions, IRR）；接受 vutrisiran 的病人則不需要接受術前用藥。所有病人皆須依指示服用每日建議的維生素 A 攝取量。前述 2 項試驗設計比較彙整於表五。

表五 HELIOS-A 及 APOLLO 臨床試驗設計比較

臨床試驗	HELIOS-A 試驗 (NCT03759379) [42]	APOLLO 試驗 (NCT01960348) [43]
試驗設計	多國多中心、開放式、第 3 期臨床試驗，介入期為 18 個月的隨機分派試驗	多國多中心、雙盲、平行、安慰劑對照、第 3 期臨床試驗，介入期為 18 個月的隨機分派試驗
試驗納入條件	1. 18 到 85 歲患有 TTR-FAP 之病人 2. NIS 得分為 5 到 130 分且 PND 為 3B 以下 3. KPS 大於等於 60%	1. 18 到 85 歲患有 TTR-FAP 之病人 2. NIS 得分為 5 到 130 分且 PND 為 3B 以下 3. KPS 大於等於 60%
試驗排除條件	1. 先前曾接受過肝臟移植或可能在試驗期間接受肝臟移植	1. 先前曾接受過肝臟移植或可能在試驗期間接受肝臟移植

^{gg}為 neurological impairment score 的縮寫；基期神經病變損傷分數，即上述之 mNIS+7。

^{hh}為 Karnofsky performance status 的縮寫；得分越高，狀態越好，60 分以上病人身體狀況優於生活能自理，但不能維持正常生活和工作的程度。

ⁱⁱ Tafamidis 為 14 天；diflunisal 為 3 天。

^{jj} 需在靜脈注射前給予以下藥物：靜脈注射皮質類固醇（dexamethasone 10 mg 或相等效力之類固醇）、口服 acetaminophen 500 mg、靜脈注射 H1 阻斷劑（diphenhydramine 50 mg 或相等效力之藥物）及靜脈注射 H2 阻斷劑（ranitidine 50 mg 或相等效力之藥物）。

臨床試驗	HELIOS-A 試驗 (NCT03759379) [42]	APOLLO 試驗 (NCT01960348) [43]
	2. NYHA 等級大於 2 3. 肝功能異常 4. 曾接受過其他 TTR 基因靜默劑治療 5. 有其他已知的 PN 原因	2. 患有第一型糖尿病，或第二型糖尿病達 5 年以上 3. 患有未經治療的甲狀腺功能衰退或亢進症 4. NYHA 等級大於 2 5. 納入試驗三個月內患有疾病冠狀動脈疾病 6. 已知有未獲得控制的心律不整或不穩定型心絞痛
試驗治療方案	受試者以 3:1 比例隨機分派給予 vutrisiran 或 patisiran； 1. 每 3 個月接受一次 vutrisiran 25 mg 皮下注射，或 2. 每 3 週接受一次參考對照品 patisiran 0.3mg/kg 靜脈注射 完成第 18 個月的療效評估後，受試者後續可參加長達 18 個月開放式的延伸試驗；受試者將隨機接受 2 種劑量的 vutrisiran 治療，為每 3 個月接受 vutrisiran 25 mg，或每 6 個月接受 vutrisiran 50 mg。	受試者以 2:1 比例隨機分派給予 patisiran 或安慰劑； 1. 每 3 週靜脈輸注 patisiran 0.3 mg/kg，或 2. 每 3 週靜脈輸注 0.3 mg/kg 的安慰劑 完成第 18 個月的療效評估後，受試者後續可參加開放式作業延長試驗，受試者將接受 patisiran 治療，每 3 週給藥一次。
主要臨床指標	第 9 個月時，vutrisiran 組和外部安慰劑組之間 mNIS+7 自基期之改變量	第 18 個月時，mNIS+7 自基期之改變量
次要臨床指標 (依統計檢 定階層排 序)	第 9 個月時，vutrisiran 組和外部安慰劑組以下指標自基期之改變量： 1. Norfolk QoL-DN 2. 計時 10 公尺行走測試 (10-MWT) 第 18 個月時，vutrisiran 組和外部安慰劑組以下指標自基期之改變量： 1. mNIS+7 2. Norfolk QoL-DN 3. R-ODS 4. 18 個月期間血清 TTR 減少百分比	第 18 個月時，以下指標自基期之改變量： 1. Norfolk QoL-DN 2. NIS-W 3. R-ODS 4. 10-MWT 5. modified body-mass index (mBMI) 6. COMPASS 31 ^{kk}

^{kk}為 composite autonomic symptom score 的縮寫；用來評估病人的綜合自主神經症狀評分，由病人對於自身狀況進行自主評分。

A. 相對療效結果

共有 164 名病人納入修飾後治療意向 (modified intent-to-treat, mITT) 分析族群，vutrisiran 組共 122 名、patisiran 組共 42 名，其中分別有 117 名 (95.9%) 和 38 名 (90.5%) 完成 18 個月的隨機分派治療階段；外部安慰劑組則有 48 名 (62.3%) 病人完成 18 個月治療。大部分病人曾接受過 TTR 穩定劑治療，於 vutrisiran 組達 61.5%；帶有 V30M TRR 變異的病人達 45.1%。整體而言 vutrisiran 組和安慰劑組的基期特徵相似，但 vutrisiran 組有較高比例的病人 PND 評分 1/2 和 NIS<50；受試者基本特性彙整於表六。

表六 基期時合併分析受試者之基本特性

	HELIOS-A 試驗			APOLLO 試驗
	Vutrisiran (n=122)	Patisiran (n=42)	總受試者 (n=164)	外部安慰劑 (n=77)
年齡				
中位數 (IQR ^{kk})	60 (20) 歲	60 (12) 歲	60 (18) 歲	63 (15) 歲
種族				
亞洲人 (%)	21 人 (17.2%)	8 人 (19.0%)	29 人 (17.2%)	25 人 (32.5%)
TTR 基因型				
V30M (%)	54 人 (44.3%)	20 人 (47.6%)	74 人 (45.1%)	40 人 (51.9%)
非 N30M (%)	68 人 (55.7%)	22 人 (52.4%)	90 人 (54.9%)	37 人 (48.1%)
先前接受過 TTR 穩定劑 (%)	75 人 (61.5%)	33 人 (78.6%)	108 人 (65.9%)	41 人 (53.2%)
心臟病變次族群 (%)	40 人 (32.8%)	14 人 (33.3%)	54 人 (32.9%)	36 人 (46.8%)
NIS 分數 (%)				
<50	78 人 (63.9%)	27 人 (64.3%)	105 人 (64.0%)	35 人 (45.5%)
≥50- $<$ 100	39 人 (32.0%)	13 人 (31.0%)	52 人 (31.7%)	33 人 (42.9%)
≥100	5 人 (4.1%)	2 人 (4.8%)	7 人 (4.3%)	9 人 (11.7%)
PND 評分 (%)				
1 (行走正常)	44 人 (36.1%)	15 人 (35.7%)	59 人 (36.0%)	20 人 (26.0%)
2 (行走不順且不須拐杖)	50 人 (41.0%)	17 人 (40.5%)	67 人 (40.9%)	23 人 (29.9%)
3A(需 1 腳仰賴拐杖行走)	16 人 (13.1%)	7 人 (16.7%)	23 人 (14.0%)	22 人 (28.6%)
3B(需 2 腳仰賴拐杖行走)	12 人 (9.8%)	3 人 (7.1%)	15 人 (9.1%)	11 人 (14.3%)

^{kk}為 interquartile range(四分位距)的縮寫。

HELIOS-A 試驗中關於修飾後治療意向 (modified intent-to-treat, mITT) 族群之結果彙整於表七，簡要描述如後。

Vutrisiran vs. 外部安慰劑

(a) mNIS+7 評估指標

根據 mITT 分析族群，於用藥後第 9 個月，vutrisiran 組相較於安慰劑組，統計學上可顯著改善主要療效指標「mNIS+7」；相對於基期的最小平方[LS^{ll}]平均改變值：vutrisiran 組減少 2.24 分，安慰劑組則增加 14.76 分，2 組 LS 平均差為 -17 (95% CI 為 -21.78 至 -12.22)；vutrisiran 組於第 9 個月時，mNIS+7 指標出現改善的病人占 50.4%，而安慰劑組則為 18.2%，OR 4.8 (95% CI 2.4 至 9.5)。

於用藥後 18 個月時，vutrisiran 組相較於安慰劑組，統計上亦可顯著改善 mNIS+7 (相對於基期的 LS 平均改變值：vutrisiran 組減少 0.46，安慰劑組則增加 28.09，2 組 LS 平均差為 -28.55)。另根據 EMA 評估報告可得知，在預先指定的各次族群中^{mmm}，第 18 個月 mNIS+7 的治療效果亦可達到和整體病人族群一致，除了北美次族群相對於其他區域的病人族群，數字上呈現更大的治療效益 (LS 平均差為 -49.8)。

關於探索性質的 PND 評分及 FAP 疾病分期，根據 EMA 評估報告可得知，於用藥後 18 個月，vutrisiran 組相較於安慰劑組，有較多的病人比例可維持穩定的 PND 評分及 FAP 疾病分期，或達到改善。

表七 mITTⁿⁿ族群之次要和探索性評估指標

	HELIOS-A 試驗	APOLLO 試驗
	Vutrisiran (n=122)	外部安慰劑 (n=77)
神經損傷評量 mNIS+7		
9 個月時的臨床試驗終點之人數	n=114	n=67
相對基期 LS 平均改變值 (SE ^{oo})	-2.24 (1.43)	14.76 (2.0)
18 個月時的臨床試驗終點之人數	n=112	n=51
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	-0.46 (1.6)	28.1 (2.3)
Vutrisiran 和安慰劑比較 (9 個月)		

^{ll} 為 least squares(最小平方)的縮寫。

^{mmm} 次族群包含年齡(<65 歲 vs. ≥65 歲)、性別、種族(白人 vs. 其他種族)、區域(北美 vs. 西歐 vs. 其他區域)、基期 NIS 評分(NIS>50 vs. ≤50)、基因型(V300M vs. 非 V300M)、曾接受 TTR 穩定劑治療(是 vs. 否)、疾病分期(FAP 1 vs. FAP 2 及 3)，及心臟受侵犯次族群(是 vs. 否)。

ⁿⁿ mITT 定義為接受任意試驗治療劑量的隨機分派病人，與安全性評估病人族群相同。

^{oo} 為 standard error of mean(標準誤差)的縮寫。

	HELIOS-A 試驗	APOLLO 試驗
	Vutrisiran (n=122)	外部安慰劑 (n=77)
LS 平均差 (95% CI)	-17.0 (-21.78 至 -12.22)	
Vutrisiran 和安慰劑比較 (18 個月)		
LS 平均差 (95% CI)	-28.6 (-34.0 至 -23.1)	
生活品質評量 Norfolk QoL-DN		
9 個月時的臨床試驗終點之人數	n=114	n=65
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)
18 個月時的臨床試驗終點之人數	n=111	n=48
LS 平均變化 (SE)	-1.2 (1.8)	19.8 (2.6)
Vutrisiran 和安慰劑比較 (9 個月)		
LS 平均差 (95% CI)	-16.2 (-21.7 至 -10.8)	
Vutrisiran 和安慰劑比較 (18 個月)		
LS 平均差 (95% CI)	-21.0 (-27.1 至 -14.9)	
行走速度評量 10-MWT (單位為 m/sec)		
9 個月時的臨床試驗終點之人數	n=113	n=68
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	-0.133 (0.025)	-0.001 (0.019)
18 個月時的臨床試驗終點之人數	n=112	n=55
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	-0.024 (0.025)	-0.264 (0.036)
Vutrisiran 和安慰劑比較 (9 個月)		
LS 平均差 (95% CI)	0.131 (0.070 至 0.193)	
Vutrisiran 和安慰劑比較 (18 個月)		
LS 平均差 (95% CI)	0.239 (0.154 至 0.325)	
失能程度評量 R-ODS		
9 個月時的臨床試驗終點之人數	n=113	n=66
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	-0.6 (0.5)	-4.9 (0.7)
18 個月時的臨床試驗終點之人數	n=112	n=51
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	-0.46 (1.6)	28.1 (2.3)
Vutrisiran 和安慰劑比較 (9 個月，探索性質)		
LS 平均差 (95% CI)	4.3 (2.7 至 6.0)	
Vutrisiran 和安慰劑比較 (18 個月)		
LS 平均差 (95% CI)	8.4 (6.5 至 10.4)	
營養狀態評量 mBMI *		
9 個月時的臨床試驗終點之人數	n=112	n=68
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	7.6 (7.9)	-60.2 (10.1)
18 個月時的臨床試驗終點之人數	n=113	n=52

	HELIOS-A 試驗	APOLLO 試驗
	Vutrisiran (n=122)	外部安慰劑 (n=77)
相對基期 LS 平均改變值 (SE)	25.0 (9.5)	-115.7 (3.4)
*(體重(kg)除以身高(m)的平方)x 白蛋白濃度(g/L)		

(b) 生活品質分析結果

HELIOS-A 中評估的生活品質指標 (quality of life, QoL)，包括：第 9 及 18 個月時的 Norfolk QoL-DN、10-MWT 及 R-ODS。

■ Norfolk QoL-DN

根據表七，vutrisiran 組相較於安慰劑組，統計上可顯著改善 Norfolk QoL-DN 總分在第 9 和第 18 個月的評估。在第 18 個月時，Norfolk QoL-DN 總分與基期時相比可達到改善的病人比例，外部安慰劑組有 10.4%，vutrisiran 組則有 56.8% (OR 11.3，95%CI 5.0 至 25.7)。

■ 10-MWT

經 10-MWT 測量行走速度，vutrisiran 組在第 9 和第 18 個月時的步態速度相較於基期皆略有下降；但與安慰劑組相比，vutrisiran 組則有顯著改善 10-MWT (第 9 個月:2 組 LS 平均差為 0.131 m/s，第 18 個月:2 組 LS 平均差為 0.239 m/s)。

■ R-ODS^{PP}

經 R-ODS 測量失能程度，vutrisiran 組在第 9 和第 18 個月時 R-ODS 相對於基期時皆為下降，但安慰劑組相對於基期有較明顯的下降。

Vutrisiran vs. Patisiran

依計畫書分析族群 (per-protocol population)^{qq} 評估第 18 個月時 TTR 百分比下降幅度的結果指出，vutrisiran 組 (n=122) 和 patisiran 組 (n=42)，達統計上不劣性 (組間中位數差異：5.28%；95% CI：1.17 至 9.25)。

另根據 EMA 評估報告的事後分析結果可得知，不論是第 9 個月或是 18 個月，在 mNIS+7、Norfolk QoL-DN、10MWT 及 R-ODS 等指標，vutrisiran 組和

^{PP} 為 Rasch-built Overall Disability Scale 的縮寫；用於評估病人日常活動及社會參與的問卷[35]。

^{qq} 定義為遵照分派結果完成計畫規定治療的族群；為 mITT 病人在基期時具有 TTR 評估，且在第 6 和第 18 個月時有遵循治療，並接受 TTR 評估≥1 的病人。

patisiran 組，皆呈現相當¹¹。前述結果彙整於表八。

表八 HELIOS-A 試驗之療效評估結果

		基期	自基期至第 9 個月的變化		自基期至第 18 個月的變化	
		平均值	LS 平均改變 值	LS 平均差 (95% CI)	LS 平均改變 值	LS 平均差 (95% CI)
mNIS+7	vutrisiran	60.57 (n=122)	-1.37 (n=116)	-0.96 (-6.14 至 4.22)	0.06 (n=112)	-1.46 (-7.36 至 4.43)
	patisiran	57.68 (n=42)	-0.42 (n=40)		1.53 (n=36)	
Norfolk QoL-DN	vutrisiran	47.1 (n=121)	-4.0 (n=115)	-3.6 (-9.8 至 2.6)	-2.5 (n=111)	-1.6 (-8.6 至 5.4)
	patisiran	47.3 (n=42)	-0.4 (n=40)		-0.8 (n=38)	
10MWT (m/sec)	vutrisiran	1.006 (n=122)	0.002 (n=115)	0.039 (-0.029 至 0.106)	-0.019 (n=112)	0.034 (-0.064 至 0.132)
	patisiran	1.011 (n=42)	-0.037 (n=40)		-0.053 (n=38)	
mBMI	vutrisiran	1057.4 (n=122)	4.2 (n=114)	3.7 (-26.6 至 34.1)	21.8 (n=113)	14.2 (-21.9 至 50.3)
	patisiran	1058.1 (n=42)	0.5 (n=38)		7.6 (n=38)	
R-ODS	vutrisiran	34.1 (n=122)	-0.4 (n=115)	1.4 (-0.7 至 3.5)	-1.2 (n=113)	0.1 (-2.0 至 2.2)
	patisiran	34.0 (n=42)	-1.8 (n=40)		-1.2 (n=38)	

B. 相對安全性

在試驗進行期間，vutrisiran 組有 97.5% 的病人回報發生任何等級的 AE，大部分為輕至中度；其中 vutrisiran 組發生 2 名死亡，patisiran 組有 3 名，皆不被認為與治療藥物相關。另外有 3 名 vutrisiran 組的病人在第 18 個月因 AE 而終止治療並退出試驗（其中 2 名發生死亡）；導致終止治療因素，包括 COVID-19 肺炎、髂動脈阻塞及急性心臟衰竭，均與本案藥品無關。

有 2 名病人發生與 vutrisiran 相關之嚴重 AE，1 名為泌尿道感染，另 1 名為

¹¹ 由於試驗目的不是針對此 vutrisiran 組和 patisiran 組進行正式比較；因此，以重複測量的混合模型（mixed effects model）對療效結果進行了事後分析。

血脂異常；vutrisiran 組超過 10%以上病人發生的 AE，包括四肢疼痛、跌倒、腹瀉、周邊水腫、頭暈、關節痛與泌尿道感染；前述不良事件，除關節痛與四肢疼痛，其餘 AE 發生率皆低於安慰劑組；並無病人發生與接受 vutrisiran 治療相關的心臟不良事件。2 組不同試驗於 18 個月時之不良事件發生率之比較彙整於表九。

表九 18 個月時之不良事件合併分析 (mITT)

	HELIOS-A 試驗		APOLLO 試驗
	Vutrisiran (n=122)	Patisiran (n=42)	安慰劑 (n=77)
嚴重不良事件 ^{ss}	32 人 (26.2%)	18 人 (42.9%)	31 人 (40.3%)
重度不良事件 ^{tt}	19 人 (15.6%)	16 人 (38.1%)	28 人 (36.4%)
導致治療終止之不良事件	3 人 (2.5%)	3 人 (7.1%)	11 人 (14.3%)
導致病人停止參與試驗之不良事件	2 人 (2.5%)	2 人 (4.8%)	9 人 (11.7%)
死亡	2 人 (1.6%)	3 人 (7.1%)	6 人 (7.8%)

(五) 建議者提供之資料

建議者提出之健保給付之適應症為「治療成人 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy)，神經病變的疾病嚴重度限於第一、第二期的病人」。

關於本案藥品之臨床療效實證資料，建議者檢附之文獻，大致包含家族性澱粉樣多發性神經病變衛教資料、家族性澱粉樣多發性神經病變罕見疾病介紹、HELIOS-A 臨床試驗、FAP 病人自我報告指標、FAP 全球盛行率、TTR 類澱粉沉積症治療管理介紹、台灣 hATTR 臨床及遺傳特徵介紹、hATTR-PN 健保資料庫及疾病存活率等。其中與本案相關之實證治療文獻「HELIOS-A 試驗」已於本報告「(四) 其他實證資料」摘錄段落整理[39]，故不在此節贅述。

惟建議者並未進行系統性文獻搜尋步驟，及對於所提供之文獻的納入/篩選標準給予任何說明，因此，本報告無法清楚瞭解被納入之文獻是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持建議者論述。

四、療效評估結論

^{ss} Serious AE；定義為使用藥物產生任一以下情形：包括死亡、因行動不便需要住院或延長住院、危及生命安全、先天性異常或出生缺陷等。

^{tt} Severe AE；定義為對日常生活造成影響，且喪失能力抑或是對生命產生威脅。

(一) 療效參考品

本案藥品 Amvuttra 的主成分為 vutrisiran，罕藥名單認定之適應症為「用於治療成人 TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變(FAP)」，此次建議者申請健保給付適應症則限用於「神經病變的疾病嚴重度為第一、二期的病人」。

針對本案評估的目標族群，本報告參考巴西專家共識建議及我國 FAP 照護手冊，適用於 TTR-FAP 之藥品成分包含 patisiran、tafamidis、inotersen 及 diflunisal。後續經查詢我國藥品許可適應症及罕藥名單，僅有 patisiran 於我國取得許可適應症，且已獲健保給付適用於 hTTR-FAP 之成人病人，但限用於神經病變疾病嚴重度為第二期，較本案藥品較為限縮；而 tafamidis 於罕藥名單之適應症則限用於神經病變疾病嚴重度為第一期的 TTR-FAP，目前尚未獲健保給付；其餘 2 個藥品成分「inotersen 及 diflunisal」，前者尚未於我國取得藥品許可證且未列於罕藥名單，後者主要適用於鎮痛消炎相關，與 FAP 無關。

綜合上述所有資訊，針對本案目標族群，tafamidis 和 patisiran 皆為可能的療效參考品，且與本案藥品 ATC 前五碼相同，但僅有 patisiran 與本案藥品具有直接比較的臨床試驗數據，因此本報告認為 patisiran 為本案合適的療效參考品，tafamidis 則為潛在的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

CADTH 及 NICE 皆建議給付 vutrisiran 用於治療伴隨第 1 期或第 2 期多發性神經病變之 hATTR-PN 成人病人。給付條件方面，CADTH 之起始治療條件如下：PND Stage 1 至≤3B，或 FAP Stage 1 或 2、無嚴重心衰竭症狀，及無肝臟移植病史；續用治療應於接受初始治療 9 個月後進行初步臨床評估，後續應至少每 6 個月評估一次，以決定是否應繼續使用 vutrisiran 治療；NICE 則限於廠商願意根據商業協議方案提供 vutrisiran；而如果有超過 1 種以上的治療方法可以使用，應選擇最便宜的治療方法，應考量給藥成本、劑量及商業協議方案等。

(三) 相對療效及安全性

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台的文獻搜尋，針對本案藥品尋獲 1 篇第三期隨機分派試驗 (HELIOS-A, NCT03759379)，主要是和外部安慰劑對照試驗 (APOLLO, NCT01960348) 進行比較。

HELIOS-A 試驗與外部對照安慰劑組比較之證據指出，主要療效指標「第 9 個月時 mNIS+7 相對於基期的變化」，vutrisiran 組優於安慰劑組，且具有統計上顯著差異 (LS 平均差為-17, 95% CI 為-21.78 至-12.22)；vutrisiran 組對 mNIS+7 指標出現改善的病人比例為 50.4%，而安慰劑組則為 18.2%。其餘次要臨床指標

包括 18 個月時的 mNIS+7、第 9 個月和第 18 個月時的 Norfolk QoL-DN、10-MWT、R-ODS 和 mBMI，vutrisiran 組皆優於安慰劑組。

Vutrisiran 相較於 patisiran 在降低血中 TTR 濃度達到統計顯著不劣性（組間中位數差異：5.28%，95% CI：1.17 至 9.25）；且 HELIOS-A 試驗之結果，包括 mNIS+7、Norfolk QoL-DN 和 R-ODS 於事後分析亦顯示，2 組具有相似的治療結果。目前無法證明 vutrisiran 和 patisiran 何者對於治療 TTR-FAP 病人較有效。

安全性部分，最常見的治療相關 AE 皆是輕至中度。常見的 AE 包括四肢疼痛、跌倒、腹瀉、周邊水腫、頭暈、關節痛與泌尿道感染，與本案藥品相關之嚴重 AE 僅有 2 例，包括泌尿道感染和血脂異常；vutrisiran 組發生 2 例死亡皆與藥品治療無關。不過 CDEC 認為目前研究缺乏長期證據且樣本數較小，不確定性仍存在。

(四) 醫療倫理

本報告雖無系統性之資訊可供參考，但摘要 CADTH 報告之病友及臨床專家之觀點，以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

1. 與 patisiran 相比，vutrisiran 給藥頻率較 patisiran 低，同時提供皮下注射的藥物選擇，可以在家中給藥，省下靜脈注射所需的時間（patisiran 輸注需三小時外加通勤時間）。病人表示能夠學習如何進行皮下注射，以擺脫靜脈輸注所需的負擔，包含較少來往醫院的時間，且可避免影響工作和日常生活，可維持較佳的生活品質。
2. 病人希望有降低 AE 發生率的治療藥品，包含跌倒。
3. 醫師立場認為 hATTR-PN 的主要治療目標是減緩疾病進展，因神經病變無法治癒。此外，目前治療有顯著的風險，且心臟和神經反應的臨床指標結果不一致，並缺乏關於功能指標和病人整體生活品質的數據，顯示出該疾病具有治療未滿足的需求。
4. 由於皮下注射帶來的便利性，vutrisiran 可能會減輕與 hATTR 相關疾病的藥物經濟負擔，降低病人出入醫療院所的頻率同時能使負擔過重的醫療系統和免疫功能低下的病人受益。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	案件尚在審議中(2023 年 12 月公告一份給付建議草案)。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 1 月 8 日止，查無相關評估報告。
NICE (英國)	於 2023 年 2 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2023 年 9 月公告一份評估報告。
電子資料庫	PubMed/Embase/Cochrane/CRD 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料。

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

1. CADTH/pCODR (加拿大) [34]

CADTH 於 2023 年 12 月公告一份有關 vutrisiran 的給付建議草案，建議有條件的收載 vutrisiran 用於「具早期神經病變症狀之家族性澱粉樣多發性神經病變 (hATTR-PN) 成人病人，疾病嚴重程度 1~2 級 (PND stage I~IIIB 或 FAP stage I/II)，且無嚴重心臟衰竭 (NYHA class III/IV) 及未曾接受肝臟移植者」。相關給付條件如下：

CADTH 建議病人開始治療時須符合經基因檢測確診為第一期或第二期 hATTR-PN 且具有早期神經病變症狀者，定義為：神經病變嚴重程度 1~2 級 (PND stage I~IIIB 或 FAP stage I/II)、無嚴重心臟衰竭 (NYHA class III/IV) 且未曾接受肝臟移植者」。續用條件：須根據初始治療後第 9 個月之初次臨床評估，及後續

每 6 個月一次之療效評估結果，決定是否應繼續使用 vutrisiran。停藥條件：包含有長期臥床且日常活動須仰賴輔具或接受臨終照護者。處方條件：必須由具 hATTR-PN 照護經驗之專科醫師進行診斷或治療，且 vutrisiran 不得與其他治療 hATTR 之 TTR 穩定劑或 RNAi 藥物併用。另外，CADTH 建議 vutrisiran 藥價不應超過藥品計畫成本中，用於治療 hATTR-PN 之最低給付價。

廠商的經濟評估以馬可夫模型進行成本效用分析，將評估期間設定為終生（40 年），採用加拿大醫療付費者的觀點，比較 hATTR-PN 成人病人接受 vutrisiran 相較於 patisiran 及 inotersen 之成本效益。療效結果包含生活品質校正年（quality-adjusted life year, QALY）與生命年（life-year, LY），主要資料來源於網路統合分析結果，且 vutrisiran 之療效結果取自 HELIOS-A 試驗；成本部分，以廠商提交之 vutrisiran 藥品單價（143,041 加幣/0.5 mL vial）計算每人年藥費為 572,164 加幣；然廠商分析之成本效益結果未呈現於此份給付建議草案中。

委員會就廠商提出的經濟評估模型提出以下幾點限制與討論：

- Vutrisiran 相較於 patisiran、inotersen 之相對療效具不確定性：委員會認為 vutrisiran 療效與 patisiran 相近，且廠商提交的網路統合分析之研究限制阻礙了對 vutrisiran 與 inotersen 的相對療效得出有意義的結論。
- 廠商於基礎分析中僅以簡單比較方式分析與治療相關之不良事件，並未充分考量不良事件對成本效益結果之影響。
- 廠商在模型中考量了皮下注射相較於靜脈注射的益處，假設給藥頻率較低、較少侵入性的治療會減少對於病人健康相關生活品質（HRQoL）的負面影響。vutrisiran 相較於 patisiran 的增量 QALYs 約有 98% 是給藥途徑與頻率的差異所造成。委員會認為給藥頻率低且較少侵入性治療對 HRQoL 產生的效益具有高度不確定性。
- Vutrisiran 長期療效之不確定性：目前缺少 18 個月以上之臨床療效證據，且廠商未探討療效衰退(waning of effectiveness)對成本效益之影響。
- Vutrisiran 之預測存活效益具高度不確定性。
- 依 PND 分數建構之模型無法取得 hATTR 相關症狀資訊（如疼痛、胃腸道疾病），故難以適當反映 hATTR-PN 之疾病，且亦未針對 hATTR-PN 病人族群研究 PND 分數變化的效度（validity）、信度（reliability）及反應性（responsiveness）進行評估。

基於廠商經濟評估模型的限制，CADTH 無法針對 vutrisiran 提供更可靠的成本效益結果。而根據廠商分析結果，在 50,000 加幣/QALY gained 的願付費閾值下，vutrisiran 不是具有成本效益的治療方案，且 vutrisiran 成為最適治療的機率為 0%。由於沒有足夠的證據表明 vutrisiran 價值高於目前可用於 hATTR-PN 的治療方案，因此為了確保成本效益，CADTH 建議 vutrisiran 的價格不應超過已給付

於 hATTR-PN 的最低成本治療方案。

2. PBAC（澳洲）[36]

至 2024 年 1 月 8 日止，查無 Amvuttra®（vutrisiran）相關評估報告。

3. NICE（英國）[37]

NICE 於 2023 年 2 月公告一份醫療科技評議指引（TA868），在廠商提供商業協議（commercial arrangement）的前提下，建議於 vutrisiran 上市許可範圍內，作為「hATTR（家族性轉甲狀腺蛋白）相關澱粉樣性病變，且併有第一、二期多發性神經病變之成人病人」的一種治療選擇。若有超過一種治療方法可以使用，應選擇最便宜之治療方案，且應將管理成本、給藥劑量、每劑藥價、商業協議納入考量。NICE 的建議給付理由如下（僅摘錄經濟評估部分）：

廠商採用藥局資料估計 patisiran 之每人使用支數，並以臨床試驗的 patisiran 使用支數進行情境分析。臨床專家表示實際用藥支數會多於臨床試驗使用支數。當 patisiran 使用支數越多，vutrisiran 越可能節省成本；vutrisiran 藥費節省也與 patisiran 注射時間及注射之專業人員相關，臨床專家同意廠商估計的給藥時間。經濟評估模型中，當 patisiran 注射成本增加，vutrisiran 節省成本的機率越高。

NICE 考量來自藥局的 patisiran 使用支數及其注射成本後，成本比較分析結果顯示，vutrisiran 相較於 patisiran 可節省成本，故建議給付 vutrisiran。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[38]

SMC 於 2023 年 9 月公告一份評估報告，建議收載 vutrisiran 用於治療第一期或第二期 hATTR-PN 的成人病人。該建議僅限於廠商可提供具有成本效益或等於/小於牌價之病人用藥可近性方案。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群（population）、治療方法（intervention）、療效對照品（comparator）、結果測

量指標（outcome）及研究設計與方法（study design），其搜尋條件整理如下：

Population	TTR 家族性澱粉樣多發性神經病變(TTR-FAP)
Intervention	Vutrisiran (Amvuttra)
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase/Cochrane/CRD 等文獻資料庫，於 2024 年 1 月 12 日止，進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依據附錄二之搜尋策略，於 PubMed/Embase/Cochrane/CRD 等文獻資料庫進行搜尋，尋獲 4 篇文獻，經檢視文獻標題及摘要後，查無針對本品之成本效益評估文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者無提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據國民健康署公告之罕見疾病通報個案統計表[44]，截至 2023 年 12 月，我國家族性澱粉樣多發性神經病變（FAP）的累計個案數有 286 名，累計死亡個案共計 89 名。另外，根據中央健康保險署重大傷病各疾病別有效領證統計表[45]，2023 年 10 月家族性澱粉樣多發性神經病變有效領證人數為 178 人。而依據「罕見疾病防治及藥物法」藥物年報統計數據[46]，用於 TTR-FAP 的藥品 patisiran（Onpattro®），2022 年使用人數有 9 人。

(二) 核價參考品之建議

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

本品於 WHO ATC/DDD Index 2024[31]編碼為「N07XX18」，屬「N07X：other nervous system drugs」的「N07XX：other nervous system drugs」類，同屬 N07XX 類的藥品成分尚有 21 項，經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[32]，同屬此類且已取得我國許可適應症之藥品成分有 riluzole、tetrabenazine、tafamidis 及 patisiran 四種，其中僅有 patisiran 與本品核准適應症相同，且已取得我國健保給付用於「TTR-FAP 神經病變嚴重程度第一期的病人」。

本報告另於《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[32]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「家族性澱粉樣多發性神經病變」及「澱粉樣」為適應症關鍵字進行查詢，尋獲 3 筆記錄，其中僅有 patisiran 成分藥品（Onpattro®）之給付適應症與本品相同。若根據本品之直接比較臨床樞紐試驗（HELIOS-A 試驗）[39]，此試驗以 patisiran 與外部試驗之安慰劑組作為研究對照組，其中 patisiran 已納入我國健保給付；另一篇間接比較研究[47]，則以 tafamidis 為對照組，然而 tafamidis 於我國之許可適應症與本品適應症不相符。

綜觀上述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用、同治療類別或直接比較試驗之選取原則，本報告認為 patisiran 為建議之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者之財務影響推估

建議者預估本品納入健保給付後，2024 年至 2028 年本品使用人數為第一年 104 人至第五年 159 人，本品年度藥費約為第一年 10.60 億元至第五年 16.33 億元，對健保的財務影響約為第一年 8.52 億元至第五年 10.69 億元。建議者推估過程與理由說明如後：

(1) 臨床地位設定

建議者本次申請之建議給付適應症為「成人 TTR（transthyretin）家族性澱粉樣多發性神經病變，且神經病變的疾病嚴重程度為第一、二期的病人」。建議者認為目前針對 TTR-FAP 的治療僅給付 patisiran 用於 FAP 第二期病人，FAP 第

一期則尚無健保藥品可使用，因此設定本品臨床地位於FAP第一期為新增關係、FAP第二期為取代關係。

(2) 目標族群人數推估

建議者分別推估第一年及後續年（第二年至第五年）之目標族群人數，推估方式分述如下：

A. 第一年（2024 年）

(i) FAP 病人數

建議者參考 2018 年至 2022 年罕見疾病通報個案統計表[44]，計算 2022 年台灣 FAP 存活人數有 155 人，並以 2018 年至 2022 年每年平均新增個案數（約 30 人）設定未來每年新增人數，據此推估 2024 年 FAP 存活人數約有 215 人。

另外，根據 Chao 等人發表之研究[48]，設定 FAP 第一期、FAP 第二期、FAP stage 3 占比分別為 49.4%、36.7%及 13.9%，估計 2024 存活個案中 FAP 第一期有 106 人、FAP 第二期有 79 人。

(ii) 符合建議給付條件人數

根據本品建議給付條件，限用於「神經病變嚴重程度為第一級、第二級，且符合以下條件之病人：無嚴重心衰竭症狀、未曾接受肝移植、且年齡未滿 76 歲者」，建議者參考相關文獻進行推估。建議者推估方式如下：

- 嚴重心衰竭：參考 Chao 等人針對台灣 TTR-FAP 病人之研究[48]，設定 FAP 病人中有心衰竭症狀者占 19%；由於缺乏針對 FAP 心衰竭之功能分級實證數據，建議者參考我國心衰竭病人之相關研究結果[49]，假設嚴重心衰竭病人占 19.5%。根據前述兩項參數，設定 FAP 病人具有嚴重心衰竭的比例為 4%。
- 肝臟移植：建議者考量 FAP 病人接受肝臟移植的建議年齡小於 50 歲，且根據 Chao 等人研究[48]，我國有近九成病人屬於晚發型的 FAP，平均發病年齡約為 58.2 歲，因此假設 FAP 病人中曾接受過肝移植治療的比例為 0%。
- 未滿 76 歲：建議者參考國發會 2024 年至 2028 年的人口推估數據，以 55 歲至 74 歲人口在 55 歲以上人口之占比，設定未滿 76 歲病人比例為 80%。

綜合上述，建議者估計符合給付條件之比例約為 76.8%，建議者以此估計 FAP 第一期符合給付條件人數有 81 人、FAP 第二期符合給付條件人數有 61 人，合計有 142 人。

B. 第二年至第五年（2025 年至 2028 年）新增病人數

建議者根據前述未來每年新增 FAP 病人數(30 人)、FAP 第一期比例(49.4%)、FAP 第二期比例(36.7%)，以及符合給付條件比例(76.8%)，推估未來每年 FAP 第一期符合給付條件的新增人數為 11 人、FAP 第二期符合給付條件的新增人數為 8 人，合計第二年起每年將新增 19 位符合給付條件之 FAP 病人。

綜上，未來五年目標族群人數為第一年 142 人至第五年 218 人，其中 FAP 第一期人數為 81 人至 125 人、FAP 第二期病人數為 61 人至 93 人。

(3) 本品使用人數推估

A. FAP 第一期

針對 FAP 第一期病人，建議者根據內部評估資料，考量事前審查、各醫院採購進藥、最大處置量、相關醫護人員教育、病人配合定期回診及需前置用藥等因素後，假設本品市占率為第一年 90%至第五年 100%，估計第一年本品新增使用人數為 73，後續每年新增使用本品人數為第二年 10 人至第五年 11 人。

另外，建議者參考 HELIOS-A 試驗第 9 個月與第 18 個月的評估結果[39]，以高推估方式設定治療第 9 個月、第 12 個月的停止治療比例為 2.5%及 2.7%；建議者根據 APOLLO 試驗及 HELIOS-A 試驗[39, 43]，認為在維持或改善 PND 評分方面 patisiran 及本品有相似的結果，故採用 patisiran (Onpattro®) 醫療科技評估報告之假設，以不分神經病變嚴重程度之 PND 分數惡化比例設定用藥後隔年的惡化比例(13.3%)。建議者根據前述參數，將前一年度用藥人數扣除第 9 個月停藥、第 12 個月停藥以及治療滿 12 個月惡化人數後，估計第二年至第五年會接續前一年治療的人數約為第二年 62 人至第五年 64 人。綜上，合計每年新增使用人數與接續前一年治療人數後，FAP 第一期的本品累計使用人數為第一年 73 人至第五年 75 人。

B. FAP 第二期

建議者預計本品給付前兩年，正在使用健保藥品 patisiran 的病人每年約有 50%會轉而使用本品，並且假設 FAP 第二期新病人使用本品的市占率為第一年 90%至第五年 100%。建議者據此估計第一年、第二年轉換使用本品人數分別為 31 人、15 人；FAP 第二期新病人使用本品人數為第二年 7 人至第五年 8 人。

接續前一年治療人數的部分，建議者認為病人組成包含從 FAP 第一期惡化至 FAP 第二期之病人以及繼續維持於 FAP 第二期之病人。建議者參考 patisiran (Onpattro®)醫療科技評估報告以及 HELIOS-A 試驗[39]，設定第 9 個月(2.5%)、

第 12 個月 (2.7%) 的累積停止治療比例，第 12 個月由 FAP 第一期惡化至第二期、FAP 第二期惡化至第三期之比例 (13.3%)，估計 FAP 第一期惡化至 FAP 第二期病人數為第二年 9 人至第五年 10 人，並將前一年度 FAP 第二期用藥人數扣除停止用藥人數及 FAP 第二期惡化至 FAP 第三期人數後，估計繼續維持於 FAP 第二期之病人數約為第二年 26 人至第五年 66 人。綜上，合計每年轉換使用本品人數、FAP 第二期新病人使用本品人數與接續前一年治療人數後，FAP 第二期的本品累計使用人數為第一年 31 人至第五年 84 人。

總體而言，建議者推估未來五年本品使用人數為第一年 104 人至第五年 159 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者依據本品建議給付價格、仿單建議用法用量 (每三個月給藥一次，每次給予 25 mg/vial)，並且參考 HELIOS-A 試驗[39]設定病人治療時間分別為 9 個月與 12 個月，據此推估未來五年 FAP 第一期的本品年度藥費約為 7.45 億元至 7.70 億元、FAP 第二期的本品年度藥費約為 3.16 億元至 8.63 億元，合計本品年度藥費為 10.60 億元至 16.33 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者設定本品納入給付後，將取代 FAP 第二期的 patisiran 市場。建議者根據 patisiran 健保支付價及其仿單建議用法用量 (建議劑量：0.3 mg/kg，每三週靜脈輸注一次)；病人體重則參考 APPLLO 試驗[43]的台灣族群平均體重設定為 60 公斤，故每次需給予 18 mg (patisiran 每支劑量 10 mg，每次給藥支數：2 支)；用藥時間依據 HELIOS-A 試驗[39]設定病人治療時間分別為 9 個月 (給藥 13 次) 與 12 個月 (給藥 17.3 次)。建議者據此推估未來五年被取代品藥費約為 2.08 億元至 5.64 億元。

(6) 其他醫療費用推估

建議者未考量其他醫療費用。

(7) 財務影響推估

建議者推估本品納入給付後，未來五年財務影響約為第一年 8.52 億元至第五年 10.69 億元。

(8) 敏感度分析

建議者將未來五年本品市占率皆假設為 100%進行高推估，估計未來五年本

品使用人數約為 112 人至 167 人，本品年度藥費約為 11.42 億元至 17.15 億元，財務影響約為 9.34 億元至 11.24 億元。

2. 查驗中心評論與校正

本報告針對建議者之財務影響分析評論如後：

(1) 臨床地位設定

參考健保給付規定，已有針對 FAP 第二期病人之藥品 patisiran，然尚未有針對 FAP 第一期的健保給付藥品，故本報告認為建議者設定本品臨床地位屬新增取代關係為合理。

(2) 目標族群人數推估

建議者將給付第一年（2024 年）盛行人數及後續年新增病人數（2025 年至 2028 年）分開計算，且用於目標族群推估之參數皆有附上引用參數與詳細推估流程。本報告認為建議者推估邏輯大致合理，針對建議者使用參數討論如下：

A. 第一年（2024 年）盛行病人數

建議者參考罕見疾病通報個案統計表[44]，計算每年存活人數，及每年平均新增人數，以此推估第一年 FAP 病人數；並參考國內研究設定 FAP 第一期、第二期比例[48]；接續參考相關文獻設定符合建議給付條件（無嚴重心衰竭、未曾接受肝移植、且未滿 76 歲）之病人比例。

本報告認為建議者根據罕見疾病通報人數估計 FAP 盛行人數方式尚屬合理，故沿用建議者設定。有關符合 FAP 第一期、第二期之病人比例，本報告經檢視建議者引用文獻[48]，該篇文獻為針對我國 FAP 病人之流行病學研究，且納入病人皆具有神經病變，故本報告認為建議者設定為合理。

其他建議給付條件部分，建議者引用 Chao 等人文獻[48]設定有心衰竭症狀之病人占比，且由於該篇文獻缺乏嚴重心衰竭比例，建議者引用我國一般心衰竭病人之嚴重心衰竭比例[49]，估計 FAP 病人的嚴重心衰竭比例為 4%。本報告因查無相關參考文獻驗證此參數的合理性，暫依建議者假設參數進行推估，並對此參數進行敏感度分析；建議者考量我國 FAP 病人多數於 50 歲以後發病，且肝臟移植建議年齡為小於 50 歲，假設肝臟移植比例為 0%。本報告參考健保資料分析結果，FAP 新發病人平均年齡約為 60 歲，認為建議者假設為合理；而針對未滿 76 歲病人比例，建議者參考全人口之年齡分布假設未滿 76 歲病人占比為 80%。然健保資料分析結果顯示，2021 年至 2023 年末滿 76 歲的 FAP 病人占比約為 85% 至 87%，故建議者設定恐有低估之虞，本報告調整此參數為 85%。

B. 第二年至第五年（2026 年至 2029 年）新增病人數

建議者根據罕見疾病通報平均每年新增人數與前述建議給付條件設定，推估給付第二年起每年新增目標族群人數。本報告參考罕見疾病通報個案統計資料[44]，2019 年至 2023 年每年新增人數介於 27 人至 44 人之間，因此認為建議者設定 30 人在可接受範圍內。

整體而言，本報告調整未滿 76 歲病人比例為 85%，其餘參數則沿用建議者假設，另考量案件審議時程調整財務影響推估年度為 2025 年至 2028 年後，推估本品給付第一年（2025 年）目標族群人數為 173 人，後續年（2026 年至 2029 年）目標族群人數為 194 人至 257 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者考量諸多因素後設定 FAP 第一期病人之本品市占率於給付第一、二年為 90%，自第三年起為 100%，以此估計每年新增使用本品人數，但建議者未考量給付第一、二年未接受本品治療的 FAP 第一期病人，在給付第三年(市占率 100%)將使用本品，可能低估本品使用人數，故本報告對此進行調整。另外，由於本報告難以驗證市占率之合理性，將進行敏感度分析。

針對建議者設定之停止用藥相關參數，經檢視建議者引用之 HELIOS-A 試驗[39]，該試驗僅呈現 18 個月之評估結果，本報告無法驗證建議者引用之第 9 個月停藥參數，故本報告採用 HELIOS-A 試驗觀察 18 個月之停止用藥與死亡資料，重新估計第 9 個月與第 12 個月的死亡比例（第 9 個月：0.82%、第 12 個月：1.09%）、其他非因死亡而停藥比例（第 9 個月：1.23%、第 12 個月：1.64%）。

病人惡化比例部分，建議者參考 patisiran（Onpattro®）醫療科技評估報告假設病人惡化比例為 13.3%，由於 HELIOS-A 試驗未呈現接受本品治療後疾病惡化之相關數據，本報告另根據 EMA 針對 HELIOS-A 與 APOLLO 試驗臨床療效之比較結果[41]，考量本品與 patisiran 之治療效果相近，認為建議者採用 patisiran（Onpattro®）醫療科技評估報告之惡化比例尚可接受，但仍有其不確定性，本報告將對此進行敏感度分析。另外，針對 FAP 第二期病人，建議者依據內部評估假設本品納入給付後，前兩年將有 50%正在使用 patisiran 的病人會轉而使用本品治療。本報告考量本品相較於 patisiran 之方便性，認為建議者設定為合理。

綜上，本報告將給付前兩年未使用本品治療病人，納入第三年用藥人數之估計，並調整死亡比例、非因死亡而停藥比例，其餘參數及推估架構皆沿用建議者設定，估計本品累計使用人數為第一年 126 人至第五年 199 人。

(4) 本品年度藥費推估

建議者依據本品建議給付價格、仿單建議用法用量、前述本品使用 9 個月及使用 12 個月之病人數推估本品年度藥費。本報告考量 HELIOS-A 試驗未呈現建議者引用之第 9 個月數據，故調整以第 18 個月停藥數據估計本品用藥 9 個月及 12 個月之病人數，依此估計本品年度藥費約為第一年 12.86 億元至第五年 20.44 億元。

(5) 被取代品藥費推估

建議者設定本品納入給付後將取代 patisiran 市場，參考 patisiran 健保支付價、仿單建議用法用量，並且以本品（vutrisiran）用藥 9 個月及用藥 12 個月之病人數推估被取代品藥費。本報告認為本品與 patisiran 給藥方式差異可能影響病人用藥或中斷治療之情形，故改以 HELIOS-A 試驗中 patisiran 用藥族群之停藥情形估計用藥 9 個月及用藥 12 個月病人數[39]；另外，建議者將用藥 12 個月之藥費誤植為 9 個月藥費，故本報告將其校正為 12 個月之藥費。本報告調整上述參數後，估計未來五年被取代品年度藥費約為第一年 3.28 億元至第五年 9.29 億元。

(6) 其他醫療費用推估

建議者未考量其他醫療費用，但本品仿單建議使用本品病人需每天補充維生素 A；且被取代品 patisiran 是以靜脈注射給藥，亦有前置藥品費用須納入考量。本報告查詢健保用藥品項網路查詢服務，用於治療維生素 A 缺乏症之藥品每錠僅有 0.66 元；而先前查驗中心針對 patisiran 之醫療科技評估報告估計之前置藥品費用約為每人年 1,300 元。考量維生素 A 藥費以及 patisiran 之藥品費用對財務影響推估之影響極小，本報告認為建議者設定為合理，此兩項醫療費用暫可忽略不計。

(7) 財務影響推估

本報告預估本品納入給付後，未來五年（2025 年至 2029 年）財務影響約為 9.58 億元至 11.15 億元。

(8) 敏感度分析

由於 FAP 嚴重心衰竭比例、本品市占率及接受本品治療後惡化比例具不確定性，本報告分別對這三項參數進行敏感度分析，分析結果如後。

● FAP 嚴重心衰竭比例（基礎分析 4%）

FAP 嚴重心衰竭比例調低為 0%時，未來五年本品使用人數為 119 人至 183 人，本品年度藥費約為 12.14 億元至 18.79 億元，財務影響約為 9.04 億元至 10.22 億元。FAP 嚴重心衰竭比例調高至 10%時，未來五年本品使用人數為 132 人至

208 人，本品年度藥費約為 13.48 億元至 21.36 億元，財務影響約為 10.02 億元至 11.80 億元。

- 本品市占率（基礎分析 90%至 100%）

本品市占率調整為 80%至 90%時，未來五年本品使用人數為 116 人至 193 人，本品年度藥費約為 11.84 億元至 19.82 億元，財務影響約為 8.55 億元至 10.89 億元。本品市占率調整為未來五年皆 100%時，未來五年本品使用人數為 136 人至 197 人，本品年度藥費約為 13.89 億元至 20.23 億元，財務影響約為 10.61 億元至 10.94 億元。

- 本品治療後惡化比例（基礎分析 13.3%）

本品治療後惡化比例調低為 8.3%時，未來五年本品使用人數為 126 人至 214 人，本品年度藥費約為 12.86 億元至 21.98 億元，財務影響約為 9.58 億元至 12.77 億元。本品治療後惡化比例調高為 18.3%時，未來五年本品使用人數為 126 人至 181 人，本品年度藥費約為 12.86 億元至 18.59 億元，財務影響約為 9.58 億元至 9.65 億元。

整體而言，本報告與建議者的推估差異主要來自目標族群人數推估、被取代品藥費估計的不同。本報告將未滿 76 歲病人比例依健保資料分析結果校正為 85%；被取代品藥費的部分，本報告依據 HELIOS-A 試驗的 patisiran 組數據重新調整被取代品治療 9 個月、治療 12 個月的人數，並且校正建議者誤植的被取代品 12 個月藥費；另外，本報告依照案件審議時程，將評估年度調整為 2025 年至 2029 年。建議者與本報告之財務影響評估結果整理如表十。

表十 建議者推估及本報告調整後之財務影響

項目		參數	參數值	第一年至第五年			
				本品使用 人數(人)	本品年度藥費 (億元)	財務影響 (億元)	
建議者	基礎 分析	本品 市占率	90%至 100%	104 至 159	10.60 至 16.33	8.52 至 10.69	
	敏感 度分 析		100%至 100%	112 至 167	11.42 至 17.15	9.34 至 11.24	
查 驗 中 心	基礎 分析		FAP 嚴重心衰竭 比例：4% 本品市占率： 90%至 100% 本品治療後惡化 比例：13.3%	126 至 199	12.86 至 20.44	9.58 至 11.15	
	敏 感 度 分 析	1	FAP 嚴 重心衰 竭比例	0%	119 至 183	12.14 至 18.79	9.04 至 10.22
		2		10%	132 至 208	13.48 至 21.36	10.02 至 11.80
		3	本品 市占率	80%至 90%	116 至 193	11.84 至 19.82	8.55 至 10.89
		4		100%至 100%	136 至 197	13.89 至 20.23	10.61 至 10.94
		5	本品治 療後 惡化 比例	8.3%	126 至 214	12.86 至 21.98	9.58 至 12.77
		6		13.3%	126 至 181	12.86 至 18.59	9.58 至 9.65

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 建議有條件的收載 vutrisiran 用於具早期神經病變症狀之家族性澱粉樣多發性神經病變(hATTR-PN)成人病人，疾病嚴重程度 1~2 級 (PND stage I~IIIB 或 FAP stage I/II)，且無嚴重心臟衰竭 (NYHA class III/IV) 及未曾接受肝臟移植者。CADTH 認為目前沒有足夠的證據表明 vutrisiran 價值高於目前可用於 hATTR-PN 的治療方案，因此為了確保成本效益，CADTH 建議 vutrisiran 的價格不應超過已給付於 hATTR-PN 的最低成本治療方案。
2. 英國 NICE 在廠商提供商業協議的前提下，建議收載 vutrisiran 用於 hATTR 相關澱粉樣性病變且併有第一、二期多發性神經病變之成人病人。若有超過一種治療選擇，在選取治療方案時，須考量管理成本、給藥劑量及每劑藥價。建議給付的理由（經濟部份）為將 patisiran 使用支數及注射成本可節省之費用納入考量後之成本比較分析結果，vutrisiran 相較於 patisiran 可節省成本，故 NICE 建議給付 vutrisiran。
3. 蘇格蘭 SMC 在廠商可提供具成本效益或等於/小於牌價之病人可近性方案的前提下，建議收載 vutrisiran 用於治療第一期或第二期 hATTR-PN 的成人病人。

(二) 財務影響

1. 建議者預估本品若納入健保給付，臨床地位為新增合併取代關係，推估未來五年（2024 至 2028 年）本品使用人數為 104 人至 159 人，本品年度藥費約為 10.60 億元至 16.33 億元，財務影響約為 8.52 億元至 10.69 億元。
2. 本報告認為建議者可能低估未滿 76 歲的病人占比與本品使用人數，故本報告參照健保資料分析結果調整未滿 76 歲病人占比，並假設給付第一、二年未接受本品治療的 FAP 第一期病人將於給付第三年開始使用本品；本報告亦對建議者的被取代品藥費推估存有疑慮，調整以 HELIOS-A 試驗 patisiran 組的數據估計接受 9 個月或 12 個月治療的病人數，並校正建議者誤植參數後低估的被取代品藥費；另外，考量案件審議時程，將財務影響推估期間調整為 2025 年至 2029 年。

3. 調整上述參數與假設後，本報告推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為 126 人至 199 人，本品年度藥費為 12.86 億元至 20.44 億元，財務影響為 9.58 億元至 11.15 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本報告依據 2024 年 12 月藥品專家諮詢會議建議之核價方式，並參考查驗中心於 2024 年 8 月完成之再評估報告調整人數估算相關參數與假設，重新推估財務影響，預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為 126 人至 199 人，本品年度藥費為 8.63 億元至 13.61 億元，財務影響為第一年增加 6.68 億元至第五年增加 7.33 億元。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署. 公告罕見疾病名單暨 ICD-10-CM 編碼一覽表 (2023 年 10 月 25 日 更 新). <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=596&pid=1065>. Published 2022. Accessed 27, December, 2023.
2. Conceição I, Damy T, Romero M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid* 2019; 26(1): 3-9.
3. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-Related Familial Amyloidotic Polyneuropathy. *Archives of Neurology* 2005; 62(7): 1057-1062.
4. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology* 2011; 10(12): 1086-1097.
5. Planté-Bordeneuve V, Kerschen P. Chapter 38 - Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. In: Said G, Krarup C, eds. *Handbook of Clinical Neurology*: Elsevier; 2013:643-658.
6. Tseng WH, Huang HW, Li CC, et al. Natural history and survival rate of familial amyloidosis with polyneuropathy: A nationwide databank. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10(5): 779-786.
7. Chao H-C, Liao Y-C, Liu Y-T, et al. Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019; 6(5): 913-922.
8. Yang NC, Lee MJ, Chao CC, et al. Clinical presentations and skin denervation in amyloid neuropathy due to transthyretin Ala97Ser. *Neurology* 2010; 75(6): 532-538.
9. Liu YT, Lee YC, Yang CC, Chen ML, Lin KP. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: genetic studies and phenotype expression. *J Neurol Sci* 2008; 267(1-2): 91-99.
10. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021; 268(6): 2109-2122.
11. Plante-Bordeneuve V. Update in the diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of Neurology* 2014; 261(6): 1227-1233.
12. Lefaucheur JP, Ng Wing Tin S, Kerschen P, Damy T, Planté-Bordeneuve V. Neurophysiological markers of small fibre neuropathy in TTR-FAP mutation carriers. *J Neurol* 2013; 260(6): 1497-1503.
13. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic

- transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; 69(7): 693-698.
14. Çakar A, Durmuş-Tekçe H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. *Noro Psikiyatı Ars* 2019; 56(2): 150-156.
 15. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid* 2008; 15(3): 181-186.
 16. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
 17. Knebel F, Eddicks S, Schimke I, et al. Myocardial tissue Doppler echocardiography and N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in diastolic and systolic heart failure. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6: 45.
 18. Nallet O, Gouffran G, Lavie Badie Y. L'élévation de la troponine en dehors des syndromes coronariens aigus. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 2016; 65(5): 340-345.
 19. Magrinelli F, Fabrizi GM, Santoro L, et al. Pharmacological treatment for familial amyloid polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4(4): Cd012395.
 20. 財團法人罕見疾病基金會. 家族性澱粉樣多發性神經病變照護手冊. https://www.tfrd.org.tw/tfrd/assets/uploads/library_b1/62/tfrd_20220810160723.pdf. Published 2022. Accessed January 5, 2024.
 21. Pinto MV, Barreira AA, Bulle AS, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr* 2018; 76(9): 609-621.
 22. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid* 2007; 14(4): 277-282.
 23. Falcão de Campos C, Conceição I. Updated Evaluation of the Safety, Efficacy and Tolerability of Tafamidis in the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Drug Healthc Patient Saf* 2023; 15: 51-62.
 24. Snetkov P, Morozkina S, Olekhovich R, Uspenskaya M. Diflunisal Targeted Delivery Systems: A Review. *Materials (Basel)* 2021; 14(21).
 25. Urits I, Swanson D, Swett MC, et al. A Review of Patisiran (ONPATRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther* 2020; 9(2): 301-315.
 26. Robinson C, Pham C, Zamarripa AM, et al. Inotersen to Treat Polyneuropathy Associated with Hereditary Transthyretin (hATTR) Amyloidosis. *Health*

- Psychol Res* 2022; 10(5): 67910.
27. 衛生福利部食品藥物管理署. 罕藥名單. <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=10757&id=45502>. Published 2023. Accessed January 30, 2024.
 28. 衛生福利部食品藥物管理署. 修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」【發布日期：2023-04-26】. <https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>. Published 2023. Accessed January 3, 2024.
 29. Keam SJ. Vutrisiran: First Approval. *Drugs* 2022; 82(13): 1419-1425.
 30. Alnylam. AMVUTTRA (vutrisiran) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2022. Alnylam. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215515s0001bl.pdf. Published 2022. Accessed January 3, 2024.
 31. WHOCollaboratingCentreforDrugStatisticsMethodology. ATC/DDD Index 2024. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed January 30, 2024.
 32. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed January 4, 2024.
 33. 衛生福利部中央健康保健署. 藥品給付規定. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 113 年 1 月. Accessed January 30, 2024.
 34. CADTH Reimbursement Recommendation (Draft) Vutrisiran (Amvuttra). <https://www.cadth.ca/vutrisiran>. Published 2023. Accessed January 8, 2024.
 35. Alnylam. RODS – Rasch-built Overall Disability Scale. <https://www.hattrevaluationtools.eu/rods/>. Published 2023. Accessed January 9, 2024.
 36. Australian Government Department of Health. Public Summary Documents. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#UVW>. Published 2024. Accessed January 9, 2024.
 37. National Institute for Health and Care Excellence. Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [TA868]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta868>. Published 2023. Accessed January 9, 2024.
 38. vutrisiran (Amvuttra) [SMC ID: SMC5296]. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vutrisiran-amvuttra-abb-smc2596/>. Published 2023. Accessed January 9, 2024.
 39. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with

- polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023; 30(1): 18-26.
40. Obici L, Ajroud-Driss S, Lin K-P, et al. Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. *Neurology and Therapy* 2023; 12(5): 1759-1775.
 41. European Medicines Agency. Amvuttra Assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amvuttra>. Accessed January 10, 2024.
 42. HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759379?intr=vutrisiran&rank=1>. Published 2023. Accessed January 16, 2024.
 43. APOLLO: The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01960348>. Published 2018. Accessed January 16, 2024.
 44. 罕見疾病通報個案統計表。衛生福利部國民健康署。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Accessed January 18, 2024.
 45. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證個案數統計表。衛生福利部中央健康保險署。 <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Accessed January 17, 2024.
 46. 適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物年報。衛生福利部食品藥物管理署。 https://www.pharmaceutic.idv.tw/year_report.aspx. Accessed January 17, 2024.
 47. Merkel M, Danese D, Chen C, et al. Indirect treatment comparison (ITC) of the efficacy of vutrisiran and tafamidis for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2023; 24(10): 1205-1214.
 48. Chao HC, Liao YC, Liu YT, et al. Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Ann Clin Transl Neurol* 2019; 6(5): 913-922.
 49. 施孟綾, 陳幸眉, 周汎濤, 黃玉露, 呂居學, 簡慧卿. 心臟衰竭病人之生活品質及其相關因素. *護理雜誌* 2010; 57(6): 61-71.

附錄一、Onpattro 健保現行給付條件

1. 限用於確定診斷為 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic Polyneuropathy) 之成人患者且 領有罕病疾病之重大傷病卡，並需同時符合下列條件者使用：(1)神經病變的疾病嚴重度限於第二期的病人：I. polyneuropathy disability [PND] stage IIIa~IIIb，或 II. familial amyloidotic polyneuropathy [FAP] stage II。(2)無嚴重心衰竭症狀(定義依紐約心臟協會衰竭功能分級為第 3 級或第 4 級)。(3)未曾接受過肝移植。(4)不得與其他 RNAi 及 TTR 穩定劑合併使用於治療 hATTR。(5)開始治療年齡未滿 76 歲者。
2. 排除條件：以腕隧道症候群為病徵表現之 TTR 基因突變攜帶者。
3. 需檢附下列資料，經專家小組特殊專案審查核准後使用：(1)符合衛生福利部國民健康署 FAP 罕見疾病個案通報審查標準之神經傳導/肌電圖/自律神經功能檢查報告。(2)臨床症狀及徵兆的病歷紀錄。(3)運動功能評估：10 公尺行走測試 (10MWT) 錄影之影片。
4. 首次申請得核准使用 9 個月，後續每 6 個月申請核准後得使用。療效評估方式及時機：(1)神經病變疾病嚴重度評估時機：I. Patisiran 治療前。 II. 治療反應的初步評估應在治療開始後 9 個月進行。 III. 隨後每 6 個月下一劑治療前。(2)神經病變疾病嚴重度評估(需由提供 patisiran 治療之醫師判定評估結果)：I. polyneuropathy disability [PND] stage，或 II. familial amyloidotic polyneuropathy [FAP] stage。(3)後續每 6 個月申請使用需檢附： I. 臨床症狀及徵兆的病歷紀錄。 II. 運動功能評估：10 公尺行走測試(10MWT) 錄影之影片。
5. 停藥時機：若有下列任一情況，則不再給予 patisiran 治療：(1)若病人在使用雙側輔具下，於 5 分鐘內不休息，無法獨力完成 10 公尺以上步行者。(2)需接受臨終照護(end-of-life care)者。

附錄二、相對療效文獻搜尋策略

PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 16 日)		
搜尋	關鍵字	篇數
#1	vutrisiran	25
Embase (搜尋日期：2024 年 1 月 16 日)		
#1	'vutrisiran'/exp OR vutrisiran	156
#2	('vutrisiran'/exp OR vutrisiran) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	29
Cochrane (搜尋日期：2024 年 1 月 16 日)		
#1	vutrisiran	29 Trials

附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止)		
#1	(familial amyloidotic polyneuropathy) OR (hereditary amyloidosis transthyretin)	3,585
#2	(vutrisiran) OR (Amvuttra)	25
#3	#1 AND #2	19
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost analysis) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
	篩選後篇數	0
Embase (搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止)		
#1	(familial amyloidotic polyneuropathy) OR (hereditary amyloidosis transthyretin)	2,894
#2	(vutrisiran) OR (Amvuttra)	156
#3	#1 AND #2	27
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost analysis) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	4
	篩選後篇數	0
Cochrane (搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止)		
#1	(familial amyloidotic polyneuropathy) OR (hereditary amyloidosis transthyretin)	215
#2	(vutrisiran) OR (Amvuttra)	29
#3	#1 AND #2	26
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost analysis) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
	篩選後篇數	0
CRD (搜尋日期：2024 年 1 月 12 日止)		
#1	(familial amyloidotic polyneuropathy) OR (hereditary amyloidosis transthyretin)	1
#2	(vutrisiran) OR (Amvuttra)	0
	篩選後篇數	0