

展世達輸注溶液 (Upstaza)

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	Upstaza	成分	Eladocagene exuparvovec
建議者	吉帝藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	尚未取得藥品許可證		
含量規格劑型	每單劑量小瓶 2.8×10^{11} 個載體基因體(vg)；輸注液		
主管機關許可適應症 ^a	適用於治療年齡在 18 個月以上，且經臨床、分子和基因證實確診為具有嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症的病人。		
建議健保給付之適應症內容	限用於經診斷為芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症且年齡符合核准的適應症，並通過國民健康署罕病通報之 AADC 缺乏症病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>限用於經診斷為芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症且年齡符合核准的適應症，並通過國民健康署罕病通報之 AADC 缺乏症病人。</u> 2. <u>需檢附下列資料，經事前審查核准後使用：</u> (1) <u>檢附病歷或神經外科醫師聲明書，確認神經外科醫師評估病人頭蓋骨發育已足以進行立體定位手術。</u> (2) <u>檢附病歷資料，確認病人雖已接受標準藥物療法，仍存在由 AADC 缺乏症繼發的持續性神經症狀。</u> 3. <u>排除條件：</u> (1) <u>病人存在其他重大的醫學或神經狀況，導致有無法接受手術或麻醉的風險。</u> (2) <u>對影像檢查（電腦斷層掃描或磁振造影）有禁忌症，包括對鎮靜的限制或可能干擾腦部磁振造影的金屬植入物。</u> (3) <u>病人存在其他危及生命的疾病，預期無法從此基因治療中獲益。</u>		
建議療程	(1) 本藥品為基因治療藥品，每位病人接收一次手術給藥。 (2) 病人將接受總劑量 1.8×10^{11} 個載體基因體(vg)，以4次每次		

^a 根據廠商提供之資料得知，目前本案藥品之許可證審查中。

	0.08 毫升(0.45×10^{11} 個載體基因體(vg)輸注(每側殼核各兩次))。 (3) 對適應症所涵蓋的全部族群劑量相同。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" 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：建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告綜合考量臨床指引、我國許可適應症及健保收載情形、ATC 分類碼、臨床試驗證據後，本報告認為本案藥品無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

三、相對療效與安全性(人體健康)：

關於 eladocogene exuparvovec 用於嚴重表型之 AADC 缺乏症之相對療效及安全性，本報告主要是參考 3 項於台灣執行的臨床試驗，包含 AADC-CU/1601、AADC-010 及 AADC-011 試驗，其中僅有 AADC-CU/1601 及 AADC-010 試驗具有主要療效評估指標「24 個月 PDMS-2 評估達到運動里程碑的病人比例」，而 AADC-011 試驗僅有 12 個月的評估結果，因此被視為是支持性的研究數據。

試驗設計 (詳如內文表三)	1. 3 項試驗皆為單中心的單臂試驗，其中 AADC-CU/1601 試驗為接受恩慈療法的病人，另 2 項試驗則分別為第 I/II 及 IIb 期試驗。 2. 3 項試驗納入條件大致相同，但 AADC-011 試驗僅納入年齡 < 6 歲的病人族群，且對於 < 3 歲的病人可接受較高治療劑量 ^b 。
病人基期特徵 (詳如內文表四)	共納入 26 位病人，大多數為亞裔，平均起始治療年齡為 4.1 歲。
相對療效 (詳如內文表五及表六)	1. AADC-CU/1601(n = 8)及 AADC-010 (n = 10)試驗結果指出，接受 eladocogene exuparvovec 治療 24 個月後，多數病人可達到經由運動里程碑，包含完全頭部控制、獨立坐著及支持下站立，分別為 50% (9 位)、38.9% (7 位)及 11.1% (2 位)。 2. 3 項試驗合併分析之長期追蹤至 5 年的結果指出，接受 eladocogene exuparvovec 治療，不論是運動功能或是認知功能評

^b AADC-CU/1601 及 AADC-010 試驗之病人接受 1.8×10^{11} vg 劑量之 eladocogene exuparvovec，但 AADC-011 試驗對於 < 3 歲的病人，則會接受較高劑量(2.4×10^{11} vg)之 eladocogene exuparvovec，較建議者建議之劑量更高。

	分，統計上皆可達到長期持續性的改善程度。 3. 接受 eladocagene exuparvovec 治療相較於自然病史，eladocagene exuparvovec 統計上有顯著更高的病人比例可達到頭部控制及獨立坐著。
生活品質	病人在接受 eladocagene exuparvovec 治療後，統計上可顯著改善照護者的生活品質。
相對安全性	1. 所有病人皆至少發生一件不良事件，且儘管可能與治療相關，但多為輕至中度。 2. 發燒及運動困難為最常見之不良事件(>90%)，其中運動困難為預期會出現的不良事件。共有 2 位病人發生死亡事件，但皆與治療無關。 3. 與外科手術相關之不良事件最常見的為腦脊髓液滲漏及低血壓。
試驗限制	1. 目前試驗納入的病人年齡介於 1.7 至 8.5 歲，缺乏青少年及成年人的數據。其中 AADC-011 試驗納入標準為 6 歲以下之兒童。 2. 缺乏長期數據，因此，歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)提及，需於上市後進一步蒐集 eladocagene exuparvovec 的長期療效和安全性，包含 AADC-1602 ^c 及 PTC-AADC-MA-406 ^d 的研究結果，如運動行為發展以及安全性指標等。

四、醫療倫理：本報告雖無系統性收集相關文獻，但為彌補不足之處，於此處摘述英國 NICE 蒐集病友意見指出，AADC 缺乏症具有醫療未滿足需求，且 eladocagene exuparvovec 有潛力提供實質的治療效益，而非僅是症狀療法；此外，蘇格蘭 SMC 搜集病友意見則是指出，患有 AADC 缺乏症會出現嚴重的生理、自主神經障礙等，且多數病人需要全天的照護，及多種行動輔助設備。

五、成本效益：

1. 加拿大 CADTH 和澳洲 PBAC 至民國 113 年 3 月 10 日止，查無相關醫療科技評估報告。
2. 英國 NICE 於民國 112 年 4 月公告一份評估報告，報告中表示委員會基於(1)參與試驗的人數較少(2)長期追蹤下的失訪率較高及(3)使用 Bayesian 模型可能高估 eladocagene exuparvovec 相較於 BSC 的有效性，因此其認為成本效益分析結果有相當大的不確定性。委員會在決策時考慮上述的不確定性因素，將 QALY 校正值納入經濟模型後，委員會認為若在高度專業化技術評估下，eladocagene exuparvovec 充分處於 NICE 認為在 NHS 資源耗用下，其為具有成本效益的治療選擇，因此需在廠商願意提供藥品給付協議的前題下，建議將 eladocagene exuparvovec 作為 NHS 常規使用，用於治療 18 個月以上且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型的

^c AADC-1602 為 AADC-CU/1601、AADC-010 及 AADC-011 試驗的長期追蹤 10 年研究結果。

^d PTC-AADC-MA-406 為根據經同意的計畫書，對全球接受此產品治療的病人進行觀察性、多中心的縱向研究。

AADC 缺乏症病人。

3. 蘇格蘭 SMC 於民國 112 年 9 月發佈一份初步醫療科技評估報告，由於 eladocogene exuparvec 的商業保密折扣，因此無法呈現成本效益分析結果，且報告中未提供最終建議。

六、財務衝擊：

1. 建議者推估本品納入健保給付，推估未來五年（民國 113 年至民國 117 年）本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 5 人，本品年度藥費約第一年 9.5 億元至第五年 5.94 億元，因本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為藥費財務影響；若再考量其他醫療費用，則本品總額財務影響約為第一年 9.54 億元至第五年 5.96 億元。
2. 本報告認為建議者之分析架構清楚，且有提供相關文獻及計算過程供以驗證，惟考量本品之健保審議時程，調整推估年份並更新目標族群出生人口推估年份與盛行人數；另針對其他醫療服務費用，排除未納入健保給付項目，並於第二年後納入定期追蹤檢查費用。
3. 本報告校正上述參數後，推估未來五年（自民國 114 年至民國 118 年）本品使用人數為第一年 10 人至第五年 5 人，本品年度藥費約為第一年 11.88 億元至第五年 5.94 億元，由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即藥費財務影響；若考慮其他醫療費用，總額財務影響約為 11.91 億元至 5.95 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經民國 114 年 3 月藥品專家諮詢會議討論，依其臨床試驗結果顯示，2-6 歲治療者較 6-12 歲治療者，有較高比例可以達到獨坐能力，且運動功能 PDMS-2 平均總分可達 2 倍增加，故建議優先給付 2-6 歲之 AADC 重型患者；此外，本品確有臨床需求，惟考量臨床試驗人數少且為單臂試驗，長期療效具高度不確定性，故建議以暫時性支付納入，3 年後執行療效評估並重新檢討支付價與給付條件。

本報告依調整後之給付規定，參考專家意見、國內文獻以及健保資料庫推估未來第一年之 2-6 歲盛行人數約 13 位；另參考專家意見以及健保資料庫重大傷病檔中符合罕病註記之新發核定人數，推估第二至第五年之新發人數每年約 5 位，由於現尚無其他 AADC 缺乏症之治療方式，故目標族群人數即為使用人數，推估本品使用人數約為第一年 13 人至第五年 5 人。本報告依本品初核價格更新財務影響評估結果，推估本品年度藥費約為第一年 13 億元至第五年約 5 億元，由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即藥費財務影響；若考慮其他醫療費用，總額財務影響約為 13.03 億元至 5.01 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	展世達輸注溶液 Upstaza 2.8×10 ¹¹ vector genomes (vg) /0.5mL solution for infusion	無合適參考品
主成分/含量	Eladocagene exuparvovec/每單劑量小瓶2.8×10 ¹¹ 個載體基因體(vg) (濃度 5.6×10 ¹¹ vg)	-
劑型/包裝	輸注溶液/第 1 型硼矽酸鹽玻璃小瓶，帶有矽化氯化丁基瓶塞，用鋁質/塑膠瓶蓋塗層密封	-
WHO/ATC 碼	A16AB26	-
主管機關許可適應症	適用於治療年齡在 18 個月以上，且經臨床、分子和基因證實確診為具有嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症的病人。 (許可證審查中/罕藥認定衛授食字第 1121409849 號)	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法 ^o	<ul style="list-style-type: none"> ● 病人將接受總劑量1.8×10¹¹個載體基因體(vg)，以4次每次0.08毫升(0.45×10¹¹個載體基因體(vg)輸注(每側殼核各兩次))。 ● 對適應症所涵蓋的全部族群劑量相同。 	-
療程	一次性手術給藥	-
每療程花費	擬訂中	-
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		-

^o 因尚無衛生福利部核定版本，此係參考本案建議者所檢附的仿單擬稿。

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
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 113 年 2 月 16 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 2 月 16 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	<p>於民國 112 年 4 月公告，建議收載 eladocagene exuparvovec (Upstaza)於其上市許可範圍內作為治療18個月及以上、經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型AADC缺乏症病人的治療選擇，惟廠商需簽署簡單折扣(simple discount)的商業協議方案。</p> <p>【給付考量】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● AADC 缺乏症是一種罕見的遺傳性疾病，會導致多種虛弱症狀。幼兒的正常運動發展(如頭部控制、在幫助下坐著和行走)尤其受到影響。嚴重的 AADC 缺乏症與兒童時期的高死亡風險有關，且對病人及其家人和照護者的生活品質產生重大影響。然，目前的治療只能控制 AADC 的症狀，沒有其他具體的治療方法。 ● 臨床證據顯示，eladocagene exuparvovec 可以改善運動發展，並且這些改善可持續下去，但結果具不確定性，因為研究規模非常小，並且提供的長期數據和非運動結果的資訊有限。 ● 即使考慮到具不確定性，eladocagene exuparvovec 的成本效益估計仍在 NICE 認為是高度專業化科技能有效利用 NHS 資源的範圍內。

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。

【展世達輸注溶液】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 06 月 09 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

芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(Aromatic L-amino Acid Decarboxylase, AADC) 缺乏症為一項罕見且體染色體隱性遺傳神經代謝疾病，此症的致病基因已知為 *DDC* 基因，在第 7 號染色體 p12.2-p12.1 的位置上，致病機轉是負責 L-3,3-dihydroxyphenylalanine (L-Dopa) 與 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) 代謝的 AADC 缺乏，造成身體多巴胺(dopamine)與血清素(serotonin)缺乏，估計盛行率於各國家新生兒分別為美國 1:64,000 至 1:90,000、歐盟 1:116,000、日本 1:162,000 及台灣 1:32,000 [1, 2]。

AADC 缺乏症之症狀常於嬰兒早期即出現，初始症狀常為非特異性，包含餵食困難、肌張力低下和發育遲緩，較具體的症狀包含眼動危象(oculogyric crises, OGC)、運動障礙及自律神經系統功能失調(autonomic dysfunction)，且多數病人屬於嚴重表現型；此外，多數個案存在睡眠障礙及情緒紊亂，亦有少部分病人(< 5%)會出現癲癇發作[2-4]。

根據 Wassenberg (2017) AADC 缺乏症診斷及治療共識指引，AADC 缺乏症之診斷標準為具基因檢測結果且以下 3 項核心標準檢測符合至少 2 項：(1)確認

DDC 基因發生複合異合子(compound heterozygous)或同合子致病性(homozygous pathogenic)變異；(2)血漿 AADC 酵素活性顯著降低；(3)腦脊髓液(cerebrospinal fluid, CSF)中 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)、homovanillic acid (HVA)和 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)濃度降低，3-O-methyldopa (3-OMD)、L-dopa 和 5-HTP 濃度升高，但蝶呤(pterin)濃度正常[5, 6]。

本報告針對「AADC 缺乏症」搜尋相關治療策略，於後重點摘述 Blau (2023) AADC 缺乏症回顧[3]及 Wassenberg (2017) AADC 缺乏症診斷及治療共識指引[6]針對 AADC 缺乏症提出之治療建議，並簡述我國專家提供之臨床經驗：

(一) Blau (2023)回顧[3]

Blau 等人於 2023 年發表之 AADC 缺乏症回顧型文獻提及 AADC 缺乏症之治療及追蹤策略包含標靶治療(targeted therapies)、支持性照護(supportive care)、監測(surveillance)、應避免的製劑/情況(agents/circumstances to avoid)、對處於風險中的親屬進行評估(evaluation of relatives at risk)及妊娠管理(pregnancy management)。

其中，標靶治療包含多巴胺促效劑(dopamine agonists，如 pramipexole、ropinirole、rotigotine patch 或 bromocriptine)、MAO 抑制劑(如 selegiline 或 tranylcypromine)、vitamin B6 (如 pyridoxine、pyridoxal phosphate)、亞葉酸(folinic acid)、不含 carbidopa 的 levodopa (少數情境下使用)，及基因療法 eladocogene exuparvovec (即本案藥品；歐盟已核准，但美國尚未核准)。

而支持性照護包含飲食困難使用餵食輔助裝置、運動障礙或眼動危象使用抗膽鹼類藥物(anticholinergic)或睡眠誘導(sleep induction)、自主神經功能障礙使用 xylometazoline 或 oxymetazoline 鼻滴劑、睡眠障礙使用 melatonin 或 clonidine，以及針對癲癇、發育遲緩/智能障礙、肌肉骨骼問題、腸道功能障礙、斜視、視力障礙、阻塞性睡眠呼吸中止症、低血糖和聽力損失提供各項標準治療。

(二) Wassenberg (2017)共識指引[6]

Wassenberg 等人於 2017 年發表之 AADC 缺乏症診斷及治療共識指引提及 AADC 缺乏症之藥物治療核心建議如下：(1)第一線治療藥物為選擇性多巴胺促效劑、MAO 抑制劑和 pyridoxine；(2)其他症狀治療藥物有抗膽鹼類藥物、melatonin、benzodiazepines 和 α -腎上腺素受體阻斷劑(alpha-adrenoreceptor blockers)；(3)一般情況下，需要使用多種藥物進行治療，並且應個別化依序緩慢調整劑量(titrated)；(4)一般治療原則為：循序漸進，從小劑量開始，緩慢增加劑量，無法達到治療效果時即停藥。

另外，指引中提及其他藥物治療選項包含 L-Dopa ± carbidopa、亞葉酸、5-HTP、選擇性血清素再吸收抑制劑(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)；而非藥物治療則包含(1)輔助治療，如物理治療、語言治療、職業治療、餵食和營養評估，以及(神經)心理治療和支持等多學科(multidisciplinary)方法，對於預防繼發併發症和促進發展至關重要；及(2)基因治療和其他手術治療。

(三) 我國臨床專家意見

本報告經諮詢臨床專家後了解到，過去我國治療 AADC 缺乏症病人會先使用如同上述文獻及指引中提到的多巴胺促效劑和 MAO 抑制劑等治療，若病人接受上述治療後仍無法控制疾病，則會考慮納入 eladocogene exuparvovec 基因療法試驗，而屆時會停用原先的治療，基因療法手術後視症狀決定是否需輔以傳統藥物治療(少數)。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Upstaza 之主成分為 eladocogene exuparvovec，是一種基於重組 AAV2 載體的基因療法，該載體內含有人類 DDC 基因的 cDNA，輸注到殼核後，此產品可使 AADC 酶表現，隨後產生多巴胺，促進 AADC 缺乏病人之動作功能發展。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之網頁，查得 eladocogene exuparvovec 之 ATC 分類碼為 A16AB26。ATC 分類碼前五碼為「A16AB」(酶[Enzymes])之藥品成分共有 27 項^a[7]。

以「A16AB」作為藥理治療分類(ATC 碼)關鍵字，於衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁搜索，且註銷狀態為「未註銷」之藥品成分，尚查無取得我國藥品許可適應症核准用於「芳香族 L-胺基酸脫羧酶缺乏症」或「AADC 缺乏症」。若未設限 ATC 碼關鍵字，僅以「AADC」作為適應症關鍵字查詢時，亦查無相關藥品成分[8]。

另查詢食藥署公告適用「罕見疾病防治及藥物法」之藥物名單(2024.1.12 更新)，其中適用於治療「AADC 缺乏症」之相關藥物僅有 1 種，為本案藥品 eladocogene exuparvovec [9]。

^a 除本案藥品 eladocogene exuparvovec 外，另外 26 項成分為 alglucerase、imiglucerase、agalsidase alfa、agalsidase beta、laronidase、sacrosidase、alglucosidase alfa、galsulfase、idursulfase、velaglucerase alfa、taliglucerase alfa、elosulfase alfa、asfotase alfa、sebelipase alfa、velmanase alfa、idursulfase beta、cerliponase alfa、vestronidase alfa、pegvaliase、pegunigalsidase alfa、atidarsagene autotemcel、avalglucosidase alfa、cipaglucosidase alfa、pegzilarginase、olipudase alfa、pabinafusp alfa。

目前，於健保署所公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準(113.2.23更新)」藥品給付規定，查無「AADC 缺乏症」相關治療藥品[10]。

綜合臨床治療指引建議、我國主管機關核准許可證、我國健保收載情況及本土臨床專家意見，考量臨床上雖常以多巴胺促效劑、MAO 抑制劑和 pyridoxine 等藥物治療 AADC 缺乏症病人，然上述藥品尚無於我國取得相關許可適應症，且本案 eladocagene exuparovec 係針對嚴重表現型且經過標準治療後的病人，故本報告認為目前無與之治療地位相近的藥品，亦暫無合適參考品。

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 Library/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)	至 2024 年 2 月 16 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 2 月 16 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2023 年 4 月公告。
其他實證資料	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：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 2 月收訖。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大)

至 2024 年 2 月 16 日止，於 CADTH 公開網頁查詢 eladocagene exuparovec (Upstaza)，尚查無相關醫療科技評估資料。

(二) PBAC (澳洲)

至 2024 年 2 月 16 日止，於 PBAC 公開網頁查詢 eladocagene exuparovec (Upstaza)，尚查無相關醫療科技評估資料。

(三) NICE (英國) [11]

英國 NICE 於 2023 年 4 月公告之高度專業的醫療技術指引(HST26)，建議收載 eladocogene exuparvovec (Upstaza)於其上市許可範圍內作為治療 18 個月以上，且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型 AADC 缺乏症病人的治療選擇，惟廠商需根據商業協議(commercial arrangement)^b提供 eladocogene exuparvovec。

1. 給付理由

- AADC 缺乏症是一種罕見的遺傳性疾病，會導致多種虛弱症狀，幼兒的正常運動發展(如頭部控制、在幫助下坐著和行走)尤其受到影響。嚴重的 AADC 缺乏症與兒童時期的高死亡風險有關，且對病人及其家人和照護者的生活品質產生重大影響。然，目前的治療只能控制 AADC 的症狀，沒有其他具體的治療方法。
- 臨床證據顯示，eladocogene exuparvovec 可以改善運動發展，並且可持續達到改善，但結果具不確定性，因為研究規模非常小；此外，提供的長期數據和非運動結果的資訊有限。
- 即使考慮到具不確定性，對於 eladocogene exuparvovec 高度專業化醫療科技，成本效果估計值仍可落在 NHS 資源使用可接受的範圍內。

2. 未被滿足的醫療需求(unmet need)

病友專家強調，針對 AADC 缺乏症的疾病緩解治療需求尚未被滿足，認為 eladocogene exuparvovec 有潛力為 AADC 缺乏症病人及其家人和照護者提供實質和潛在的變革性益處，包括一次性給藥。因為 eladocogene exuparvovec 可能可減少額外症狀治療和藥物的需求，並避免定期接受治療的需要。雖病友專家對透過腦部手術進行治療的必要性表示擔憂，因為腦部手術有固有風險，且認為 eladocogene exuparvovec 並不能解決血清素缺乏的問題，但他們認為 eladocogene exuparvovec 具有潛力治療 AADC 缺乏症的潛在病症而不僅是症狀。委員會總結，患有這種疾病的病人及其家人和照護者歡迎 eladocogene exuparvovec 作為 AADC 缺乏症的治療選擇。

3. 參考品

在英國的臨床實務中，現尚無針對 AADC 缺乏症的常規積極治療方法。因此，委員會認為最佳支持照護(best supportive care, BSC)可做為參考品。

^b There is a simple discount patient access scheme for eladocogene exuparvovec. NHS organisations can get details on the Commercial Access and Pricing (CAP) Portal.

4. 臨床證據考量觀點

(1) 臨床試驗證據

Eladocagene exuparvovec 的主要臨床有效性證據來自台灣進行的 3 項開放式單臂研究(AADC-010、AADC-011 和 AADC-CU/1601)，共 28 名確診患有嚴重 AADC 缺乏症的病人(分別為 10 人、12 人和 8 人)。廠商提交的文件將嚴重表現型定義為 2 年內頭部無法控制或頭部控制不佳。AADC-010 和 AADC-CU/1601 的追蹤資料中位數為 5 年，AADC-011 的追蹤資料中位數為 1 年。在 AADC-CU/1601 和 AADC-010 中，每位病人都接受 1.8×10^{11} 載體基因組(vg)劑量的 eladocagene exuparvovec，而 AADC-011 中，3 人接受 1.8×10^{11} vg，9 人接受 2.4×10^{11} vg 劑量的 eladocagene exuparvovec，歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)和外部審查小組(external assessment group, EAG)諮詢的臨床專家認為這兩種劑量在安全性和有效性方面是相當的，且認為將兩種劑量的結果放在一起考慮是適當的。Eladocagene exuparvovec 的產品特性總結(summary of product characteristics, SPC)指出，病人將接受四次 0.08 毫升(0.45×10^{11} vg)輸注(每個殼核兩次)，總劑量為 1.8×10^{11} vg。

每項研究的主要指標皆是達到完全頭部控制、獨立坐著、在輔助下行走和在輔助下站立等關鍵運動里程碑的人數比例(以成熟的兒童運動發展測量方法皮博迪運動發展量表第二版(Peabody Developmental Motor Scales Second Edition, PDMS-2)^c測量)，AADC-010 和 AADC-CU/1601 的主要指標測量時間點為 60 個月，AADC-011 則為 12 個月。而試驗中測量的次要指標結果可包含以下幾種：

- 發展和運動功能(透過阿爾伯塔嬰兒運動量表(Alberta Infant Motor Scale, AIMS)^d測量)；
- 發展與認知功能(根據 AADC-CU/1601 中的嬰幼兒綜合發展量表(Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers, CDIIT)^e，及 AADC-010 和 AADC-011 中的 Bayley-3^f量表進行測量)；
- 眼動危象發生頻率和時間；
- 肌肉無力(floppiness)、肢體肌肉張力失調(limb dystonia)、刺激誘發的肌張力

^c PDMS-2 為一項評估從出生到 5 歲兒童相對於同齡人的精細和粗運動功能的量表，粗運動功能有 4 個次測試(反射、固定表現、運動、物體操作)，精細動作技能有 2 個次測試(抓握、視覺運動整合)。每個次測試中的項目都為 3-point 評分，分數越高代表運動功能越好[12]。

^d AIMS 為一種標準化工具，用於評估從出生(懷孕 40 週)到獨立行走(18 個月大)的粗運動發展，包含 4 個體位 58 個項目(21 個俯臥位、9 個仰臥位、12 個坐立位和 16 個站立位)，每個項目可分為觀察到(observed) 1 分或未觀察到(not observed) 0 分，分數越高代表運動功能越好[13]。

^e CDIIT 為一項專為 3 至 71 個月的嬰兒和兒童設計的量表，通常評估五個重要的發展領域：認知、語言、運動、社交和自理技能，包含診斷測試(CDIIT-DT)和篩檢測試(CDIIT-ST)。CDIIT-DT 中每個項目可被評為失敗(fails) 0 分或通過(passes) 1 分，分數越高代表運動功能越好[14]。

^f Bayley-3 旨在評估 1 至 42 個月大的嬰兒、幼兒的發展功能，涵蓋以下五個領域：認知、語言、運動、適應性和社交情緒發展，每個項目分為 0 或 1 分，分數越高發展功能越好[15]。

失調和眼面部(oculogyric facial)運動障礙的發生頻率；

- 體重。

(2) 參考品療效證據

廠商解釋，由於 AADC 缺乏症極為罕見，並且出於倫理原因，所有臨床試驗都沒有對照組。而廠商產出一個 AADC 缺乏症病人的自然病史資料庫(natural history database, NHDB)，主要來自已發表的案例研究，共有 163 人被確認沒有參與該廠商的任何臨床試驗。其中對於嚴重疾病程度之具有足夠長期追蹤資料的病人中，有 49 人被歸類為與試驗族群具有相似表現型(即 AADC 缺乏症於 24 個月時頭部無法或較差的控制)，並納入相對療效分析。每位病人的運動里程碑估計，是透過量性運動功能相關報告證據(PDMS-2 和 AIMS 等工具)和個人發展的質性描述來完成評估。

廠商探討了間接治療比較(indirect treatment comparison)的可能性，並認為使用病人層級數據進行穩健調整間接治療比較是不可行的(eladocagene exuparvec vs. BSC)。因此，進行一項單組(naïve)分析，以估計接受 BSC 病人 5 年追蹤期間達到運動里程碑的人數比例。這種類型的分析不會根據病人族群差異進行調整，這可能會導致同一病症採用不同治療的兩組間之比較結果產生偏差(bias)。EAG 表示這種做法是適當的，雖然 naïve 分析沒有針對可能的預後項進行調整，但這是一種更保守的分析，且有利於 BSC。

委員會結論為，NHDB 提供合適和 eladocagene exuparvec 進行比較的資料來源。

(3) 外推性

由於 AADC 缺乏症極為罕見(在台灣和日本最常見)，3 項試驗涵蓋了全球約 10% 的病人，且均在台灣進行，因此主要包括東亞人群。委員會指出，試驗中的患有 AADC 缺乏創始者突變(founder mutation, IVS6+4A>T)的每位病人，在非亞洲家庭中並不常見。廠商解釋，英國臨床專家一致認為 AADC 缺乏症的基因型和表現型之間沒有已知的相關性，因此，臨床專家並沒有預期不同家庭背景或不同基因型病人會有不同的結果。此外，臨床專家一致認為試驗中病人的基期特徵和人口統計學資訊與在英國接受 AADC 缺乏症治療的人相似。

委員會結論為該廠商的臨床試驗具有足夠的外推性，可用於 NHS 的臨床實踐以供決策。

(4) 臨床試驗結果

廠商提交的證據並未報 AADC-011 超過 12 個月的數據及 AADC-CU/1601 和 AADC-010 超過 60 個月的數據，但在澄清和技術參與階段(clarification and technical engagement stages)向 EAG 提供了進一步數據，包含截至 2022 年 1 月的長期療效結果的敘述性摘要，及 2022 年 8 月臨時分析的長期追蹤附加資訊。

根據廠商提供截至 2020 年 2 月為止，3 項臨床試驗的分析數據結果指出，eladocogene exuparvovec 具有臨床相關且持久性的改善效果。試驗中的 28 名受試者在基期時均沒有運動功能；且與基期相比，接受一次性 eladocogene exuparvovec 治療的病人，運動里程碑可達到顯著改善，並可持續至少 5 年，而臨床試驗中測量的次要指標結果也有所改善。

委員會指出，並非所有參與試驗的病人都能從 eladocogene exuparvovec 治療中獲得同樣快速或變革性的益處，且由於試驗人數較少，追蹤期間的退出率較高，因此長期療效不確定。廠商解釋，由於 COVID-19 大流行期間台灣實施嚴格的就醫限制，使得有些人無法持續長期追蹤。此外，廠商模型中使用試驗資料(截至 2020 年 2 月)的所有病人都尚無法取得長期數據，因為有些病人尚未達到第一次長期追蹤。EAG 表示，廠商在技術參與階段提供的額外資訊已證實受試者失訪原因是合理的，因此不認為結果存在任何選擇性偏差或損耗性偏差(attrition bias)的風險。

最終委員會認為，由於臨床試驗人數較少且失訪率較高，eladocogene exuparvovec 的長期療效尚不確定，但對於 AADC 缺乏症具有潛在的實質益處。

(5) 自然病史資料庫結果

BSC 的療效數據來自該廠商的 NHDB，該資料庫由 49 名患有嚴重 AADC 缺乏症的病人組成。NHDB 的 naive 分析結果指出，接受 BSC 的病人在運動里程碑方面僅有最小幅度或並無法達到改善，且 96% 的病人在 5 年內都無法達到運動里程碑，而 49 名中只有 2 名在 5 年追蹤期內可達到任何運動里程碑(1 名能夠在輔助下行走，另 1 名能夠從一邊滾到另一邊)。儘管是單純比較(naïve comparison)，但委員會還是努力確保 NHDB 中接受 BSC 族群與接受 eladocogene exuparvovec 治療族群之間的疾病嚴重程度具有可比性。

委員會結論為，NHDB 提供足夠的數據集來比較 eladocogene exuparvovec 與 BSC。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織評估報告

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭 SMC 於 2023 年 9 月公告針對「eladocagene exuparovec (Upstaza) 使用於治療 18 個月及以上、經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型 AADC 缺乏症的病人」使用超級孤兒藥框架(ultra-orphan framework)完成之初步評估結果，並提及當這種藥物可在超級孤兒藥途徑中開立處方時，蘇格蘭政府藥物政策部門 (Scottish Government Medicines Policy Branch) 將通知衛生委員會 (Health Boards)。同時，任何獲得治療的申請都應透過當地的非公式化程序(non-formulary)予以考慮。

A. 給付理由

- 嚴重表型 AADC 缺乏症是一種罕見的遺傳性疾病，與症狀衰弱、正常運動發展里程碑顯著受損及幼兒死亡高風險有關。Eladocagene exuparovec 是第一個取得許可用於治療嚴重表型 AADC 缺乏症的藥物。
- 三項針對嚴重表型 AADC 缺乏症兒童病人的開放式、單臂試驗，eladocagene exuparovec 治療使病人可達到關鍵的運動里程碑(大多數病人達到頭部控制和獨立坐立)；且隨著時間推移，達到這些關鍵運動里程碑的病人數似乎也隨著增加，PDMS-2 分數亦較基期增加，顯示運動發展的改善被認為具有臨床意義。此外，神經系統症狀和認知發展評估的分數也有所改善。
- 試驗僅納入少數病人且可用數據有限。目前缺乏 eladocagene exuparovec 對 12 歲以上兒童及成人的療效和安全性數據。此外，長期療效和安全性數據也有限。另外，三項試驗均在台灣進行，代表蘇格蘭臨床實踐的外推性具有不確定性。
- 病人的健康相關生活品質(health related quality of life, HRQoL)無法進行臨床評估。然而，對一部分照護者的 HRQoL 進行回溯性評估，顯示出正向的結果。經濟案例中也使用了一般人口樣本中健康狀態效用的適當數值。
- 相對於預期的健康結果，eladocagene exuparovec 的成本較高，且經濟評估存在相當大的不確定性，這可能導致 eladocagene exuparovec 的真實成本遠高於或低於基礎情境估計值。

B. 參考品

對於 AADC 缺乏症沒有其他獲得許可的治療方法，而現有的治療方法不能改變疾病本身。

C. 臨床效益議題

主要優勢：

- Eladocagene exuparvec 是第一個取得許可用於治療嚴重表型 AADC 缺乏症的藥物，其主要目的為在治療病症本身，而現行的治療方法是在許可適應症外(off-label)使用，試圖控制與疾病相關的症狀。臨床專家證實這種疾病存在很高的未滿足需求。
- 三項臨床試驗(AADC-010、AADC-011 及 AADC-CU/1601)中，eladocagene exuparvec 治療使病人達到關鍵的運動里程碑，且大多數病人可達到頭部控制和獨立坐立；隨著時間推移，達到這些關鍵運動里程碑的病人數似乎可隨之增加，且 PDMS-2 總分亦較基期增加，顯示運動發展的改善被認為具有臨床意義。此外，神經系統症狀和認知發展評分也有所改善。

主要不確定性：

- 支持使用 eladocagene exuparvec 的主要證據來自三項小型、開放式、單臂試驗。儘管這些試驗設計的限制有合理的倫理和實際原因，但研究人員的評估仍可能存在偏差。此外，並無試驗報告中央或獨立單位針對任一指標進行的評估結果。
- 目前缺乏 eladocagene exuparvec 對 12 歲以上病人的療效和安全性數據。AADC-011 試驗納入標準中的最大年齡為 6 歲，而接受 eladocagene exuparvec 時病人的年齡範圍為 19 個月至 8.5 歲。
- 三項試驗均具有超出原定 12 個月評估時間點的長期數據。然而，並無法獲得所有病人的長期數據。此外，目前尚無法了解 12 個月後未參加自願追蹤評估的病人是否與參加的病人情況不同。
- 在三項試驗中，均未使用缺失值進行插補，且所有分析數據均以觀察到的資料為基礎，代表以最終次觀察值推估(last observation was carried forward, LOCF)。然而，AADC-011 試驗的主要指標結果使用每 3 個月時間點評估的病人數作為分母，可能會使主要指標結果偏向 eladocagene exuparvec。
- AADC 缺乏症是一種極為罕見的疾病，且這三項試驗可能佔全世界診斷出患有這種病人數的很大一部分。然，三項試驗均在台灣進行，除一名病人外，所有研究族群均為華裔。因此，試驗中的所有病人均具有 AADC 缺乏症創始者突變 (IVS6+4A>T)，這種突變在非亞洲家庭並不常見。然而，目前尚未確定 AADC 缺乏症基因型和表型之間的相關性。
- 由於使用單組比較方法且資料來源品質有限，因此，eladocagene exuparvec 及 BSC 的間接治療比較結果具有高度不確定性；其中 eladocagene exuparvec 數據來自 3 項單臂試驗，BSC 數據則來自資料缺失率很高的 NHDB 非隨機對照數據。特別是，NHDB 中關於病人接受哪些治療作為 BSC 的資訊非常有限。雖然進行了傾向分數分析(propensity score analysis, PSA)來解釋差異，但由於族群間的重疊小，使得有效樣本數大幅減少，且權重分數亦高度不穩定。因此，廠商結論指出，間接治療比較結果在經濟基礎情境中不可行，並認為 naive 分析的結果有利於 BSC。SMC 諮詢的統計學家認

為，鑑於數據固有的限制，naive 分析可能是合理的，但結果的限制將增加了不確定性。

Eladocagene exuparvovec 在特殊情況下取得許可適應症(非有條件許可)。歐洲監管機構規定以下義務：為進一步確定 eladocagene exuparvovec 對 AADC 缺乏症和嚴重表現型病人特徵的長期療效和安全性，廠商應提交 AADC-1602^g及 PTC-AADC-MA-406^h的研究結果，詳見《(四) 2. (1) EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料》。

英國藥品和醫療產品監管署(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)每年都會審查額外的資訊，並根據結果更新 SPC。

D. 直接健康益處以外的影響及專家服務

- 與終生沒有運動功能和嚴重症狀相比，達到關鍵運動里程碑以及認知和語言功能的改善，將可改善病人及其照護者的生活，包含使病人能上學、參與日常活動，並可能為家庭生活和更廣泛的社會做出貢獻。另外，一個更健康的孩子會減輕家人面臨的情緒和身體負擔，提高其生活品質。
- 如果 eladocagene exuparvovec 能夠改善預後，病人的照護需求可能會隨著時間的推移而改變，但病人可能仍需要多學科管理。
- 如果臨床效益的長期預測無法具體化，這種一次性治療的前期採購成本極高，將會帶來財務風險。

E. 病友和照護者參與

SMC 收到 AADC Research Trust Children's Charity 提交的病友團體意見書，該兒童慈善機構在過去兩年中沒有收到任何製藥公司的資助，以下摘述意見書內容：

- AADC 缺乏症是一種多方面危及生命的疾病，會導致患有該疾病的兒童出現嚴重生理、自主神經和情緒功能障礙，病人症狀各不相同，但幾乎所有病人都會出現肌張力低下和 OGC，生活品質大幅降低，導致大多數病人需要 24 小時護理，並須使用多種行動輔助設備。
- AADC 缺乏症的兒童會出現言語和吞嚥困難，伴隨發生吸入性肺炎的風險很高。病童所遭受的各種症狀可能會非常痛苦，幾乎沒有辦法將他們的需求傳達給照顧者。
- 目前 AADC 缺乏症的治療主要是仰賴抗帕金森氏症藥物來試圖減輕症狀。

^g AADC-1602 為 AADC-CU/1601、AADC-010 及 AADC-011 試驗的長期追蹤 10 年研究結果。

^h PTC-AADC-MA-406 為根據計畫書提供全球病人的登錄數據。

相關藥物最初是為患有運動障礙的病人開發，但在仿單外使用於 AADC 缺乏症，對病童通常沒有幫助、難以調整劑量並導致顯著且危險的副作用。

- 基因療法有可能改變疾病的進程，為病人提供更獨立生活的機會，並為他們的家人提供看到他們孩子成長的機會。此外，一位家屬描述 eladocogene exuparvec 和物理治療如何改變患有 AADC 缺乏症孩子的生活，進而改變他們整個家庭的生活。
- 此新藥主要缺點是進行侵入性腦部手術的風險以及恢復期的副作用。基於老藥新用(re-purposed)對於大多數患有 AADC 缺乏症的兒童病人並不具有顯著幫助；因此，儘管接受 eladocogene exuparvec 治療存在風險，但新的基因療法被認為是具有價值性。

2. 歐美法規審查單位

(1) EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料[17]

於 2024 年 2 月 19 日止，以關鍵字“Upstaza”查詢歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)公開網頁，查獲 1 筆相關審查資料。本案藥品於 EMA 於 2022 年 7 月取得「用於治療年齡在 18 個月以上，且經臨床、分子和基因證實確診為具有嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症的病人」之許可適應症。

EMA 公開評估報告(public assessment report)中，臨床療效及安全性參考 3 項於台大醫院執行之試驗，包含 AADC-CU/1601、AADC-010 及 AADC-011。其中 AADC-CU/1601 及 AADC-010 為具有主要療效指標結果「使用 PDMS-2 測量運動里程碑(包含 24 或 60 個月數據)」的試驗，而 AADC-011 因僅有 12 個月的數據，因此僅能作為支持性研究，3 項試驗相關資訊彙整如表三。

於後彙整 EMA 報告中 3 項試驗結果，並輔以 1 筆本報告經由文獻搜尋所得針對 AADC-CU/1601、AADC-010 及 AADC-011 之合併分析及生活品質結果(Tai, 2022 年)供參考[18]。

表三 EMA 公開評估報告參考之臨床療效及安全性相關試驗

研究設計	介入方式	納入條件	排除條件	療效指標	安全性指標
AADC-CU/1601					
單中心、 回溯性、 單臂、恩 慈療法、 主要試驗 階段 1 年/ 追蹤 60 個 月	殼內輸注 eladocagene exuparvovec 1.8×10^{11} vg (n = 8)	<ul style="list-style-type: none"> ● 確診為 AADC 缺乏症，如腦脊髓液分析神經傳導代謝物 HVA 和 5-HIAA，及酵素活性測試或 AADC 基因突變篩檢 ● 具有 AADC 缺乏症的典型臨床特徵，如眼動危象、肌張力低下和發育遲緩 ● 年齡 2 歲以上 	<ul style="list-style-type: none"> ● 有任何可能增加手術風險的健康或神經問題。 ● 病人正在服用任何可能影響試驗的藥物 ● 病人對載體製劑/製備載體所用溶液的成分有嚴重過敏反應 <p>註：在 AADC-CU 治療計畫 1.3 版本中新增：病人的 anti-AAV2 中和抗體滴定超過 1200 倍或 ELISA OD 超過 1。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要療效指標(60 個月)： <ul style="list-style-type: none"> ■ 使用 PDMS-2 測量達到完全頭部控制的病人比例 ■ 使用 PDMS-2 測量能夠獨立坐著的病人比例 ■ 使用 PDMS-2 測量能夠在支持下站立的病人比例 ■ 使用 PDMS-2 測量能夠在輔助下行走的病人比例 ● 次要療效指標： <ul style="list-style-type: none"> ■ PDMS-2 總分和次量表的原始分數(第 60 個月) ■ AIMS 總分和次量表的原始分數(第 60 個月) ■ CDIIT 總分和次量表的原始分數(第 60 個月) ■ 體重相對基期的變化(每次回診時收集) ■ 肌肉張力、OGC 發作、肌張力失調、肌肉力量，和深層肌腱反射反應的神經學檢查結果(第一年每月收集一次)。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 所有治療中引起的不良事件(TEAE)(從手術開始時間到第 60 個月) ● 神經學檢查結果(不包含肌肉張力、OGC 發作、肌張力失調、肌肉力量和深層肌腱反射反應)(第一年每月收集一次) ● 病毒脫落 (viral shedding)

研究設計	介入方式	納入條件	排除條件	療效指標	安全性指標
AADC-010 (NCT01395641)					
單中心、 前瞻性、 單臂、第 I/II期、主 要試驗階 段1年/第 2年每6個 月回訪/追 蹤60個月	殼內輸注 eladocagene exuparovec 1.8×10^{11} vg (n = 10)	<ul style="list-style-type: none"> ● 確診為AADC缺乏症，包括腦脊髓液分析顯示神經傳導物質代謝物、HVA和5-HIAA濃度降低，L-Dopa濃度升高，及AADC基因大於一種突變。 ● 具有AADC缺乏症的典型臨床特徵，如眼動危象、肌張力低下和發育遲緩 ● 年齡必須在2歲以上或頭圍足以進行手術 	<ul style="list-style-type: none"> ● 大腦結構明顯異常 ● 有任何可能增加手術風險的健康或神經問題。 ● 由於高濃度的中和抗體可能會干擾基因治療的治療效果，排除anti-AAV2中和抗體滴定超過1200倍或ELISA OD超過1的病人 ● 病人正在服用任何可能影響試驗的藥物 	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要療效指標(24個月)： <ul style="list-style-type: none"> ■ 使用PDMS-2測量達到完全頭部控制的病人比例 ■ 使用PDMS-2測量能夠獨立坐著的病人比例 ■ 使用PDMS-2測量能夠在支持下站立的病人比例 ■ 使用PDMS-2測量能夠在輔助下行走的病人比例 註：基因治療後1年計算的病人比例作為支持性分析。 ● 次要療效指標： <ul style="list-style-type: none"> ■ PDMS-2總分和次量表的原始分數 ■ AIMS總分和次量表的原始分數 ■ Bayley-III總分和次量表的原始分數 ■ 體重相對基期的變化 ■ 肌肉張力(即floppiness)、OGC發作、肌張力失調、肌肉力量和深層肌腱反射反應的神經學檢查結果 ■ Anti-AAV2抗體滴定濃度 	<ul style="list-style-type: none"> ● 所有TEAE ● 神經學檢查結果(不包含肌肉張力、OGC發作、肌張力失調、肌肉力量和深層肌腱反射反應) ● 病毒脫落

研究設計	介入方式	納入條件	排除條件	療效指標	安全性指標
AADC-011 (NCT02926066)					
單中心、 前瞻性、 單臂、第 IIb 期、主 要試驗階 段 1 年 (支持性研 究)	殼內輸注 eladocagene exuparvovec 1.8×10 ¹¹ vg (n = 3) ； 2.4×10 ¹¹ vg (n = 5)	<ul style="list-style-type: none"> ● 確診為 AADC，包括腦脊髓液分析顯示神經傳導物質代謝物、HVA 和 5-HIAA 濃度降低，L-Dopa 濃度升高及 AADC 基因大於一種突變。 ● 具有 AADC 缺乏的典型臨床特徵，如眼動危象、肌張力低下和發育遲緩 ● 年齡必須在 2 歲以上或顱骨足以進行手術 ● 開始接受試驗藥物時，年齡必須在 6 歲以下(< 3 歲使用較高劑量) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 經醫師評估大腦結構明顯異常 ● 有任何可能增加手術風險的健康或神經問題。 ● anti-AAV2 中和抗體滴定超過 1200 倍或 ELISA OD 超過 1 的病人 ● 病人正在服用任何可能影響試驗的藥物，計劃書內提及的除外 	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要療效指標(12 個月)： <ul style="list-style-type: none"> ■ 使用 PDMS-2 測量達到完全頭部控制的病人比例 ■ 使用 PDMS-2 測量能夠獨立坐著的病人比例 ■ 使用 PDMS-2 測量能夠在支持下站立的病人比例 ■ 使用 PDMS-2 測量能夠在輔助下行走的病人比例 ● 次要療效指標： <ul style="list-style-type: none"> ■ PDMS-2 總分和次量表的原始分數 ■ AIMS 總分和次量表的原始分數 ■ Bayley-III 總分和次量表的原始分數 ■ 體重相對基期的變化 ■ 肌肉張力、OGC 發作、肌張力失調、肌肉力量和深層肌腱反射反應的神經學檢查結果 ■ Anti-AAV2 抗體滴定濃度 	<ul style="list-style-type: none"> ● 所有 TEAE ● 神經學檢查結果(不包含肌肉張力、OGC 發作、肌張力失調、肌肉力量和深層肌腱反射反應) ● 病毒脫落

A. 療效評估

(a) 病人族群特性

3 項試驗共納入 26 位病人，所有病人皆為 2 歲以上且都有疾病相關症狀，多數病人屬於亞洲人，相關基期資訊彙整於表四。納入的 26 位病人，接受 eladocogene exuparvovec 治療時的平均年齡為 4.1 歲(範圍 1.7 至 8.5 歲)[18]。

表四 AADC-CU/1601、AADC-010、AADC-011 試驗病人基期資訊

	AADC-CU/1601 (n = 8)	AADC-010 (n = 10)	AADC-011 1.8×10 ¹¹ vg (n = 3)	AADC-011 2.4×10 ¹¹ vg (n = 5)
基期年齡(月)	58.8±24.8	52.5±30.8	55.0±13.2	24.8±3.7
確診年齡(月)	15.8±9.7	11.4±7.0	15.3±11.0	13.4±9.8
性別，男(%)	3 (38)	5 (50)	2 (67)	3 (60)
種族	亞洲人-華人	0	9 (90)	2 (67)
	亞洲人-其他	8 (100)	0	1 (33)
	黑人	0	0	0
	白人	0	1 (10)	0
基因型-同源創始者突變	7 (88)	6 (60)	1 (33)	2 (40)
PDMS-2 總分	8.8±5.4	9.5±3.9	14.7±10.0	12.4±3.4
AIMS 總分	2.6±2.1	1.6±1.0	4.0±3.5	1.8±0.8

註：數據以平均數±標準差或人數(%)呈現。

(b) 試驗結果

AADC-CU/1601 及 AADC-010 試驗依據治療意向族群(Intention to treat, ITT)於 eladocogene exuparvovec 治療後 24 個月的的主要療效指標結果指出，使用 PDMS-2 測量達到完全頭部控制、獨立坐著及在支持下站立，分別為 50% (9 位)、38.9% (7 位)及 11.1% (2 位)；此外，若與歷史對照的自然病史相比，eladocogene exuparvovec 統計上有顯著更高的病人比例可達到頭部控制(50% vs. 0%)及獨立坐著(38.9% vs. 0%)，相關結果如表五。

AADC-CU/1601 試驗於長期追蹤至 60 個月時，分別各有 4 位病人(50%)的病人可達到頭部控制及獨立坐著，另有 2 位病人(25%)病人可在支持下站立；該結果顯示，運動里程碑可持續得到改善。

表五 AADC-CU/1601、AADC-010、AADC-011 主要療效指標結果*

PDMS-2	AADC-CU/1601 (n = 8)	AADC-010 (n = 10)	AADC-011 1.8×10 ¹¹ vg (n = 3)	AADC-011 2.4×10 ¹¹ vg (n = 5)	歷史對照自然 病史

PDMS-2	AADC-CU/1601 (n = 8)			AADC-010 (n = 10)		AADC-011 1.8×10 ¹¹ vg (n = 3)	AADC-011 2.4×10 ¹¹ vg (n = 5)	歷史對 照自然 病史
	12m	24m	60m	12m	24m	12m	12m	
評估時間								
完全頭 部控制	4 (50)	4 (50)	4 (50)	1 (11)	5 (56)	1 (33.3)	3 (75)	0
獨立坐 著	2 (25)	4 (50)	4 (50)	1 (11)	3 (33)	0	1 (25)	0
在支持 下站立	0	0	2 (25)	0	2 (22)	0	0	0
在輔助 下行走	0	0	0	0	0	0	0	0

註：數據以人數(%)呈現。

*截至 2019 年 3 月。

所有病人在接受 eladocagene exuparvovec 治療後，PDMS-2 平均總分皆隨著時間推移，可達到具有臨床意義的增加幅度，其中有些病人甚至可於接受治療後 3 個月，PDMS-2 平均總分即可增加。Tai (2022)彙整 3 項試驗的結果顯示ⁱ，病人平均 PDMS-2 總分可由治療前 10.4±5.4 (n = 25)至治療後 1 年、2 年及 5 年快速進步，分別為 80.5±43.4 (n = 25)、114.5±55.2 (n = 22)及 116.1±59.8 (n = 11)，且每各時間點均可達統計顯著改善；病人平均 AIMS 總分由治療前 1.8±1.8 至治療後 1 年、2 年及 5 年分別為 18.8±11.0、26.9±15.5 及 24.5±15.0 分，且皆亦可達統計顯著改善。此外，Bayley-III、CDIIT 總分和體重與基期相比皆有統計顯著改善，各別試驗結果彙整如表六。

Eladocagene exuparvovec 相較於歷史對照的自然病史，Bayley-III 及 CDIIT 的認知功能發展評分亦可達到具有臨床意義的改善程度。

表六 AADC-CU/1601、AADC-010、AADC-011 次要療效指標結果*

	AADC-CU/1601 (n = 8)		AADC-010 (n = 10)	AADC-011 1.8×10 ¹¹ vg (n = 3)	AADC-011 2.4×10 ¹¹ vg (n = 5)
	24m	60m	24m	12m	12m
PDMS-2 總分變化	93.7 (68.4 至 118.9)	31.1 (23.8 至 38.4)	94.5 (72.1 至 116.9)	分數增加 (顯著改善)	
AIMS 總 分變化	23.0 (17.5 至 28.6)	31.7 (26.2 至 37.2)	23.1 (15.7 至 30.5)	分數增加 (顯著改善)	
Bayley-III 總分變化	-	-	27.9 (23.3 至 32.5)	認知、語言、表達進步， 且以認知改善幅度最大	

ⁱ 截至 2020 年 12 月 31 日止的數據。

	AADC-CU/1601 (n = 8)		AADC-010 (n = 10)	AADC-011 1.8×10 ¹¹ vg (n = 3)	AADC-011 2.4×10 ¹¹ vg (n = 5)
CDIIT 總 分變化	8.3 (4.4 至 12.1)	17.9 (14.2 至 21.5)	-	-	-
評估時間	12m		12m	12m	
神經學檢 查結果	肌張力低下：0 人		肌張力低下：0 人 眼動危象：5 人	肌張力低下和眼動危象 人數較基期少	
體重變化	3.99kg		3.39kg	1.77kg	3.20kg

註：數據以最小平方平均相對於基期的變化(95% CI)呈現。

*截至 2019 年 3 月。

生活品質方面，Tai (2022)文獻中描述使用台灣版世界衛生組織生活品質量表(World Health Organization Quality of Life- BREF, WHOQOL-BREF)評估基因治療前後照護者生活品質的變化。結果顯示在所有五個領域的生活品質均得到改善，分別為整體(p < 0.001)、生理健康(p < 0.001)、心理(p < 0.001)、社會關係(p = 0.006)和環境(p < 0.001)。問卷中 28 個問題中，只有 3 個問題無法達到統計顯著改善，分別為性生活(p = 0.069)、朋友支持(p = 0.096)和交通(p = 0.058)。

(c) 臨床療效評估結論

數據集資訊有限，大約一半接受治療的族群在 24 個月內獲得的主要益處是達到頭部控制，大多數獲得頭部控制的受試者在 24 個月後可持續達到其他里程碑。然而，沒有觀察到對該疾病對自主神經症狀的影響，並且對該疾病的血清素相關症狀的影響有限。與特設專家小組(Ad Hoc Expert Group, AHEG)討論了 eladocogene exuparvovec 治療對於運動功能的臨床意義性相較於神經外科手術的風險，專家支持該療效已得到證實且具有臨床意義。

廠商被要求考慮是否有可能找出確定能對治療有更好反應並達到獨立坐著、站立或行走的受試者；儘管沒有任何因子可以預測達到更好的反應，但於較年輕接受治療的受試者似乎有更好的反應，其 PDMS 評分的改善幅度更大。

廠商宣稱的額外治療益處包括上呼吸道感染和肺炎的年發生率降低，患有呼吸道感染發作的受試者比例從第一年約 90%下降到第五年 27%，此結果具有臨床意義的改善程度；然而，如果基期時的治療族群中缺乏上呼吸道感染的發生率，則很難解釋這些數據。廠商還提供了關於所有受試者在眼動危象事件、體重、語言和認知及精細運動方面的改善數據，且前述症狀的改善在患有嚴重疾病的病人族群中並不會自發性發生；然而，從提交的數據來看，觀察到的治療效果之臨床相關性，以及對於病人生活品質改善的相關性也具有不確定性。因此，關於在解讀前述觀察到的效益時，須注意數據限制、活性物質及手術和潛在風險之不確

定性。

新興治療委員會(Committee for Advanced Therapies, CAT)認為，觀察到的運動益處不能外推到其他族群，例如表現型較輕微的病人族群。鑑於現有的醫療需求大於核准適應症所涵蓋的族群，強烈鼓勵廠商在病情較輕的病人中進行 Upstaza 的臨床開發，以擴大安全性資料庫來滿足重要的醫療需求。此外，CAT 認為，在特殊情況下，需要採取以下措施來解決上市許可(marketing authorization, MA)中缺少的療效資料問題：進一步蒐集 eladocagene exuparvovec 的長期療效和安全性，包含來自 AADC-1602 的 10 年追蹤數據研究結果，及一項登錄研究(registry-based study)，其中應包括相關療效指標，例如運動行為發展以及安全性指標。廠商必須向 EMA 提交年度資料，並於 2030 年 6 月 30 日之前提交最終報告(10 年追蹤)。

人用藥品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)認可 CAT 對於上述臨床療效的結論。

B. 安全性評估

(a) 試驗結果

所有病人皆經由一次性手術接受殼核輸注 eladocagene exuparvovec，其中，21 人接受 1.8×10^{11} vg，5 人接受 2.4×10^{11} vg。接受 1.8×10^{11} vg 病人中，後續有 3 人提前停止追蹤，包含 1 人因病死亡、1 人因 B 型流感引發腦膜炎死亡，及 1 人因為病人本身及其家屬無法配合 5 年追蹤。

試驗結果指出，所有病人皆發生至少一件的不良事件，多數不良事件是輕至中度，且可能與 eladocagene exuparvovec 治療相關。發燒(pyrexia)及運動困難為最常見之不良事件(> 90%)，其中運動困難為預期會出現的不良事件。26 位病人中有 24 位病人(92.3%)發生運動困難(dyskinesia)，其中有 23 位病人(88.5%)被認為是與治療相關；其他與治療相關的不良事件，包含難以入眠(4 位，19%)、唾液分泌過多(2 位，7.7%)、進食障礙(2 位，7.7%)，及睡眠障礙(1 位，3.8%)。共有 10 位病人(38.5%)發生嚴重(severe)不良事件；23 位病人(88.2%)發生嚴重不良事件(serious adverse events, SAEs)，肺炎(50.0%)及腸胃炎(42.3%)為最常見的 SAEs。2 位病人發生死亡事件，1 位因為細菌性腦膜炎感染(bacterial encephalitis)於手術後 12 個月死亡，另 1 位則是因為 AADC 缺乏症的併發症於完成 5 年追蹤後死亡。TEAEs 數據彙整於表七。

表七 病人接受 eladocagene exuparvovec 之 TEAEs 發生率

事件, n (%)	1.8×10^{11} vg (n = 21)	2.4×10^{11} vg (n = 5)	整體 (n = 26)
-----------	-------------------------------------	------------------------------------	----------------

事件，n (%)	1.8x10 ¹¹ vg (n = 21)	2.4x10 ¹¹ vg (n = 5)	整體 (n = 26)
TEAE 總數	425	88	513
≥ 1 TEAE 病人數	21 (100)	5 (100)	26 (100)
≥ 1 serious TEAE 病人數	18 (85.7)	5 (100)	23 (88.5)
Severe TEAE 總數	44	1	45
≥ 1 severe TEAE 病人數	9 (42.9)	1 (20)	10 (38.5)
呼吸道、胸腔及縱膈腔病灶	4 (19)	1	5 (19.2)
感染(infestation 及 infestations)	4 (19)	4 (19)	4 (15.4)
神經系統障礙	3 (14.3)	0	3 (11.5)
心臟疾病	2 (9.5)	0	2 (7.7)
胃腸道疾病	1 (4.8)	0	1 (3.8)
受傷/中毒(poisoning)/手術併發症	1 (4.8)	0	1 (3.8)
血管疾病	1 (4.8)	0	1 (3.8)
死亡	1 (4.8)	0	1 (3.8)

註：數據以人數(%)呈現。

(b) 安全性討論

初始安全資料存在一些限制。安全性資料庫來自 26 名年齡介於 18 個月至 8 歲 6 個月之間的受試者，更新的分析提供 28 名受試者的安全數據，沒有成人或青少年受試者的安全性資料，且無臨床前生殖毒理學資料。

26 名受試者皆報告了不良事件，25 名(96%)受試者報告治療後出現發燒，15 名受試者(57.7%)出現上消化道出血，18 名受試者(69.2%)被診斷為上呼吸道感染。歸因於活性物質的不良事件是運動困難，這被認為是與治療相關最常見的不良事件，發生在 23 名(88.5%)受試者中，所有運動障礙均在事件發生後 7 個月內消退，大多數在基因治療後 4 個月內消退。不良事件的嚴重程度多為輕度至中度，只有 2 例事件是嚴重的。

與神經外科手術相關的不良事件，包括腦脊髓液滲漏 3 例(11.5%)、低血壓 6 例(23.1%)，氣管插管併發症、術後顱骨缺損、皮膚損傷、皮下血腫各 1 例(3.8%)。

大部分受試者有肺炎或上呼吸道感染，這些感染的原因並非由治療引起，可能被認為是由潛在疾病引起的。因此，期望能透過改善餵食和頭部控制，治療後呼吸道感染的風險將會降低，然而，如果治療族群中沒有病人在基期有上呼吸道感染的發生，將無法解釋這項臨床相關性。

幾乎所有病人都經歷過不良事件，其中許多是嚴重不良事件。治療後發生的許多不良事件和反應可歸因於病人的潛在疾病，即 AADC 缺乏症。

一些受試者在治療後長達 5 年的安全性數據表明，治療相關不良事件的風險隨著時間的推移而降低，但仍需要更多關於長期安全性和療效的追蹤數據。

(c) 安全性結論

安全性資料庫有限，且資料集中尚未報告的其他治療相關不良事件也可能發生；使用 eladocagene exuparvovec 治療的病人可獲得之初步安全性數據有限；關於新型賦形劑在實質使用的安全性數據有限。此外，應用方法涉及外科手術，包括麻醉的高風險，且風險狀況可能因處置場所和個別病人的基本狀況而異。

CAT 認為在特殊情況下需要採取以下措施來解決 MA 中缺少的安全資料，包含：進一步確定 Upstaza 對嚴重表現型 AADC 缺乏症的長期療效和安全性，許可證持有者應執行並提交 PTC-AADC-MA-406 研究成果。該項研究將根據已經同意之計畫書已執行，對全球接受此產品治療的病人進行觀察性、多中心的縱向研究(longitudinal study)。

CHMP 認可 CAT 對於上述臨床安全性的結論。

(2) U.S. FDA (美國食品藥物管理局) 審查資料[19]

於 2024 年 2 月 19 日止，以關鍵字“eladocagene exuparvovec”及“Upstaza”查詢美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)公開網頁，查無與本品相關適應症內容。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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： (1) 嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶 (AADC)缺乏症 (2) 治療年齡在 18 個月以上 (3) 已接受標準藥物療法，仍存在由 AADC 缺乏症繼發的持續性神經症狀 排除條件：未設限
-------------------	---

Intervention	eladocagene exuparvovec
Comparator	未設限
Outcome	療效、生活品質及安全性指標
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)、臨床試驗(clinical trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library /PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 3 月 1 日止，以「aromatic L-amino acid decarboxylase」及「eladocagene exuparvovec」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄一。

(2) 搜尋結果

透過《附錄一》搜索策略，於 PubMed 共尋獲 22 筆資料，於 Embase 共尋獲得 44 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 2 筆試驗資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複、不符合本案主題，或尚查無試驗結果者，最終，共納入 3 筆第 I/II 期臨床試驗相關文獻(Chien (2017) [20]；Kojima (2019) [21]；Tai (2022) [18])。

其中，Chien (2017)之文獻主要為針對 AADC-010 試驗進行之探討，而 Tai (2022)描述 AADC-CU/1601、AADC-010 及 AADC-011 合併分析結果，相關內容已彙整於《(四) 2. (1) EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料》，於此不另加贅述。於後簡要彙整 Kojima (2019)之試驗資訊及結果。

A. Kojima (2019) [21]

(a) 目的

主要旨在日本驗證 AADC-expressing AAV vector 應用於 AADC 缺乏症的安全性；次要目標是透過評估運動功能、認知功能、自主功能和其他因子的改善情況，獲得基因治療臨床反應的初步數據。

(b) 研究設計

該研究為一項開放式、單中心(日本自治醫科大學)、單臂第 I/II 期之日本臨床試驗。

病人納入標準為無法站立、運動障礙和肌張力失調，且根據 CSF 分析、AADC 酵素活性或遺傳分析確診 AADC 缺乏症的病人。病人排除條件為能夠獨立站立和行走的輕度表現型 AADC 缺乏症及重症病人，另排除使用非兒茶酚追蹤劑

6-[18F]^jFMT-PET 檢測結果正常的病人，及無法進行腦部 MRI 的病人。

介入方式為以立體定位手術接受兩個目標點(雙側殼核各一)的輸注，共注入 2×10^{11} vg 與台灣研究相似的 AADC-expressing AAV vector。

(c) 病人族群特性

自 2015 年 5 月 1 日至 2017 年 7 月 31 日，共納入 6 位病人(4 位男性；2 位女性)，手術時年齡為 4 至 19 歲，追蹤時間為 6 個月至 2 年 7 個月。其中，有 5 人為嚴重表現型(臥床、無法自主運動、患有眼動危象和全身性肌張力失調)，且 2 人需呼吸輔助；1 人為中度表現型(可在輔助下行走)。病人的 DDC 基因相關突變除了台灣常見的 IVS6+4A<T 外，亦發現有 c.329C4A, p.(Ala110Glu)、c.315G4C, p.(Try105Cys)、c.385C4T, p.(Pro129Ser)、c.1106A4G, p.(Tyr369Cys)、c.236A4G, p.(Tyr79Cys)、c.755A4G, p.(Asp252Gly)突變。另，關於病人先前接受的 5 種主要治療彙整如表八，部分病人另外接受 carnitine、葉酸、melatonin 促效劑和腸胃道藥物。

表八 Kojima (2019)研究族群之過去治療

	病人 1	病人 2	病人 3	病人 4	病人 5	病人 6
vitamin B6	V	V	V	V	V	
L-DOPA			V			V
dopamine 促效劑		V		V	V	
MAOB 抑制劑			V			V
SSRI	V	V				

(d) 追蹤指標

主要指標為安全性指標，次要指標為運動功能、認知功能、自主功能和其他因子的改善情況。

安全性方面，結果顯示，所有手術均安全完成。1 人在術後 3 天的腦部 CT 上顯示硬腦膜下出血，然而，沒有觀察到相關的臨床症狀。研究期間未觀察到腦出血或腦水腫案例，也未發生與 vector 相關的不良事件。所有病人，發生四肢和口腔的短暫舞蹈動作在治療後約 2 週開始，並於治療後 2 個月增加，但可於治療後 3 至 6 個月逐漸減少。其中，2 人使用了 risperidone，但其效果有限。1 人在治療後 1 年 3 個月時感染流感病毒後出現腹瀉。沒有發現任何病人出現呼吸暫停。

^j AADC 特異性追蹤劑

療效指標包含使用 AIMS 進行運動功能評估、肌張力失調發作和眼動危象、認知/社交/語言發展評估及其他症狀，上述指標於 6 個病人均能看出進步或持平趨勢，相關結果彙整如表九。

表九 Kojima (2019)研究療效指標結果

	病人 1		病人 2		病人 3		病人 4		病人 5		病人 6	
	基期	2y7m	基期	2y7m	基期	2y7m	基期	2y7m	基期	2y7m	基期	2y7m
運動功能												
頭部控制	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+
坐立	-	±	-	±	+	+	-	±	-	±	-	±
行走	-	±	-	±	±	++	-	-	-	±	-	-
握力	-	+	±	++	+	++	-	+	-	+	-	±
不自主運動												
肌張力失調	+++	-	+++	-	-	-	+	-	+++	-	+++	-
眼動危象	+++	±	+++	±	++	±	+	-	+++	±	+++	±
自律神經功能												
流汗	++	±	++	-	±	-	++	-	++	-	+	±
流口水	+++	-	+++	-	-	-	+++	-	++	+	+	-
腹瀉	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
睡眠障礙	++	-	++	±	-	-	±	±	++	+	++	-
心理狀態												
言語	-	-	-	些微聲音	少數字	對話	-	±	-	-	-	少數字
情緒	不穩定	好	不穩定	微笑	穩定	非常好	穩定	微笑	不穩定	微笑	不穩定	微笑
呼吸障礙	±	-	-	-	-	-	+	-	±	-	-	-
飲食	胃造口	經口+胃造口	胃造口	經口	經口	經口	管灌	經口+管灌	胃造口	經口+胃造口	經口	經口

(e) 該文獻作者結論

儘管目前的病人比先前研究的台灣病人年齡更大，但他們接受了相同劑量的 vector 治療，並且在運動表現和 PET 上的殼核追蹤劑攝取方面顯示出類似的改善。這些發現為 AADC 基因治療的安全性、耐受性和潛在療效提供獨立證實。未來的研究重點是最佳載體劑量並確定載體劑量與臨床效果之間的相關性。整體而言，此研究指出，藉由 AAV 載體的基因治療將 AADC 基因轉移是安全的，並且可能使 AADC 缺乏症病人受益。

(五) 建議者提供之資料

吉帝藥品股份有限公司建議將 Upstaza (Eladocagene exuparvovec) 納入健保給付，其罕藥認定適應症為「適用於治療年齡在 18 個月以上，且經臨床、分子

和基因證實確診為具有嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶 (AADC)缺乏症的病人」。本案建議者建議給付的適應症範圍為「限用於經診斷為芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症且年齡符合核准的適應症，並通過國民健康署罕病通報之 AADC 缺乏症病人」，並需經事前審查核准使用，相關給付規定詳如本報告摘述之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

本案建議者自評為突破創新新藥，於送審資料中提及與本案相關之 3 筆第 I/II 期臨床試驗文獻[18, 20, 21]、1 份有關 eladocagene exuparvovec 療效及安全性之廠商內部機敏資料，及 1 份廠商針對療效及安全性、成本效益、健康相關生活品質、成本及資源利用執行之系統性文獻回顧(廠商內部機敏資料)。

其中，有關 3 筆第 I/II 期臨床試驗文獻之內容已於《(四) 3. 電子資料庫相關文獻》摘述，於此不另行贅述，另外，本案藥品療效及安全性之廠商內部機敏資料為 PTC Therapeutics 公司於 2023 年提交給歐盟 EMA 和台灣 TFDA 之「Clinical Overview Addendum」，其主要呈現 AADC-010、AADC-011、AADC-CU/1601 和 AADC-1602 長期追蹤之研究結果，並考量內部對照和外部對照結果，相關結果參見《(四) 2. (1) EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料》。

而有關建議者提交之廠商執行之系統性文獻回顧，搜索至 2021 年 11 月之電子資料庫內容，相關搜索策略及資料擷取策略參照 NICE 準則，且採用約克大學 CRD 準則對 non-RCT 進行品質評估，並使用 CASP 嚴格評讀工具進行全面品質評估。最終，納入 31 筆與療效及安全性相關資料(皆為 non-RCT)及 11 筆與健康相關生活品質之資料。該系統性文獻回顧雖受限於疾病的罕見性、研究樣本數太少、文獻資料大多來自相同試驗、許多文獻僅提供摘要且缺乏足夠的資訊等，在 non-RCT 品質評估中視為「低品質」，然搜得之本案藥品相關文獻與本報告之文獻搜索結果趨勢大致相同，考量廠商提交之系統性文獻回顧屬於廠商內部資料，與此不多加闡述。

廠商雖於送審資料中完成呈現系統性文獻回顧搜尋的策略及流程，唯執行系統性文獻回顧的時間為 2021 年 11 月，若能於送審前再進行文獻的更新，將可提供更穩健與即時的佐證資料。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Upstaza (eladocagene exuparvovec) 目前於我國尚未取得主管機關許可適應症，然已通過罕藥認定「適用於治療年齡在 18 個月以上，且經臨床、

分子和基因證實確診為具有嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(AADC)缺乏症的病人」，本次建議給付條件註明病人需通過國民健康署罕病通報，並經事前審查核准使用，詳細內容詳如本報告摘述之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

依據臨床治療指引及臨床專家諮詢意見，臨床上雖常以多巴胺促效劑、MAO 抑制劑和 pyridoxine 等藥物治療 AADC 缺乏症病人，然上述藥品屬於仿單外使用且屬於針對疾病症狀之治療，而本案藥品 eladocagene exuparvovec 係針對嚴重表現型且經過標準治療後的病人。因此，本報告認為本案藥品目前無合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 2 月 16 日止，於加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 公開網頁，尚查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

英國 NICE 於 2023 年 4 月公告建議收載 eladocagene exuparvovec (Upstaza) 於其上市許可範圍內作為治療 18 個月及以上、經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型 AADC 缺乏症的 AADC 缺乏症病人的治療選擇。NICE 委員會主要考量目前的治療只能控制 AADC 的症狀，沒有其他具體的治療方法，且疾病會對病人及其家人造成很大影響，另外，從小規模且具不確定性的試驗中可以觀察到 eladocagene exuparvovec 對於運動功能的改善可以持續，而且對於 eladocagene exuparvovec 高度專業化醫療科技，成本效果估計值仍可落在 NHS 資源使用可接受的範圍內。

(三) 相對療效與安全性

本案藥品無與其他治療直接比較的隨機分派研究，本報告主要參考 3 項單臂台灣試驗(AADC-CU/1601、AADC-010、AADC-011)，試驗中 AADC 缺乏症之病人接受殼內輸注 eladocagene exuparvovec 1.8×10^{11} vg 或 2.4×10^{11} vg，另有 1 項日本單臂試驗給予 2×10^{11} vg 與台灣研究相似的 AADC-expressing AAV vector，考量本品尚無合適參考品，因此上述單臂試驗結果仍具參考性。

目前對於 AADC 缺乏症治療成效無公認評估指標，試驗中普遍以 PDMS-2 運動功能評估量表作為主要療效指標，觀察於重要里程碑的達成病人比例，並以 AIMS、Bayley-III、CDIIT、神經學檢查結果和體重變化等為次要療效指標。結果顯示，病人在上述評估中，於 12 個月、24 個月或 60 個月評估時間點時，能達到統計學上顯著進步。

相對安全性方面，3 項台灣試驗中(n=26)，共有 1 人因疾病而死亡及 1 人因流感而死亡，所有病人皆有發生 TEAE，最常見的為運動障礙(88.5%)，但所有運動障礙事件在發生後 7 個月內消失，且多數事件為輕度至中度。其他常見的不良事件包含發燒、上呼吸道感染、上呼吸道出血。而與外科手術相關之不良事件最常見的為腦脊髓液滲漏(11.5%)及低血壓(23.1%)。整體而言，在 5 年的追蹤數據顯示治療相關不良事件的風險隨著時間的推移而降低。

考量現有試驗人數稀少且無對照組等侷限性，未來應持續追蹤病人長期療效及安全性結果。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考；為彌補現有醫療倫理議題之不足，於此簡要彙整醫療科技評估組織英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中病友/消費者意見之要點：

- AADC 缺乏症是一種多方面危及生命的疾病，多數病人會出現肌張力低下和 OGC，生活品質低且需要 24 小時護理，並須使用多種行動輔助設備，然其疾病緩解治療需求尚未被滿足，目前治療藥物為仿單外使用，對病童通常沒有幫助、難以調整劑量並導致顯著且危險的副作用。而 eladocagene exuparovec 有潛力為 AADC 缺乏症病人及其家人和照護者提供實質和潛在的變革性益處，包括一次性給藥。
- 雖腦部手術有固有風險，且 eladocagene exuparovec 並不能解決血清素缺乏的問題，但 eladocagene exuparovec 有潛力治療 AADC 缺乏症的潛在病症而不僅是症狀。

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 CRD/INAHTA/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
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2024 年 3 月 10 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 3 月 10 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2023 年 4 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC(蘇格蘭)醫療科技評估報告：於 2023 年 9 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者提供一篇文獻。

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

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2024 年 3 月 10 日止，查無相關醫療科技評估報告。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 3 月 10 日止，查無相關醫療科技評估報告。

3. NICE (英國) [11]

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 4 月發佈一份醫療科技評估報告，基於簽署藥品給付協議內容下，建議收載 eladocagene exuparvovec，用於 18 個月以上且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型的芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶 (Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase, AADC) 缺乏症病人。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商參考治療罕見疾病脊髓性肌肉萎縮症藥品 onasemnogene abeparvovec 評估報告中引用的成本效益模型[22]，模型包含 6 種健康狀態，包括「沒有運動功能」、「頭部完全控制」、「無需協助坐」、「在支撐下站立」、「在協助下行走」以及「死亡」，前述 5 種是基於 3 項臨床試驗中觀察到的運動里程碑。設定以 eladocagene exuparvovec 作為介入策略，最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 作為比較策略，目標族群為 18 個月以上 AADC 缺乏症病人。模型參數來自台灣進行的 3 項開放作業 (open-label)、單臂臨床試驗 (AADC-010、AADC-011 及 AADC-CU/1601)。由於 eladocagene exuparvovec 的商業保密折扣，成本效益結果屬於商業機密，故無法呈現於報告中。

NICE 認為廠商參考 onasemnogene abeparvovec 經濟模型為適當，並認為模型的首選假設如下：

- 病人年齡與體重：廠商於模型中採用試驗中平均確診年齡 4 歲及平均體重 11 公斤，然 NICE 的實證評議小組 (evidence appraisal group, EAG) 傾向以英國平均確診年齡 6 歲與平均體重 15 公斤。廠商認為英國的確診年齡較試驗中多數台灣人還晚，並考量隨著即早治療益處提高，可能會更認識 eladocagene exuparvovec 並更早診斷出疾病；另，參考一篇文獻的平均確診年齡亦為 4 歲。故委員會認為採用廠商基礎分析數據較為合適。
- 折現率：由於廠商認為 eladocagene exuparvovec 符合 NICE health technology evaluations manual 中三項標準^k，故於基礎分析中採用 1.5%折現率而非 3.5%，然委員會表示 eladocagene exuparvovec 雖可能改善生活益處，但應無法達到「恢復完全或接近健康」，此外，雖認同 eladocagene exuparvovec 的效果將持續一段時間，但由於臨床試驗的限制，其長期有效性尚具不確定性，因此委員會認為 eladocagene exuparvovec 僅符合「該科技適用於那些會死亡或生活受到嚴重損害的人」標準，故仍應採用 3.5%折現率。
- 透過 Bayesian 模型預測未來運動發展里程碑：由於罕病的樣本較小且遺漏值多，廠商將觀察到 PDMS-2 數據透過 Bayesian 模型預測未來運動發展里程碑以校正此限制；EAG 認為此方法可能高估了 eladocagene exuparvovec 的有效性，並建議以較保守的作法，以 last observation carried forward (LOCF)

^k 根據 NICE health technology evaluations manual，當符合「該科技適用於那些會死亡或生活受到嚴重損害的人」、「可能恢復完全或接近健康」、「這些益處將長期持續」之下，即可採用 1.5%折現率。

估算遺漏數據，即先前追蹤的 PDMS-2 數據即使隨時間推移仍會保持。然委員會雖認同 Bayesian 方法可能高估 eladocagene exuparvovec 有效性，但認為 LOCF 於臨床上不合理，可能導致 eladocagene exuparvovec 處於較差的情形，故認同廠商採用 Bayesian 方法，但須更新數據至 2020 年之後。

- 長期存活推估：廠商採用 weibull 外推「沒有運動功能」、「頭部完全控制」、「無需協助坐」、「在支撐下站立」4 個健康狀態的存活情形；採用 logistic 外推「在協助下行走」健康狀態的存活情形。然 EAG 對於「在協助下行走」30 年以上的外推存活率感到憂慮，因不確定於臨床上是否符合，且預測存活率接近 45 年後的「在支撐下站立」預測存活率，然廠商認為這代表具有不同嚴重程度的 AADC 缺乏症以及身體功能多樣化的人。故委員會的結論為，雖外推存活曲線仍具不確定性，但適合決策。

然而，即便採用上述首選假設，委員會仍對於 eladocagene exuparvovec 的成本效益分析結果感到相當大的不確定性：(1) 參與試驗的人數較少(2) 長期追蹤下的失訪率較高及(3) 使用 Bayesian 模型可能高估 eladocagene exuparvovec 相較於 BSC 的有效性。委員會最終結論為，即使使用更合適的假設下，ICER 仍具有不確定性，這主要是因為 Bayesian 模型可能高估 eladocagene exuparvovec 相較於 BSC 的有效性。委員會在決策時考慮上述的不確定性因素，將 QALY 校正值納入經濟模型後，委員會認為若在高度專業化技術評估下，eladocagene exuparvovec 充分處於 NICE 認為在 NHS 資源耗用下，其為具有成本效益的治療選擇，因此需在廠商願意提供藥品給付協議的前提下，建議將 eladocagene exuparvovec 作為 NHS 常規使用，用於治療 18 個月以上且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型的 AADC 缺乏症病人。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [16]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2023 年 9 月發佈一份初步醫療科技評估報告，依據極罕見孤兒藥 (Ultra Orphan Assessment) 架構評估 eladocagene exuparvovec，用於 18 個月以上且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型的芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶 (Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase, AADC) 缺乏症病人，報告中未提供最終建議。另外，在公開網頁中表示，當這種藥物可在超級孤兒藥途徑中開立處方時，蘇格蘭政府藥物政策部門 (Scottish Government Medicines Policy Branch) 將通知衛生委員會 (Health Boards)。相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用模型，模型包含 5 種運動里程碑的健康狀態加上死亡，包括「沒有運動功能」、「頭部完全控制」、「無需協助坐」、「在支撐下站立」、「在

協助下行走」以及「死亡」。設定以 eladocogene exuparvovec 作為介入策略，BSC 作為比較策略，循環週期為 3 個月，評估期間為 100 年。模型參數來自 3 項臨床試驗（AADC-010、AADC-011 及 AADC-CU/1601）。由於試驗皆為單臂試驗，比較策略 BSC 採用自然疾病史資料庫（natural history database, NHD）中 49 名嚴重表型之 AADC 缺乏症個案的報告資訊，雖廠商嘗試採用間接比較，但因兩組樣本量較小難以配對，因此並未進行。效用參數源自於本次建議者提交已發布的時間交換表(time trade-off, TTO)量測之數據，另針對標準博奕法（standard gamble, SG）和離散選擇法（discrete choice experiments, DCE）量測之數據進行情境分析。基礎情況中使用的效用值參數為：0.494（沒有運動功能）、0.537（完全頭部控制）、0.631（無需協助坐）、0.676（在支撐下站立）及 0.728（在協助下行走）。模型成本包括治療的採購成本、BSC 的藥物成本、多學科工作人員就診所產生的資源利用、影像學及實驗室測試成本、移動設備（如輪椅）以及不良事件的治療成本。廠商提交了病人可近性方案(patient access scheme, PAS)，並由病人可近性計畫評估團體(Patient Access Scheme Assessment Group, PASAG)評估是否適用於 NHS 蘇格蘭。

由於 eladocogene exuparvovec 的商業保密折扣，基礎情境與敏感度分析之結果皆屬於商業機密，故無法呈現於報告中，經濟評估證據的主要優勢及不確定性總結如後。

主要優勢：

- 儘管樣本量很小且研究不具可比性，但可取得患者相關臨床數據。
- 模型中的參數大多數都經過了充分研究，包括對相關已發表的資訊來源進行了系統性文獻回顧，並考慮到這種情況非常罕見，亦徵求了英國專家的意見。此外，於情境分析中納入 NHS 蘇格蘭患者前往英格蘭接受治療所需的旅行和住宿費用。

主要不確定性：

- 將觀察到最多五年的 PDMS-2 分數，透過 Bayesian 模型預測介入組 12 年的 PDMS-2 分數，並將預測的 PDMS-2 分數作為 ordered logit 模型中的自變項，因變項則為五個運動里程碑狀態。然而，與觀察到的 PDMS-2 數據相比，似乎有過度預測情形，故仍需解釋 ordered logit 模型的數據在多大程度上使用 Bayesian 模型的預測數據，以及是否可以僅使用觀測數據。
- 在 Bayesian 模型中，預測模型狀態在觀測資料可用的時間範圍外變化很小，特別是沒有假設長期治療情況下可能會惡化或治療減弱情形。從結構上看，這可能是模型很難修改部份，因此目前尚不清楚經濟結果和臨床結果之間是否存在一致性。

- 與預期患者群體相比，100 年的評估時間範圍很長。當分別減少到 10 年、20 年、30 年和 40 年時，基本情況的 ICER 會相當高。因採用文獻中腦性麻痺患者的死亡率作為長期存活的最佳指標，然此取決於開發階段後達到的最終運動狀態。雖廠商表示，臨床專家一致認為腦性麻痺患者提供了比脊髓性肌肉萎縮症患者更合適的替代指標，然委員會認為在模型的開發階段使用腦性麻痺死亡率仍增加了一些不確定性。
- 對於接受 BSC 病人，自然疾病史資料庫沒有足夠的資訊可與介入組病人進行配對，因此比較是 naïve。此外，自然疾病史資料庫中具有嚴重表現型的可用患者比例似乎很小。因有 30.6% 的人缺乏治療的資訊。然廠商表示文獻中對疾病嚴重程度的定義存在差異，且在某些情況下，沒有足夠資訊可確定疾病嚴重程度時，仍可將其納入自然疾病史數據中，用於模型中的 BSC 組。
- 透過情境分析測試結果的不確定性程度；例如，將介入組的開發階段限制為 BSC（5 年），加上縮短時間範圍並使用適當的 3.5% 折現率。另，使用了基於脊髓性肌肉萎縮症患者的離散選擇法和存活外推的情境分析。
- 討論了對認知功能潛在益處的不確定性以及可能對患者和照護者產生的影響。

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：

Population	納入條件：Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency 排除條件：未設限
Intervention	eladocagene exuparvovec
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	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/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 3 月 10 日止，以 “Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency”、“AADC Deficiency”、“eladocagene exuparvovec”、“cost” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

本報告透過前述搜尋策略進行搜尋，經審視標題及摘要後，排除與主題無相關之文獻，最終納 1 篇研究。

Simons 等人於 2023 年發表一篇研究[23]，開發了基於運動里程碑的終生世代基礎模型 (a cohort-based model)，以評估 AADC 缺乏症病人接受 eladocagene exuparvovec 治療後的長期效益。模型分為兩部份：開發階段 (最初沒有運動功能的患者可以進展到其他運動里程碑狀態) 和長期預測階段。包括六種健康狀態「沒有運動功能」、「頭部完全控制」、「無需協助坐」、「在支撐下站立」、「在協助下行走」以及「死亡」。介入策略為 eladocagene exuparvovec，數據來自長達 120 個月的臨床試驗數據；比較策略為 BSC，數據來自開發用於評估 AADC 缺乏症自然疾病史資料庫 (natural history database, NHD)，該資料庫透過 AADC 缺乏症案例進行系統性文獻回顧而產生。評估觀點為英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS)，採用 1.5% 折現率以及 3 個月評估週期。模型主要結果包生命年 (Life year, LY)、經健康生活品質校正生命年 (Quality-adjusted life year, QALY) 以及資源使用成本。

考量缺乏臨床試驗的存活數據和已發表的死亡率數據，模型採用替代性疾病腦性麻痺且無癲癇患者的存活數據進行估計，並進行擬合及外推。效用值參數來自文獻中採用時間交換表 (time trade-off, TTO) 測量之數據以及引用另一篇文獻中照顧者的負效用數據。模型中納入歸因於 eladocagene exuparvovec 治療及其相關外科手術的三個臨床項目的不良事件；與 BSC 治療相關的不良事件則列入與 BSC 相關的疾病管理成本中。疾病管理成本的資源利用情形來自疾病負擔相關文獻，疾病管理成本和不良事件成本取自 NHS 參考成本以及 PSSRU (Personal Social Service Research Unit) 報告。

結果顯示，eladocagene exuparvovec 的中位存活期為 40 年，BSC 為 15.5 年。eladocagene exuparvovec 組的 5 年存活率為 95.4%，BSC 組為 87.2%。與 BSC 相比，eladocagene exuparvovec 可增加 20.21 個未折現 QALY (已折現 QALY 為 12.18)，並且在所有運動里程碑狀態都增加了 LY。主要 QALY 增加是因 eladocagene

exuparvovec 治療達到更高的運動里程碑，即透過 eladocagene exuparvovec 治療有更好的存活情形以及效果。此外，接受 eladocagene exuparvovec 治療的患者，因預期壽命延長，其資源使用成本較高。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提交一份經濟評估文獻[23]，內容同上述電子資料庫之文獻搜尋結果，故於此不再贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶(Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase, AADC) 缺乏症為一種罕見神經傳導物質生物合成障礙遺傳性疾病[24]。根據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計表資料顯示[25]，至 2024 年 2 月為止，AADC 缺乏症 (ICD-10-CM: E70.9) 累積個案數為 69 人，累積死亡人數為 21 人。

AADC 酵素對於神經傳導物質多巴胺和血清素的合成非常重要，而 AADC 缺乏主要因編碼 AADC 酵素的 DDC 基因存在變異，導致神經傳導物質水平下降和嚴重的運動功能障礙[26, 27]。AADC 缺乏症於全球盛行率尚不明確，於美國約為 1:64,000 至 1:90,000、歐盟為 1:116,000、日本為 1:162,00[28]。根據台灣 1 篇研究表示，若僅考慮 2004 年後出生的新生兒，其新生兒發生率約為 1:66,491[24]；另 2 篇研究表示，其新生兒篩檢發生率約為 1:26,229 至 1:31,997[29, 30]。

AADC 缺乏症之症狀不會隨著時間的推移而改善，病人於出生 6 個月時即出現運動障礙的症狀，合併肌肉張力低下與發展遲緩(developmental delay)、眼動危象(oculogyric crises)與易怒(irritability)等症狀[2]，其病人嚴重程度各不相同，全球約有 80%病屬嚴重表現型，而台灣則約有 94%病人[24]，這些較嚴重的病例恐於發病十年內死亡[27]。由於 AADC 缺乏症患者常伴隨其他併發症，因此嚴重影響病人及其照護者之生活品質[26]。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品（以下簡稱本品）建議者循突破創新新藥申請收載，若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考

品之考量如下列說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 A16AB26[7]，屬「A16A: OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS」的「A16AB: Enzymes」類。同屬此分類的藥品成分共有 27 項，經查詢衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁[8]，前述藥品於我國取得上市核可的成分中並無與本品核准適應症相同之成分。

本報告進一步於許可證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶」或「AADC」為適應症關鍵字進行查詢，查無與本品相似治療地位之適應症。

綜上，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，本報告認為目前未有與本品具相似臨床地位之藥品可作為核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者之財務影響推估

建議者提出一份財務影響評估報告，建議本品納入健保給付用於年齡符合 18 個月以上且經臨床、分子和基因證實確診為具有嚴重表現型之芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶 (Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase, AADC) 缺乏症之病人，推估未來五年(2024 年至 2028 年)本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 5 人，本品年度藥費約第一年 9.5 億元至第五年 5.94 億元，由於本品臨床使用地位為新增關係，因此本品年度藥費即以藥費觀點為基礎之財務影響；若再考量其他醫療費用，以總額觀點為基礎之財務影響約為 9.54 億元至 5.96 億元。建議者之假設及推算過程如下：

(1) 臨床地位

建議者預期本品將用於年齡 18 個月以上之 AADC 缺乏症病人。由於目前並無其他核准用於此適應症且或健保給付之藥品，故設定本品臨床地位屬新增關係。

(2) 目標族群推估

A. 新發人數

- 台灣新發 AADC 缺乏症病人：建議者參考國家發展委員會我國人口中推計

數[31]，假設未來五年（2024 年至 2028 年）出生人口約 15.9 萬人至 14.3 萬人，並參考 1 篇台灣研究[29]之新生兒篩檢發生率（1:26,229），推估未來五年新發 AADC 缺乏症病人數。

- 符合年齡 18 個月以上：由於病人需要從出生近 2 年時間才符合接受基因治療手術之年齡條件，故建議者將推估未來第一年至第三年新發 AADC 缺乏症病人數，納入未來第三年至第五年作為符合年齡 18 個月以上之 AADC 缺乏症病人數。
- 嚴重表現型：建議者引用 1 篇台灣研究[24]，其追蹤 2000 年至 2023 年 3 月至台灣就診之 AADC 缺乏症病人，其中約有 94%AADC 缺乏症病人有嚴重表現型，以此假設符合嚴重表現型之比例。

建議者依據上述條件依序推估未來五年符合 18 個月以上屬於嚴重表現型之 AADC 新發病人約為第一及第二年 0 人、第三年 6 人至第五年 5 人。

B. 盛行人數

建議者諮詢臨床專家後表示，目前正在等待治療且屬於嚴重表現型之 AADC 缺乏症病人中，預期未來第一年有 8 人將接受治療，而另有 5 人因年齡尚未滿 18 個月，故將於第二年接受治療。推估未來五年符合 18 個月以上屬於嚴重表現型之 AADC 盛行病人約為第一年 8 人及第二年 5 人。

綜合上述，合計未來五年目標族群人數約為第一年 8 人至第五年 5 人。

(3) 本品使用人數

由於目前尚無其他 AADC 缺乏症之治療方式，故建議者預估所有病人皆會接受本品治療，市占率假設為 100%。推估未來五年本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 5 人。

(4) 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量，以本品單次輸注一瓶方式給藥，且每位病人終生僅輸注一次，並依其建議支付價，推估本品年度藥費約為第一年 9.5 億元至第五年 5.94 億元。

(5) 其他醫療費用

建議者認為本品須透過殼核內輸注手術完成給藥，每位病人需在單次手術中，以立體定位術規劃四個殼核內目標點，透過於頭部雙側藉由顱骨穿孔手術開啟兩個插入點，完成四個目標點的立體定位術殼核內輸注給藥。因此需搭配診療項目「83084B 立體定位術-功能性失調」（支付點數 25,000 點）給藥，並於單次手術

中申報 4 單位；此外，手術伴隨麻醉評估項目、特材相關費用、術前檢查項目、術後追蹤項目以及術後住院費用等。建議者加總每人伴隨手術相關之年度材料費約 18 萬元；針對醫療服務項目，建議者參考專家意見，以醫學中心各項醫療服務兒童加成約百分之五十進行加算，再以健保點值 0.8 點值計算，估計每人醫療服務之年度費用約為 22 萬元，合計手術相關材料費與醫療服務費用約為 40 萬元。據此，推估未來五年其他醫療費用約為第一年 320 萬元至第五年 200 萬元。

(6) 財務影響

由於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為藥費財務影響，約為第一年 9.5 億元至第五年 5.94 億元；若再考量其他醫療費用，總額財務影響約為第一年 9.54 億元至第五年 5.96 億元。

(7) 敏感度分析

建議者考量國家發展委員會之我國出生人口推估數據具有不確定性，另採用低推估與高推估出生人數進行推估；於新發 AADC 缺乏症發生率部分，建議者參考 1 篇台灣研究之新生兒 AADC 缺乏症發生率 (1:66,491) [24]，以及 1 篇台灣研究之新生兒篩檢 AADC 缺乏症發生率 (1: 31,997) [30] 進行推估。

項目	參數	總額財務影響 (第一年至第五年)
國發會出生人數	低推估	9.5 億元至 5.94 億元
	高推估	9.5 億元至 7.13 億元
AADC 缺乏症發生率	低推估(1: 66,491)	9.5 億元至 2.38 億元
	高推估(1: 31,997)	9.5 億元至 4.75 億元

2. 查驗中心評估與推論

本報告認為建議者之分析架構清楚，且有提供相關文獻及計算過程供以驗證，惟考量本品之健保審議時程，調整推估年份並更新目標族群出生人口推估年份與盛行人數；另針對其他醫療服務費用，排除未納入健保給付項目，並於第二年後納入定期追蹤檢查費用。本報告針對建議者財務影響假設及估算評論如下：

(1) 臨床地位

本報告諮詢臨床專家意見，認為目前並無其他獲准用於此適應症之藥品可使用，故建議者設定本品為「新增關係」應屬合理。

(2) 目標族群推估

建議者參考國家發展委員會我國人口中推計數，推估未來五年出生人數，並

引用文獻之新生兒篩檢發生率、嚴重表現型占比推估 AADC 缺乏症新發人數，另參考專家意見推估盛行人數。本報告認為建議者推估方式為合理，惟考量健保審議時程，調整推估年份為 2025 年至 2029 年，並針對部分參數進行數據更新：

- A. 新發人數：本報告更新國家發展委員會我國人口中推計數推估年份，假設未來五年（2025 年至 2029 年）出生人口約 14.3 萬人至 14 萬人。於 AADC 缺乏症發生率部分，經諮詢專家建議後，認為並非所有新生兒皆會進行 AADC 缺乏症之自費篩檢，如採新生兒篩檢率恐有高估人數之慮，然考量目前確切發生率仍有不確定性，建議者屬保守推估，故本報告暫以建議者假設 1:26,229 發生率進行估算。接續，同建議者推估 18 個月以上、嚴重表現型人數，推估未來五年符合 18 個月以上屬於嚴重表現型之 AADC 缺乏症新發病人約為第一及第二年 0 人、第三年後每年約 5 人。
- B. 盛行人數：考量病人需符合年齡近 2 歲才能接受本品治療，故本報告預期本品納入健保前兩年（2023 年以前）之等待治療病人將於未來第 1 年接受治療、本品納入健保前一年（2024 年）之新發個案預期於未來第 2 年接受治療。
- 本品納入健保前一年之個案：本報告參考國家發展委員會我國人口中推計數推估 2024 年新發出生人數，接續採用 1:26,229 發生率、94% 嚴重表現型占比進行推估，並納入未來第 2 年接受治療人數。
 - 本品納入健保前兩年之個案：本報告參考衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計[25]，截至 2023 年 12 月之 AADC 缺乏症累積存活個案為 45 位，經諮詢專家意見後，扣除台灣已接受臨床試驗之個案後，尚未接受治療之 AADC 缺乏症病人約有 20 位，專家表示，其中適合治療病人僅有 10 位¹，且目前沒有其他途徑可於健保給付前接受治療，故本報告將其納入作為未來第 1 年接受治療人數。

此外，對於已接受本品臨床試驗基因治療之病人，於本品納入健保給付後是否還有接受第二次治療之可能，本報告經諮詢臨床專家後表示，此族群接受本品後追蹤至今仍有療效，故可能待接受治療後 20 年才需進一步觀察後續情形，因此本報告暫不列入考量。綜上，本報告推估未來五年目標族群約為第一年 10 人至第五年約為 5 人。

(3) 本品使用人數

本報告經諮詢專家意見後，考量現行無其他治療方式，因此同建議者假設市占率為 100% 進行估算。推估未來五年本品使用人數約為第一年 10 人至第五年 5 人。

¹ 專家表示等待治療的病患中，可能因年紀過大、病情太過嚴重、家庭因素或突發死亡等因素，無法列入未來適合接受治療病人中。

(4) 本品年度藥費

由於本品透過輸注方式給藥，單次給藥一瓶，且每位病人終生僅輸注一次，本報告同建議者參考仿單用法用量並依其建議支付價，推估本品年度藥費約為第一年 11.88 億元至第五年 5.94 億元。

(5) 其他醫療費用

本報告經諮詢臨床專家手術相關項目後，認為建議者提供之項目大致符合，然而，本報告考量手術特材項目「Smartflow ventricular cannula」目前尚未納入健保給付，以及「FND04FM400M4 “美敦力” 基準點標記物 (5 個)」限用於 DBS 申報，故本報告認為應不列入計算；另，本報告考量健保點值具有不確定性，故採保守推估，於醫療服務項目費用仍以一點一元進行計算。此外，專家表示，接受本品基因治療病人約每 12 個月會再進行一次核磁共振追蹤，故本報告將「33084B 磁共振造影—無造影劑」(6,500 點) 納入作為第二年以後的追蹤費用。推估未來五年其他醫療費用約為第一年 275 萬元至第五年 141 萬元。

此外，本報告經諮詢臨床專家後表示，目前 AADC 缺乏症病人會先接受如多巴胺促效劑(dopamine agonists)、MAO 抑制劑、vitamin B、亞葉酸(folic acid)、不含 carbidopa 的 levodopa 等藥物治療，並視病人疾病嚴重程度給予不同藥物組合。若治療後無法控制疾病，則會考慮納入本品基因療法試驗，並於進入試驗後停用原先治療，術後再視症狀決定是否需輔以傳統藥物治療。因此本報告預期本品納入健保給付後，將減少目前的藥物治療費用，然考量目前藥物費用對整體財務影響不大，故暫不納入計算。

(6) 財務影響

由於本品臨床地位為新增關係，故本品年度藥費即為藥費財務影響，約為第一年 11.88 億元至第五年 5.94 億元；若再考量其他醫療費用，總額財務影響約為 11.91 億元至 5.95 億元。

(7) 敏感度分析

本報告同建議者考量國家發展委員會之推估數據以及 AADC 缺乏症發生率具有不確定性，故進行敏感度分析，如後表彙整。

項目	參數	總額財務影響 (第一年至第五年)
國發會出生人數	低推估	11.91 億元至 5.95 億元
	高推估	11.91 億元至 7.14 億元

AADC 缺乏症發生率	低推估(1: 66,491)	11.91 億元至 2.38 億元
	高推估(1: 31,997)	11.91 億元至 4.76 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 之 HTA 組織，至 2024 年 3 月 10 日止未針對本品公布相關醫療科技評估報告。
2. 英國 NICE 於 2023 年 4 月公告一份評估報告，報告中表示委員會基於(1)參與試驗的人數較少(2)長期追蹤下的失訪率較高及(3)使用 Bayesian 模型可能高估 eladocagene exuparvec 相較於 BSC 的有效性，因此認為 eladocagene exuparvec 的成本效益分析結果具有相當大的不確定性。委員會最終結論為，即使使用更合適的假設下，ICER 仍具有不確定性，這主要是因為 Bayesian 模型可能高估 eladocagene exuparvec 相較於 BSC 的有效性。委員會在決策時考慮上述的不確定性因素，將 QALY 校正值納入經濟模型後，其認為若在高度專業化技術評估下，eladocagene exuparvec 充分處於 NICE 認為在 NHS 資源耗用下，其為具有成本效益的治療選擇，因此需在廠商願意提供藥品給付協議的前題下，建議將 eladocagene exuparvec 作為 NHS 常規使用，用於治療 18 個月以上且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型的 AADC 缺乏症病人。
3. 蘇格蘭 SMC 於 2023 年 9 月發佈一份關於本品之初步醫療科技評估報告，依據極罕見孤兒藥 (Ultra Orphan Assessment) 架構評估 eladocagene exuparvec，用於 18 個月以上且經臨床、分子和遺傳學確診患有嚴重表型的芳香族 L-胺基酸類脫羧基酶 (AADC) 缺乏症病人，報告中未提供最終建議。

(二) 財務影響

1. 建議者推估本品納入健保給付後，未來五年 (2024 年至 2028 年) 本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 5 人，本品年度藥費約第一年 9.5 億元至第五年 5.94 億元，由於本品臨床使用地位為新增關係，因此本品年度藥費即為藥費財務影響；若再考慮其他醫療費用，總額財務影響約為 9.54 億元至 5.96 億元。
2. 本報告認為建議者之分析架構清楚，且有提供相關文獻及計算過程供以驗證，惟考量本品之健保審議時程，調整推估年份並更新相關數據；另針對其他醫療服務費用，排除未納入健保給付項目，並於第二年後納入定期追蹤檢查費用。經調整後，推估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數為第一年 10 人至第五年 5 人，本品年度藥費約為第一年 11.88 億元至第五年 5.94 億元，由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即藥費財務影響；若考慮其他醫療費用，總額財務影響約為 11.91 億元至 5.95 億元。

3. 本報告同建議者針對國家發展委員會推估未來五年出生人數進行敏感度分析，以低推估之總額財務影響約為第一年 11.91 億元至第五年 5.95 億元；以高推估之總額財務影響約為第一年 11.91 億元至第五年 7.14 億元；另針對 AADC 缺乏症發生率進行敏感度分析，以低推估之總額財務影響約為第一年 11.91 億元至第五年 2.38 億元；以高推估之總額財務影響約為第一年 11.91 億元至第五年 4.76 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經2025年3月藥品專家諮詢會議討論，依其臨床試驗結果顯示，2至6歲治療者較6至12歲治療者，有較高比例可以達到獨坐能力，且運動功能PDMS-2平均總分可達2倍增加，故建議優先給付2-6歲之AADC重型患者；此外，本品確有臨床需求，惟考量臨床試驗人數少且為單臂試驗，長期療效具高度不確定性，故建議以暫時性支付納入，3年後執行療效評估並重新檢討支付價與給付條件。

本報告依調整後之給付規定，參考專家意見、國內文獻[24]以及健保資料庫推估未來第一年至第二至六歲盛行人數約 13 位；另參考專家意見以及健保資料庫重大傷病檔中符合罕病註記之新發核定人數，推估第二至第五年之新發人數每年約 5 位，由於目前尚無其他 AADC 缺乏症之治療方式，故目標族群人數即為使用人數，推估本品使用人數約為第一年 13 人至第五年 5 人。本報告依本品初核價格更新財務影響評估結果，推估本品年度藥費約為第一年 13 億元至第五年約 5 億元，由於本品臨床地位屬新增關係，故本品年度藥費即藥費財務影響；若考慮其他醫療費用，總額財務影響約為 13.03 億元至 5.01 億元。

參考資料

1. Williams K, Skrobanski H, Buesch K, Acaster S. Symptoms and impacts of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency among individuals with different levels of motor function. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2022; 17(1): 128.
2. 罕病分類與介紹 . 財團法人罕見疾病基金會 . https://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/183. Accessed Mar 1, 2024.
3. Blau N, Pearson TS, Kurian MA, Elsea SH. Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency. 2023.
4. Bergkvist M, Stephens C, Schilling T, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic review. *Future Neurology* 2022; 17(4): FNL63.
5. Gantz E, Daniel Sharer J, McGrath TM. Diagnosis of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency via Epilepsy Gene Panel Screening in a Patient with Atypical Presentation. *Child Neurology Open* 2023; 10: 2329048X231161027.
6. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet journal of rare diseases* 2017; 12: 1-21.
7. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Feb 23, 2024.
8. 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://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Feb 23, 2024.
9. 罕藥名單_113年1月12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=45978>. Accessed Feb 23, 2024.
10. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-113.02.23 更新. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Accessed Feb 23, 2024.
11. Eladocagene exuparvovec for treating aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency [HST26]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst26>. Accessed Feb 16, 2024.
12. Darrah J, Magill-Evans J, Volden J, Hodge M, Kembhavi G. Scores of typically developing children on the Peabody Developmental Motor Scales—Infancy to preschool. *Physical & occupational therapy in pediatrics* 2007; 27(3): 5-19.
13. Eliks M, Gajewska E. The Alberta Infant Motor Scale: A tool for the

- assessment of motor aspects of neurodevelopment in infancy and early childhood. *Frontiers in neurology* 2022; 13: 927502.
14. Tsai Y-P, Tung L-C, Lee Y-C, Wang Y-L, Yen Y-S, Chen K-L. Selecting score types for longitudinal evaluations: the responsiveness of the Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers in children with developmental disabilities. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016: 1103-1109.
 15. Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley scales of infant and toddler development. 2021.
 16. eladocagene exuparvovec (Upstaza). Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/eladocagene-exuparvovec-upstaza-uo-smc2586/>. Accessed Feb 16, 2024.
 17. Upstaza (eladocagene exuparvovec). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>. Accessed Feb 19, 2024.
 18. Tai CH, Lee NC, Chien YH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Molecular Therapy* 2022; 30(2): 509-518.
 19. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed Feb 19, 2024.
 20. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Child and Adolescent Health* 2017; 1(4): 265-273.
 21. Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain* 2019; 142(2): 322-333.
 22. Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy[HST15]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15>. Published 2023. Accessed March 10, 2024.
 23. Simons CL, Hwu WL, Zhang R, Simons M, Bergkvist M, Bennison C. Long-Term Outcomes of Eladocagene Exuparvovec Compared with Standard of Care in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Modelling Study. *Adv Ther* 2023; 40(12): 5399-5414.
 24. Hwu WL, Hsu RH, Li MH, et al. Aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency in Taiwan. *JIMD Rep* 2023; 64(5): 387-392.

25. 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>. Published 2024. Accessed March 18, 2024.
26. Buesch K, Zhang R, Szczepańska K, et al. Burden and severity of disease of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic literature review. *Current Medical Research and Opinion* 2022; 38(11): 1871-1882.
27. DiBacco ML, Hinahara J, Goss TF, Pearl PL. Burden of illness in aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Annals of the Child Neurology Society* 2023; 1(1): 75-81.
28. Skrobanski H, Williams K, Werner C, O'Neill S, Buesch K, Acaster S. The impact of caring for an individual with aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a qualitative study and the development of a conceptual model. *Current Medical Research and Opinion* 2021; 37(10): 1821-1828.
29. Chen P-W, Hwu W-L, Lee N-C, Chien Y-H. Streamlined determination of 3-O-methyldopa in dried blood spots: Prospective screening for aromatic l-amino-acid decarboxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2023; 140(1): 107687.
30. Chien Y-H, Chen P-W, Lee N-C, et al. 3-O-methyldopa levels in newborns: Result of newborn screening for aromatic l-amino-acid decarboxylase deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2016; 118(4): 259-263.
31. 人口推估查詢系統 . 國家發展委員會 . https://pop-proj.ndc.gov.tw/Custom_Detail_Search.aspx?t=3&n=41&sms=0. Published 2024. Accessed March 10, 2024.

附錄

附錄一、療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024年3月1日止)		
#1	("Aromatic L-amino acid decarboxylase" OR "Aromatic amino acid decarboxylase" OR "AADC") AND (deficienc*)	311
#2	"eladocagene exuparvovec" OR "Upstaza" OR "PTC-AADC" OR "AGIL-AADC" OR "AAV2-hAADC" OR "adeno-associated virus vector"	30
#3	#1 AND #2	22
#4	#3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review))	0
#5	#3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis))	0
#6	#3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization) OR (randomized) OR (randomised))	0
#7	#3 AND ((clinicaltrial[Filter]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (clinicalstudy[Filter]) OR (comparativestudy[Filter]) OR ("Comparative Study" [Publication Type]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]) OR "case control")	2
EMBASE (搜尋日期：2024年3月1日止)		
#1	'aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency'/exp OR 'aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency'	215
#2	'eladocagene exuparvovec'/exp OR 'eladocagene exuparvovec' OR 'Upstaza' OR 'PTC-AADC' OR 'AGIL-AADC' OR 'AAV2-hAADC' OR 'adeno associated virus vector'/exp OR 'adeno associated virus vector'	11611
#3	#1 AND #2	44
#4	#3 AND [systematic review]/lim	3
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	1
#6	#3 AND [controlled clinical trial]/lim	1
#7	#3 AND [clinical trial]/lim	4
Cochrane Library (搜尋日期：2024年3月1日止)		
#1	("Aromatic L-amino acid decarboxylase" OR "Aromatic amino acid decarboxylase" OR "AADC") AND (deficienc*)	6
#2	"eladocagene exuparvovec" OR "Upstaza" OR "PTC-AADC" OR "AGIL-AADC" OR "AAV2-hAADC" OR "adeno-associated virus vector"	21
#3	#1 AND #2	2

附錄二、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2024/03/10	#1	(Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency) OR (AADC Deficiency)	248
		#2	Cost	1,112,356
		#3	#1 AND #2	9
Embase	2024/03/10	#1	(Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency) OR (AADC Deficiency)	460
		#2	Cost	1,148,806
		#3	#1 AND #2	18
Cochrane	2024/03/10	#1	(Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency) OR (AADC Deficiency)	6
		#2	Cost	77,646
		#3	#1 AND #2	0
CRD	2024/03/10	#1	Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency	0
		#2	AADC Deficiency	0
		#3	Eladocagene Exuparvovec	0
INAHTA	2024/03/10	#1	(Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Deficiency) OR (AADC Deficiency)	2
		#2	Cost	3,843
		#3	#1 AND #2	0