

維得抑膜衣錠 (Voydeya)

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	Voydeya	成分	danicopan
建議者	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
藥品許可證持有商	臺灣阿斯特捷利康股份有限公司		
含量規格劑型	膜衣錠；50 mg、100 mg		
主管機關許可適應症	適用於作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，治療在 Ravulizumab 或 Eculizumab 穩定治療下仍有溶血性貧血 (hemolytic anemia) 之陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	適用於作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，治療陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 且曾經有血管外溶血 (EVH) 的成年病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， 1. <u>限同時符合下列各項條件之陣發性夜間血紅素尿症患者使用：</u> (1) <u>18 歲以上的陣發性夜間血紅素尿症成人患者，經 C5 補體抑制劑(如 eculizumab 或 ravulizumab) 治療。</u> (2) <u>出現臨床顯著性血管外溶血 (clinically significant extravascular hemolysis) 的徵兆或症狀，血紅素濃度檢測數值小於或等於 9.5 g/dL，且絕對網狀紅血球計數大於或等於 $120 \times 10^9/L$ 或網狀紅血球計數大於或等於 3%。</u> 2. <u>需作為 C5 補體抑制劑(如 eculizumab 或 ravulizumab) 的附加藥物開立處方。</u>		
建議療程	建議起始劑量為 150 mg 每天 3 次，口服給藥，間隔約 8 小時 (± 2 小時)。取決於臨床反應，劑量可增至 200 mg 每天 3 次。		
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：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，在綜合考量國際最新臨床治療指引、ATC 分類碼、我國許可適應症、健保收載情形及最新臨床實證資料後，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)

截至民國 114 年 3 月 5 日為止，加拿大 CDA-AMC 及英國 NICE 皆建議給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療用於有殘餘溶血性貧血(residual hemolytic anemia) 的 PNH 成年病人，惟給付規定與建議者所提略有不同，例如建議者並未設限接受 danicopan 前，eculizumab 或 ravulizumab 需穩定治療 ≥ 6 個月，且無設定續用或停用條件等。簡要彙整如後表。

	加拿大 CDA-AMC	澳洲 PBAC	英國 NICE
給付條件	1. 接受 eculizumab 或 ravulizumab 穩定治療 ≥ 6 個月 2. 因 EVH 導致殘餘溶血性貧血，定義為：血紅素濃度 ≤ 9.5 g/dL，且 ARC $\geq 120 \times 10^9/L$	無相關評估報告	病人在接受 C5 抑制劑治療時發生臨床顯著性血管外溶血
續用條件	1. 相較於基礎值，可降低輸血需求* 2. 血紅素濃度恢復至正常值下限以上	-	-
停用條件	停用 eculizumab 或 ravulizumab	-	-
給付時間	首次給付最長 24 週，後續每年評估以確保可維持續用條件的臨床效益。	-	-
EVH 為 extravascular hemolysis 血管外溶血的縮寫；ARC 為 absolute reticulocyte count 絕對網狀紅血球計數的縮寫。 *輸血需求包含輸血紅血球單位數和輸血次數。			

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

關於 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 之附加治療的相對療效及安全性，本報告主要參考一項第 III 期的 ALPHA 隨機對照試驗，其旨在探討 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 之附加藥品 (以下簡稱 danicopan, C5i 組)，用於已接受 ravulizumab 或 eculizumab 穩定治療^b ≥ 6 個月之發生臨床顯著性血管外溶血 (定義為血紅素 ≤ 9.5 g/dL 且 ARC $\geq 120 \times 10^9/L$) 的陣發性夜間血紅素尿症病人之相對療效及安全性。簡要彙整如後表。

病人基期 (詳如報告內文表七)	年齡中位數為 54 歲，約 6 成為女性、約 4 成為亞裔，血紅素中位數為 7.8 g/dL，ARC 中位數 $211.3 \times 10^9/L$ ；幾乎所有病人於篩選前 6 個月內都需要接受輸血治療。
-----------------	--

^b 定義為試驗前 24 週的劑量或給藥間隔無變化。

相對療效 (詳如報告 內文表八)	1. 在接受治療第 12 週時，不論是主要療效指標（血紅素濃度變化）或是關鍵次要療效指標， <u>danicopan, C5i</u> 組相較於 <u>安慰劑, C5i</u> 組，皆可達到統計上顯著改善。			
	2. 長期接受 <u>danicopan, C5i</u> 至第 72 週，血紅素濃度變化等指標亦可維持至第 72 週。			
		<u>Danicopan, C5i</u> 組 (N=57 人)	<u>安慰劑, C5i</u> 組 (N=29 人)	2 組差 (95% CI)
	主要療效指標			
	與基期相比的血紅素濃度變化, 平均, g/dL	2.8	0.5	2.3 (1.6 至 3.1)
	關鍵次要療效指標			
	未輸血情況下血紅素升高 \geq 2g/dL 的病人比例, %	54.4	0	$P < 0.001$
	避免輸血的病人比例, %	78.9	27.6	$P < 0.001$
與基期相比 FACIT-Fatigue 改善, 平均	8.1	2.4	$P < 0.001$	
與基期相比的 ARC 變化, 平均, $\times 10^9/L$	-92.5	-0.8	$P < 0.001$	
健康相關生活品質	在接受治療第 12 週時， <u>danicopan, C5i</u> 相較於 <u>安慰劑, C5i</u> 組，FACIT-Fatigue 評分可達到最小臨床重要差異。			
相對安全性(詳如報告內文表十及表十一)	<u>Danicopan, C5i</u> 組相較於 <u>安慰劑, C5i</u> 組，有略為較高的不良事件發生率。 <u>Danicopan, C5i</u> 組於治療期間最常見的不良事件為頭痛、噁心、腹瀉及關節痛；但長期追蹤至 72 週，並無觀察到新的安全性訊號。			
ARC 為 absolute reticulocyte count 絕對網狀紅血球計數的縮寫				

四、醫療倫理：

本報告雖無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考，但為彌補現有醫療倫理議題之不足，本報告簡要彙整加拿大 CDA-AMC 及蘇格蘭 SMC 評估報告中之病友意見，以及自中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見以供參考。

(一) 主要醫療科技評估組織收集之病友意見

1. 罹患陣發性夜間血紅素尿症對於病人生活品質有嚴重影響，且其症狀亦會影響病人的社交活動、日常功能及就業等。
2. 病人及其家屬期望有能減輕治療負擔、減少溶血症狀、輸血、減緩病情惡化，及改善長期結果和生活品質的新型治療選擇。

(二) 《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之病友意見

1. 截至民國 114 年 9 月 26 日為止，收到 1 筆來自罕見疾病基金會提供之意見。該筆意見收集來自 16 位病友（13 位病人與 3 為照顧者），平均年齡為 51.8 歲（範圍：25 至 75 歲）；出現症狀的平均年齡為 34.9 歲（範圍：8 至 62 歲），確診平均花費時間約 2 年。

2. 意見中無病人使用過本品。
3. 在醫療現況方面，PNH 會造成溶血、血尿、貧血，容易疲倦、頭暈、甚至昏倒；有的會引發喘、食慾不振、嗜睡、吞嚥困難等狀況。16 位病友中有 1 人僅定期追蹤，尚未使用藥物；其餘 15 人皆曾使用過 Soliris[®] (eculizumab)。15 人目前治療方式如下：8 人使用 Soliris[®]；2 人使用本品；1 人使用 Empaveli[®] (pegcetacoplan)；4 人使用 Fabhalta[®] (iptacopan)。
 - Empaveli[®]：1 位病友因使用 Soliris[®] 未改善病情，仍需定期輸血，因此換藥，目前使用 Empaveli[®] 約半年，仍有溶血、疲倦、各血球低下等症狀，但較無副作用，且回診頻率降低。
 - Fabhalta[®]：4 位病友都曾使用過 Soliris[®]，其中 2 人也使用過本品，但有 3 人因療效不佳換藥；1 人因受直腸癌化療影響須經常輸血，不易申請續用 Soliris[®]，因此醫師建議換成 Fabhalta[®]。4 人使用 Fabhalta[®] 的時間從 45 天至 4 年，皆表示有改善症狀，如維持或提高血紅素、改善體力、改善疲勞、走路不喘等，且無副作用或如小便有泡泡，進而能運動、日常生活自理和獨立外出，包含自行回診和接受化學治療，且能減少回診次數，使照顧者的負擔減輕，也能讓照顧者有自己的社交活動。
 - Soliris[®]：8 人平均用藥時間為 8.4 年 (範圍：2 至 15 年)，認為治療算穩定，大都有增加體力，可外出、上班，並減少瘀青、出血和輸血次數等，病友可照顧自己，能降低照顧者的請假次數。副作用包含免疫力較低、腹瀉、腹痛、影響睡眠，有 1-2 次注射後會感覺背或腰部有酸或涼感。但是，有 1 位病友表示血紅素維持在 7 至 8 點多，日常生活仍有易喘和疲累情形，且無法從事長時間運動，僅能走路。
4. 在生活品質方面，大多數 (90% 以上) 病友有溶血、血尿、貧血等症狀，且體力差、易倦、易喘、頭暈，甚至昏倒，導致病友無法出門、工作或從事社交活動，需照顧者陪伴，造成病友憂鬱和焦慮。病友也有食慾不振、嗜睡、吞嚥困難等症狀，影響生活品質。另外，病友提到每半年申請一次罕藥使用，會覺得心理壓力很大，希望能拉長申請時間。在照顧者方面，病友因身體狀況 (如貧血、易倦、易喘、體力差等)，導致無法出門、需有旁人照顧和頻繁就醫，連帶造成照顧者無法工作和社交，陪同外出時也需小心謹慎，且照顧者與病友的情緒易互相影響，一起憂鬱和焦慮。
5. 病友對新藥的期待包含改善症狀，包含體力和減少輸血頻率；提升用藥便利性 (改為非注射方式)。

五、成本效益：

- (一) 加拿大 CDA-AMC 建議有條件的收載 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療因血管外溶血導致殘餘性溶血性貧血的陣發性夜間血紅

素尿症成年病人。委員會調整相關模型設定後重新分析，結果顯示 pegcetacoplan 相較於單用 C5 抑制劑之 ICER 值為 113,166 加幣/QALY gained，danicopan 合併 C5 抑制劑相較於 pegcetacoplan 之 ICER 值為 7,056,575 加幣/QALY gained。在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，danicopan 合併 C5 抑制劑須降價 90.4% 才具有成本效益。

- (二) 英國 NICE 建議給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療「具有殘餘性溶血性貧血的 PNH 成人病人」。廠商估計結果指出 danicopan 附加治療相較於 pegcetacoplan 具有成本效益優勢，因商業機密故未呈現其 ICER 值。EAG 偏好模型估計結果顯示，danicopan 附加治療相較於 pegcetacoplan 之 ICER 值高於一般 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍 (20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained)，若將 pegcetacoplan 的 BTH 事件機率設定為每年 10%，ICER 值將高於 NHS 資源使用範圍的下限值 (20,000 英鎊/QALY gained)，若假設 BTH 事件機率設定為每年 18%，則 danicopan 附加治療具成本效益優勢 (效益較高、成本較少)。整體而言，委員會認為 danicopan 可能具有成本效益，因此建議給付。
- (三) 蘇格蘭 SMC 建議收載 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療「具有殘餘性溶血性貧血的 PNH 成人病人」，前提為廠商須提供病人用藥可近性方案 (PAS)，或者 PAS 的價格與牌價相同或更低。

六、財務衝擊：

- (一) 建議者預估本品給付後將為 C5 抑制劑之附加藥物，故臨床地位屬新增關係。參考罕見疾病通報個案資料及人口推估數計算各年度陣發性夜間血紅素尿症病人數，依文獻設定符合 C5 抑制劑給付條件比例、接受 C5 抑制劑治療比例、成人占比以及發生血管外溶血 (EVH) 比例後推估未來五年目標族群人數，並假設市占率為 80% 至 100%，此外，參考試驗假設 70% 病人每日給藥三次 200mg，其餘病人每日給藥三次 150mg，再依據仿單用法用量及健保支付價估算本品年度藥費。建議者另參考文獻假設使用本品後每年可避免輸血病人比例及避免輸血次數，依臨床醫師意見及健保支付點數估算使用本品每年可節省之輸血費用。預估之藥費財務影響約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元；若將使用本品可能減少之輸血費用納入考量後估算健保總額財務影響，約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元。
- (二) 本報告認為建議者之假設大致合理，僅於 PNH 人數推估及 EVH 發生比例之設定部分具不確定性，故基礎分析部分沿用建議者假設，僅更新輸血相關健保支付點數。經本報告調整後，未來五年本品使用人數為 19 人至 31 人，本品年度藥費等同藥費財務影響，約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元，總額財務影響亦為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元。敏感度分析結果顯示，EVH 發生比例與每日使用劑量設定為影響財務評估結果之主要參數，若調高 EVH 發

生比例至 50%，藥費財務影響約為 0.81 億元至 1.31 億元；若調高每日使用 200 mg TID 病人比例至 100%，財務影響約為 0.51 億元至 0.84 億元。

(三) 建議者與本報告之未來五年(115 年至 119 年)財務影響推估結果彙整如後表。

項目	參數設定	本品使用人數	藥費財務影響
建議者推估			
基礎分析	PNH 人數：148 至 176 人 EVH 發生比例：30% 200mg TID 占比 70%	19 至 31 人	0.48 至 0.78 (億元)
敏感度分析 1	200mg TID 占比 80%	19 至 31 人	0.49 至 0.80 (億元)
敏感度分析 2	200mg TID 占比 25%	19 至 31 人	0.43 至 0.70 (億元)
查驗中心推估			
基礎分析	PNH 人數：148 至 176 人 EVH 發生比例：30% 200 mg TID 占比：70%	19 至 31 人	0.48 至 0.78 (億元)
敏感度分析 1	PNH 人數：143 至 184 人	18 至 32 人	0.45 至 0.81 (億元)
敏感度分析 2	EVH 發生比例：50%	32 至 52 人	0.81 至 1.31 (億元)
	EVH 發生比例：10%	6 至 10 人	0.15 至 0.25 (億元)
敏感度分析 3	200 mg TID 占比：100%	19 至 31 人	0.51 至 0.84 (億元)
	200 mg TID 占比：25%	19 至 31 人	0.43 至 0.70 (億元)

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議本品納入給付，並提出建議核價。本報告依專家諮詢會議建議核價及建議者於 114 年 11 月份更新之本品市占率重新估計財務影響，預估未來五年（115 年至 119 年）本品使用人數為 24 人至 31 人，本品年度藥費等同藥費財務影響，約為第一年 0.42 億元至第五年 0.54 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	維得抑膜衣錠 (Voydeya)	無合適參考品
主成分/含量	danicopan/50 mg、100 mg	-
劑型/包裝	膜衣錠/90 粒瓶裝	-
WHO/ATC 碼	L04AJ09	-
主管機關許可適應症	適用於作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，治療在 Ravulizumab 或 Eculizumab 穩定治療下仍有溶血性貧血 (hemolytic anemia) 之陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 成人病人。	-
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	建議起始劑量為 150 mg 每天 3 次，口服給藥，間隔約 8 小時 (±2 小時)。取決於臨床反應，劑量可增至 200 mg 每天 3 次。	-
療程	仿單未敘明使用療程，本報告認為本品將持續使用，直至病人出現無法耐受之不良事件。	-
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		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	<p>於民國 113 年 11 月公告，建議有條件給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療「因血管外溶血 (EVH) 導致殘餘溶血性貧血 (residual hemolytic anemia) 的 PNH 成年病人」。</p> <p>【給付考量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 標準治療 C5 補體抑制劑 (C5i) 無法完全控制所有 PNH 病人的症狀，且病人因 EVH 導致殘餘溶血性貧血之發病率仍相當高，具有未被滿足的需求。 ALPHA 試驗的結果顯示，danicopan 相較於安慰劑可能改善血紅素濃度並降低輸血負擔，亦可能使病人的血紅素濃度恢復到正常範圍。 沒有足夠的證據顯示 <u>danicopan, C5i</u> 比 pegcetacoplan 更有效或安全，因此，<u>danicopan, C5i</u> 的總藥品費用不應超過 pegcetacoplan。
PBAC (澳洲)	截至民國 114 年 3 月 5 日為止，查無相關資料。
NICE (英國)	<p>於民國 113 年 10 月公告，建議有條件給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療「有殘餘溶血性貧血的 PNH 成年病人」。</p> <p>【給付考量】</p> <ul style="list-style-type: none"> 英國廠商建議給付的適應症範圍 (臨床顯著性 EVH) 比英國許可適應症 (殘餘溶血性貧血) 的適用範圍更窄。 ALPHA 試驗的結果顯示，<u>danicopan, C5i</u> 相較於 C5i 單一療法可提升血紅素濃度並降低輸血需求。然而，缺乏 danicopan 和 pegcetacoplan 的直接比較證據，而間接比較的結果也具不確定性。 雖然成本效益估計值存在不確定性，但最可能的估計值落在 NICE 可接受的英國國民健康服務體系 (NHS) 資源使用之範圍內，故建議給付 danicopan。

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

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

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

【維得抑膜衣錠】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 12 月 14 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

陣發性夜間血紅素尿症（Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH）是一種罕見的後天體細胞 *PIGA* 基因^a突變引起的造血幹細胞疾病[1]。發生率約為每百萬人至少 1 至 10 人，平均發病年齡為 30 多歲，但也有少數兒童病例[2]。PNH 於 2010 年 3 月由我國衛生主管機關認定為罕見疾病[3]。根據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計，至 2025 年 1 月止，我國 PNH 病人累計通報個案數為 157 人；至 2024 年 12 月止，死亡 29 人[4]。

PNH 的主要臨床表現為補體媒介之血管內溶血^b（intravascular hemolysis, IVH）、骨髓衰竭^c（bone marrow failure, BMF）及血栓形成傾向（thrombophilia），

^a *PIGA* 基因與 glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) 蛋白有關，該蛋白可錨定（anchor）細胞表面的補體抑制蛋白 CD55 和 CD59。CD55 可調節 C3 和 C5 轉化酶的形成和穩定性；CD59 抑制膜攻擊複合物（membrane attack complex, MAC）的形成[1]。

^b 由於 PNH 紅血球（red blood cell, RBC）細胞膜上由 GPI 錨定的 CD55 和 CD59 部分或完全缺失，使 RBC 易受補體系統破壞而導致溶血[1]。

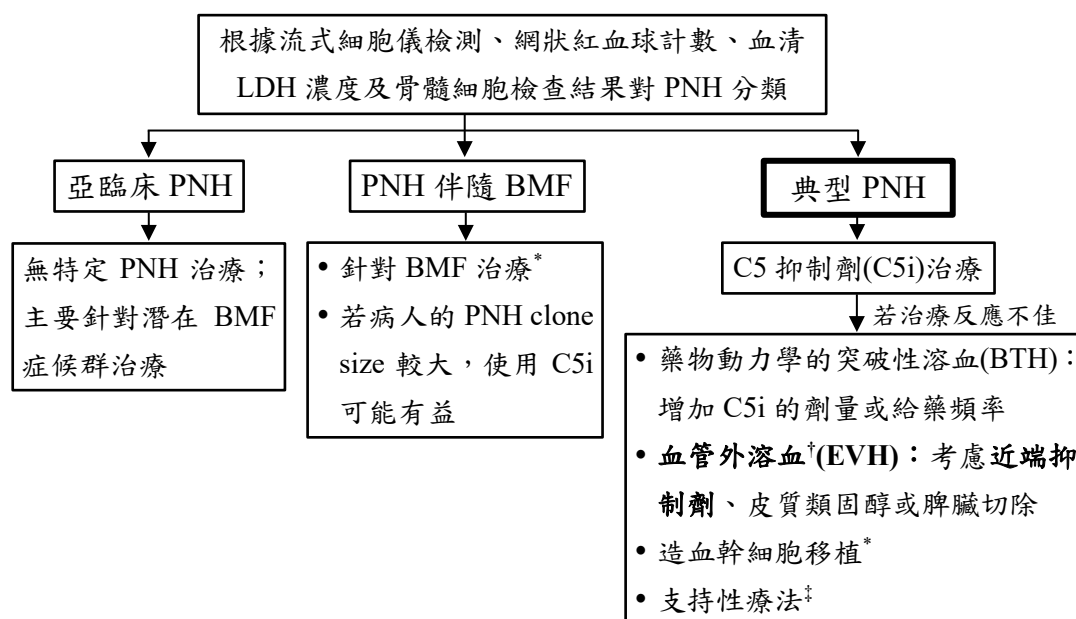
^c 一種或多種主要造血細胞系（lineage）的生成減少，導致造血前驅細胞減少或缺失，伴隨血球減少。症狀可從輕度無症狀到伴隨反覆感染或出血的嚴重骨髓發育不全[2]。PNH 與再生不良性貧血（aplastic anemia, AA）高度相關，與低危險之骨髓化生不良症候群（myelodysplastic

常見症狀包括溶血相關的疲勞、呼吸困難、血紅素尿、腹痛、吞嚥困難、勃起障礙及血栓栓塞併發症等[1]。PNH 診斷主要依據流式細胞儀觀測到周邊血液細胞的 GPI 錨定蛋白（如 CD55、CD59）缺失，並搭配 PNH clone size^d、實驗室抽血檢測^e、骨髓細胞檢查及臨床症狀進行評估[1, 2]。透過前述的症狀及檢測結果，可將 PNH 分為典型（classic）、伴隨 BMF 及亞臨床（subclinical）三大類，並依據 PNH 分類提供治療，如表三及圖一[1]。

表三、PNH 分類（修改自[1]）

分類	IVH 嚴重程度*	骨髓檢查	流式細胞儀檢測
典型	明顯的溶血症狀；血清 LDH 明顯異常	RBC 增生，且形態正常或接近正常	PNH granulocyte clone size >50%
伴隨 BMF	輕度（溶血生化指標 ^e 通常輕度異常）	伴隨 BMF 症候群（AA 或 MDS）	PNH granulocyte clone size 通常 <50%
亞臨床	無 IVH 的臨床症狀或生化指標 ^e 證據	伴隨 BMF 症候群（AA 或 MDS）	PNH granulocyte clone size <10%

* 根據有無血紅素尿等溶血症狀、血清 LDH 濃度和網狀紅血球計數判斷。



圖一、根據 PNH 分類提供治療（修改自[1]）

* 造血幹細胞移植可根除 PNH clone，而免疫抑制劑治療通常對 PNH clone size 無明顯影響。由於造血幹細胞移植相關的發病率和死亡率很高，因此僅適用於同時患有 AA 或 BMF 的病人。

† 若病人因 C3 媒介之調理作用（opsonization）導致臨床顯著性血管外溶血（clinically significant syndromes, MDS）的相關性較低[1]。

^d 為 GPI 錨定蛋白缺失的細胞比上正常細胞的比例。受 PNH 影響而缺失 GPI 錨定蛋白的血球細胞包含 RBC 和白血球（granulocyte 和 monocyte）等；相較於 RBC 易受溶血或輸血等因素影響，granulocyte 的檢測值更具參考價值[1]。

^e 例如全血球和網狀紅血球（reticulocyte）計數，以評估 PNH 對白血球、血小板及 RBC 生成的影響；其他實驗室檢測包括溶血的生化指標（乳酸脫氫酶[lactate dehydrogenase, LDH]升高、膽紅素（bilirubin）升高、血紅素結合素[haptoglobin]降低），以及儲鐵量等[1, 2]。

extravascular hemolysis) 時可考慮。近端抑制劑 (proximal inhibitor) 請詳見表五及圖二。
 † 包括輸血；根據病人的血漿紅血球生成素 (erythropoietin, EPO) 濃度，必要時補充 EPO。

目前典型 PNH 的標準治療為 C5 抑制劑 (complement 5 inhibitor, C5i) [5-9]，病人若 PNH granulocyte clone size > 50%、有血管內溶血 (LDH ≥ 1.5 倍正常值上限 [upper limit of normal, ULN])，最可能受益於 C5i 治療 [6, 8]。然而，C5i 無法治癒 PNH，且接受 C5i 治療的病人仍有部分治療反應不佳，可能的原因之一為 C3 媒介之血管外溶血 (extravascular hemolysis, EVH)，如表四所列 [1, 5]。雖然 C5i 可阻斷末端補體 (terminal complement) 的 C5，但近端補體 (proximal complement) 的 C3 不受抑制，使 PNH RBC 表面的 C3b 片段沉積過多，觸發肝臟和脾臟的吞噬細胞 (phagocyte) 吞噬，進而導致 EVH，如圖二 [10]。

表四、C5 抑制劑 (C5i) 治療反應不佳的可能原因 (修改自 [5])

原因	病因	盛行率	機制	改善方式
血管內溶血	C5 遺傳多態性 (polymorphism)*	極為罕見 (<1%，通常為日本人*)	屬先天性抗藥性 (intrinsic resistance)，影響 eculizumab 或 ravulizumab 與 C5 的結合	考慮改用其他 C5i，或參加臨床試驗
	藥物動力學的突破性溶血 † (BTH)	10 至 15%	eculizumab 的血漿濃度不足	增加劑量或給藥頻率，或考慮參加臨床試驗
	藥效學的突破性溶血 † (BTH)	所有病人皆可能發生	臨床事件 (如感染、手術、懷孕) 導致大量的補體活化	無 (治療潛在病因)
血管外溶血	C3 媒介之血管外溶血 (EVH)	25 至 50% (很可能因臨床症狀輕微而低估)	持續不受控的近端補體活化導致 PNH RBC 的 C3b 片段調理作用，觸發肝脾的吞噬細胞吞噬	考慮使用近端抑制劑 (如表五)、皮質類固醇或脾臟切除
骨髓疾病	BMF	10 至 35% (取決於 PNH 分類)	RBC 生成不足	免疫抑制劑或造血幹細胞移植治療潛在的 BMF
	PNH clone 演變為惡性腫瘤	1 至 5%	隨機的體細胞突變	治療骨髓惡性腫瘤

* 一項日本 PNH 病人的研究顯示 3.2% 的病人使用 eculizumab 治療反應不佳，且在編碼 C5 的基因帶有單一錯義突變 (missense mutation)。此類遺傳多態性在日本的盛行率約 3.5% [11]。

† 病人因補體抑制的暫時減少而再次出現 IVH 的現象被稱為突破性溶血 (breakthrough hemolysis, BTH)。病人表現溶血症狀，同時伴隨 LDH 升高 (通常 > 1.5 × ULN) 和血紅素下降 ≥ 2 g/dL。



圖二、補體抑制劑治療 PNH 的作用機制示意圖（修改自[10]）

補體系統透過經典途徑 (classical pathway)、凝集素途徑 (lectin pathway) 和替代途徑 (alternative pathway) 活化。細胞溶解作用由 MAC (C5b、C6、C7、C8 和 C9 組成) 主導，C3 和 C5 的裂解片段 C3a 和 C5a 增強發炎反應，並透過 C3b 等裂解片段調理病原體和凋亡的細胞。

* 正常情況下，CD55 調節 C3 和 C5 轉化酶的形成；CD59 抑制 MAC 的形成。

† C3b 及其後續裂解的片段在細胞膜上的沉積會活化替代途徑的 FD，FD 將 FB 裂解為 Bb 以形成新的 C3 轉化酶，並驅動 amplification loop 產生大量的 C3b。

‡ 雖然 C5 抑制劑阻斷末端補體 C5 的活化，但近端補體的 C3 不受抑制，使 PNH RBC 表面的 C3b 沉積過多，觸發肝臟和脾臟的吞噬細胞吞噬，進而導致血管外溶血。

縮寫全稱：FB=補體因子 B(Factor B); FD=補體因子 D(Factor D); MASP=甘露糖相關絲氨酸蛋白酶(mannose-associated serine protease); MBL=甘露糖結合凝集素(mannose-binding lectin)

表五、治療 PNH 的補體抑制劑（修改自[7]）

分類	藥品成分	作用標的	化合物類型	給藥途徑	適應症* (僅擷取 PNH 適應症內容)
近端抑制劑	danicopan (本案藥品)	FD	小分子	口服	作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，治療 PNH 成年病人的 EVH
	pegcetacoplan	C3	環肽	SC	治療 PNH 成年病人
	iptacopan	FB	小分子	口服	
遠端抑制劑	eculizumab	C5	單株抗體	IV	治療 PNH 病人
	ravulizumab			IV	
	crovalimab			IV	治療 ≥13 歲且 ≥40 kg 的 PNH 病人

* 參考我國衛生福利部罕見疾病及藥物審議會會議認定之適應症(詳見表六)及美國藥品仿單說明。
縮寫全稱：IV=靜脈注射(intravenous); SC=皮下注射(subcutaneous)

本案目標適應症為「成年 PNH 病人經 C5i 治療後出現臨床顯著性血管外溶血 (clinically significant extravascular hemolysis, cs-EVH)」；然而，cs-EVH 的定義尚未有共識，且目前臨床上還無法準確識別哪些病人可能面臨更高的 cs-EVH 風險[7]。幾乎所有接受 C5i 治療的 PNH 病人都會出現輕至中度 EVH，病人的直接抗球蛋白 C3d 檢測^f為陽性，並可能伴隨持續的貧血和網狀紅血球升高[12, 13]；然而，在沒有全身性症狀、貧血症狀或輸血依賴的情況下，EVH 可能不需要接受治療[1]。根據過去比較 ravulizumab 與 eculizumab 治療的臨床試驗 Study 302 (NCT03056040)，約有 10 至 20% 的病人接受 C5i 治療後會出現 cs-EVH，病人可能需要定期進行紅血球輸血[14]。

針對 cs-EVH，脾臟切除術或皮質類固醇透過清除或抑制吞噬細胞可能改善病人有症狀或輸血依賴的溶血；然而，長期使用皮質類固醇會產生顯著的毒性且療效不佳，而脾臟切除術亦可能有術後和晚期併發症風險[1]。目前國際臨床治療指引及專家共識普遍認為，若接受 C5i 治療 3 個月以上出現臨床相關的 (clinically relevant) C3 媒介之 EVH，可考慮使用近端抑制劑治療，如表五所列。然而，治療指引及專家共識並未針對前述近端抑制劑之首選有明確的建議[5, 6, 8-10]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 danicopan 是一種小分子抑制劑，可逆地結合補體因子 D (Factor D, FD)，並作為 FD 的有效選擇性抑制劑，抑制替代途徑媒介之 C3 片段沉積在 PNH RBC 上；這種沉積是在一小部分使用 C5i 的 PNH 病人中觀察到 EVH 的關鍵原因^g。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 網頁，查得本案藥品之 ATC 分類碼為 L04AJ09。ATC 前 5 碼「L04AJ」類別為補體抑制劑 (Complement inhibitors)，此分類共包含 11 種成分，包括 FD 抑制劑 danicopan (本案藥品)；C1s 抑制劑 sutimlimab；C3 抑制劑 pegcetacoplan；C5 抑制劑 crovalimab、eculizumab、pozelimab、ravulizumab 及 zilucoplan；C5a 抑制劑 avacopan 及 vilobelimab；以及 FB 抑制劑 iptacopan[15]。

以「L04AJ」作為 ATC 碼關鍵字，查詢衛生福利部食品藥物管理署 (以下簡稱食藥署)《西藥許可證查詢》網頁，且註銷狀態為「未註銷」之藥品成分共 2 項，包含 eculizumab 及 ravulizumab；若未設限 ATC 碼關鍵字，僅於適應症欄位以「PNH」或「陣發性夜間血紅素尿症」作為關鍵字查詢時，亦僅尋獲前述 2 項

^f Direct antiglobulin test，又稱 Coombs test，可檢測 RBC 表面是否附著 C3d。

^g 因尚無衛生福利部核定仿單，此處參考建議者檢附之仿單擬稿。

藥品成分[16]。

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年12月2日更新版)，適用於治療PNH之藥品成分有 danicopan(本案藥品)、eculizumab 和 ravulizumab[17]。另根據食藥署分別於2025年1月21日及2025年2月19日預告修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」草案(衛授食字第1131414212號及第1141410592號)，我國適用於治療PNH之藥品成分預計將新增 crovalimab、iptacopan 及 pegcetacoplan[18]。

經查詢《健保用藥品項查詢網頁》[19]及健保公告之「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定內容[20]，僅 eculizumab 及 ravulizumab 已收載於健保用藥品項，藥品給付規定請參見附錄一。

綜合國際臨床治療指引及專家共識、ATC 分類碼、我國主管機關核准許可證、我國罕見疾病藥物名單、「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物」草案，以及我國健保收載情況，並考量本案藥品建議給付族群為「經 C5i (如 eculizumab 或 ravulizumab) 治療出現 cs-EVH 之 PNH 成人病人」，針對此一目標族群，繼續使用 C5i 應無法治療 EVH，故本報告認為，與本案藥品組合 danicopan, C5i 具治療地位相近的藥品可為近端抑制劑的 pegcetacoplan 及 iptacopan，相關資訊彙整於表六。惟須留意前述 2 項藥品成分皆尚未收載於健保用藥品項。

表六、與本案藥品組合具有相近治療地位之藥品（僅擷取 PNH 適應症內容）

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
L04AJ09 Danicopan (本案藥品)	適用於作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，治療在 Ravulizumab 或 Eculizumab 穩定治療下仍有溶血性貧血(hemolytic anemia)之陣發性夜間血紅素尿症(PNH)成人病人。	膜 衣 錠	50 mg、 100 mg	建議健保 收載中。
L04AJ03 Pegcetacoplan	尚未取得藥品許可適應症，以下呈現衛生福利部罕見疾病及藥物審議會議認定之適應症(衛授食字第 1141410592 號)： 治療陣發性夜間血紅素尿症 (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 的成年病人。	注 射 劑	54 mg/mL	健保尚未 收載。
L04AJ08 Iptacopan	尚未取得藥品許可適應症，以下呈現衛生福利部罕見疾病及藥物審議會議認定之適應症(衛授食字第 1131414212 號)： 治療陣發性夜間血紅素尿症 (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH) 的成年病人。	膠 囊 劑	200 mg	健保尚未 收載。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	截至 2025 年 3 月 5 日為止查無資料。
NICE (英國)	於 2024 年 10 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2024 年 12 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 2 月收訖。

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

(一) CDA-AMC (加拿大) [21]

截至 2025 年 3 月 5 日為止，於 CDA-AMC 網頁鍵入關鍵字「danicipan」，查獲一項與本案相關之評估報告於 2024 年 11 月公告[21]，重點摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

加拿大 CDA-AMC 建議有條件給付 danicipan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療「因血管外溶血 (EVH) 導致殘餘溶血性貧血 (residual hemolytic anemia) 的 PNH 成年病人」。建議給付條件如下：

(1) 起始條件：

- A. 18 歲以上 PNH 成人病人，且須符合下列所有條件：
 - (a) 在接受 C5i 治療前，必須符合加拿大公共藥品計畫中，C5i 治療（如 eculizumab 或 ravulizumab）之起始條件。
 - (b) 必須接受 eculizumab 或 ravulizumab 穩定治療（即處方的劑量或給藥間隔無變化）≥6 個月。
- B. 應具 EVH 導致的持續性貧血，定義為血紅素濃度 ≤ 9.5g/dL，且絕對網狀紅血球計數（absolute reticulocyte count, ARC）≥120×10⁹/L。

- C. 首次使用的最長治療期間為 24 週。
- (2) 續用條件：
- A. 醫師申請續用時，必須提供臨床效益之證明，定義為符合下列任一條件：
- 輸血需求^h較起始 danicopan 治療前的基礎值 (baseline) 有所降低。
 - 血紅素濃度恢復至正常值下限 (lower limit of normal, LLN) 以上。
- B. 應每年評估續用情形，以確保前項 A. 定義的臨床效益仍維持。
- (3) 停用條件：若病人停用 C5i (eculizumab 或 ravulizumab)，或改用 pegcetacoplan 治療時，應停用 danicopan。
- (4) 處方條件：
- A. 必須由有治療 PNH 經驗的血液科醫師開立處方。
- B. 應僅與 C5i 的 eculizumab 或 ravulizumab 合併使用。
- C. 不應與 pegcetacoplan 合併使用。
- (5) 價格條件：應議價，使合併 danicopan, C5i 的總藥品費用不超過 pegcetacoplan 治療因 EVH 導致殘餘溶血性貧血的 PNH 成年病人之藥品計畫費用。

2. 建議給付理由

- 標準治療 C5i 無法完全控制所有 PNH 病人的症狀，且病人因 EVH 導致殘餘溶血性貧血之發病率仍相當高，具有未被滿足的需求。病人需要能進一步減少溶血症狀、治療 IVH 和 EVH、減少輸血依賴、避免鐵質沉積 (iron overload)、降低死亡率和改善健康相關生活品質 (health-related quality of life, HRQoL) 的治療。
- 一項隨機對照試驗 (ALPHA; N=86) 的結果顯示，danicopan 相較於安慰劑可改善血紅素濃度並降低輸血需求，亦可能使病人的血紅素濃度恢復到正常範圍。
- 由於沒有足夠的證據顯示 danicopan, C5i 比 pegcetacoplan 更有效或安全，因此，danicopan, C5i 的總藥品費用不應超過 pegcetacoplan。

3. 療效討論議題

- (1) 未滿足的需求：考量 PNH 的罕見性、嚴重性及對有效和安全的治療選擇之需求，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 認為，雖然療效證據具不確定性，但現有的證據顯示，danicopan 作為 C5i 的附加藥品有可能降低病人因 EVH 導致殘餘溶血性貧血之發病率。
- (2) 療效指標評估：根據 ALPHA 試驗的期中分析結果 (interim analysis; N=63)，

^h 定義為輸血 RBC 單位數和輸血次數。

以 GRADEⁱ評核系統評估血液學指標^j的評級大多數為中等，而 HRQoL^k的評級為低。血液學指標和 HRQoL 對病人和醫師很重要，danicopan 作為 C5i 的附加藥品可滿足病人一些重要且未滿足的需求。CDEC 經權衡利弊後，認為 HRQoL 結果的不確定性可與未滿足需求及血液學指標的改善相平衡。

- (3) 治療反應：臨床專家指出，持續的貧血或輸血需求可能不被視為治療失敗（可能與其他併發疾病如 BMF、AA、其他癌症或共病症有關），但血紅素和/或輸血需求未改善可被視為治療失敗。鑒於 PNH 的罕見性和發病率，CDEC 認為，血紅素和/或輸血指標與基期相比的改善足以證明治療反應。
- (4) 比較性證據：由於缺乏合併 danicopan, C5i 與 pegcetacoplan 的直接比較證據，CDEC 參酌加拿大廠商提交的配對校正間接比較研究（matching-adjusted indirect comparison, MAIC），以 ALPHA 試驗（danicopan, C5i vs. 安慰劑, C5i）和 PEGASUS 試驗（pegcetacoplan vs. eculizumab）的結果作為資料來源。CDEC 認為，間接比較證據受到很大的限制^l，故無法對 danicopan, C5i 和 pegcetacoplan 的相對療效和安全性得出確切的結論。CDEC 也指出，沒有證據支持 danicopan 和 pegcetacoplan 合併使用。

4. 臨床實務考量

- (1) 目標族群：CDEC 諮詢的臨床專家指出，患有臨床顯著性貧血且其他貧血原因已得到最佳控制的病人適合使用 danicopan。臨床專家估計約有 40% 的 PNH 病人儘管接受 C5i 治療但血紅素仍持續偏低，約 30% 的病人需要輸血，而 20% 至 30% 病人的 EVH 將導致其 HRQoL 不佳。
- (2) EVH 診斷：臨床專家指出，EVH 沒有標準定義，但 EVH 的診斷需排除其他貧血的潛在原因，包括骨髓抑制、補血質缺乏（hematinic deficiency，如維生素 B12 或鐵）、腎功能衰竭或失血，以鑑別病人族群。
- (3) 其他治療選擇：臨床專家指出，EVH 和持續性貧血的主要支持性療法為輸

ⁱ GRADE 評核系統（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations）：考量結果估計值的偏差風險（risk of bias）、精確性（precision）、一致性（consistency）、證據的直接性，以及發表偏差（publication bias）等，以 4 個等級（高、中、低、極低）區分每個療效指標結果之估計值的確定性（certainty）。等級越低表示結果的不確定性越大。

^j ALPHA 試驗自基期到第 12 週（即維持雙盲期[double-blind]）的血液學指標變化，包括：血紅素濃度、未輸血情況下血紅素升高 ≥ 2 g/dL 的病人比例、避免輸血、ARC、輸血需求、LDH、血紅素濃度恢復至正常的病人比例。

^k ALPHA 試驗自基期到第 12 週的 HRQoL 變化，包括：FACIT-Fatigue、EQ-5D-3L、EORTC QLQ-C30。

^l CDEC 評論，錨定 MAIC 未考量所有可能的修飾因子（effect modifiers）或預後因子（prognostic factor），故無法解釋研究族群之間所有可能的異質性來源；而 ALPHA 試驗和 PEGASUS 試驗的對照組在使用的 C5i 療法及追蹤時間有異，兩項試驗的對照組可能不是合適的錨點，增加結果的不確定性。而非錨定 MAIC 需假設所有的修飾因子和預後因子皆已納入模型中，若無法達到此一強烈假設，分析的結果估計值將出現偏差。

血，但缺點包括醫院就診時間長及輸血風險（如感染、產生抗體、鐵質沉積），且大多數接受輸血的病人其 HRQoL 將顯著降低。Pegcetacoplan 是加拿大治療 cs-EVH 的主要藥品治療選擇，需每週皮下注射 2 次；若病人發生 BTH，給藥頻率通常會增加到每週 3 次。合併 danicopan, C5i 可作為 pegcetacoplan 於 PNH 第 2 線治療的取代品，而一些已經在使用 pegcetacoplan 的病人若反覆發生 BTH 或有皮下注射問題，也可能希望改用 danicopan, C5i。

- (4) 建議給付條件：CDEC 討論到 danicopan 的建議起始治療條件可能與加拿大一些地區給付 C5i (eculizumab 和 ravulizumab) 的停用條件重疊，需要修改這些 C5i 的停用條件，以允許因 EVH 導致殘餘溶血性貧血的 PNH 病人繼續接受 C5i 治療。若合併 danicopan, C5i 未達到建議續用條件定義的治療反應，則應停用 danicopan，但是否繼續使用 C5i 則不在此次評估範疇內。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2025 年 3 月 5 日為止，於 PBAC 網頁「medicine status」與「Public Summary Documents by Product」兩處鍵入關鍵字「danicopan」，查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

(三) NICE (英國) [22]

截至 2025 年 3 月 5 日為止，於 NICE 網頁鍵入關鍵字「danicopan」，查獲一項與本案相關之評估報告於 2024 年 10 月公告[22]，重點摘錄於後。

1. 給付建議及給付條件

NICE 建議有條件給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療「有殘餘溶血性貧血的 PNH 成年病人」。建議給付條件如下：

- (1) 病人在接受 C5i 治療時發生 cs-EVH；
- (2) 英國廠商須依商業協議 (commercial arrangement) 簽訂的折扣提供藥品。

2. 建議給付理由

- 英國廠商建議 danicopan 作為 eculizumab 或 ravulizumab 的附加藥品，僅用於治療發生 cs-EVH 的 PNH 成人病人，比英國許可適應症^m的適用範圍更窄。

^m 英國許可適應症為 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療有殘餘溶血性貧血的 PNH 成年病人。

- 臨床試驗結果顯示，合併 danicopan, C5i 相較於 C5i 單一療法可提升血紅素濃度並降低輸血需求。然而，缺乏 danicopan 和 pegcetacoplan 的直接比較證據，而間接比較的結果也具不確定性。
- 經濟評估方面，雖然成本效益估計值存在不確定性，但最可能的估計值落在 NICE 可接受的英國國民健康服務體系（National Health Service, NHS）資源使用之範圍內，故建議給付 danicopan。

3. 參考品

英國廠商提出 pegcetacoplan 為 danicopan, C5i 的唯一參考品，並認為 C5i 無法治療 EVH；然而，外部評估小組（external assessment group, EAG）認為，cs-EVH 的標準治療包括繼續使用 C5i 治療，因此參考品不能排除 eculizumab 和 ravulizumab。臨床專家則認同英國廠商的觀點，認為繼續使用 C5i 無法治療 EVH。臨床專家表示，針對 cs-EVH，臨床上通常會開立近端抑制劑，而 pegcetacoplan 是目前 NHS 唯一常規使用的近端抑制劑；僅少部分 cs-EVH 病人可能因個人偏好（例如不想自行施打 pegcetacoplan）而不願意換藥。

綜合上述，委員會認為近端抑制劑是 cs-EVH 的首選治療選擇，因此，委員會結論為，pegcetacoplan 是合適的參考品。

4. 療效討論議題

- (1) ALPHA 試驗：danicopan, C5i 組在為期 12 週的雙盲期於提升血紅素濃度及降低輸血需求方面皆顯著優於安慰劑，C5i 組，且效果在第 12 至 24 週開放式作業期（open-label）仍維持。委員會結論為，對於 C5i 治療後有殘餘貧血的病人，danicopan, C5i 與 C5i 單一療法相比具臨床效益。
- (2) 間接比較證據ⁿ：考量以基期血紅素和 ARC 加權後的兩組試驗族群於關鍵修飾因子或預後因子的不平衡，且校正後的有效樣本數過小，增加結果的不確定性，故英國廠商、EAG 和委員會皆認為 MAIC 的結果不適合得出 danicopan, C5i 和 pegcetacoplan 的相對療效結論。

5. 臨床實務考量

- (1) 治療地位：臨床專家指出，殘餘貧血的治療選擇取決於原因及症狀的程度（尤其是病人是否需要輸血），若由 IVH 引起，通常透過調整 C5i 的劑量來治療；若由 EVH 引起且病人需定期輸血，則改用 pegcetacoplan 可能更合適。估計約有 80% 的 PNH 病人使用 C5i 治療仍會貧血，約 30% 的病人會發生 cs-EVH。

ⁿ 英國廠商與加拿大廠商同樣提交 MAIC 研究，以 ALPHA 試驗和 PEGASUS 試驗的結果作為資料來源。

委員會認為，英國廠商提出 danicopan 用於 cs-EVH 的治療地位是合理的。

- (2) cs-EVH 診斷：英國臨床實務對 cs-EVH 沒有標準定義^o。臨床專家指出，EVH 的診斷需將血紅素濃度和 ARC 與其他臨床參數和症狀一起考慮，同時排除其他非血液學原因、評估潛在的 IVH，並檢測 PNH RBC 上的 C3 沉積。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [23]

截至 2025 年 3 月 5 日為止，於 SMC 網頁鍵入關鍵字「danicopan」，查獲一項與本案相關之評估報告於 2024 年 12 月公告[23]，重點摘錄於後。

A. 給付建議及給付條件

SMC 建議有條件給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療「有殘餘溶血性貧血的 PNH 成年病人^p」。給付條件限遵循 National PNH Service^q的建議，且僅適用於蘇格蘭廠商以病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme) 提供的價格供貨。

B. 建議給付理由

ALPHA 試驗結果顯示，作為 C5i 的附加藥品，danicopan 與安慰劑相比在第 12 週的血紅素濃度有統計上的顯著改善。

C. 參考品

SMC 已建議有條件給付 pegcetacoplan (SMC2451) 用於治療使用 C5i 治療至少 3 個月後出現貧血的 PNH 成年病人 (限遵循 National PNH Service)，並認為 pegcetacoplan 為本案最相關參考品。

D. 臨床效益議題

^o 臨床專家補充，NHS 的 2 個 PNH 醫療中心 (PNH National Service Centres，由 Leeds Teaching Hospital 和 King's College Hospital 組成) 的臨床處置一致，並透過每個月的多專科會議討論 cs-EVH 病人的診斷及是否適合 danicopan 作為附加藥品。

^p 此適應症符合 SMC 的等同於孤兒藥條件 (orphan equivalent criteria)，SMC 允許經濟評估中更大的不確定性。

^q 英格蘭設有 National PNH Service，目前由 NHS England 資助，並與蘇格蘭當地的血液科單位達成共享照護協議，為蘇格蘭的 PNH 病人提供支持。National PNH Service 為所有英國 PNH 病人是否適合接受補體抑制劑治療進行評估與建議。

(a) 主要優勢：

- ALPHA 試驗：danicopan, C5i 與安慰劑, C5i 相比在第 12 週的血紅素濃度有統計顯著和臨床意義的改善。4 個關鍵次要療效指標在第 12 週時也具統計上的顯著改善，包括未輸血情況下血紅素升高 $\geq 2\text{g/dL}$ 的病人比例、避免輸血、FACIT-Fatigue^r和 ARC。

(b) 主要不確定性：

- 間接比較證據：考量試驗族群之間存在很大的異質性，錨定與非錨定 MAIC 的結果不一致，且 95% 信賴區間 (confidence intervals, CI) 很寬，故無法透過間接比較就 danicopan, C5i 與 pegcetacoplan 的相對療效得出可靠結論。
- 長期療效和安全性證據：ALPHA 試驗第 12 週以後的證據因缺乏對照組而受到限制，且目前只有 32 位病人完成一年的治療，尚需等待更長期的數據。
- 樣本數：考量 PNH 的罕見性及 danicopan 的目標族群，ALPHA 試驗的樣本數有限是意料之中的事。 ≥ 75 歲病人的使用數據也有限。
- cs-EVH 診斷：臨床實務中，cs-EVH 需根據個體情形，使用一系列的臨床參數和症狀進行評估。SMC 認為 ALPHA 試驗的納入標準相對嚴格 (血紅素 $\leq 9.5 \text{ g/dL}$ 且 $\text{ARC} \geq 120 \times 10^9/\text{L}$)，且所有受試者在篩選期前 6 個月內接受過輸血。目前尚不確定 ALPHA 試驗觀察到的治療效果，是否可普及至病情較不嚴重但臨床評估有 cs-EVH 的病人。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：PNH 病人經 C5i 治療後出現 EVH 排除條件：未曾接受 C5i 治療
Intervention	danicopan 作為 C5i 的附加藥品
Comparator	未設限
Outcome	相對療效、HRQoL 及安全性指標
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統

^r 全稱為 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue。

	性文獻回顧暨統合分析 (systematic review & meta-analysis)
--	--

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 3 月 6 日止，以「paroxysmal nocturnal hemoglobinuria」、「extravascular hemolysis」及「danicopan」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2025 年 3 月 6 日止，以前述關鍵字進行搜尋，分別於 Cochrane Library 得到 8 筆資料；PubMed 得到 19 筆資料；Embase 得到 42 筆資料。排除重複之文獻後共得到 56 筆資料。經逐筆文獻標題及摘要閱讀後，排除報告內容重複^s、與 PICOS 不符^t，或僅有臨床試驗相關平台登錄資訊且尚查無試驗結果者，最後共納入 3 筆文獻，皆為廠商 Alexion 資助之本案藥品的第 III 期隨機對照試驗，包含 ALPHA 試驗之期中分析結果[31]、第 72 週長期追蹤結果[32]，以及長期 HRQoL 結果之研討會摘要[33]。為呈現完整分析資料，本報告另輔以歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency, EMA) 審查報告[34]之分析結果供參考。重點摘述前述搜尋所得之文獻結果如後：

A. ALPHA 試驗 (NCT04469465) [31-34]

(a) 試驗設計[31, 32]

ALPHA 試驗為一項雙盲、多國多中心、安慰劑對照之第 III 期隨機分派試驗，旨在評估 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥品，用於治療有 cs-EVH 的 PNH 病人之相對療效及安全性。試驗由 Alexion 資助，起始日為 2020 年 12 月，完成日為 2024 年 1 月。

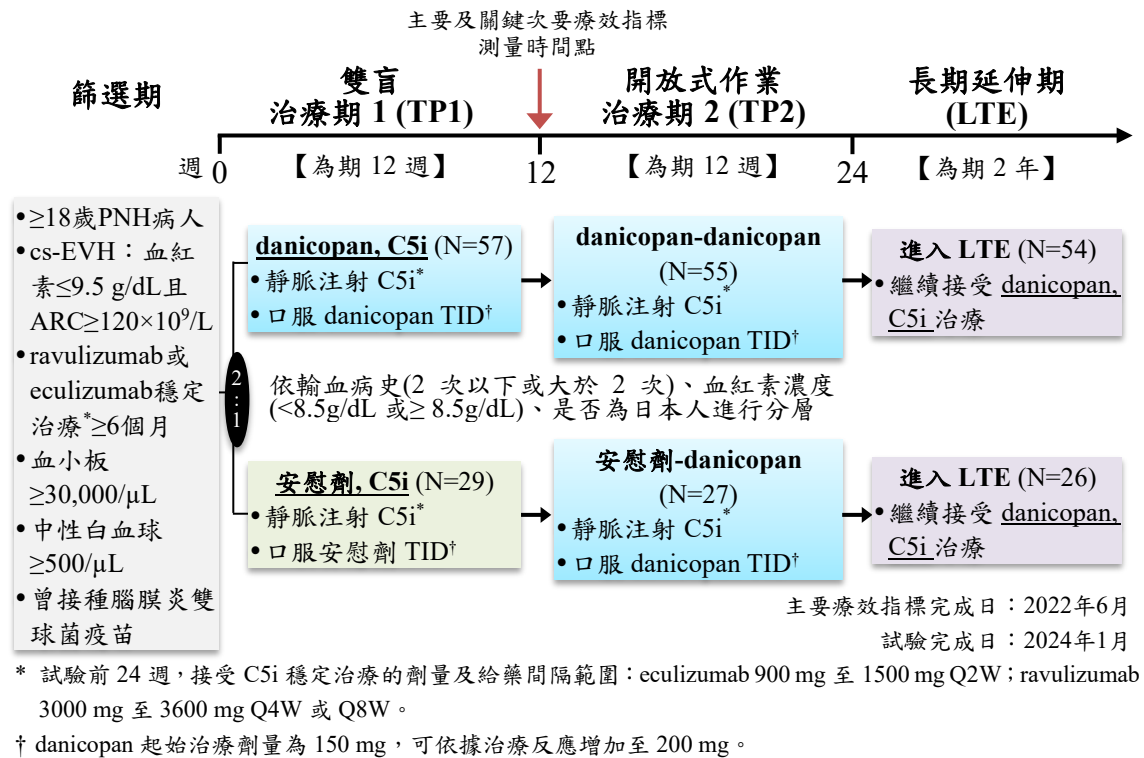
主要納入條件為 18 歲以上 PNH 病人、有 cs-EVH (定義為血紅素 ≤ 9.5 g/dL 且 ARC $\geq 120 \times 10^9/L$)、已接受 ravulizumab 或 eculizumab 穩定治療^u ≥ 6 個月、血小板 $\geq 30,000/\mu L$ 、絕對嗜中性白血球 (neutrophil) $\geq 500/\mu L$ ，且有腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*) 疫苗接種證明。試驗排除有造血幹細胞移植或重大器官移植病史、已知或疑似補體缺乏症 (complement deficiency)、需要治療的 AA 或

^s 皆為 ALPHA 試驗較短期追蹤結果的研討會摘要 (分別為第 24 週追蹤結果之期中分析[24]、第 48 週追蹤結果[25]) 及 HRQoL 結果 (第 24 週追蹤結果[26])。

^t 本報告查獲 2 項本案藥品的第 II 期臨床試驗結果 (NCT03053102 針對未曾接受治療者，不符合本案之病人群[27]及 NCT03472885 針對 eculizumab 單一治療反應不佳者[28])，亦查獲 2 筆統合分析文獻[29, 30]。考量前述 2 項試驗設計為單臂試驗，而統合分析文獻僅分析病人使用本案藥品前後的生化指標變化，於療效測量指標方面皆無提供相對療效及安全性資訊，故不摘錄於本報告中。

^u 定義為試驗前 24 週的劑量或給藥間隔無變化。

其他 BMF^v、有潛在的出血疾病^w或其他引起貧血的原因、膽汁鬱積(cholestasis)、腎絲球過濾率 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ，或感染 HIV、B 肝或 C 肝者。



圖三、ALPHA 試驗設計[31, 32]

試驗設計包括篩選期 (screening period)、為期 12 週雙盲治療期 1 (treatment period 1, TP1)、12 週開放式作業治療期 2 (TP2) 以及長期延伸期 (long-term extension, LTE)，如圖三所示。符合條件的病人於 TP1 以 2:1 隨機分派^x至 danicopan, C5i 組或安慰劑, C5i 組。試驗在第 12 週時解盲 (進入 TP2)，原先分派到安慰劑, C5i 組的病人改為使用 danicopan, C5i (以下簡稱安慰劑-danicopan 組)，而 danicopan, C5i 組的病人則維持治療 (以下簡稱 danicopan-danicopan 組)。病人完成 TP2 後有資格進入 LTE 繼續接受 danicopan, C5i 治療。

主要療效指標為基期至第 12 週的血紅素濃度變化，2 組的平均值差異至少達 2 g/dL 被認為具臨床意義。關鍵次要療效指標也在第 12 週時測量，依序為未輸血情況下血紅素升高 $\geq 2\text{ g/dL}$ 的病人比例、避免輸血^y的病人比例、基期至第 12

^v 例如需要造血幹細胞移植、抗胸腺細胞免疫球蛋白 (anti-thymocyte globulin) 或免疫抑制劑 (immunosuppressant) 治療，除非免疫抑制劑的劑量療程已維持至少 12 週，且在試驗第 24 週前預計將維持穩定的劑量使用。

^w 例如凝血因子缺乏 (coagulation factor deficiencies)、免疫血小板缺乏性紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)、類血友病 (Von Willebrand disease)。

^x 依病人的輸血病史 (篩選前 6 個月內輸血 >2 次 vs. ≤ 2 次)、血紅素濃度 ($<8.5\text{ g/dL}$ vs. $\geq 8.5\text{ g/dL}$)，以及是否為日本人 (是 vs. 否) 進行分層。

^y 定義為病人未接受輸血，且不符合試驗計畫書 (protocol) 定義的輸血指引 (無論有無臨床症狀，血紅素均 $<7\text{ g/dL}$ ；或出現臨床症狀時，血紅素 $<9\text{ g/dL}$)。

週 FACIT-Fatigue^z變化，以及 ARC 變化。其他次要療效指標包括：LDH 濃度變化、總膽紅素變化、PNH RBC type III^{aa}的 C3 片段沉積比例、輸血需求（包括輸血 RBC 單位數和輸血次數）、血紅素濃度恢復至正常^{bb}的病人比例等。探索性指標則包括 HRQoL 結果，如 EQ-5D-3L 及 EORTC QLQ-C30 等。

試驗事先規劃對療效指標進行期中分析^{cc}，若主要療效指標達統計顯著差異，則按事先設定的階層（hierarchical）先後檢定關鍵次要療效指標，以控制整體的型一錯誤。考量期中分析結果僅報告 63 人的分析結果[31]，本報告於後主要擷取治療意向族群（intention to treat, ITT；N=86）於 TP1、TP2 及 LTE 的療效指標結果[32]；安全性指標則針對接受至少一劑試驗用藥的所有受試者進行分析。

(b) 病人基期特徵[32, 34]

試驗共篩選 111 位病人，有 86 位病人符合納入條件並接受 2:1 隨機分派，57 人分派至 danicopan, C5i 組，29 人分派至 安慰劑, C5i 組。其中，共 82 人完成 TPI，80 人完成 TP2，70 人完成 2 年的 LTE[32]。ITT 族群的年齡中位數為 54 歲，約 63% 為女性，49% 為白人，37% 為亞裔，血紅素中位數為 7.8 g/dL，ARC 中位數 $211.3 \times 10^9/L$ 。病人從首次接受 C5i 治療到接受試驗用藥的中位數時間為 4.35 年，約 6 成於試驗前使用 ravulizumab 穩定治療，9 成以上病人於篩選前 6 個月內需要輸血[34]。整體而言，2 組的基期特徵大致相似，詳細資料如表七。

表七、ITT 族群基期特徵[32, 34]

基期特徵	<u>Danicopan, C5i</u> 組 (N = 57)	<u>安慰劑, C5i</u> 組 (N = 29)
年齡, 平均(範圍), 年	52.8 (20 至 82)	52.9 (29 至 77)
女性, n (%)	34 (59.6)	20 (69.0)
白人, n (%) ^[34]	28 (49.1)	14 (48.3)
亞洲人, n (%) ^[34]	22 (38.6)	10 (34.5)
血紅素, 平均(SD), g/dL	7.7 (0.9)	7.9 (1.0)
ARC, 平均(SD), $\times 10^9/L$	247.6 (97.2)	222.7 (115.4)
LDH*, 平均(SD), U/L	304.0 (123.6)	286.4 (93.1)
FACIT-Fatigue 分數 [†] , 平均(SD)	34.0 (11.3)	31.7 (11.0)
篩選前 6 個月內需輸血, n (%)	56 (98.2)	28 (96.6)

^z 依據 FACIT-Fatigue(version 4.0)，測量病人自我評量疲勞對於日常活動之影響。分數範圍從 0 到 52 分，越低分代表影響越大。

^{aa} type III 表示以流式細胞儀檢測到 PNH RBC 上的 CD55 和 CD59 完全缺乏；type II 為部分缺乏；type I 為 CD55 和 CD59 正常表達。PNH RBC type III 佔比與疾病的嚴重程度有關。

^{bb} 定義為血紅素值恢復至正常值下限 (LLN) 以上，正常值依性別而定，女性為 11 g/dL；男性為 12.5 g/L。

^{cc} 試驗計劃書事先規畫於預定樣本數 84 人的 75% 完成 TP1 時進行期中分析 (63 人)，旨在評估試驗是否可因療效而提早終止。期中分析的資料截止日為 2022 年 6 月 28 日。

基期特徵	Danicopan, C5i 組 (N = 57)	安慰劑, C5i 組 (N = 29)
輸血次數, 中位數(範圍)	2.0 (0 至 8)	3.0 (0 至 8)
合併使用的 C5i, n (%)		
Ravulizumab	36 (63.2)	15 (51.7)
Eculizumab	21 (36.8)	14 (48.3)
C5i 治療持續時間 [‡] , 平均(SD), 年	5.1 (3.6)	6.1 (4.2)
PNH 持續時間 [§] , 平均(SD), 年	10.0 (9.7)	11.0 (9.5)
PNH RBC type III 的病人比例¶, 平均(SD), %	57.6 (26.1)	53.7 (28.2)
PNH RBC type III 的 C3 片段沉積¶, 平均(SD), %	33.4 (18.2)	30.4 (16.0)
AA 病史, n (%)	18 (31.6)	8 (27.6)
MDS 病史, n (%)	2 (3.5)	3 (10.3)

* LDH 參考值為 135 至 330 U/L。

† 一般族群的平均 FACIT-Fatigue 分數約為 43.5 至 43.6 分 (範圍 0 到 52 分, 越低分代表疲勞對於日常活動之影響越大)。

‡ 從首次接受 C5i 治療到試驗用藥首次給藥的持續時間。

§ 從 PNH 診斷到病人知情同意 (informed consent) 的時間。

¶ 以流式細胞儀檢測到 PNH RBC 上的 CD55 和 CD59 完全缺乏。

縮寫全稱: SD=標準差(standard deviation)

(c) 療效分析結果[32, 34]

I. ITT 族群主要分析結果[32, 34]

主要及關鍵次要療效指標方面, 在為期 12 週雙盲 TP1 中, danicopan, C5i 組 的表現皆統計顯著優於安慰劑, C5i 組, 兩組於主要療效指標「基期至第 12 週的血紅素濃度變化」平均值相差 2.3 g/dL (95% CI 為 1.6 至 3.1 g/dL); 而在開放式作業階段, danicopan-danicopan 組的病人療效從第 12 週維持至第 24 週 (TP2), 安慰劑-danicopan 組的病人則從安慰劑改為 danicopan 治療後, 大多數療效指標均有所改善, 如表八。在第 12 週時, danicopan, C5i 組 的血紅素絕對值高於安慰劑, C5i 組, 而安慰劑-danicopan 組在使用 danicopan 治療後, 自第 14 週開始 2 組的血紅素值即趨近相似, 並可維持到第 72 週。

其他次要療效指標方面, 2 組從基期到第 72 週的平均 LDH 濃度都控制良好 (<1.5×ULN); 2 組在接受 danicopan 治療後, 總膽紅素及 PNH RBC type III 的 C3 片段沉積均有所改善, 且效果維持至第 72 週。此外, 2 組在接受 danicopan 治療後, 平均輸血 RBC 單位數皆有所減少 (danicopan, C5i 組 接受治療前 12 週的輸血單位數為 2.0, 治療 12 週後降為 0.7; 而安慰劑, C5i 組 在接受治療前 12 週為 2.3, 治療 12 週後降為 0.6)。

整體而言，danicopan, C5i 組在為期 12 週的雙盲期於提升血紅素濃度及降低輸血需求方面皆顯著優於安慰劑, C5i 組，且效果在 72 週長期追蹤之下仍維持。

表八、療效分析結果[32, 34]

療效指標/治療組及對應治療期	Danicopan-danicopan 組			安慰劑-danicopan 組*			2 組於 TP1 差異之 P 值
	TP1 (wk 12)	TP2 (wk 24)	LTE (wk 72)	TP1 (wk 12)	TP2 (wk 24)	LTE (wk 72)	
進入治療期人數	57 人	55 人	54 人	29 人	27 人	26 人	
主要療效指標							
與基期相比的血紅素濃度變化, 平均, g/dL	2.8	2.9 (N=50)	—	0.5 (N=28)	2.3 (N=26)	—	<0.001
關鍵次要療效指標							
未輸血情況下血紅素升高 ≥2g/dL 的病人比例, %	54.4	41.8 ^[34]	53.7	0	29.6	46.2	<0.001 [‡]
避免輸血的病人比例, %	78.9	80.0	80.0 (N=50)	27.6	81.5	79.2 (N=24)	<0.001 [‡]
與基期相比的 FACIT-Fatigue [†] 改善, 平均	8.1 (N=56)	6.2 (N=52)	—	2.4 (N=28)	5.6	—	<0.001
與基期相比的 ARC 變化, 平均, ×10 ⁹ /L	-92.5	-87.9 (N=50)	—	-0.8 (N=26)	-53.6 (N=26)	—	<0.001
次要療效指標							
與基期相比的 LDH 濃度變化, 平均, U/L	-25.6 (N=56)	-23.6 (N=54)	—	-16.9 (N=28)	1.0 (N=26)	—	0.53
與基期相比的總膽紅素變化, 平均, μmol/L	-11.6	-11.0	—	-1.4	-6.3	—	<0.001
PNH RBC type III 的 C3 片段沉積, 平均, %	14.4 (N=50)	13.7 (N=50)	10.7 (N=41)	29.4 (N=24)	11.7 (N=25)	14.1 (N=24)	—
輸血 RBC 單位數, 平均	0.7	1.3	—	2.3 (N=24)	0.6 (N=24)	—	—
輸血次數, 平均 ^[34]	—	0.8	—	1.4 (N=24)	0.3 (N=24)	—	—
血紅素濃度恢復至正常的病人比例, % ^[34]	26.3	—	—	0 (N=26)	—	—	0.003 [‡]

療效指標與基期相比的變化平均值皆以 Mixed model for repeated measures (MMRM) 模型分析，共變項包括輸血病史 (篩選前 6 個月內輸血 >2 次 vs. ≤2 次)、血紅素濃度 (<8.5 g/dL vs. ≥8.5g/dL)、基期值，以及試驗訪視。

* 試驗在第 12 週時解盲 (進入 TP2)，原安慰劑, C5i 組的病人改為使用 danicopan, C5i。

† 一般族群的平均 FACIT-Fatigue 分數約為 43.5 至 43.6 分 (範圍 0 到 52 分，越低分代表疲勞對於日常活動之影響越大)。FACIT-Fatigue 於 PNH 病人的最小臨床重要差異 (minimal clinically important differences) 定義為改善 5 分。

‡ 使用 Cochran-Mantel-Haenszel test 檢定，以輸血病史 (篩選前 6 個月內輸血 >2 次 vs. ≤2 次) 和血紅素濃度 (<8.5 g/dL vs. ≥8.5g/dL) 分層。

II. 次族群分析結果[34]

無論病人的性別、種族、地理位置、年齡是否 65 歲以上、合併療法使用的 C5i (eculizumab 或 ravulizumab)、輸血病史 (篩選前 6 個月內輸血 >2 次 vs. ≤2 次)、血紅素濃度 (<8.5 g/dL vs. ≥8.5g/dL)，或是否為日本人，在主要療效指標 (基期至第 12 週的血紅素濃度變化) 方面的次族群分析結果皆與主要分析結果方向一致，未觀察到明顯的差異。

(d) HRQoL 結果 (擷取自研討會摘要[33])

HRQoL 結果包括 FACIT-Fatigue、EQ-5D-3L^{dd}及 EORTC QLQ-C30^{ee}。2 組於開始接受 danicopan 治療 12 週後，FACIT-Fatigue 與基期相比的改善皆達最小臨床重要差異 (定義為改善至少 5 分，詳見表八)，且分數大致維持至第 72 週，詳如表九。EQ-5D-3L 方面，2 組的基期分數皆略低於一般族群的平均分數 (0.86 至 0.96 分)，並在第 12、24 和 72 週保持穩定，於開始接受 danicopan 治療後的分數與基期相比略有改善。而在 EORTC QLQ-C30 方面，2 組在整體健康狀態、身體功能、疲勞症狀指標的基期分數皆較一般族群的平均分數來得差，並於開始接受 danicopan 治療後的分數與基期相比皆略有改善。

整體而言，接受 danicopan 治療可使病人的疲勞、生活品質和身體功能改善，且效果持續長達 72 週。惟受限於 TP2 和 LTE 的開放式作業設計，病人對接受治療的認知可能影響長期追蹤之下的主觀 HRQoL 結果。此外，除了 FACIT-Fatigue，目前尚不清楚 EQ-5D-3L 及 EORTC QLQ-C30 於 PNH 病人的最小臨床重要差異。

表九、HRQoL 結果 (擷取自研討會摘要[33])

HRQoL 結果/治療組及對應治療期	Danicopan-danicopan 組				安慰劑-danicopan 組*			
	基期 (wk 0)	TP1 (wk 12)	TP2 (wk 24)	LTE (wk 72)	基期 (wk 0)	TP1 (wk 12)	TP2 (wk 24)	LTE (wk 72)
進入治療期人數	57 人	57 人	55 人	54 人	29 人	29 人	27 人	26 人
FACIT-Fatigue [†]	34.0 (N=56)	42.1 (N=52)	40.9 (N=50)	40.3 (N=48)	31.7 (N=28)	35.4 (N=25)	37.7 (N=27)	36.7 (N=24)
EQ-5D-3L [†] (US	0.84	0.90	0.91	0.87	0.79	0.86	0.85	0.84

^{dd} 全稱為 European Quality of Life 5 Dimensions-3 Level Version，共有 5 個面向，包含行動能力、自我照顧、日常活動、疼痛及不適、焦慮及沮喪。分數依據 US Health State Index 進行加權並彙總為效用分數，分數範圍從 0 (相當於死亡) 至 1 (完全健康)。

^{ee} 全稱為 European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30，分為整體健康狀態、5 種功能指標 (身體功能[費力活動、步行、日常活動]、角色功能[工作、休閒受限]、情緒功能[緊張、焦慮]、認知功能[注意力及記憶力]、社會功能[家庭生活、社交活動])、3 項複合式症狀指標 (疲勞、噁心、嘔吐)，以及 6 項單一症狀指標 (疼痛、呼吸困難、失眠、食慾降低、便秘、腹瀉)。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高表示生活品質越好；症狀指標越高表示症狀越嚴重。

HRQoL 結果/治療組及對應治療期	Danicopan-danicopan 組				安慰劑-danicopan 組*			
	基期 (wk 0)	TP1 (wk 12)	TP2 (wk 24)	LTE (wk 72)	基期 (wk 0)	TP1 (wk 12)	TP2 (wk 24)	LTE (wk 72)
進入治療期人數	57 人	57 人	55 人	54 人	29 人	29 人	27 人	26 人
Health State Index)	(N=57)	(N=52)	(N=49)	(N=46)	(N=28)	(N=25)	(N=27)	(N=22)
EORTC QLQ-C30, 分析人數	57 人	52 人	49 人	48 人	27 人	25 人	27 人	24 人
整體健康狀態 [‡]	58.3	69.9	68.9	68.3	53.1	62.3	64.5	62.5
身體功能 [§]	73.3	85.1	85.9	83.3	64.0	66.1	77.0	74.4
疲勞 [¶]	43.3	27.4	25.4	27.8	49.0	47.1	37.5	44.9

* 試驗在第 12 週時解盲（進入 TP2），原安慰劑, C5i 組的病人改為使用 danicopan, C5i。

† 一般族群的平均 FACIT-Fatigue 分數約為 43.5 至 43.6 分（範圍 0 到 52 分，越低分代表疲勞對於日常活動之影響越大）。

‡ 一般族群的平均 EQ-5D-3L (US Health State Index) 為 0.86 至 0.96 分（範圍 0 到 1 分，越高分代表生活品質越好）。

‡ 一般族群的平均整體健康狀態分數約為 66.1 分（範圍 0 到 100 分，越高分表示生活品質越好）。

§ 一般族群的平均身體功能分數約為 85.1 分（範圍 0 到 100 分，越高分表示生活品質越好）。

¶ 一般族群的平均疲勞症狀指標約為 29.5 分（範圍 0 到 100 分，越高分表示症狀越嚴重）。

(e) 安全性指標結果[32, 34]

在 12 週的雙盲 TP1 期間（資料截至 2023 年 3 月 31 日），danicopan 治療時間中位數為 84 天，danicopan, C5i 組的 TEAE^{ff} 的發生率略高於安慰劑, C5i 組，2 組分別為 75.4% 及 62.1%；danicopan, C5i 組有 5.3%^{gg}，安慰劑, C5i 組則有 6.9% 的病人發生至少 1 次嚴重 TEAE，整理如表十[34]。整體而言，在 C5i 治療加入 danicopan 可能導致 TEAE 的發生率增加，但似乎不會增加嚴重 TEAE 或 ≥ 3 級 TEAE 的發生。Danicopan, C5i 組最常見的 TEAE 是頭痛、噁心、腹瀉和關節痛。TP1 期間沒有病人因發生 BTH 而停止治療，且病人停止 danicopan 治療後也未觀察到 BTH 事件[34]。

而在 72 週長期追蹤期間（資料截至 2024 年 3 月 22 日），共有 84 人曾接受 danicopan 治療，治療持續時間中位數為 508 天（範圍 44 至 785 天）。共 73.8% 的病人接受最大劑量 200 mg 治療，試驗藥物遵從性平均為 97.1%（以劑量計算）。整體而言，大多數病人在接受 danicopan 治療後出現至少 1 次 TEAE，如表十一。整個試驗期間，共 5 人出現 7 起輕至中度由研究者判定的 BTH 事件（每 100 人年 6 件），研究者認為 BTH 均與 danicopan 治療無關，且可迅速緩解，不需終止治療、調整劑量或輸血。在長期追蹤之下並未觀察到新的安全性訊號，試驗最常見的 TEAE（≥10% 的病人）是 COVID-19、發燒、頭痛、噁心、腹瀉、乏力、疲

^{ff} 治療中出現不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE）。

^{gg} Danicopan, C5i 組發生的嚴重 TEAE 包括嚴重膽囊炎、胰臟炎和膽紅素上升。

勞、關節痛和泌尿道感染。

表十、安全性分析-12 週雙盲 TP1 結果（資料截至 2023 年 3 月 31 日）[34]

不良事件及相關資訊, n (%)	danicopan, C5i 組 (N = 57)	安慰劑, C5i 組 (N = 29)
任何原因 TEAE	43 (75.4)	18 (62.1)
嚴重 TEAE	3 (5.3)	2 (6.9)
TEAE 導致死亡	0	0
TEAE 導致治療終止	3 (5.3)	1 (3.4)
嚴重 TEAE 導致治療終止	1 (1.8)	0
治療相關 TEAE	12 (21.1)	8 (27.6)
治療相關嚴重 TEAE	1 (1.8)	0
≥ 3 級 TEAE	11 (19.3)	4 (13.8)
值得關注的 TEAE		
腦膜炎雙球菌感染	0	0
肝功能指數上升	8 (14.0)	3 (10.3)

表十一、安全性分析-72 週長期追蹤結果（資料截至 2024 年 3 月 22 日）[32]

不良事件及相關資訊, n (%)	danicopan- danicipan 組 (N = 57)	安慰劑- danicipan 組* (N = 27)	總共 (N = 84)
任何原因 TEAE	56 (98.2)	27 (100)	83 (98.8)
TEAE 導致死亡 [†]	0	1 (3.8)	1 (1.2)
TEAE 導致治療終止 [‡]	4 (7.0)	2 (7.4)	6 (7.1)
治療相關 TEAE	13 (22.8)	9 (33.3)	22 (26.2)
治療相關嚴重 TEAE	1 (1.8)	1 (3.7)	2 (2.4)
≥ 3 級 TEAE	25 (43.9)	15 (55.6)	40 (47.6)
值得關注的 TEAE			
腦膜炎雙球菌感染	0	0	0
肝臟酵素上升	11 (19.3)	4 (14.8)	15 (17.9)

* 安慰劑-danicopan 組中，僅列入由安慰劑改為 danicipan 治療後發生的 TEAE。

† 1 位患有 AA 且接受 cyclosporin 治療的病人在 LTE 期間因嚴重急性肺炎而死亡。由於未發現病原，研究者認為該名病人的死亡與治療無關。

‡ 原因包括胰臟炎、alanine aminotransferase (ALT) 上升、aspartate aminotransferase (AST) 上升、膽紅素上升、肝臟酵素上升、膽囊炎、AA，以及肝功能異常。其中，膽囊炎和 AA 被認為與 danicipan 治療無關。沒有病人因腦膜炎雙球菌感染或因溶血而終止治療。

(五) 建議者提供之資料

建議者建議給付 danicipan 「作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，

治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)且曾經有血管外溶血(EVH)的成年病人」，並提供全民健康保險給付建議書一份以及附件 28 項，其中與療效較為相關的資料包括 danicopan 的樞紐試驗 ALPHA 之期中分析結果[31]和長期追蹤結果[32]，以及 2 項第 II 期臨床試驗結果 (NCT03053102[27]及 NCT03472885[28])。前述資料中，與本案相關之重點皆已於前述，此處不再贅述。

由於此次建議者以第一類新藥進行健保藥品收載之申請，故建議者於送審資料中以下表搜尋條件之 PICOS 提供療效及安全性之系統性文獻回顧，搜尋截至 2023 年 6 月 12 日為止，簡要說明如後：

Population	PNH 且出現 EVH 的病人 <u>排除</u> ：未曾接受補體抑制劑治療
Intervention	未設限 <u>排除</u> ：BCX9930 (停止開發)
Comparator	未設限
Outcome	療效指標： <ul style="list-style-type: none"> • 輸血需求(包括輸血 RBC 單位數和輸血次數) • LDL 濃度 • 血紅素濃度 • ARC • 血栓事件 • BTH 安全性指標： <ul style="list-style-type: none"> • 不良事件 • 死亡
Study design	前瞻性或回溯性觀察性研究(prospective or retrospective observational studies)、橫斷面研究(cross-sectional studies)、隨機對照試驗(randomized controlled trials)和單臂試驗(single-arm trials) <u>排除</u> ：第 I 期臨床試驗、病例報告(case reports)、病例系列(case series; N≤5)、動物或體外試驗 *註：排除系統性文獻回顧暨統合分析，但標記為篩選參考文獻清單
其他	僅納入以英文發表的文獻、納入研討會摘要 <u>排除</u> ：評論性文獻、試驗計畫書未報告研究結果

建議者表示，此系統性文獻回顧之目的為了解 PNH 病人出現 EVH 的相關治療之療效與安全性，且由於 EVH 為較近期探討的臨床表現，建議者未針對治療方法或療效對照品的搜尋進行設限。該系統性文獻回顧共納入 32 筆文獻以曾接受 C5i 治療的病人為目標族群 (包含 10 項臨床試驗及 4 項觀察性研究)，研究

的治療方法包括合併 danicopan, C5i、pegcetacoplan、ravulizumab、eculizumab、合併 prednisolone, eculizumab、iptacopan、合併 cemdisiran, pozelimab，以及 crovalimab 共 8 項。本報告將前述療效文獻之重點整理於附錄三。

由於建議者提供之系統性文獻回顧的搜尋時間僅截至 2023 年 6 月 12 日，本報告經檢視後，發現納入的多項研究（包括 ALPHA 試驗）皆尚未有療效結果可供參考，如附錄三所整理。由於前述的 8 項治療方法，除了 ALPHA 試驗有對照組（C5i；ravulizumab 或 eculizumab）以外，其餘皆未有與本案藥品有直接或間接比較結果可供參考，故本報告認為，此項系統性文獻回顧於本案藥品的相對療效或安全性之探討有限，此處不多討論。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本次建議者建議給付本案藥品 danicopan 「作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，治療陣發性夜間血紅素尿症(PNH)且曾經有血管外溶血(EVH)的成年病人」，建議給付條件詳如本報告摘述之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

依據國際臨床治療指引及專家共識、我國主管機關核准許可證、我國罕見疾病藥物名單、「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物」草案，以及我國健保收載情況，近年我國已有與本案藥品同為近端抑制劑的 pegcetacoplan 及 iptacoplan 取得衛生福利部罕見疾病及藥物審議會認定之 PNH 相關適應症，惟前述 2 項藥品成分皆尚未收載於健保用藥品項。因此，本報告認為，danicopan, C5i 合併療法雖目前暫無合適的核價參考品，但 pegcetacoplan 及 iptacoplan 應可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

加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆已建議給付本案藥品組合 danicopan, C5i 作為 PNH 病人出現 EVH 之治療選擇，於後彙整各組織之給付決策重點。

1. 參考品：加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆使用近端抑制劑的 pegcetacoplan 作為療效參考品。
2. 比較性證據：皆根據 ALPHA 試驗結果，認為合併 danicopan, C5i 相較於 C5i 單一療法可提升血紅素濃度並降低輸血需求。然而，目前仍缺乏 danicopan, C5i 和 pegcetacoplan 的直接比較性證據，而間接比較證據結果具不確定性。
3. EVH 診斷：皆表示 EVH 沒有標準定義。加拿大 CDA-AMC 於給付條件的納入標準同臨床試驗（血紅素 ≤ 9.5 g/dL 且 ARC $\geq 120 \times 10^9$ /L）；而英國（含蘇格蘭）因設有 National PNH Service，該組織可透過多專科會議討論 cs-EVH 病人的診斷，故評估報告中並未針對 cs-EVH 定義。
4. 給付條件：僅加拿大 CDA-AMC 要求開始 danicopan 治療前必須已接受至少 6 個月的 eculizumab 或 ravulizumab 穩定治療，且需達到定義的治療反應方能續用（詳見內文）。

(三) 相對療效與安全性

本報告主要參考一項第III期隨機分派試驗 ALPHA 之雙盲、安慰劑對照的治療期 1 (TP1)，及其開放式作業治療期 (TP2) 和長期延伸期 (LTE) 之證據。在為期 12 週的雙盲 TP1 中，danicopan, C5i 組與安慰劑, C5i 組相比，於主要療效指標 (血紅素濃度變化) 及關鍵次要療效指標 (未輸血情況下血紅素升高 ≥ 2 g/dL 的病人比例、避免輸血的病人比例、FACIT-Fatigue，及 ARC 變化) 皆達到統計學上顯著改善，表示於 C5i 穩定治療中加入 danicopan，對於出現 cs-EVH 的 PNH 病人而言可有效提升血紅素濃度及降低輸血需求。此外，安慰劑, C5i 組於 TP2 開始 danicopan 治療後，於前述療效結果皆有所改善；所有曾接受 danicopan 治療者於 72 週的長期追蹤結果中，亦皆能觀察到效果維持的趨勢。

安全性方面，雖然 danicopan, C5i 組 的 TEAE 發生率略高於 安慰劑, C5i 組，但 2 組於嚴重 TEAE 或 ≥ 3 級 TEAE 的發生率相似，僅少數病人因 TEAE 終止治療。接受 danicopan 治療於長達 72 週的長期追蹤中並未觀察到新的安全性訊號，最常見的 TEAE 是頭痛、噁心、腹瀉和關節痛等。惟考量目前臨床上對於長期抑制補體替代途徑的安全性仍未知，未來仍需留意是否有免疫性疾病及癌症相關安全性事件發生。

值得注意的是，由於 ALPHA 試驗的受試者多數在試驗前 6 個月內需輸血，部分病人可能與我國目前於 eculizumab 及 ravulizumab 的停用條件重疊 (最近 3 個月內輸血多於 2 個單位，詳見附錄一)。有關我國是否需修改相關停用條件，以允許出現 EVH 的 PNH 病人繼續接受 C5i 治療，仍有待討論。

(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加拿大 CDA-AMC 及蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中病友意見之要點：

1. 根據加拿大病友團體 (Canadian Association of PNH Patients 和 Aplastic Anemia & Myelodysplasia Association of Canada) 收集之病友意見，PNH 對病人及其照護者的生活品質有重大的影響，PNH 的症狀會影響飲食習慣和社交活動，且病人需要持續的醫療介入、藥物調整和改變生活方式來控制症狀。此外，與治療相關的花費給病人和家屬帶來巨大的經濟壓力。病人、照護者和家屬希望能獲取可容忍的治療選擇，以減輕治療負擔、減少溶血症狀和輸血依賴、減緩病情惡化，並改善長期結果和生活品質。1 位使用過 danicopan 的病人認為症狀有改善。
2. 根據蘇格蘭病友團體 (PNH Scotland) 提供的病友意見，PNH 的症狀限制病人的日常功能，並影響人際關係、家庭和就業。雖然 danicopan 需要與靜脈

注射的 C5i 併用，但 danicopan 口服的劑型對病人而言通常更方便。使用 danicopan 治療的病人表示，他們的體力更充沛、生活品質更好，因此能重返工作崗位，並且有更正常的家庭生活。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/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
CDA-AMC(加拿大)	於 2024 年 11 月公告評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 3 月 5 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	於 2024 年 10 月公告評估報告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭)： 於 2024 年 12 月公告評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

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. CDA-AMC (加拿大) [21]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CDA-AMC) 於 2024 年 11 月公告一份醫療科技評估報告，建議有條件地收載「danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療因血管外溶血 (extravascular hemolysis, EVH) 導致殘餘性溶血性貧血 (residual hemolytic anemia) 的陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH) 成年病人」。並且設定相關給付條件，包含 (1) 起始治療條件：18 歲以上且被診斷為 PNH 之成人病人，且須同時符合：接受 C5 抑制劑治療前須符合公立藥品計畫 (public drug plan) 針對 C5 抑制劑 (如 eculizumab 或 ravulizumab) 的起始給付標準，以及病人須穩定使用 eculizumab 或 ravulizumab 至少 6 個月；病人有持續貧血；起始治療至多給付 24 週。(2) 續用

條件：初始治療後的續用申請，應由醫師提供治療效果證據，並符合以下任一條件：減少輸血需求（與開始接受 danicoplan 前的基線相比）、血紅素值正常化至正常參考範圍內；後續應每年進行一次續用評估。(3) 停藥條件：停止使用 C5 抑制劑或轉換至 pegcetacoplan 時。(4) 處方條件：應由具 PNH 治療經驗的血液專科醫師開立處方；danicoplan 僅能與 C5 抑制劑合併使用；danicoplan 不能與 pegcetacoplan 合併使用。(5) 定價：須協商使 danicoplan 合併 C5 抑制劑的藥費不超過 pegcetacoplan 之療程費用。經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估以馬可夫模型進行成本效用分析，將 danicoplan 合併 C5 抑制劑 (ravulizumab 或 eculizumab) 設定為介入策略，比較策略有兩種，分別為單獨使用 C5 抑制劑 (ravulizumab 或 eculizumab) 以及 pegcetacoplan (初始四週併用 C5 抑制劑)。採用加拿大健康照護付費者觀點，並設定評估期間為終生 (約 45.7 年)。資料來源部分，danicoplan 合併 C5 抑制劑與單用 C5 抑制劑的療效與安全性資料，以及比較與介入策略在各個健康狀態的效用值參考自 ALPHA 試驗；pegcetacoplan 的療效與安全性資料則來自 PEGASUS 試驗。委員會就廠商提交的經濟模型提出以下幾點限制：

- Danicoplan 合併 C5 抑制劑相對於 pegcetacoplan 的療效仍不明確：由於缺乏 danicoplan 合併 C5 抑制劑與 pegcetacoplan 的直接比較研究，廠商進行了匹配調整間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC)，考慮到試驗間的可比性存在可行性問題，故以 ALPHA 試驗的 danicoplan 合併 C5 抑制劑組與 PEGASUS 試驗的 pegcetacoplan 組進行簡單比較 (naïve comparison) 作為藥物經濟學分析的基礎，簡單比較結果提供治療效果、嚴重突破性溶血 (BTH) 事件發生率及與輸血相關鐵過量事件發生率。由於採簡單比較方式進行 MAIC，故對於 danicoplan 合併 C5 抑制劑相對於 pegcetacoplan 的療效並不明確。
- 模型未考量不同嚴重度的突破性溶血 (BTH) 事件對輸血需求的影響：臨床專家表示鐵質沉積 (iron overload) 的風險不一定是由治療所引起，而是與輸血量更為相關。故委員會認為除非模型將治療策略間不同的輸血量納入考量，否則不同治療策略的鐵質沉積風險應設定為相同，然廠商的模型中未涵蓋關於輸血量的設計。
- 廠商用於推導健康狀態轉移機率方法的效度有限 (limited validity)：由於廠商未選擇使用 ALPHA 試驗中的共變數，委員會無法確認廠商是否於風險函數中省略相關變數，故認為廠商用於計算 danicoplan 合併 C5 抑制劑與單用 C5 抑制劑轉移機率的方法效度仍具不確定性且可能不適宜。
- 廠商模型中的目標族群範圍與申請給付族群不完全一致，且未將此疾病的所有面向與管理納入評估：委員會認為 danicoplan 附加 (add-on) 療法可能在對

pegcetacoplan 反應不佳後作為第三線治療使用，且此模型未考量與血栓形成（PNH 最具嚴重的結果）的相關成本與健康相關生活品質、因持續性 BTH 事件而增加 danicopan 劑量以及因肝毒性而停用 danicopan。此外，廠商提交的模型結構無法修改以考慮 danicopan 與 pegcetacoplan 相等的 QALY 估計值。

委員會調整相關模型設定後重新分析以解決主要限制，包含：（1）假設 danicopan 合併 C5 抑制劑與 pegcetacoplan 的療效與安全性相等；（2）假設鐵質沉積者皆採用螯合療法（chelation therapy），並增加 deferasirox 的使用占比；（3）盡可能地維持 danicopan 合併 C5 抑制劑與單用 C5 抑制劑的相對療效資料來源為 ALPHA 試驗。重新分析結果顯示，所有治療策略都落在成本效益邊界（cost-effectiveness frontier），pegcetacoplan 相較於單用 C5 抑制劑之 ICER 值為 113,166 加幣/QALY gained、danicopan 合併 C5 抑制劑相較於 pegcetacoplan 之 ICER 值為 7,056,575 加幣/QALY gained。在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，danicopan 合併 C5 抑制劑須降價 90.4%才具有成本效益。然委員會認為重新分析仍無法解決前述所有限制，且缺乏穩健的臨床證據證明 danicopan 合併 C5 抑制劑的價格高於 pegcetacoplan 之合理性。

2. PBAC（澳洲）

至 2025 年 3 月 5 止，於 PBAC 網頁查無 danicopan 相關評估報告。

3. NICE（英國）[22]

英國國家健康暨照護卓越研究院（NICE）於 2024 年 10 月發布一份科技評議指引[TA1010]，建議給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療「具有殘餘性溶血性貧血的 PNH 成人病人」，惟須符合以下條件：使用 C5 抑制劑治療期間具有顯著的血管外溶血臨床症狀，且廠商須依商業協議提供 danicopan。經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估採用馬可夫模型進行成本效用分析，設定 danicopan 合併 ravulizumab 或 eculizumab 為介入策略、pegcetacoplan 為比較策略；模型包含 4 個健康狀態（低 Hb (hemoglobin) 且無輸血、中度 Hb 且無輸血、輸血、死亡），Hb 臨界值為 9.5g/dl，不同程度的 Hb 與輸血相關狀態都可能經歷 BTH，而輸血狀態下的病人可能具有鐵質沉積；模型循環週期為 4 週、評估期間為終生（45.7 年），病人一開始皆處於低 Hb 且無輸血狀態。相對療效的資料來源，danicopan 與 pegcetacoplan 分別取自 ALPHA 試驗與 PEGASUS 試驗；成本參數包含藥品取得成本（drug acquisition costs）、行政成本、監測與輸血成本，以及 BTH 事件、鐵質沉積、不良事件治療成本；各個健康狀態的效用值資料取自 ALPHA 試驗，並參考相關文獻與先前的 NICE 評估報告估計 PNH 治療管理、不良事件、BTH

及鐵質沉積的效用損失。NICE 委員會針對廠商提交的經濟評估模型提出以下幾點評論與建議：

- 模型架構：成本效益的主要影響因子為 BTH 事件及相關效用損失值與治療成本，委員會認為廠商提出的經濟模型架構適合用於決策。
- 轉移機率：由於間接比較方法存在限制，故廠商直接採用 ALPHA 試驗中 danicopan 附加治療組的轉移機率及 Hakimi 等人依據 PEGASUS 試驗進行的成本效用研究中 pegcetacoplan 的轉移機率。外部評估小組（external assessment group, EAG）認為相對療效具不確定性無法提供可靠的成本效益結果，EAG 提出一系列分析來評估模型參數對成本效益估算的影響，並提出假設 danicopan 附加治療與 pegcetacoplan 療效相等的情境分析。委員會表示仍不清楚哪種方法較為合適，且 EAG 假設療效相等的方法與廠商採用的簡單轉移機率方法，兩者對成本效益的影響很小。綜上，委員會建議以簡單轉移機率方法做為決策基礎，並採用最新的 danicopan 療效數據，但目前仍缺乏可靠的轉移機率數據，提高了經濟評估的不確定性。
- BTH 事件機率：danicopan 附加治療的 BTH 事件機率參考自 ALPHA 試驗，假設經濟模型中 danicopan 附加治療組第 52 週以後的 BTH 事件機率等同 ALPHA 延伸試驗於第 25 週至第 52 週的觀察值，且僅將接受治療的 BTH 事件納入估計（W1~W24：0%；W25+：3.07%）。pegcetacoplan 的 BTH 事件機率則參考自 PEGASUS 試驗，假設經濟模型中 pegcetacoplan 組第 1 週至第 16 週的 BTH 事件機率等同於 PEGASUS 試驗中 16 週隨機對照試驗期間的觀察值，第 17 週以後則參考自 PEGASUS 試驗的 48 週開放標籤延伸期間的觀察值，且將所有 BTH 事件（無論是否接受治療）納入估計（W1~W16：28.37%；W17+：23.47%）。EAG 表示不清楚各試驗中 BTH 治療的閾值是否相同以及潛在治療的可比較性，並認為基於試驗族群的差異，簡單比較的 BTH 比率不夠穩健且缺乏表面效度。EAG 偏向假設 pegcetacoplan 組的第 25 週後 BTH 機率為 danicopan 附加治療組的兩倍（6.06%），並以 danicopan 附加治療組的三倍機率進行情境分析（8.97%）。NICE 委員會認為長期的 BTH 機率設定是成本效益的重要影響因子，並且認為 pegcetacoplan 組的 BTH 機率介於 EAG 與廠商設定值間，建議設定為每年 10%至 18%。
- BTH 相關成本估計：針對 pegcetacoplan 組病人，廠商假設初次發生 BTH 事件時 pegcetacoplan 的維持劑量將從每週 2 次增加為每三天 1 次，若再次發生 BTH 事件，維持劑量將增加為每週 3 次。委員會認為的確有部分 BTH 事件須增加 pegcetacoplan 維持劑量，但廠商提供的證據及臨床專家意見並不支持劑量增加，故委員會認為假設部分 pegcetacoplan 組病人於 BTH 事件發生後增加劑量是合適的，但採用 eculizumab 單劑治療或增加 pegcetacoplan 劑量的比例具不確定性。經過第一次委員會會議討論後，廠商提供相關回應

說明，故委員會接受僅有極少數個案須接受 eculizumab 單劑治療，並建議 BTH 事件的治療選擇可設定為不增加劑量、暫時增加劑量、永久增加劑量，且 BTH 事件中有 72% 會暫時增加劑量 12 週、28% 將永久增加劑量。

- 長期停藥率：廠商設定 danicopan 附加治療組與 pegcetacoplan 組的停藥率分別參考自 ALPHA 試驗與 PEGASUS 試驗，且考量缺乏 1 年後的停藥數據，假設兩組 1 年後停藥率皆為 0%。臨床專家表示，多數病人會於治療 1 年內因療效不足、不良事件或管理問題而停藥，且 1 年後每週期的停藥率應小於 1%。第一次委員會會議後，廠商提供兩篇 PNH 病人使用 ravulizumab 的研究結果，追蹤 18 個月長期數據顯示，每四週循環週期 ravulizumab 的停藥率分別為 0.14% 與 0.08%。根據此兩篇研究，EAG 表示廠商設定第 1 年後停藥率為 0% 是不合理的，且偏向假設第 1 年後的停藥率為 0.1%。委員會同意 EAG 看法，認為大部分停藥都會於 1 年內發生，並建議假設 danicopan 附加治療組與 pegcetacoplan 組第 1 年後每週期的停藥率為 0.1%。
- Danicopan 附加治療組停藥後之治療選擇：廠商原始的經濟模型假設 danicopan 停藥後，病人將轉為單用 C5 抑制劑治療。然 EAG 指出，pegcetacoplan 用於治療血管外溶血，故認為 danicopan 停藥後大部分病人將轉用 pegcetacoplan。委員會認為 EAG 設定轉用 pegcetacoplan 為合理，但轉用比例具不確定性。第一次委員會會議後，廠商根據臨床專家意見調整經濟模型，設定轉用 pegcetacoplan 比例為 60%。後續，委員會認為廠商設定與 NICE 專家意見相符，並建議採用此假設。
- Pegcetacoplan 組負效用值：廠商參考 NICE 評議指引(TA778)中與 eculizumab 增加靜脈輸注頻率相關之負效用值 (0.025)，且表示 pegcetacoplan 給藥頻率高於 ravulizumab，故設定 pegcetacoplan 負效用值為 0.025。EAG 指出 TA778 指引之負效用值僅適用於 eculizumab，並非 pegcetacoplan 或 ravulizumab，且認為應移除 pegcetacoplan 的負效用設定。委員會指出，廠商參考的原始資料來源係為靜脈輸注相較於口服藥物之負效用值，且 danicopan 係 C5 抑制劑之附加治療，而 C5 抑制劑與 pegcetacoplan 給藥途徑皆為靜脈輸注，故認為廠商設定不適當，並建議應假設 pegcetacoplan 組沒有給藥相關負效用。
- 廠商與 EAG 成本效益估計結果：廠商估計結果指出 danicopan 附加治療相較於 pegcetacoplan 具有成本效益優勢，但確切 ICER 值為商業機密未呈現於報告中；而 EAG 偏好模型估計結果顯示，danicopan 附加治療相較於 pegcetacoplan 之 ICER 值高於一般 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍 (20,000 至 30,000 英鎊/QALY gained)。
- 可接受的成本效益範圍：考量臨床證據與經濟評估的高度不確定性，委員會同意將 ICER 值的可接受範圍設定為 NHS 資源使用範圍的下限值 (20,000 英鎊/QALY gained)。

綜上，依委員會建議調整相關參數與假設後，若將 pegcetacoplan 的 BTH 事件機率設定為每年 10%，ICER 值將高於 NHS 資源使用範圍的下限值 (20,000 英鎊/QALY gained)；若假設 BTH 事件機率設定為每年 18%，則 danicopan 附加治療具成本效益優勢 (效益較高、成本較少)。整體而言，委員會認為 danicopan 可能具有成本效益，因此建議給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [23]

蘇格蘭藥物委員會(SMC)於 2024 年 12 月公告一份報告，建議收載 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療「具有殘餘性溶血性貧血的 PNH 成人病人」。此建議係基於廠商須提供病人用藥可近性方案(Patient Access Scheme, PAS)，或是 PAS 價格與牌價相同或更低的條件下所建議。經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估採用馬可夫模型進行成本效用分析，設定 danicopan 合併 ravulizumab 或 eculizumab 為介入策略、pegcetacoplan 為比較策略；模型包含 4 個健康狀態 (低 Hb 且無輸血、中度 Hb 且無輸血、輸血、死亡)，且假設病人初始治療停藥後會轉為單獨使用 C5 抑制劑；模型評估期間為終生 (45.7 年)。資料來源部分，danicopan 與 pegcetacoplan 的療效資料分別取自 ALPHA 試驗與 PEGASUS 試驗；成本參數包含藥品取得、皮下注射自我管理訓練、監測、輸血、抗生素預防、BTH 事件治療、鐵質沉積治療以及不良事件管理費用；各個健康狀態的效用值資料取自 ALPHA 試驗。

針對廠商提交的經濟評估模型，委員會認為健康相關生活品質數據之取得及模型驗證具有優勢，但模型仍存在以下幾項限制與不確定性：(1) 缺乏 danicopan 附加治療與 pegcetacoplan 的直接比較療效證據，及廠商採用的簡單比較方法使轉移機率參數具不確定性；(2) 假設 ravulizumab 與 eculizumab 療效具可比性，此方法已於先前的評估報告中被接受；此外，假設單獨使用 C5 抑制劑、danicopan 作為 C5 抑制劑附加治療的病人具有相同的 BTH 事件及鐵質沉積發生率亦具不確定性；(3) 目前缺少支持 danicopan 附加治療具有終生效益的長期數據，模型中針對 1 年後 BTH 事件、非 BTH 事件、停藥、以及劑量增加的相關假設具有不確定性；(4) danicopan 停藥後轉為單獨使用 C5 抑制劑之設定具不確定性；(5) 模型採用特定健康狀態效用值，且設定 danicopan 附加治療組與 pegcetacoplan 組在 4 個健康狀態的效用值皆相同；此外，廠商將 pegcetacoplan 和 eculizumab 給藥相關負效用、丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase, ALT) 數值升高之負效用、及 BTH 與鐵質沉積相關負效用依據對應之比例應用至模型中，使 danicopan

附加治療組獲得較多 QALY。廠商亦針對大部分具不確定性的參數與假設進行敏感度分析，結果顯示此些不確定性不致影響成本效益結果。

最終，考量所有可取得的證據後，SMC 建議於蘇格蘭國民健康服務體系有條件地收載 danicopan。

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：陣發性夜間血紅素尿症 排除條件：未設限
Intervention	Danicopan
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 26 日止，以 “paroxysmal nocturnal hemoglobinuria”、“danicopan”及 “cost-effectiveness”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依據附錄四之搜尋策略，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經檢視標題與摘要，排除與前述 PICOS 不一致之文獻及無法調閱全文之文獻後，無符合本次建議者申請情境之相關成本效益分析研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

根據衛生福利部國民健康署公告之罕見疾病通報個案統計表[35]，截至 2025 年 1 月底，我國陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 累積個案數為 157 例、死亡個案數為 27 例。現今 PNH 病人的主要治療藥品為 eculizumab，參考衛生福利部中央健康保險署公告之 2023 年度的 eculizumab 藥品申報量為 5,201 劑，若根據其健保支付價計算，估計 eculizumab 年度藥費約為 7.4 億元。

經 C5 抑制劑治療的 PNH 病人，幾乎都有可能出現輕至重度的血管外溶血症狀 (EVH) [12, 13]。然而，關於臨床顯著血管外溶血 (csEVH) 目前仍未有統一定義，Study302 試驗中穩定接受 C5 抑制劑治療的 PNH 病人 csEVH 盛行率約為 20.2%至 21.3%，真實世界研究顯示 csEVH 盛行率約 7.4%至 7.8%[14]。

(二) 核價參考品之建議

本案藥品建議者循突破創新新藥申請納入健保給付，若經審議認定屬於突破創新新藥，則不需核價參考品，但若審議認定為非屬突破創新新藥，則可參考本報告依全民健康保險藥物給付項目及支付標準原則提出之核價參考品建議，相關考量如後說明。

本案藥品，含 danicopan 之成分藥品 VOYDEYA (以下簡稱本品) 之建議健保給付適應症為「適用於作為 Ravulizumab 或 Eculizumab 的附加藥物，治療陣發性夜間血紅素尿症(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, PNH)且曾經有血管外溶血(Extravascular Hemolysis, EVH)的成年病人」，建議健保給付條件為「1. 限同時符合下列各項條件之陣發性夜間血紅素尿症病人使用：(1) 18 歲以上的陣發性夜間血紅素尿症成人病人，經 C5 補體抑制劑 (如 eculizumab 或 ravulizumab) 治療。(2) 出現臨床顯著性血管外溶血 (clinically significant extravascular hemolysis) 的徵兆或症狀，血紅素濃度檢測數值小於或等於 9.5 g/dL，且絕對網狀紅血球計數大於或等於 $120 \times 10^9/L$ 或網狀紅血球計數大於或等於 3%。2. 需作為 C5 補體抑制劑(如 eculizumab 或 ravulizumab)的附加藥物開立處方」。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為 L04AJ09，屬「L04A：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AJ：Complement inhibitors」類，同屬此分類藥品另有 10 種成分，eculizumab、ravulizumab、pegcetacoplan、sutimlimab、avacopan、zilucoplan、crovalimab、iptacopan、vilobelimab 及 pozelimab[15]。再

查詢衛生福利部食品藥物管理署之「西藥許可證查詢」網頁[16]，前述已獲得許可證的成分有 eculizumab 與 ravulizumab 兩項且已獲得健保給付。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之「西藥許可證查詢」網頁[16]，以「陣發性夜間血紅素尿症」、「血管外溶血」為適應症關鍵字進行查詢，有 eculizumab 與 ravulizumab 兩種成分藥品核准用於陣發性夜間血紅素尿症，但考量本品係為 eculizumab 與 ravulizumab 的附加治療且須用於出現臨床顯著性血管外溶血症狀者，故此兩種成分藥品與本品適應症不相符。

綜上，現我國並無與本品相同許可適應症且已納入健保給付之藥品，因此本報告認為並無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者預估若健保給付本品用於「經 C5 補體抑制劑（如 eculizumab 或 ravulizumab，以下簡稱 C5 抑制劑）治療，且具臨床顯著血管外溶血症狀的 PNH 成人病人」，未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為第一年 19 人至第五年 31 人，本品年度藥費約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元，考量輸血費用節省後之總額財務影響約為第一年增加 0.48 億元至第五年增加 0.78 億元，建議者分析之相關假設及推估過程如後。

(1) 臨床地位

建議者預期本品將用於治療「經 C5 抑制劑治療，且具臨床顯著血管外溶血症狀的 PNH 成人病人」，並考量本品為 C5 抑制劑的附加藥物，設定本品臨床地位屬新增關係。

(2) 目標族群推估

建議者參考國家發展委員會人口推估統計數據、國民健康署罕見疾病通報個案統計資料估計各年度 PNH 總人數，再參考相關文獻設定符合 C5 抑制劑給付條件比例、接受 C5 抑制劑治療比例、成人占比以及發生血管外溶血（EVH）比例後，推估未來五年目標族群人數為第一年 24 人至第五年 31 人。詳細推估過程與假設如後：

- PNH 總人數：建議者依據國民健康署罕見疾病通報資料[35]之 2023 年 PNH 存活人數（累積個案數－累積死亡數）作為 2023 年之 PNH 總人數；接續，以前一年度盛行人數（PNH 總人數－死亡數）與當年度新發人數估計 2024 年

以後之 PNH 總人數。新發與死亡人數估計部分，建議者考量 COVID-19 疫情影響，參考 2022 年至 2023 年之罕見疾病通報資料[35]，以兩年平均值設定 PNH 發生率與死亡率分別為 0.000045%與 1.77%，以國家發展委員會人口中推估值[36]推估未來五年 PNH 總人數為 148 人至 176 人。

- 接受 C5 抑制劑治療之成人病人：建議者參考 Ultomiris® (ravulizumab) 醫療科技評估報告中符合 C5 抑制劑健保給付條件病人比例 (45%)，並考量 PNH 診斷率與疾病意識逐年升高後，自行預估未來五年符合 C5 抑制劑健保給付條件病人占比約為 55%至 60%。接續，考量目前 PNH 之治療用藥僅有 eculizumab 與 ravulizumab，故假設符合給付條件者 100%會接受 C5 抑制劑治療，並參考一篇針對 PNH 的流行病學研究[37]設定成人比例為 97%，推估未來五年接受 C5 抑制劑治療的成人病人數為 79 人至 103 人。
- 接受 C5 抑制劑且發生 EVH 之病人數：建議者考量相關文獻指出 EVH 發生比例介於 8%至 26.7%間[14,38]，由於各研究對 EVH 的定義不一致且缺乏本土數據，故參考專家意見假設 EVH 發生率約為 30%，據此推估未來五年接受 C5 抑制劑且發生 EVH 之病人數為第一年 24 人至第五年 31 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者預估本品納入給付後市占率將趨近 100%，然健保給付第一年考量藥品進貨因素以 80%估計，第二年至第五年則假設市占率為 100%，推估未來五年本品使用人數為 19 人至 31 人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品仿單用法用量 (建議起始劑量為每日口服三次 150 mg。依臨床反應，劑量可增至每日口服三次 200 mg)；參考試驗第 24 週資料，假設約有 70%病人給藥劑量為每日三次 200 mg (高劑量)、30%為每日三次 150 mg (低劑量)；最後，依本品建議支付價及每年使用 365 天估算，未來五年本品年度藥費約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元。另外，建議者考量接受高、低劑量的病人比例具不確定性，針對此參數進行敏感度分析。

(5) 其他醫療費用節省

建議者假設使用本品可節省因 EVH 所導致的輸血費用。建議者參考相關文獻，假設使用本品後每年約有 42%病人可避免輸血且每人年輸血需求為 4 次，並根據臨床醫師意見設定因 EVH 所致輸血涵蓋的健保項目，估計每人年輸血費用為 1,957 元。最後，推估未來五年因使用本品可節省的輸血費用約為 6.3 萬元至 10.2 萬元。

(6) 財務影響

建議者基於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費即為藥費財務影響，約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元；若將使用本品可能減少之輸血費用納入考量後估算健保總額財務影響，約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元。

(7) 敏感度分析

建議者針對接受高、低劑量的病人比例進行敏感度分析，結果如表十二：

表十二、建議者財務影響之基礎分析與敏感度分析結果

項目	基礎分析	高推估	低推估
參數值	高劑量 70% 低劑量 30%	高劑量 80% 低劑量 20%	高劑量 25% 低劑量 75%
本品使用人數	19 人至 31 人		
本品年度藥費 (藥費財務影響)	0.48 億至 0.78 億	0.49 億至 0.80 億	0.43 億至 0.70 億
其他醫療費用節省	6.3 萬至 10.2 萬		
總額財務影響	0.48 億至 0.78 億	0.49 億至 0.80 億	0.43 億至 0.70 億

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟認為建議者關於 PNH 病人數推估與 EVH 發生比例之設定具不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響評論：

(1) 臨床地位

本報告經搜尋「西藥許可證查詢」網頁[16]及健保已給付藥品與給付規定[19, 20]，目前我國並無與本品相同許可適應症且已納入健保給付之治療藥品，故認為建議者設定本品為「新增關係」應屬合理。

(2) 目標族群推估

建議者參考國發會人口推估數據、罕見疾病通報個案統計資料估計各年度 PNH 總人數，再參考相關文獻設定符合 C5 抑制劑給付條件比例 (55%至 60%)、接受 C5 抑制劑治療比例 (100%)、成人占比 (70%) 及發生血管外溶血 (EVH) 比例 (30%)。本報告經檢視相關文獻，認為建議者設定大致合理，惟有 PNH 人數推估、EVH 發生比例之設定具不確定性，相關說明如後：

- PNH 總人數：建議者係採用國發會人口推估數據[36]，以及 2022 年、2023 年罕見疾病通報資料[35]估計之平均發生率(0.000045%)、死亡率(1.77%)推估盛行與新發人數，由於 2022 年正值我國 COVID-19 疫情爆發期間，故本報告認為僅以 2022 年與 2023 年數據估計可能具不確定性；然 2018 年至 2024 年間各年度之 PNH 發生率介於 0.000017%至 0.000055%之間，死亡率介於 0%至 7.96%間，各年度發生率、死亡率數值差異極大，因此本報告認為建議者設定尚可接受，但考量 PNH 之人數估計具不確定性，另針對 PNH 總人數進行敏感度分析。
- 接受 C5 抑制劑治療之成人病人：建議者設定符合 C5 抑制劑健保給付條件占比為 55%至 60%、接受 C5 抑制劑治療成人病人比例 97%，本報告根據健保資料庫分析之 C5 抑制劑使用人數以及罕病通報 PNH 病人數[35]，估計 2019 年至 2024 年間接受 C5 抑制劑治療的 PNH 病人比例約為 42%至 49%，因此本報告認為建議者設定合理且屬保守估計，並採用其假設。成人病人比例部分，建議者係根據一篇美國 PNH 之流行病學研究[37]，假設成人病人占比為 97%，經檢視建議者引用文獻，本報告認為建議者設定為合理。
- 接受 C5 抑制劑且發生 EVH 之病人數：建議者根據專家意見假設 EVH 發生比例為 30%，本報告參考相關文獻[14]，EVH 發生比例約介於 7%至 21%，且文獻指出針對 EVH 尚未有統一定義，考量目前沒有更合適的參數來源，本報告認為建議者設定 30%尚可接受並沿用其假設。另本報告考量此參數未有統一數據且將對藥費估計產生重大影響，故針對此參數進行敏感度分析。

綜上，本報告認為建議者設定大致合理並沿用其假設，推估未來五年目標族群人數為 24 人至 31 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者自行預估本品未來五年市占率為第一年 80%、第二年至第五年皆為 100%，本報告考量建議者設定第一年為 80%係考量進貨相關因素之結果，且後續年皆假設為 100%，故認為此設定屬保守估計並沿用其假設，故本報告推估未來五年本品使用人數為 19 人至 31 人。

(4) 本品年度藥費

建議者參考本品仿單建議用法用量、本品建議支付價，並假設 70%病人給藥劑量為每日三次 200 mg、其餘病人給藥劑量為每日三次 150 mg，再以每人年可使用 365 天估計。根據 ALPHA 試驗的長期追蹤資料[32]，約有 73.8%病人增加劑量至每日三次 200 mg、服藥遵從性約 97%，故本報告認為建議者設定尚可接受，但考量此參數具不確定性，另進行敏感度分析。本報告推估本品年度藥費約

為 0.48 億元至 0.78 億元。

(5) 其他醫療費用節省

建議者假設本品可避免因 EVH 所致的輸血事件，進而節省輸血費用，並參考相關文獻假設每年約 42% 病人可避免輸血、每人年輸血次數為 4 次，再依臨床專家意見及輸血相關之健保給付項目估計輸血費用為每人每次 1,957 元。根據 ALPHA 試驗第 12 週追蹤資料[24]，danicopan 組與安慰劑組免除輸血(transfusion avoidance)的病人比例各為 83.3%、38.1%，danicopan 與安慰劑相比可減少約 45% 輸血需求，此外，試驗資料亦指出受試者篩選前 6 個月輸血次數中位數為 2 次，故本報告認為建議者設定應屬合理。綜上，本報告參考建議者設定，並調整輸血相關健保給付項目價格至最新支付價後，估計每人每次輸血費用為 1,958 元，據此推估未來五年其他醫療費用節省約為 6.3 萬元至 10.2 萬元。

(6) 財務影響

由於本品臨床地位為新增關係，本品年度藥費等於健保藥費財務影響，約為第一年增加 0.48 億元至第五年增加 0.78 億元；若將輸血費用節省納入考量，則總額財務影響約為第一年增加 0.48 億元至第五年增加 0.78 億元。整體而言，納入輸血費用節省與否對財務影響不大。

(7) 敏感度分析

本報告考量 PNH 人數推估、EVH 發生比例以及每日劑量設定具不確定性，分別針對前述三項參數進行敏感度分析。PNH 人數部分，本報告另參考 2021 年至 2024 年罕病通報資料[35]，以 2024 年 PNH 存活人數（126 人）為基礎，並依各年度存活人數之複合成長率（6.6%）推估未來五年 PNH 總人數為 143 人至 184 人，據此進行保守估計；EVH 發生比例部分，本報告分別以加、減 20% 進行高推估與低推估；每日劑量部分，本報告分別假設每日三次 200 mg 之病人比例為 100%、25% 進行敏感度分析。敏感度分析結果如表十三。

表十三、本報告推估之基礎分析與敏感度分析結果

項目	參數設定	目標族群人數	本品使用人數	藥費財務影響 (本品年度藥費)
基礎分析	PNH 人數：148 至 176 人 EVH 發生比例：30% 200 mg TID 占比：70%	24 至 31 人	19 至 31 人	0.48 至 0.78 (億元)
敏感度分析 1	PNH 人數：143 至 184 人	23 至 32 人	18 至 32 人	0.45 至 0.81 (億元)

敏感 度分 析 2	EVH 發生比例：50%	40 至 52 人	32 至 52 人	0.81 至 1.31 (億元)
	EVH 發生比例：10%	8 至 10 人	6 至 10 人	0.15 至 0.25 (億元)
敏感 度分 析 3	200 mg TID 占比：100%	24 至 31 人	19 至 31 人	0.51 至 0.84 (億元)
	200 mg TID 占比：25%	24 至 31 人	19 至 31 人	0.43 至 0.70 (億元)

整體而言，本報告認為建議者推估架構與參數設定大致合理，但 PNH 人數推估方法、EVH 發生比例、劑量設定可能具不確定性。然根據本報告敏感度分析結果，僅有 EVH 發生比例及本品每日劑量設定兩項參數具有較大不確定性，可能對財務影響估計結果造成較大影響。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC：建議有條件地收載 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於治療「因血管外溶血（EVH）導致殘餘性溶血性貧血的PNH 成人病人」。委員會認為廠商的經濟評估模型有以下幾點限制：相對療效、BTH 事件、轉移機率推估方法與分析族群範圍之設定，委員會調整相關模型設定後重新分析 danicopan 合併 C5 抑制劑相較於 pegcetacoplan 之 ICER 值為 7,056,575 加幣/QALY gained，且在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，danicopan 合併 C5 抑制劑須降價 90.4%才具有成本效益。整體而言，委員會認為重新分析仍無法解決所有限制，且缺乏穩健的臨床證據證明 danicopan 合併 C5 抑制劑相較於 pegcetacoplan 有較佳的效益，故建議有條件地收載 danicopan，且 danicopan 合併 C5 抑制劑的療程費用不可超出 pegcetacoplan 療程費用。
2. 英國 NICE：委員會建議在廠商提供商業協議的前提下，收載 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於「具有殘餘性溶血性貧血的PNH 成人病人」。雖然委員會認為廠商的經濟評估結果具有不確定性，但依委員會建議調整相關參數與假設，並將 pegcetacoplan 組的 BTH 事件機率設定為每年 10%，ICER 值將高於 NHS 資源使用範圍的下限值（20,000 英鎊/QALY gained）；若假設 pegcetacoplan 組的 BTH 事件機率設定為每年 18%，則 danicopan 附加治療具成本效益優勢（效益較高、成本較少）。整體而言，委員會認為 danicopan 可能具有成本效益，故建議給付 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療。
3. 蘇格蘭 SMC：委員會建議可在廠商提供病人用藥可近性方案（Patient Access Scheme, PAS）、或 PAS 價格與牌價相同或更低的條件下，建議收載 danicopan 作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加治療，用於「具有殘餘性溶血性貧血的PNH 成人病人」。

(二) 財務影響

1. 建議者申請本品給付用於治療「經 C5 抑制劑治療，且具臨床顯著血管外溶血症狀的PNH 成人病人」，臨床地位為新增關係。預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為第一年 19 人至第五年 31 人，本品年度藥費約為第一年

0.48 億元至第五年 0.78 億元，將輸血費用節省納入考量後，總額財務影響約為第一年增加 0.48 億元至第五年增加 0.78 億元。

2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，且分析邏輯與假設大致合理，惟有 PNH 病人數推估、EVH 發生比例、本品每日劑量設定可能具不確定性。故本報告之基礎分析皆參照建議者設定進行估計，僅調整輸血相關健保給付項目至最新健保支付價，調整後未來五年本品使用人數為 19 人至 31 人，本品年度藥費等同藥費財務影響，約為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元，若將輸血費用節省納入考量，則總額財務影響亦為第一年 0.48 億元至第五年 0.78 億元。
3. 本報告敏感度分析結果顯示，EVH 發生比例與每日使用劑量設定為主要影響參數。若調整 EVH 發生比例至 50%，本品使用人數為 32 人至 52 人，財務影響約為 0.81 億元至 1.31 億元；若調整每日使用 200 mg TID 病人比例為 100% 進行保守估計，本品使用人數為 19 人至 31 人，財務影響約為 0.51 億元至 0.84 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 6 月與 11 月藥品專家諮詢會議討論，會議結論為建議本品納入給付，並提出建議核價。本報告依專家諮詢會議建議核價及建議者 2025 年 11 月份更新之本品市占率重新估計財務影響，預估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為 24 人至 31 人，本品年度藥費等同藥費財務影響，約為第一年 0.42 億元至第五年 0.54 億元。

參考資料

1. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book* 2016; 2016(1): 208-216.
2. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Uptodate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>. Published 2024. Accessed February 19, 2025.
3. 預告新增「9項罕見疾病」、修正「1項罕見疾病 ICD-9-CM 編碼」(署授國字第 0990400103 號)。行政院衛生署。
https://gazette.nat.gov.tw/EG_FileManager/eguploadpub/eg016029/ch08/type3/gov70/num35/Eg.htm. Published 2010. Accessed February 20, 2025.
4. 114 年 1 月罕見疾病通報個案統計表。衛生福利部國民健康署。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/GetFile.ashx?lang=c&type=1&sid=8ef33dfb5df8436b97ed5b4db6ccd29e>. Published 2025. Accessed February 19, 2025.
5. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1157.
6. Bodó I, Amine I, Boban A, et al. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A systematic review and expert opinion from central Europe on special patient populations. *Advances in Therapy* 2023; 40(6): 2752-2772.
7. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current management, unmet needs, and recommendations. *Journal of Blood Medicine* 2023: 613-628.
8. Goh YT, Yap ES, Tan CW, et al. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. *Academy of Medicine, Singapore* 2024; 53: 371-385.
9. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Treatment and prognosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-treatment-and-prognosis>. Published 2024. Accessed February 21, 2025.
10. Hillmen P, Horneff R, Yeh M, Kolev M, Deschatelets P. Navigating the Complement Pathway to Optimize PNH Treatment with Pegcetacoplan and Other Currently Approved Complement Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25(17): 9477.
11. Nishimura J-i, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor

- response to eculizumab. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(7): 632-639.
12. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. In: American Society of Hematology Washington, DC; 2017.
 13. Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009; 113(17): 4094-4100.
 14. Austin Kulasekararaj, Jennifer Mellor, Lucy Earl, et al. Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. *Hemasphere* 2023; 7(S3): e35238f35230.
 15. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2025. Accessed February 18, 2025.
 16. 西藥許可證查詢 . 衛生福利部食品藥物管理署 . <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed February 18, 2025.
 17. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物(113年12月2日整理). 衛生福利部食品藥物管理署 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638687647478886663&type=1>. Published 2024. Accessed February 18, 2025.
 18. 預告修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」草案. 衛生福利部食品藥物管理署 <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638730833699360846&type=2&cid=48202>. Published 2025. Accessed February 18, 2025.
 19. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed February 18, 2025.
 20. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準(114.02.11更新). 衛生福利部中央健康保險署 <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf>. Accessed February 18, 2025.
 21. CDA-AMC Reimbursement Recommendation - danicopan (Voydeya). Canada's Drug Agency. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0815_Voydeya_Recommendation.pdf. Published 2024. Accessed March 5, 2025.
 22. Danicopan with ravulizumab or eculizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [TA1010]. National Institute for Health and Care Excellence.

- <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1010/resources/danicopan-with-ravulizumab-or-eculizumab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-2973528267043525>. Published 2024. Accessed March 5, 2025.
23. Medicines advice - danicopan (Voydeya) [SMC2675]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/8849/danicopan-voydeya-final-dec-2024-for-website.pdf>. Published 2024. Accessed March 5, 2025.
 24. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek CI, et al. Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: Phase 3 Long-Term Data. *Blood* 2023; 142: 576.
 25. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Griffin M, et al. Danicopan as Add-On Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: Phase 3 Long-term Data. *Oncology Research and Treatment* 2024; 47: 87-88.
 26. Piatek CI, Lee JW, Griffin M, et al. Patient-Reported Outcomes: Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis. *Blood* 2023; 142: 1346.
 27. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106(12): 3188-3197.
 28. Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 2021; 138(20): 1928-1938.
 29. Muvaffak E, Mokresh ME, Varda A, Lakmouh M, Kabasakal Ilter M. Danicopan as a Novel Therapy for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Pooled Meta-Analysis. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2024; 51: 53-54.
 30. Muvaffak E, Mokresh ME, Varda A, Lakmouh M, Ilter MK. Safety and efficacy of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Hematology* 2024; 17(11): 819-831.
 31. Lee JW, Griffin M, Kim JS, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2023; 10(12): e955-e965.
 32. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Danicopan as Add-On Therapy to Ravulizumab or Eculizumab in PNH With

- Significant EVH. *Blood* 2025; 145(8): 811-822.
33. Piatek C, Lee JW, Griffin M, et al. Danicopan as Add-On Therapy to Ravulizumab or Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Long-Term Patient-Reported Outcomes from the Phase 3 ALPHA Trial. *Blood* 2024; 144: 2692.
 34. European Public Assessment Report: Danicopan(Voydeya®) [EMA/107893/2024]. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voydeya-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2024. Accessed March 12, 2024.
 35. 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 February 26, 2025.
 36. 中華民國人口推估。國家發展委員會。 https://pop-proj.ndc.gov.tw/Custom_Fast_Statistics_Search.aspx?n=7&sms=0&d=G01&m=64&Create=1. Accessed February 27, 2025.
 37. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and real-world treatment patterns following an incident PNH diagnosis in the US. *Blood* 2019; 134: 3407.
 38. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2024; 143(12): 1157-1166.

附錄

附錄一、Eculizumab 及 ravulizumab 藥品給付規定（僅擷取 PNH 適應症內容）

8.2.10.Eculizumab（如 Soliris）、ravulizumab（如 Ultomiris）（101/4/1、102/10/1、108/6/1、108/9/1、114/2/1）

1. 用於經衛生福利部國民健康署認定之陣發性夜間血紅素尿症患者：(108/6/1、114/2/1)
 - (1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用：
 - I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7 g/dL 或有心肺功能不全症狀（New York Heart Association Class III 或 IV）且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血（3 個月內至少輸血 6 個單位以上）。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。
 - II. 有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。
 - i. 任何位置之動脈血栓。
 - ii. 重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。
 - iii. 發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭（serum creatinine 大於 2.0 mg/dL），且無法以其他原因解釋者。
 - (2) 排除有高危險之骨髓化生不良症候群（RAEB-1 或 RAEB-2）的病患。
 - (3) 新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。
 - (4) 每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。
 - I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者（LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位）
 - II. PNH granulocyte clone size $\leq 50\%$ 。
- III. 發生嚴重再生不良性貧血者，其檢查結果符合下列兩項或兩項以上者：（102/10/1、114/2/1）
 - i. 中性白血球數目(neutrophil count) $< 0.5 \times 10^9/L$ 。
 - ii. 血小板數目(platelet count) $< 20 \times 10^9/L$ 。
 - iii. 網狀細胞(reticulocytes) $< 25 \times 10^9/L$ 。
 - iv. 骨髓內造血細胞密度 $< 30\%$ 。

附錄二、療效文獻搜尋記錄

搜尋	關鍵字	篇數
Cochrane (搜尋日期：2025 年 3 月 6 日止)		
#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR PNH	436
#2	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	106
#3	extravascular hemolysis OR extravascular haemolysis OR residual hemolytic anemia OR residual haemolytic anaemia	108
#4	MeSH descriptor: [Hemolysis] explode all trees	340
#5	MeSH descriptor: [Anemia, Hemolytic] explode all trees	1,875
#6	danicopan OR ACH-4471 OR ALXN2040	22
#7	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5)	156
#8	#6 AND #7	8
PubMed (搜尋日期：2025 年 3 月 6 日止)		
#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR PNH	5,584
#2	extravascular hemolysis OR extravascular haemolysis OR residual hemolytic anemia OR residual haemolytic anaemia	50,742
#3	danicopan OR ACH-4471 OR ALXN2040	36
#4	#1 AND #2	1,256
#5	#3 AND #4	19
EMBASE (搜尋日期：2025 年 3 月 6 日止)		
#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria' OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria' OR PNH	8,994
#2	extravascular hemolysis'/exp OR 'extravascular hemolysis' OR 'extravascular haemolysis'/exp OR 'extravascular haemolysis' OR 'residual haemolytic anaemia'/exp OR 'residual haemolytic anaemia' OR 'residual hemolytic anemia'/exp OR 'residual hemolytic anemia'	568
#3	danicopan OR ACH-4471 OR ALXN2040	149
#4	#1 AND #2	308
#5	#3 AND #4	42

附錄三、建議者執行系統性文獻回顧所納入之療效文獻重點整理(搜尋截至 2023 年 6 月 12 日止，此處僅擷取曾接受 C5 抑制劑治療者之資料)

研究名(第一作者)/研究設計/研究	主要納入/排除條件	EVH/治療反應不佳/BTH定義	介入/對照組	人數	輸血需求(基期→追蹤後)，人(%)	LDH平均值變化(基期→追蹤後)，U/L	血紅素平均值變化(基期→追蹤後)，U/L	ARC變化(基期→追蹤後)，10 ⁹ /L	發生BTH，人(%)	死亡，人(%)	TESAE，人(%)
臨床試驗											
PEGASUS(隨機階段; NCT03500549)/第3期開放式作業RCT/16週	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡≥18歲 • 血紅素<10.5 g/dL • eculizumab治療≥3個月 • BMI<35.0 kg/m² • 網狀紅血球>1.0×ULN • 血小板>50×10⁹/L • neutrophil>0.5×10⁹/L 	治療反應不佳： 曾接受 eculizumab 治療、血紅素<10.5 g/dL BTH： LDH≥2×ULN 之下出現≥1個新的或惡化的IVH症狀	pegcetacoplan (1080 mg BIW SC)	41	21 (51) →6 (15)	257.5 →189.1	8.7 →11.5	217.5 →77.1	4 (9.8)	0 (0)	7 (17)
			eculizumab	39	23 (59) →33 (85)	308.6 →353.2	8.7 →8.6	216.2 →220.8	9 (23.1)	0 (0)	6 (15)
			兩組差(95% CI)		63% (48至77%)	-5.0 (-181.3至172.0)	3.8 (2.3至5.3)	-164.0 (-198.9至-137.3)	未報告	未報告	未報告
PEGASUS(延伸階段)/NCT03500549/第3期開放式作業RCT/48週	排除： <ul style="list-style-type: none"> • 活動性細菌感染 • 遺傳性補體缺乏症 • 骨髓移植、心肌梗塞、中風或某些血管重建手術史 		pegcetacoplan繼續使用(1080 mg BIW SC)	41	6 (14.6) →11 (26.8)	189.1 →222.7	11.5 →11.3	77.1 →80.0	7 (18)	1 (3)	8 (21)
			eculizumab→pegcetacoplan (1080 mg BIW SC)	39	33 (84.6) →11 (28.2)	353.2 →224.1	8.6 →11.6	220.8 →94.0	8 (21)	0 (0)	10 (26)
Kulasekararaj, 2021 NCT03472885 第2期單臂、開放式作業試驗 24週	<ul style="list-style-type: none"> • 18至65歲患有PNH和紅血球輸血依賴性貧血 • 接受eculizumab穩定劑量治療 • 血紅素<10 g/dL(且足夠的網狀紅血球)、血小板≥40,000/μl • 願意接種腦膜炎雙球菌、流感嗜血桿菌和肺炎鏈球菌疫苗 	治療反應不佳： <ul style="list-style-type: none"> • 篩檢前12週內接受≥1次紅血球輸血 • 血小板 ≥40,000/μL，且網狀紅血球增多 	danicopan 口服 (100 mg TID, N=10; 150 mg TID, N=2) + eculizumab IV (900 mg Q2W, N=8; 1200 mg Q2W, N=2; 1500 mg Q2W, N=1)	11	11 (100) →1 (9.1)	244.5 (1.06×ULN) →1.04×ULN	7.9 →10.3	219.0 →135.0	未報告	0 (0)	4 (36.4)

研究名(第一作者)/研究設計/研究	主要納入/排除條件	EVH/治療反應不佳/BTH定義	介入/對照組	人數	輸血需求(基期→追蹤後), 人(%)	LDH平均值變化(基期→追蹤後), U/L	血紅素平均值變化(基期→追蹤後), U/L	ARC變化(基期→追蹤後), 10 ⁹ /L	發生BTH, 人(%)	死亡, 人(%)	TESAE, 人(%)
	<u>排除:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 需要治療的BMF或AA • 重大器官移植或HSCT病史 • 已知或疑似補體缺乏 • 活動性細菌或病毒感染、體溫>38°C或有其他感染證據 	<ul style="list-style-type: none"> • 血紅素<10 g/dL 									
Risitano, 2021 (摘要) NCT03439839 第2期單臂、開放式作業試驗 13週	<ul style="list-style-type: none"> • 活動性溶血PNH成人病人 • 使用eculizumab治療 <u>排除:</u> <ul style="list-style-type: none"> • BMF(ARC<60×10⁹/L、neutrophil <1×10⁹/L, 或血小板<30×10⁹/L) • 接受類固醇或免疫抑制劑治療 • 嚴重共病症 	活動性溶血: 試驗前12週內LDH濃度持續高於1×ULN, 篩選時>1.5×ULN	iptacopan (200 mg BID 口服) + eculizumab IV	10	10 (100) →0 (0)	539.0 →235.2	9.8 →13.0	199.0 →83.5	0 (0)	0 (0)	2 (20)
Study 307 (摘要) NCT03531255 第3期單臂、開放式作業試驗(PHAROAH、PADDOCK、PALOMINO、PEGASUS、PRINCE 延伸試驗) 48週	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡≥18歲 • 參與pegcetacoplan臨床試驗並有臨床效益和適當的耐受性 <u>排除:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 已知感染B肝、C肝或HIV • 遺傳性補體缺乏症 • 骨髓移植病史 • 併發嚴重AA • 腦膜炎球菌病史 	無	pegcetacoplan (1080 mg BIW SC) <u>急性溶血的治療方案:</u> 每24小時一次1080 mg IV或SC, 共注射3次, 隨後維持劑量每3天1080 mg SC	13	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告
Jang, 2023 及 Hartford, 2023 (摘要)	<ul style="list-style-type: none"> • 在R3918-PNH-1868試驗中接受pozelimab單一治療 	無	cemdisiran (200 mg SC) Q4W + pozelimab	24	未報告	20人 (83.3%)恢	18人 (75%)未接	未報告	2 (8.3)	0 (0)	3 (12.5)

研究名(第一作者)/研究設計/研究	主要納入/排除條件	EVH/治療反應不佳/BTH定義	介入/對照組	人數	輸血需求(基期→追蹤後), 人(%)	LDH平均值變化(基期→追蹤後), U/L	血紅素平均值變化(基期→追蹤後), U/L	ARC變化(基期→追蹤後), 10 ⁹ /L	發生BTH, 人(%)	死亡, 人(%)	TESAE, 人(%)
NCT04811716 第2期開放式作業 RCT 28週	<u>排除:</u> • 有肝硬化病史或肝功能受損		(400 mg SC) Q4W或 Q2W			復到 <1.5×ULN	受輸血且 血紅素未 下降≥2 g/dL				
Kelly, 2023 (摘要) NCT04888507 第2期單臂、開放式作 業試驗 32週	• 年齡≥18歲 • 接受eculizumab穩定治療 <u>排除:</u> • 骨髓或器官移植病史 • 體重<40 kg • 除eculizumab以外的補體抑制劑治療 • 骨髓細胞減少、不受控制的持續性系統性自體免疫疾病	無	cemdisiran (200 mg SC) Q4W + pozelimab (400 mg SC) Q4W	6	1 (16.7) →0 (0)	6 人 (100%)恢 復到 <1.5×ULN	6 人 (100%)未 接受輸血 且血紅素 未下降≥2 g/dL	未報告	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)
COMMODORE 1 NCT04432584 第3期開放式作業 RCT 25週	• 體重≥40 kg • 接受eculizumab 或 ravulizumab 治療 • LDH ≤1.5×ULN <u>排除:</u> • 骨髓移植、MDS病史 • 急性B肝或C肝感染 • 冷凝球蛋白血症	無	crovalimab (680 mg 或 1020 mg Q4W SC)	45	10 (23) →8 (20)	36 人 (93%)溶血 獲得控制	23 人 (59%)血紅 素穩定	未報告	4 (10)	未報告	6 (14)
			eculizumab	44	11 (25) →8 (22)	35 人 (94%)溶血 獲得控制	26 人 (70%)血紅 素穩定	未報告	5 (14)	未報告	1 (2)

研究名(第一作者)/研究設計/研究	主要納入/排除條件	EVH/治療反應不佳/BTH定義	介入/對照組	人數	輸血需求(基期→追蹤後), 人(%)	LDH平均值變化(基期→追蹤後), U/L	血紅素平均值變化(基期→追蹤後), U/L	ARC變化(基期→追蹤後), 10 ⁹ /L	發生BTH, 人(%)	死亡, 人(%)	TESAE, 人(%)
Study 302 及 PNH Adelphi DSP (摘要) NCT03056040 第3期開放式作業 RCT(Study 302)及橫斷面研究 (PNH Adelphi DSP) 4年	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡≥18歲 • 接受eculizumab治療≥6個月 • LDH ≤1.5×ULN 排除： <ul style="list-style-type: none"> • 骨髓移植病史 • 體重<40 kg 	無	eculizumab (900 mg Q2W IV)	15	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告
			ravulizumab (根據體重給藥Q8W IV)	10	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告	未報告
ALPHA (摘要) NCT04469465 第3期雙盲、安慰劑對照RCT 12週	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡≥18歲 • cs-EVH (血紅素≤9.5 g/dL、ARC ≥120 ×10⁹/L) • eculizumab 或 ravulizumab 治療 ≥6個月 • 血小板≥30×10⁹/L • neutrophil >0.5×10⁹/L • 有接種腦膜炎雙球菌疫苗 排除： <ul style="list-style-type: none"> • HSCT或重大器官移植病史 • AA或BMF、補體缺乏 • 膽汁淤積 • eGFR<30mL/min/1.73m²或透析 • HIV、B肝或活動性C肝感染 	cs-EVH： 血紅素≤9.5 g/dL、ARC≥120 ×10 ⁹ /L)	danicopan 口服 + eculizumab 或 ravulizumab IV	42	未報告 →7 (16.7)	298.7 →未報告	7.66 →(相差2.94)	未報告 →(相差-83.9)	未報告	0 (0)	2 (4.1)
			安慰劑口服 + eculizumab 或 ravulizumab IV	21	未報告 →13 (61.9)	278.3 →未報告	7.74 →(相差0.50)	未報告 →(相差3.5)	未報告	0 (0)	2 (8.3)
			兩組差(95% CI)		未報告	未報告	2.44 (P<0.001)	-87.2 (P<0.001)	未報告	未報告	未報告

研究名(第一作者)/研究設計/研究	主要納入/排除條件	EVH/治療反應不佳/BTH定義	介入/對照組	人數	輸血需求(基期→追蹤後), 人(%)	LDH平均值變化(基期→追蹤後), U/L	血紅素平均值變化(基期→追蹤後), U/L	ARC變化(基期→追蹤後), 10 ⁹ /L	發生BTH, 人(%)	死亡, 人(%)	TESAE, 人(%)
APPLY-PNH (摘要) NCT04558918 第3期開放式作業 RCT 24週	<ul style="list-style-type: none"> • 年齡≥18歲 • 接受 eculizumab 或 ravulizumab 穩定治療 • 血紅素≤10 g/dL 排除： <ul style="list-style-type: none"> • eculizumab給藥間隔≤11天 • 遺傳性補體缺乏症 • HSCT病史、BMF • 活動性細菌、病毒或真菌感染 	治療反應不佳： eculizumab 或 ravulizumab穩定治療下平均血紅素<10g/dL	iptacopan (200mg BID口服)	62	未報告 →2 (3.2)	269.1 →未報告	8.93 →(相差3.59)	193.2 →(相差-115.9)	2 (3.2)	0 (0)	未報告
			eculizumab 或 ravulizumab IV	35	未報告 →21 (60)	272.7 →未報告	8.85 →(相差-0.04)	190.6 →(相差0.4)	6 (17.1)	0 (0)	未報告
			兩組差(95% CI)		未報告	未報告	3.63 (3.18 至 4.08)	-116.3 (-132.2 至 -100.4)	未報告	未報告	未報告
觀察性研究											
Moon, 2017 回溯性觀察性研究(單臂) 南韓單中心 52週	<ul style="list-style-type: none"> • 2012年2月至2016年4月在忠南大學醫院接受eculizumab治療 • 接受eculizumab長期治療後需輸注紅血球 	治療反應不佳： <ul style="list-style-type: none"> • eculizumab 治療12個月後需輸血 • 血紅素<10 g/dL 	prednisolone (5 mg/天) + eculizumab IV	7	3 (100) →2 (66.7)	Pt 1 : 418→399 Pt 2 : 655→513 Pt 3 : 1,069→821	Pt 1 : 8.9→10.8 Pt 2 : 8.9→9.4 Pt 3 : 8.3→10.5	未報告	未報告	0 (0)	未報告
Fishman, 2022b(摘要) 回溯性觀察性研究(單臂) 美國電子病歷資料 24週	<ul style="list-style-type: none"> • 2010至2021年間就診之12歲以上PNH病人 • 有首次C5抑制劑治療前≥6個月的就診記錄 • eculizumab 轉換為 ravulizumab 	BTH : LDH≥2×ULN (480 U/L)後第1、3或7天內出現≥1個新的IVH症狀	Cohort 1 : ravulizumab IV	24	未報告	未報告	未報告	未報告	1 (4.2)	未報告	未報告

研究名(第一作者)/研究設計/研究	主要納入/排除條件	EVH/治療反應不佳/BTH定義	介入/對照組	人數	輸血需求(基期→追蹤後), 人(%)	LDH平均值變化(基期→追蹤後), U/L	血紅素平均值變化(基期→追蹤後), U/L	ARC變化(基期→追蹤後), 10 ⁹ /L	發生BTH, 人(%)	死亡, 人(%)	TESAE, 人(%)
	的治療紀錄 • 無aHUS、MG或NMOSD病史	BTH： 與基期相比，LDH增加50%且血紅素降低≥2 g/dL	Cohort 2 ravulizumab IV	20	未報告	未報告	未報告	未報告	2 (10)	未報告	未報告
Dingli, 2023a (摘要) 美國病歷審核 12個月	• 美國醫師每年評估≥3名PNH病人，每年積極治療≥1名PNH病人	無	eculizumab IV	110	未報告 →49 (63)	未報告	未報告 →10.4	未報告	未報告	未報告	未報告
			ravulizumab IV	85	未報告 →40 (57)	未報告	未報告 →10.2	未報告	未報告	未報告	未報告
Shammo, 2023 (摘要) 回溯性觀察性研究(單臂) 美國TriNetX資料庫 1年	• 年齡≥18歲 • ≥100天的診斷後追蹤數據	無	eculizumab ravulizumab IV 或	160	未報告 →57 (36)	未報告	46人 (28.8%)沒有持續貧血	未報告	46 (29)	未報告	未報告

縮寫全稱：AA=再生不良性貧血(aplastic anemia); aHUS=非典型性尿毒溶血症候群(atypical Hemolytic Uremic Syndrome); BID=每日兩次(twice daily); BIW=每週兩次(twice weekly); BMI=身體質量指數(body mass index); BMF=骨髓衰竭(bone marrow failure); EVH=血管外溶血(extravascular hemolysis); HSCT=造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplant); IV=靜脈注射(intravenous); LDH=乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase); LLN=正常值下限(lower limit of normal); MDS=骨髓化生不良症候群(myelodysplastic syndromes); MG=重症肌無力(myasthenia gravis); NMOSD=泛視神經脊髓炎(neuromyelitis optica spectrum disorder); PNH=陣發性夜間血紅素尿症(Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria); QD=每天(every day); Q2W=每兩週(every 2 weeks); Q8W=每8週(every 8 weeks); QW=每週(every week); RCT=隨機對照試驗(randomized controlled trial); SC=皮下注射(subcutaneous); TID=每日三次(three times daily); ULN=正常上限(upper limit of normal)

附錄四、經濟評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 2 月 26 日止)		
#1	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	4,830
#2	(danicopan) OR (Voydeya)	36
#3	#1 AND #2	22
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	1
	篩選後篇數	0
Embase (搜尋日期：2025 年 2 月 26 日止)		
#1	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	8,274
#2	(danicopan) OR (Voydeya)	144
#3	#1 AND #2	82
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) 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：2025 年 2 月 26 日止)		
#1	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	394
#2	(danicopan) OR (Voydeya)	21
#3	#1 AND #2	7
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) 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
INAHTA (搜尋日期：2025 年 2 月 26 日止)		
#1	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	14
#2	(danicopan) OR (Voydeya)	3
#3	#1 AND #2	1
#4	#3 AND ((cost-effectiveness) 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：2025 年 2 月 26 日止)		
#1	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	5
#2	(danicopan) OR (Voydeya)	0
	篩選後篇數	0