

邁凡妥膠囊 (Camzyos Capsules)^a

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	Camzyos Capsules	成分	Mavacamten
建議者	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
藥品許可證持有商	目前尚未取得我國藥品許可證		
含量規格劑型	2.5mg、10mg、15mg；膠囊		
主管機關許可適應症 ^a	<p>本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證，此係依據建議者申請之適應症；正式適應症應以衛生福利部核准者為準。建議者宣稱的適應症如下：</p> <p>Camzyos 適用於治療症狀性紐約心臟學會(New York Heart Association, NYHA)分級第二級及第三級阻塞型肥厚性心肌病變(HCM)的成人病人，用以改善功能容量與症狀。</p>		
建議健保給付之適應症內容	症狀性紐約心臟學會(NYHA)分級第二級及第三級阻塞型肥厚性心肌病變(HCM)的成人病人		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有， <ol style="list-style-type: none"> 病人年齡為 18 歲(含)以上。 左心室壁厚度(left ventricular wall thickness) ≥ 15 mm (或具有 HCM 家族史 ≥ 13 mm)。 經心臟超音波檢測之靜止時、伐式操作(Valsalva maneuver)或運動後之 LVOT 壓力差 ≥ 50 mm Hg 且 LVEF ≥ 55 %。 病人曾接受過乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑治療，且在治療期間出現症狀惡化或經超音波檢查之臨床惡化，具禁忌症或無法耐受者不在此限。 當病人 LVEF ≤ 30%時需停止治療。 		
建議療程	建議起始劑量為 5mg 一天一次，可隨餐或空腹服用。後續劑量允許調整為 2.5、5、10 或 15mg 一天一次。		
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		

^a 本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證與衛生福利部核准仿單，本報告所示之藥品名稱、宣稱適應症、仿單用法用量係依據建議者檢附之仿單擬稿；正式內容應以衛生福利部核准者為準。

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本品以突破創新新藥提出申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；惟若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，本報告參考國際臨床指引、WHO ATC code、相對療效實證、具我國藥品許可證藥品及健保給付情形，認為本案藥品無適當參考品^b。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。值得注意的是，PBAC 建議給付在先前嘗試使用過乙型阻斷劑（beta-blockers, BB）或非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑（nondihydropyridine calcium channel blockers, non-DHP CCB，如 verapamil 和 diltiazem）皆無法控制症狀的病人，再加入本案藥品治療；而英國 NICE 與加拿大 CDA-AMC 建議給付的對象皆僅要求經 BB 或 CCB（NICE 尚有 disopyramide）治療後仍無法控制的病人，再加入本案藥品作為附加治療。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
- （一）本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得 3 項隨機對照試驗（EXPLORER-HCM、VALOR-HCM、EXPLORER-CN）、8 項系統性文獻回顧暨統合分析符合本報告設定的 PICOS。然而，並無研究提供與 disopyramide 或 SRT 直接比較性實證。在系統性文獻回顧方面，綜合考量各研究納入的臨床試驗後，本報告呈現 Zheng et al. (113 年) 此研究結果。
- （二）三項隨機對照試驗皆由廠商出資，納入 18 歲以上、阻塞型肥厚性心肌病變、NYHA 第 II-III 級（VALOR-HCM 試驗為第 III-IV 級，或第 II 級且有運動誘發的暈厥或接近暈厥）、左心室射出分率 $\geq 55\%$ （VALOR-HCM 試驗 $\geq 60\%$ ）的病人。其中，VALOR-HCM 試驗受試者還需已接受最大可耐受的藥物治療，並符合指引建議可接受 SRT 條件。符合三項試驗條件的受試者仍會持續使用基礎期已穩定接受的藥物治療，並隨機分派至 mavacamten 組或安慰劑組。試驗特徵彙整如下表。

臨床試驗	EXPLORER-HCM	VALOR-HCM	EXPLORER-CN
研究設計	第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗		
研究地點	多國多中心	美國多中心	中國多中心
研究期程	30 週	16 週	30 週
併用藥品	若試驗前有接受 BB 或 CCB，則可繼續使用。	試驗前有接受 BB、verapamil、diltiazem、	試驗前有接受 BB、verapamil、diltiazem

^b 療效參考品方面，考量建議給付病人特性，依指引建議可為 disopyramide，惟台灣現行雖有此藥品但無許可適應症，且健保給付用量極低，故本報告不認為此為參考品。病人治療現況則可考慮接受室室中隔心肌縮減術（septal reduction therapy, SRT），或是持續使用第一線藥物治療。

	不可併用 disopyramide。	disopyramide 等皆可繼續使用。	治療可繼續使用，但試驗中應保持穩定。不可併用 disopyramide。
納入病人特性	<ul style="list-style-type: none"> 平均年齡均為 58.5 歲。 mavacamten 組男性比例為 54%，安慰劑組為 65%。 兩組主要為白種人 (93%與 89%)。 多數病人曾使用 BB (76%與 74%)，其次為鈣離子通道阻斷劑 (20%與 13%)。 NYHA 第II級病人比例較高 (72%與 74%)。 pVO₂ 兩組則分別為 18.9 與 19.9 mL/kg per min。 休息時 LVOT 梯度約在 52 mmHg。 	<ul style="list-style-type: none"> 平均年齡約 60 歲。 兩組的性別比例相近。 白種人比例較高 (85.7% 與 92.9%)。 先前接受的標準治療中，單獨使用 BB 的使用者最多 (46.4% 與 44.6%)，其次在 mavacamten 組是併用 BB 與 disopyramide (19.6%)，而在安慰劑組則是單用非 DHP 鈣離子阻斷劑 (17.9%) 或 BB 與鈣離子通道阻斷劑 (17.9%)。 大多數病人的症狀屬於 NYHA 第 III 級或以上，兩組比例皆為 92.9%。 休息時 LVOT 梯度兩組分別為 51.2 與 46.3 mmHg。 	<ul style="list-style-type: none"> 年齡兩組平均為 52.4 歲和 51 歲。 男性病人比例分別為 75.9%與 63%。 使用過 BB 的比例為 88.9%，鈣離子通道阻斷劑為 7.4%。 NYHA 第II級病人比例較高 (81.5% 與 66.7%)。 休息時 LVOT 梯度約在 74 mmHg 左右。
主要療效指標	30 週時，波峰耗氧量 (pVO ₂) 增加 ≥ 1.5 mL/kg/min 且 NYHA 降低至少 1 級；或 pVO ₂	16 週時，仍符合接受 SRT 適應症的條件，或病人在接受 16 週治療後決定進行 SRT ^o 。	從基線到第 30 週 Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度的改變量。

^o SRT 的適應症條件包括：1.NYHA 為第 III 或 IV 級，或 NYHA 為第 II 級且存在運動誘發的暈厥或近暈厥。或 2.休息或誘發（如 valsalva 或運動）下的動態心室出口通道壓力梯度達到或超過 50 mmHg。

	增加 ≥ 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 無惡化。		
次要療效指標	與基礎期相比,30 周時 <ul style="list-style-type: none"> 運動後 LVOT 壓力梯度的改變量 pVO₂ 的改變量 NYHA 功能分級改善至少 1 級的病人比例 	與基礎期相比,16 周時 <ul style="list-style-type: none"> 運動後 LVOT 波峰壓力梯度的改變量 NYHA 功能分級改善 1 級 NT-proBNP 的改變 Cardiac troponin I 的改變量 	與基礎期相比,30 周時 <ul style="list-style-type: none"> Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度 <30 mmHg 和 < 50 mmHg 的病人比例 NYHA 功能分級改善至少 1 級的病人比例 休息時 LVOT 波峰壓力梯度的改變 NT-proBNP 的改變量 high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI)^d 的改變 通過心臟核磁共振成像(CMR^e)評估的左心室質量指數(LVMI^f)的變化
健康相關生活品質評估	<ul style="list-style-type: none"> KCCQ-CSS^g 的變化 HCMSQ-SoB 的變化 	<ul style="list-style-type: none"> KCCQ-23 CSS^h 	KCCQ-CSS
<p>[†]依序為：16 週時與基礎期相比之：運動後 LVOT 尖峰梯度差、NYHA 改善至少 1 級比例、KCCQ-23 臨床摘要分數改變量、NT-proBNP 改變量、cardiac troponin 改變量。 LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association</p>			
<p>(三) 三項試驗均顯示加入 mavacamten 組相較於安慰劑組，可達到主要療效指標；且 VALOR-HCM 試驗另有控制次要指標之多重統計檢定，故其次要指標均具有統</p>			

^d 高敏感性心肌旋轉蛋白 I

^e CMR, cardiac magnetic resonance

^f LVMI, left ventricular mass index

^g KCCQ-CSS 全名為 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score, 評估慢性心臟衰竭病人症狀和生活質量的量表(高分表示病情較輕, 生活質量較好, 症狀較少; 低分表示病情較重, 生活質量差, 症狀較多)。

^h 使用的是 KCCQ 的完整 23 題版本。

計意義，結果如下表。

計意義，結果如下表。						
臨床試驗	EXPLORER-HCM		VALOR-HCM		EXPLORER-CN	
分組	M 組 n=123	安慰劑 n=128	M 組 n=56	安慰劑 n=56	M 組 n=54	安慰劑 n=27
主要療效 指標	30 週時，波峰耗氧量 (pVO ₂) 增加 ≥ 1.5 mL/kg/min 且 NYHA 降低至少 1 級；或 pVO ₂ 增加 ≥ 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 無惡化。		16 週時，仍符合接受 SRT 適應症的條件，或病人在接受 16 週治療後決定進行 SRT。		從基線到第 30 週 Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度的改變量。	
	37%	17%	17.9%	76.8%	-51.1mm Hg	19.2 mm Hg
	Mavacamten 組-安慰劑組 19.4%, 95% CI, 8.7 至 30.1; <i>p</i> =0.0005		安慰劑組 -mavacamten 組差異 58.9% (95% CI, 44.0%至 73.9%); <i>p</i> < 0.001		調整後的變化量差異 (least-squares mean [LSM] difference) 為 -70.3 mmHg (95% CI, -89.6 至 -50.9 mmHg), 單尾檢定 <i>p</i> < 0.001	
次要指標						
運動後 LVOT 壓力梯度的 改變量 (mmHg)	-47 ± 40 (n=117)	-10 ± 30 (n=122)	-39.1 ± 36.5	-1.8 ± 28.8	-49.0 ± 4.6	6.0 ± 6.3
	-35.6 (-43.2 至 -28.1); <i>p</i> <0.0001		-37.2 (-48.1 至 -26.2); <i>p</i> <0.001		-55.0 (-69.1 至 -40.9) <i>p</i> <0.001	
NYHA 改善至少 1 級的病 人	80 (65%)	40 (31%)	35 (62.5%)	12 (21.4%)	32 (59.3%)	4 (14.8%)
	34% (22 至 45) <i>p</i> <0.0001		41.1% (24.5 至 57.7) <i>p</i> <0.001		44.5% (26.6 至 62.4) <i>p</i> <0.001	
生活品質						
KCCQ CSS 改變 量	13.6 ± 14.4 (n=92)	4.2 ± 13.7 (n=88)	10.4 ± 16.1	1.9 ± 12.0	4.99 ± 2.06	-5.25 ± 2.75
	9.1 (5.5 至 12.7) <i>p</i> <0.0001		9.4 (4.9 至 14.0) <i>p</i> <0.001		10.2 (4.4 至 16.1) <i>p</i> <0.001	
HCMSQ-	-2.8 ± 2.7	-0.9 ± 2.4	未收集	-	未收集	-

SoB 改變量	(n=85)	(n=86)				
	-1.8 (-2.4 至 -1.2) $p < 0.0001$		-		-	
<p>HCMSQ-SoB, Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath 是專為肥厚型心肌病 (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) 病人設計的量表，用於評估其呼吸困難症狀的嚴重程度及其對生活的影響。該量表的分數範圍設計為，高分表示呼吸困難程度較低，症狀較輕；而低分則代表呼吸困難程度較高，症狀較重；KCCQ CSS, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score, 評估慢性心臟衰竭病人症狀和生活質量的量表 (高分表示病情較輕，生活質量較好，症狀較少；低分表示病情較重，生活質量差，症狀較多)；</p> <p>M 組: mavacamten</p>						

(四) 療效長期追蹤結果

EXPLORER-HCM 試驗的長期追蹤 MAVA-LTE 研究，納入原 mavacamten 組和原安慰劑組受試者會交叉至 mavacamten 組。於資料截止時間 112 年 8 月 31 日時，納入 211 名受試者；其中 94 名受試者已追蹤 180 週，其結果顯示 LOVT 壓力梯度改變量、NYHA 改善至少 1 級的比例仍然與 30 週時相似。

VALOR 試驗的 56 週長期追蹤結果包含原 mavacamten 組和交叉使用 mavacamten 的原安慰劑組；結果亦顯示與 VALOR 試驗主要分析結果相似，可持續維持較少病人符合 SRT 進行條件或接受 SRT。

(五) 安全性方面，三個試驗雙盲期間皆顯示兩組並無明顯差異。

1. EXPLORER-HCM 試驗中，兩組分別有 3 人與 2 人發生 LVEF <50% 事件；經暫停治療後恢復正常並持續治療至試驗完成。長期追蹤的安全性方面，在 211 名受試者中，有 5 位死亡，但作者認為所有死亡均與治療無關。值得注意的是，這 5 名病人中，有 1 人未經歷被認定為致命嚴重程度的不良事件 (TEAE)。
2. VALOR-HCM 試驗中，mavacamten 組則有 3 位 (5.4%) 病人發生 4 起嚴重不良事件，而安慰劑組則有 1 位 (1.8%) 病人發生 1 起嚴重不良事件；此外，mavacamten 組有 2 人發生心房顫動、2 人發生 LVEF <50% 事件，但安慰劑組則皆無。延伸研究中，有 2 名受試者發生 LVEF <30% 事件，其中一人是於 56 週時發現，後於 60 週時死亡；另一人則有恢復。
3. EXPLORER-CN 試驗 mavacamten 組有 4 位 (7.4%) 病人發生 8 起治療期間嚴重不良事件，但皆判定與治療無關 [2 例心房顫動、1 例心房撲動、1 例竇性閉止 (Sinus arrest)、1 例竇房結功能異常 (sinus node dysfunction)、1 例低血壓、1 例痔瘡、1 例踝關節骨折]，安慰劑組則沒有病人發生。

(六) Zheng et al. (113 年) 統合分析結果顯示，結合三項臨床試驗的數據，mavacamten 組與安慰劑相比，NYHA 改善至少 1 級的風險比為 2.46 (95% 信賴區間 1.77 至 3.42)；至少發生 1 次治療期間發生不良事件風險比為 1.07 (95% 信賴區間 0.94 至 1.21)。兩項試驗提供複合功能指標風險比 2.05 (95% 信賴區間 1.33 至 3.16)。

其它指標包含 KCCQ-CSS、LVOT 壓力梯度改變量，mavacamten 組亦統計上顯著優於安慰劑組。

四、醫療倫理：無系統性收集的相關資訊可供參考。本報告參考國際醫療科技評估組織報告中所收集之病友意見以彌補不足之處。加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、蘇格蘭 SMC 醫療科技評估組織報告中收集到病友意見如下：

- (一) 病友團體普遍認為 oHCM 的症狀對生活品質造成顯著影響。病人指出，目前的藥物治療（如乙型阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑及抗心律不整藥物）及侵入性治療（如心室中隔心肌切除術或酒精隔膜消融術）效果有限，且部分治療因成本高、侵入性強或可及性低，難以普及，無法完全滿足病人需求。此外，症狀的持續存在及治療選擇的侷限性，常導致病人及家屬經歷心理壓力與不確定性。
- (二) 針對新療法 mavacamten，病友普遍表達高度期待，認為該藥具有改善症狀（如呼吸困難、疲憊及心律不整）、提升運動能力及生活品質的潛力，並可能減少心臟衰竭及猝死風險。一些接受過 mavacamten 治療的病人報告顯示，該藥對緩解症狀及改善日常功能有顯著正面影響，部分病人更能重新參與工作和休閒活動。病人亦普遍願意接受定期心臟超音波檢查，以監測 LVEF 及其他併發症風險，確保治療安全性。

五、成本效益：

(一) 國內藥物經濟學研究

- 1、建議者提供一份本土情境之成本效用分析研究，評估介入組（mavacamten 合併標準治療）相較於比較組（單用標準治療），用於治療 NYHA 第 II 至 III 級阻塞性肥厚型心肌病成人病人之成本效益。研究結果顯示，mavacamten 合併標準治療為符合成本效益的治療選擇，ICER 值約為新台幣 165 萬元/QALY gained。
- 2、本報告認為其研究主題與設計大致合理，但在模型評估期間與健康狀態轉換機率的外推上，本報告認為具有疑慮，又在建議者未檢附實際模型供檢核之前提下，導致參數的引用正確性與計算過程無法驗證。整體而言，本報告認為此經濟評估結果具有不確定性，但整體資訊參考資訊尚稱充分。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於民國 112 年 5 月公布一份關於 mavacamten 之醫療科技評估報告，其針對廠商所提交的成本效用分析提出評論，認為 mavacamten 合併標準治療組在經濟模型中的效益具有高度不確定，包括（1）療效結果主要是來自試驗，但試驗大多數的病人是以 mavacamten 作為第二線治療，故第一線或第三線治療效益尚不明確（2）該分析未把 disopyramide 納為比較藥品是不適當的（3）廠商所推估的存活效益具有高度不確定性，且尚未在臨床試驗中獲得證實（4）模型中對於後續治療的假設具有高度不確定性且與臨床實務不符（5）廠商對

mavacamten 合併標準治療採用較短的觀察資料，這使得 mavacamten 的治療效益會較有優勢，且長期的相對療效具有高度不確定性（6）模型中採用了根據病人反應停止治療的機制，但這個規則不存在仿單中，也沒有在臨床試驗中使用，經諮詢專家表示這使得 mavacamten 在模型中與臨床實務的使用方式不一致。CDA-AMC 校正相關參數重新分析後，mavacamten 合併標準治療相較於單用標準治療的 ICER 值為 576,295 加幣/QALY gained。最後，CDA-AMC 建議透過公共藥物計畫給付 mavacamten 用於治療紐約心臟協會（NYHA）第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人，並且設有初始治療、停止治療及處方條件，且 mavacamten 需降價（在願付價格閾值為 500,000 加幣/QALY gained 時，mavacamten 的價格至少需調降 73% 才能符合成本效益）才建議納入給付。

2. 澳洲 PBAC 分別於民國 111 年 11 月、民國 112 年 7 月及同年 11 月會議發布 mavacamten 之醫療科技評估報告。於民國 112 年 11 月會議發布之內容，PBAC 認為廠商此次重新提交的申請，修訂使用條件限制與停用機制、修訂經濟模型、降低價格、修訂財務估算以及高於補貼上限的風險分攤協議（risk share arrangements, RSA），解決前次 112 年 7 月會議上未解決的問題後，其認為 mavacamten 合併標準治療具成本效益，故建議將 mavacamten 納入給付。
3. 英國 NICE：於民國 112 年 9 月發布一份關於 mavacamten 用於治療有症狀的阻塞性肥厚型心肌病變（obstructive hypertrophic cardiomyopathy, oHCM）的醫療科技評估報告，報告中指出 mavacamten 做為治療紐約心臟協會（NYHA）第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的標準治療（Beta Blockers、non-dihydropyridine Calcium-channel Blockers 或 disopyramide）的輔助(add-on)療法，在考量商業協議折扣後 ICER 值降低至 19,997 英鎊/QALY gained，被視為符合 NHS 資源利用的成本效益標準，故 NICE 建議 mavacamten 納入給付。

六、財務影響：

- (一) 建議者預估未來五年（民國 114 年至 118 年）本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 801 人，本品年度藥費為第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元，扣除被取代藥費後，對健保藥費財務影響為第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元；進一步扣除其他醫療費用節省後，對總額財務影響為第一年 1.97 億元至第五年 3.42 億元。
- (二) 建議者另調整 oHCM 診斷率增減 5%，推估未來五年對健保藥費財務影響為第一年 1.77 億元至 2.48 億元，第五年 3.08 億元至 4.32 億元，對總額財務影響為第一年 1.64 億元至 2.30 億元，第五年 2.85 億元至 3.99 億元。
- (三) 本報告認為建議者設定目標族群推估（總人口數、確診率）、取代藥品市占率及其他醫療費用之設定參數具有不確定性。本報告調整參數後預估未來五年（民國 115 年至 119 年）本品使用人數為第一年 461 人至第五年 1,179 人，本品年度藥費為第一年 2.13 億元至第五年 5.45 億元，扣除被取代藥費節省後，對健保藥

費財務影響為第一年 2.13 億元至第五年 5.44 億元；進一步扣除其他醫療費用節省後，對總額的財務影響為第一年 1.97 億元至第五年 5.04 億元。

- (四) 本報告另調整 oHCM 診斷率分別為 10%與 66%，推估未來五年對健保藥費的財務影響為第一年 0.71 億元至 4.68 億元，第五年 1.81 億元至 11.97 億元，對總額的財務影響為第一年 0.66 億元至 4.33 億元，第五年 1.68 億元至 11.08 億元。

七、健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 114 年 10 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品治療組合具有臨床療需求且長期而言具成本效益，建議納入給付，惟本案藥品長期療效具不確定性，建議列為暫時性支付。本報告根據前述會議所建議的給付條件及更新的核價建議，調整財務影響推估。預估本品納入給付後，於民國 115 年至 119 年間本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 1,042 人，本品年度藥費共約第一年 1.98 億元至第五年 4.47 億元，對健保的藥費財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 4.46 億元，進一步扣除其他醫療費用節省後，整體財務影響約為第一年 1.81 億元至第五年 4.10 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 ^a	參考品
商品名	Camzyos	無適合參考品
主成分/含量	Mavacamten /2.5mg、10mg、15mg	-
劑型/包裝	膠囊/鋁箔盒裝	-
WHO/ATC 碼	C01EB24	-
主管機關許可適應症	目前尚未取得我國藥品許可證，建議者申請查驗登記之適應症為後： 症狀性紐約心臟學會(NYHA)分級第二級及第三級阻塞型肥厚性心肌病變(HCM)的成人病人	-
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 5mg 一天一次，可隨餐或空腹服用。 後續劑量允許調整為 2.5、5、10 或 15mg 一天一次。	-
療程	每天一次，遵醫囑使用。	-
每療程花費	擬訂中	-
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 112 年 5 月公告，<u>建議有條件</u>給付 mavacamten 用於治療符合紐約心臟協會 (New York Heart Association, NYHA) 第 II 至 III 級症狀的阻塞型肥厚性心肌病變 (Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy, oHCM) 的成人病人，且需符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 休息時，左心室射出分率(LVEF) ≥ 55 %。 2. 左心室壁厚 ≥ 15 mm，或有肥厚性心肌病變家族史者 ≥ 13 mm。 3. 經心臟超音波檢查證實，左心室出口通道(LVOT)在休息時、經 Valsalva 動作後或運動後測得的波峰壓力梯度(Peak Gradient) ≥ 50 mmHg。 4. 必須確認在服用乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑時，仍症狀惡化或心臟超音波證實的病情惡化。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 112 年 11 月<u>建議給付</u> mavacamten 用於治療有症狀的阻塞型肥厚性心肌病變的成人病人。</p> <p>給付起始治療條件摘要如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 確診為因肥厚性心肌病變 (HCM) 導致左心室肥厚，並且左心室壁最大厚度符合 ≥ 15 mm 或有家族史 ≥ 13 mm。 2. 確診 LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg，測量方式包括休息狀態或誘發測試 (Valsalva 操作或運動)。 3. 申請時 LVEF 需 ≥ 55%。 4. 必須曾接受過乙型阻斷劑與非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑。 5. 必須正在接受乙型阻斷劑或非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑。 6. NYHA 第 II 或 III 級。 7. 必須年滿 18 歲。 <p>給付持續治療條件摘要如下：</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 先前已接受 mavacamten 的藥物治療，用於 HCM。 2. 必須正在接受乙型阻斷劑或非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑。 3. 續用申請時 LVEF 必須不少於 55%。 4. 在完成 4 至 6 個月的 mavacamten 治療後，患者必須在以下至少一個方面表現出改善：症狀、生活品質、運動能力，或左心室出口通道壓力梯度。
NICE (英國)	<p>於民國 112 年 9 月公告，<u>建議</u> mavacamten 治療紐約心臟協會 (NYHA) 第 II 至 III 級症狀的阻塞型肥厚性心肌病變之成人病人。此藥物僅作為標準治療 (包含乙型阻斷劑、非 Dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑或 disopyramide) 的附加藥物治療 (add-on)。</p>

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。

【邁凡妥膠囊】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 115 年 02 月 11 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

肥厚性心肌病變（Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM）是一種常見的遺傳性心血管疾病，特徵為心肌異常增厚，盛行率約千分之 2。其增厚的表現位置多變，主要與心肌小節（cardiac sarcomere）或 Z 線（Z disk）的基因突變有關，基因突變會導致心肌組織的肥大及纖維化，進一步縮小心室腔並使其僵硬。儘管病人的心室射血分率（ejection fraction）通常保持在正常範圍內，但心臟的舒張功能和輸出效率已受到顯著影響。臨床特徵包括心室壁的局部無對稱性肥厚，並可能合併高血壓或微血管疾病等併發症[1-3]。

阻塞型肥厚性心肌病變（Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy, oHCM）是 HCM 的一種亞型。oHCM 的病理特徵包括心室中隔過度肥厚及二尖瓣前向運動（systolic anterior motion, SAM），這些結構異常會導致二尖瓣前葉在心室收縮時異常偏移，從而引發左心室出口通道阻塞ⁱ（left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO），並可能伴隨二尖瓣返流（mitral regurgitation）。LVOTO 可

ⁱ 左心室出口通道阻塞(LVOTO)是指發生於左心室出口通道（left ventricular outflow tract, LVOT）的阻塞現象。LVOT 是指左心室與主動脈之間的血液通道。

發生於休息或誘發狀態，當左心室出口通道壓力梯度 (LVOT gradient) 達到或超過 30 mmHg 時，即認為存在阻塞；而休息或誘發壓力梯度達到 50 mmHg 則通常被認為足以引起症狀，需考慮進一步藥物或侵入性治療。

oHCM 的常見症狀包括運動時呼吸急促、胸痛、心悸、疲勞及頭暈，部分病人可能出現暈厥或猝死等嚴重後果。持續 LVOT 阻塞會導致左心室壓力升高，進一步加重心室肥厚及舒張功能受損，形成惡性循環。oHCM 的併發症包括心臟衰竭、心房顫動導致的中風、心律失常及心因性猝死，嚴重影響病人的生活品質與預後。

根據國際指引治療建議[1, 2]，oHCM 的目標是緩解 LVOT 阻塞及相關症狀，常用藥物包括乙型阻斷劑 (beta-blockers, BB)、非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑 (nondihydropyridine calcium channel blockers, non-DHP CCB，如 verapamil 和 diltiazem) 及 disopyramide。非血管擴張型乙型阻斷劑是透過減慢心跳、延長心臟舒張時間、減少心臟收縮力來改善心臟舒張功能及左心室出口通道阻塞。若病人無法耐受乙型阻斷劑，non-DHP CCB 是另一種可替代藥物。若在對乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑效果不佳的情況下，可考慮加入 disopyramide。對於藥物治療無效且持續出現心臟衰竭症狀的病人，可考慮進行心室中隔心肌縮減術 (septal reduction therapy, SRT)，例如外科心室中隔心肌切除術 (septal myectomy) 或經皮冠狀動脈酒精心肌栓塞術 (percutaneous transluminal septal myocardial ablation)，以改善心臟功能並提高生活品質。詳細國際指引請參閱附錄一。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

Camzyos[®] 主成分為 mavacamten，該藥物在本國尚未有與其相同作用機制的藥品。本案藥品為平行送審，尚未獲得藥品許可證。建議者申請宣稱 mavacamten 之適應症為「適用於治療症狀性紐約心臟學會 (NYHA) 分級第二級及第三級阻塞型肥厚性心肌病變 (HCM) 的成人病人，用以改善功能容量與症狀。」

建議者提供之仿單擬稿中說明 mavacamten 建議用法為每日一次，持續治療。當病人發生 LVEF < 50%，則應中斷治療；每 4 週觀察一次至 LVEF ≥ 50% 後再次開始治療。當發生兩次 LVEF < 50% 時，則應永久停止 mavacamten 治療。

建議者建議健保給付規定為：

1. 病人年齡為 18 歲(含)以上。
2. 左心室壁厚度(left ventricular wall thickness) ≥ 15 mm (或具有 HCM 家族史 ≥ 13 mm)。

3. 經心臟超音波檢測之靜止時、伐式操作(Valsalva maneuver)^P或運動後之 LVOT 壓力差 ≥ 50 mm Hg 且 LVEF $\geq 55\%$ 。
4. 病人曾接受過乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑治療，且在治療期間出現症狀惡化或經超音波檢查之臨床惡化，具禁忌症或無法耐受者不在此限。
5. 當病人 LVEF $\leq 30\%$ 時需停止治療。

Mavacamten 的 ATC 碼為 C01EB24，根據世界衛生組織 (WHO) 的分類，C01EB 屬於「其他心臟藥物(Other cardiac preparations)」類別。在此分類下，所列藥品未被國際指引推薦作為治療藥物。根據衛生福利部食品藥物管理署的許可證查詢平台，使用「肥厚性心肌病變」或「心肌病變」作為關鍵字查詢時，並未找到具相關適應症的藥物。因此，本報告根據臨床指引，認為相近治療地位的藥品應為其它治療 oHCM 症狀的藥品，包含乙型阻斷劑(beta-blockers, BB)、非 Dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑與 disopyramide，摘錄於表三。

表三、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

成分名 ATC 碼	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行 給付條件
乙型阻斷劑				
Propranolol C07AA05	狹心症、不整律(上心室性不整律、心室性心搏過速)、原發性及腎性高血壓。	錠劑	10、20、 40mg	健保未訂 定給付條 件
Acebutol C07AB04	高血壓、狹心症、心律不整、(心室性心律不整、上心室性心律不整)。	錠劑	400mg	
Bisoprolol C07AB07	狹心症、高血壓、穩定型慢性中度至重度心衰竭。	錠劑	1.25、2.5、 5、10mg	
Atenolol C07AB03	高血壓、狹心症。	錠劑	50、100mg	
Metoprolol C07AB02	高血壓、狹心症。	錠劑	100mng	
非 Dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑				
Verapamil C08DA01	狹心症	錠劑	40、240mg	健保未訂 定給付條 件
Diltiazem C08DB01	狹心症、輕度至中度之本態性高血壓。	錠劑	30、60mg	
Disopyramide C01BA03	心室性不整律	膠囊	100mg	健保未訂 定給付條 件

^P Valsalva maneuver 是指吸氣後憋住氣。

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 2023 年 5 月 3 日公告。
PBAC（澳洲）	分別於 2022 年 1 月、2023 年 7 月與 11 月公告。
NICE（英國）	於 2023 年 9 月 6 日公告。
其他實證資料	SMC（蘇格蘭）醫療科技評估報告於 2024 年 3 月 8 日公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 11 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）[4]

CDA-AMC 在 2023 年 5 月 3 日公告的報告中，**建議在特定條件下**給付 Camzyos[®] (mavacamten) 用於治療症狀為紐約心臟協會（New York Heart Association, NYHA）第 II 至 III 級的阻塞型肥厚性心肌病變（oHCM）的成人病人（如表四）。

表四、加拿大 CDA-AMC 建議給付 mavacamten 條件：

起始條件	<p>須符合以下所有臨床條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 經心電圖證實，休息時左心室射出分率（LVEF）$\geq 55\%$。 • 左心室壁厚度≥ 15 mm（或有肥厚性心肌病變家族史者≥ 13 mm）。 • 休息時、Valsalva 或運動後，LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg。 • 病人已接受乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑治療，但症狀或心電圖表現惡化。
停藥條件	<ul style="list-style-type: none"> • LVEF$\leq 30\%$，或 • 接受心室中隔心肌縮減術（SRT）。
處方條件	病人應在心臟科醫師下接受治療。

價格條件	必須降價；價格必須降低至少 73%以符合 5 萬加幣之遞增成本效果比值閾值。
------	--

1. 建議給付決策的主要理由：

兩項第三期隨機雙盲安慰劑對照試驗：EXPLORER-HCM (n=251) 和 VALOR-HCM (n=112)，顯示 mavacamten 對症狀性 oHCM 成人病人具有臨床效益。

EXPLORER-HCM 試驗結果：

EXPLORER-HCM 與 VALOR-HCM 試驗結果皆顯示 mavacamten 在治療肥厚型心肌病(HCM)病人有統計上顯著療效：

- 症狀改善：Mavacamten 組達到主要複合終點比例較高 (EXPLORER-HCM: 37% vs 17%)，NYHA 分級改善至少 1 級的比例顯著優於安慰劑組 (EXPLORER-HCM: 65% vs. 31%；VALOR-HCM: 組間差異 41.1%)。
- 血流動力學：兩項試驗中，Mavacamten 組運動後 LVOT 壓力梯度顯著較安慰劑組下降，平均差異分別為-36 mmHg 和-37.2 mmHg。
- 生活品質提升：EXPLORER-HCM 試驗中病人健康相關生活品質 (HRQoL) 顯著提升，Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) 平均差異分別為 9.1 和 9.4 分。
- 減少手術需求：VALOR-HCM 試驗顯示，Mavacamten 組僅 17% 符合或選擇接受心室中隔心肌縮減術 (SRT)，遠低於安慰劑組的 76.8%。
- 安全性：Mavacamten 組的不良事件比例略高，但嚴重不良事件 (SAE) 比例與安慰劑組相近，3.6% 的病人因 LVEF 低於 50% 而暫停用藥，且未有因 LVEF<30% 而永久停藥的案例。

整體證據評論中的臨床試驗 EXPLORER-HCM 和 VALOR-HCM 都是第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗；結果均顯示，與安慰劑相比，mavacamten 在主要和次要療效指標方面具有統計學意義上的顯著改善。此外，mavacamten 的耐受性良好。最常見的不良事件與安慰劑組相似。委員會認為雖然 mavacamten 的臨床地位仍未完全確定，但認為 mavacamten 是在 CCB 與 BB 治療之後額外的第二線治療選擇。

病人指出，為了減少心衰竭和心因性猝死風險，與減少讓病人衰弱的症狀而影響日常生活和生活品質，需要有更多治療選擇。此外，由於 SRT 屬於侵入性治療，病人也希望有可治本的非侵入性替代治療。病人也提出對於無法耐受 CCB

和 BB 的病人，是有額外治療的需求。委員會結論是認為 mavacamten 可改善症狀和生活品質，在此方面滿足了病人部分需求。

2. 實證相關議題

委員會討論到 VALOR-HCM 試驗為期 32 週，尚不清楚 mavacamten 是否可在更久治療時間下仍能減低病人接受 SRT 的必要。另一方面，也缺乏與 SRT 比較之實證。在臨床地位方面，委員會認為目前仍缺乏做為第一線治療的實證，故建議是在病人接受 BB 或 CCB 後發生惡化時，加入 mavacamten 治療。委員會討論了幾種可能與 mavacamten 進行比較的療法，然而乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑是 oHCM 病人的傳統一線療法，在臨床試驗中常被用作背景療法；而 disopyramide 作為症狀性 oHCM 病人的二線治療藥物，但由於其可能延長心電圖上的 QT 間距，在加拿大臨床實務中並未廣泛使用。CDA-AMC 也指出，現缺乏 mavacamten 與 disopyramide 直接比較療效的證據，因為在 EXPLORER-HCM 試驗中排除了服用 disopyramide 的病人，而在 VALOR-HCM 試驗中，只有不到 20% 的病人在基礎期時使用 disopyramide。委員會並未明確指出哪一種藥物是最適合的對照品，但委員會指出在實證中缺乏與 SRT，或 disopyramide 之比較證據。

然而在研究設計或執行的評估中，臨床專家指出，EXPLORER-HCM 試驗納入病人的基礎期特性中，未服用乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑的病人比例在 mavacamten 組和安慰劑組中存在差異，這可能導致偏差。此外，VALOR-HCM 試驗未提供臨床研究報告或統計分析計畫，因此委員會無法完全評估該試驗的偏差的可能性。

3. 病友意見

報告中提及 2 個病友代表團體(patient advocacy groups)：the Canadian Heart Patient Alliance (CHPA)與 the Heart Life Foundation，分別提供意見。意見來自 16 位 oHCM 病人，其中 40%為 NYHA 分級第 II 級，另有 40%為第 III 級；25%提及合併心房顫動。16 名受訪者中，有 4 名曾接受 mavacamten 治療（皆為美國居民）。病人反映 oHCM 嚴重影響生活品質，主要表現在診斷延遲、呼吸困難、運動耐受不良、心律不整、疲憊及胸痛等症狀，也影響家人心理與生理健康。目前治療方式如手術、植入式心律整流除顫器、酒精隔膜消融及藥物（如乙型阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑及抗心律不整藥），但仍無法緩解病人的不確定性與焦慮。

病人期望新療法可降低心衰竭及猝死風險，同時改善日常生活功能與生活品質，尤其是減輕呼吸困難、心律不整及壓力等症狀。接受 mavacamten 的病人報告「非常正面」的體驗，顯示精力改善並對減少心臟驟停風險抱持希望。CHPA 提醒需密切監測 LVEF 及其他併發症，建議用藥初期與後續每三個月進行超音波評估，以減少心衰竭風險，並強調此藥適用於能定期追蹤的病人群體。

(二) PBAC (澳洲) [5]

PBAC 於 2022 年 11 月以及 2023 年 7 月與 11 月會議中討論本案藥品，最終的報告建議給付治療有症狀阻塞型肥厚性心肌病變(oHCM)的成人病人。主要決議理由為 PBAC 認為 mavacamten 能夠為部分 oHCM 病人帶來顯著的症狀改善，相較於標準療法具有更佳的療效；且在澳洲廠商提出不公開之特殊價格協議降價後，PBAC 認為 mavacamten 在新的價格下具有成本效益 (如表五與表六)。

表五、PBAC 建議給付 mavacamten 起始治療條件

條件類別	條件	說明
必要條件	左心室肥厚診斷	確診為因肥厚性心肌病變 (HCM) 導致左心室肥厚，並且左心室壁最大厚度符合以下條件之一： 1. ≥ 15 mm 2. ≥ 13 mm 且有家族病史 (至少一位一級親屬診斷為 HCM)
	左心室出口通道 (LVOT) 壓力梯度	確診 LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg，測量方式包括以下之一： 1. 休息狀態 2. 使用誘發測試 (Valsalva 操作或運動)
	左心室射出分率 (LVEF)	申請當時需 $\geq 55\%$
	過去治療史	必須曾接受以下兩種治療： 1. 乙型阻斷劑 2. 非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑
	目前治療條件	必須正在接受以下至少一種治療： 1. 乙型阻斷劑 2. 非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑
	NYHA 症狀	第 II 或 III 級
例外條件	乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑的禁忌或不耐受	如果病人有以下情況之一，可不接受乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑治療： 1. 禁忌症 2. 不耐受
年齡條件	病人必須年滿 18 歲。	

表六、PBAC 建議給付 mavacamten 持續治療條件

類別	條件
病人條件	病人必須先前已接受 mavacamten 的藥物治療，用於此疾病。
臨床條件	病人必須正在接受以下至少一項治療： 乙型阻斷劑或非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑。 除非病人符合以下至少一項條件： (I) 對乙型阻斷劑或非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑治療有禁忌症。 (II) 對乙型阻斷劑或非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑治療存在不耐受性。
	續用申請時 LVEF 必須不少於 55%。
	病人在接受 4 至 6 個月的 mavacamten 治療後，必須在以下至少一方面表現出改善反應： (i) 症狀， (ii) 生活品質， (iii) 運動能力， (iv) 左心室出口通道壓力梯度。

1. 相對療效評估

PBAC 的報告中提及 EXPLORER-HCM 試驗的結果，顯示主要療效指標為複合功能指標，定義為在 30 週時達到波峰耗氧量 (Peak oxygen uptake, pVO₂) 提升 ≥ 1.5 mL/kg/min，且 NYHA 改善 ≥ 1 級，或 pVO₂ 提升 ≥ 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 無惡化。在 mavacamten 組，達到主要療效指標的病人比例為 36.6%，而安慰劑組為 17.2% (勝算比 OR = 2.74, 95% CI: 1.51-5.45)。其他次要療效指標，包括運動後左心室出口通道壓力梯度、pVO₂ 改變量、NYHA 變化及 KCCQ-CSS 等，均顯示 mavacamten 組在各項指標上的表現優於安慰劑組。PBAC 在此報告認為 mavacamten 可能對 oHCM 病人帶來短期且中度的臨床效益，但長期療效以及對其他病人相關臨床指標 (如住院率或死亡率) 的影響尚不清楚。

2023 年 7 月報告中則提及，EXPLORER-HCM 試驗中使用 EQ-5D-5L 量表評估生活品質，但 mavacamten 組和安慰劑組之間未觀察到統計學上的顯著差異。PBAC 指出，試驗中觀察到的功能指標改善並未反映在生活品質指標上。Mavacamten 在 EXPLORER-HCM 試驗的所有次要療效指標上都表現出改善，且認為 B 型利鈉激素 (B-type natriuretic peptide, BNP) 的降低可能表明疾病得到改善。此外研究顯示 mavacamten 病人的 NYHA 改善在長期 (至 180 週) 觀察中維持相對穩定，但由於該分析的病人人數較少 (基礎期時 n=13)，因此認為結果尚無定論。

2. 相對安全性評估

PBAC 於 2022 年 11 月報告中指出，在安全性評估結果顯示，mavacamten 組發生至少一次治療中出現的不良事件（TEAE）的比例為 87.8%，高於安慰劑組的 78.9%。主要安全性問題為 LVEF 下降，雖然發生率不高且停藥後可改善，但仍需注意。

2023 年 7 月報告中對於長期安全性報告新增了來自 MAVA-LTE 試驗的長期安全性數據，該研究為 EXPLORER-HCM 試驗的延伸研究。在 MAVA-LTE 研究中，94.8% 的病人報告了至少一次 TEAE，其中 4 位病人發生了導致死亡的 TEAE（包含事件有細菌性心內膜炎、心臟驟停、急性心肌梗塞與顱內出血）。雖然 MAVA-LTE 試驗觀察到的 TEAE 發生率略高，但 mavacamten 的耐受性普遍良好，且未觀察到新的安全性訊號。在 VALOR-HCM 試驗中，接受 mavacamten 治療 32 週後最常見的不良事件包括：疲勞（12.5%）、心悸（10.7%）、心房顫動（8.9%）、噁心（8.9%）、頭暈（8.9%）。次委員會提醒主要不良事件是 LVEF 降低，但並不常發生，且可透過暫停治療來恢復，病人需要每 3 個月進行一次心臟超音波檢查以降低左心室收縮功能障礙的風險，頻繁監測帶來的額外負擔需要在開立處方前納入考量。

3. 比較品與臨床地位考量

在 2022 年 11 月的報告中，PBAC 認同澳洲廠商（Bristol-Myers Squibb）提出的標準治療方案（standard of care, SOC），也就是使用乙型阻斷劑（BB）或鈣離子通道阻斷劑（CCB）作為主要的比較療法。此選擇與 EXPLORER-HCM 試驗一致，同時，PBAC 也認同次委員會的意見，認為 disopyramide 和心室中隔心肌縮減術（SRT）不適合作為比較療法。考量 disopyramide 在治療 oHCM 的臨床療效數據有限，而且在澳洲也未核准用於此適應症，且 disopyramide 很少用於治療 oHCM 病人，而且病人通常難以耐受；同樣地，SRT 在實務上也很少使用，即使在符合資格的病人中也是如此，而且只有專門的醫療中心才能提供 SRT。因此，PBAC 認為現行的標準治療方案是適當的比較療法。

在 2023 年 7 月的報告中，PBAC 再次確認了 SOC（BB 或 CCB）作為適當的比較療法。然而，ESC 對於 mavacamten 的臨床定位提出了質疑，認為將 mavacamten 定位為僅在病人試用過 BB 或 CCB 其中一種藥物後，且症狀持續時才使用的二線添加療法，可能不夠完善。ESC 建議，更適當的作法是將 mavacamten 定位為在病人分別試用過 CCB 和 BB 後（除非對其中一種或兩種藥物不耐受或禁忌），且症狀持續時才使用的療

法。澳洲廠商則在回覆 PBAC 時堅持認為，將 mavacamten 定位為二線添加療法，用於治療有症狀的 oHCM 病人，才是適當的作法，並主張將 mavacamten 定位為三線療法與 EXPLORER-HCM 試驗中呈現的臨床證據不符，因為該試驗中大多數病人先前都曾接觸過 BB 或 CCB，但未必是依序試用過這兩種藥物。

在 2023 年 11 月報告中，PBAC 同意將 mavacamten 的使用，定位於病人分別試用過 BB 和 CCB 後，且症狀持續的情況（除非對其中一種或兩種藥物不耐受或禁忌）。

4. 病友意見

PBAC 發布的三份報告都包含了來自醫療專業人員、個人病人以及消費者組織的意見。Hearts4heart 組織（心臟病病人組織）在 2022 年 9 月和 2023 年 7 月的報告中強調了 oHCM 病人存在著未滿足的臨床需求，並認為 mavacamten 可能改善病人生活。許多意見也提到了 mavacamten 在臨床試驗中展現出的正面效果，包括改善運動能力、減輕症狀和提升生活品質。病人回饋服用 mavacamten 後，疲勞感減輕，更有能力進行日常活動和運動，生活品質也獲得改善。Hearts4heart 組織也指出 mavacamten 能顯著改善 oHCM 病人的生活品質，病人回報症狀減輕，更有能力工作和參與休閒活動。然而，部分意見也提到了 mavacamten 可能帶來的副作用，特別是 LVEF 下降的風險，並強調在治療期間需要定期進行心臟超音波檢查和監控。

(三) NICE（英國）[6]

NICE 於 2023 年 9 月 6 日公告，建議 mavacamten 用於治療紐約心臟協會（NYHA）第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人。此藥物僅作為個別病人最佳標準治療（包含乙型阻斷劑、非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑或 disopyramide）外的附加藥物治療（add-on）。

1. 委員會建議的依據

oHCM 的治療目標在於控制其症狀。標準治療包括使用乙型阻斷劑或非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑；若症狀持續存在，則可加用 disopyramide。對於症狀無法控制的病人，有些人可能選擇接受手術。mavacamten 是首個針對疾病本身而非僅限於控制症狀的治療方法。在此評估中，英國廠商（Bristol-Myers Squibb）要求將 mavacamten 視為標準治療的附加療法，僅適用於特定病人群體，這範圍比其藥品上市許可所涵蓋的人群

更窄。臨床試驗證據表明，Mavacamten 加上標準治療比單用標準治療更有效，並且可避免或延遲進行侵入性手術的需要。最後，NICE 認為本案的成本效果估計值符合英國國家保健體系 (National Health Service) 可接受程度。

2. 臨床地位與比較品

委員會認同英國廠商提出 mavacamten 的臨床地位，是作為病人接受過乙型阻斷劑或非 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑治療後仍無法控制症狀時，加入至既有治療中。在比較品方面，討論過程中臨床專家指出當時 NHS 的標準治療為 disopyramide，但使用的比例不高；若病人仍有症狀，則可選擇 SRT；但病人常會盡量拖延接受 SRT。而外部評估小組 (external assessment group) 則指出 disopyramide 缺乏高品質的研究，難以提供與 mavacamten 相比之相對療效實證。因此，委員會理解實證上的缺陷，但仍偏好以 disopyramide 作為比較對象。

3. 臨床療效

Mavacamten 的臨床有效性主要基於 EXPLORER-HCM 和 VALOR-HCM 兩項關鍵試驗的數據支持。EXPLORER-HCM 是一項三期、雙盲、隨機、安慰劑對照的多中心研究，納入了 251 名 oHCM 病人。試驗的主要終點是一個複合指標，包括通過測量波峰耗氧量 (pVO₂) 和 NYHA 的症狀改善。結果顯示，mavacamten 組有 37% 的病人達到主要終點，相較於安慰劑組的 17% ($p=0.0005$)。其中，mavacamten 組有 20% 的病人 pVO₂ 增加至少 3.0 ml/kg/分鐘且 NYHA 分級改善 1 級，而安慰劑組僅有 8%。該試驗的所有次要終點也顯示出統計學與臨床意義上的改善。

VALOR-HCM 試驗進一步提供了關於 mavacamten 預防心室中隔心肌縮減術 (SRT) 需求的數據支持。該試驗納入 112 名符合 SRT 資格的病人，結果顯示，在治療 16 週後，安慰劑組仍符合 SRT 資格或選擇接受 SRT 的病人比例為 76.8%，統計上顯著高於 mavacamten 組的 17.9% ($p<0.001$)。委員會認為，這些臨床終點具有顯著意義，證實了 mavacamten 在改善阻塞性肥厚型心肌病症狀和降低手術需求方面的效益。

此外評估報告提及，目前尚無定論說明 mavacamten 在具有或不具有肌節基因突變 (sacomere mutation) 的病人中是否存在顯著的療效差異，需要進一步研究來確認。若病人療效在不同基因突變狀態有差異，則其成本效益也可能受到影響。

4. 安全性監測

評估報告提及，mavacamten 可能導致部分病人出現收縮功能障礙導致心臟衰竭的潛在風險，這意味著病人心臟幫浦功能下降過多。及確保有效的監測手段。為此，英國產品特性摘要（summaries of product characteristics, SPC）規定了最低監測標準，包括使用心臟超音波於診斷和監測肥厚性心肌病變，評估左心室壁厚度及左心室出口通道（LVOT），以控制症狀及猝死風險。臨床專家認為監測頻率可逐步降低，但 NHS 強調應遵循 SPC 中規定的密集監測標準，以確保病人安全。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[7]

蘇格蘭藥物委員會於 2024 年 4 月 8 日公告建議將 mavacamten 用於治療患有症狀紐約心臟協會(NYHA)第 II 至 III 級的阻塞型肥厚性心肌病變(oHCM)成人病人。英國廠商必須依 NHSScotland 之病人近用協議（Patient Access Scheme）中提供之價格，或更低價格供應。

A. 臨床證據摘要

Mavacamten 的臨床療效主要來自 EXPLORER-HCM 試驗，該試驗為國際性、隨機、雙盲、第三期臨床試驗，納入 251 名有症狀的 oHCM 病人。主要複合性療效指標，包含 pVO₂ 的增加與 NYHA 的改善。結果顯示，mavacamten 組中達到主要療效指標的病人比例為 37%，統計上顯著高於安慰劑組的 17% ($p=0.0005$)。mavacamten 組有 20% 的病人達到更嚴格的療效標準（pVO₂ 增加至少 3.0mL/kg/min 且 NYHA 分級至少改善 1 級），而安慰劑組僅有 8%。運動後 LVOT 波峰壓力梯度改變量也顯示出統計學上的顯著改善。

在 EXPLORER-HCM 試驗中，健康相關生活品質(Health-related quality of life, HRQoL)透過 KCCQ-CSS 臨床總分和 HCMSQ-SoB⁹呼吸困難分數進行評估，試驗結果顯示，mavacamten 組皆有顯著改善。此外，EQ-5 作為探索性指標也顯示出正向趨勢。這些結果顯示，mavacamten 不僅改善了 oHCM 病人的心臟功能，還提高了其日常生活的舒適度與活動能力。

⁹ **HCMSQ-SoB 問卷**（Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath）是專為肥厚型心肌病（Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM）病人設計的量表，用於評估其呼吸困難症狀的嚴重程度及其對生活的影響。該量表的分數範圍設計為，高分表示呼吸困難程度較低，症狀較輕；而低分則代表呼吸困難程度較高，症狀較重。

報告中也提及支持性試驗 VALOR-HCM，為一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗，納入 112 名符合 SRT 資格的有症狀 oHCM 病人。試驗結果顯示，在第 16 週治療後，mavacamten 組決定接受 SRT 或仍符合 SRT 資格的比例降為 18%，統計上顯著低於安慰劑組的 77%（治療差異 59%，95% CI：44% 至 74%； $p < 0.0001$ ）。在第 32 週，mavacamten 的療效仍得以維持，包括減少 SRT 的需求和改善主要療效指標。此外，mavacamten 的持續療效在 56 週時仍有證據支持，進一步證明其在改善病人症狀與減少侵入性治療需求方面的長期益處。

報告指出臨床效果仍存在一些不確定性，包括 disopyramide 作為比較藥物的相關性及病人代表性問題。EXPLORER-HCM 和 EXPLORER-LTE 試驗未納入使用 disopyramide 的病人，這可能使結果在蘇格蘭 NHS 體系中的應用受到限制。儘管如此，VALOR-HCM 試驗納入了 20% 使用 disopyramide 的病人，其結果與 EXPLORER-HCM 試驗一致。此外，對於 pVO2 改善效果能否超過第 30 週仍存疑慮，因 EXPLORER-LTE 試驗未評估此指標。臨床專家一致認為，mavacamten 是治療 oHCM 的重大進展，為症狀控制、生活品質改善及降低手術需求提供了重要選擇。

B. 安全性證據

報告提及 mavacamten 的耐受性良好。根據 207 名 oHCM 病人（包括 EXPLORER-HCM、EXPLORER-LTE 和 VALOR-HCM）和至少 1 年 mavacamten 暴露的安全數據庫分析顯示，最常報告的不良事件是頭暈、呼吸困難和頭痛。由於 mavacamten 的作用機制，預期會導致 LVEF 下降。在第三期臨床試驗中，mavacamten 組有 5%（9/179）的病人在治療期間出現 LVEF 降至 $< 50\%$ ，但在停藥後恢復。應仔細監測病人，以控制由於收縮功能障礙（LVEF $< 50\%$ ）導致的心臟衰竭風險。目前可用的安全性數據中尚未發現其他與心血管影響相關的重大安全性問題。

C. 病友和照護者參與摘要

Cardiomyopathy UK 提交了一份病友團體意見書，該組織認為 oHCM 是一種會嚴重影響病人心身健康的疾病，其中最主要的生理症狀包括呼吸急促、疲憊和無法執行日常工作。目前的藥物治療並不能緩解所有病人的症狀，且並非所有病人都適合接受心室中隔心肌切除術和心室間隔消融術。因此，病人團體認為 mavacamten 是一項突破性療法，為病人帶來了非侵入性治療的機會，能夠有效控制 oHCM 的症狀，特別是呼吸急促和疲憊，這不僅可以減輕病人的疾病負擔，也能減輕照護者的負擔。

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	obstructive hypertrophic cardiomyopathy
Intervention	mavacamten
Comparator	無設限
Outcome	無設限
Study design	隨機對照試驗 (randomized controlled trial)、系統性文獻回顧 (systematic review)、統合分析 (meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 12 月 18 日止，以“obstructive hypertrophic cardiomyopathy”、“mavacamten”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

透過上述搜索策略，於 Cochrane 尋獲 32 筆資料，於 Pubmed 尋獲 44 筆資料，於 Embase 尋獲 59 筆資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複，不符合本報告訂定的 PICOS 後，納入 14 筆臨床試驗的資料，共來自 3 項試驗：包含 8 筆資料來自 EXPLORER-HCM 試驗[8-15]，5 筆資料來自 VALOR-HCM 試驗[16-20]，1 筆資料來自 EXPLORER-CN 試驗[21]；此外系統性文獻回顧暨統合分析研究共 8 筆資料[22-29]。詳述並整理臨床試驗重點如下(如表七)：

A. 臨床試驗

Mavacamten 在治療阻塞型肥厚性心肌病變(oHCM)病人的療效相關研究，摘錄了 3 項相關的第三期臨床試驗：EXPLORER-HCM、VALOR-HCM 和 EXPLORER-CN。由於這 3 項研究在設計上具有相似性，以下將以表格形式整理其研究方法：

表七、EXPLORER-HCM[13, 14]、VALOR-HCM[18] 和 EXPLORER-CN[21]的彙整

臨床試驗	EXPLORER-HCM	VALOR-HCM	EXPLORER-CN
研究設計	第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗		
隨機分派方式	1:1 依 NYHA 功能分級、基礎期時有無使用 BB、運動器械形式（跑步機或腳踏車）、是否同意加入心肺 MRI 次研究分層。	1:1 依建議接受的 SRT 手術方式、NYHA 功能分級分層。	2:1 依當時是否使用 BB 分層。
研究資金來源	MyoKardia, Bristol Myers Squibb 的全資子公司	MyoKardia, Bristol Myers Squibb 的全資子公司	Shanghai LianBio Development
研究地點	多國多中心	美國多中心	中國多中心
研究期程	30 週	16 週	30 週
主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 歲 • oHCM^r • LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg^s • LVEF ≥ 55% • NYHA 第 II-III 級 • 能進行立式心肺運動試驗 (CPET) 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 歲 • oHCM^r • LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg^s • LVEF ≥ 60% • 已接受最大耐受藥物治療，但仍為 NYHA 第 III-IV 級（嚴重呼吸困難或胸動），或第 II 級且伴有運動誘發的暈厥或接近暈厥 • 在過去 12 個月內被轉診安排應接受 SRT^t，並且積極考慮安排手術。同時，病人欲進行手術的心室中隔厚度是有足夠安全性和效果來進行手術。 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 歲 • oHCM^r • LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg^s • LVEF ≥ 55% • NYHA 第 II-III 級
主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> • 篩選前 6 個月內有運動相關的暈厥或持續 	<ul style="list-style-type: none"> • 有其他的心臟肥厚相關疾病或有持續性或 	<ul style="list-style-type: none"> • 篩選前 6 個月內有運動相關的暈厥

^r 診斷應符合左心室壁厚度達到以下標準者，包括：一般情況下 ≥ 15 mm，或在具有肥厚性心肌病變家族病史者 ≥ 13 mm。

^s LVOT 波峰壓力梯度定義為在休息、Valsalva 或運動後測量的數值

^t 心室中隔心肌縮減術

	<p>性室性心律不整病史</p> <ul style="list-style-type: none"> 心電圖 QT 間隔超過 500ms。 篩選時有陣發性或間歇性心房顫動。 篩選前 6 個月內出現持續性或永久性心房顫動未接受至少 4 週的抗凝血藥物治療、或心率控制不足。 會造成類似 oHCM 心肌肥大的其他疾病，如法布瑞氏症或澱粉樣變性。 無法進行直立運動壓力測試。 篩選前 14 天內曾使用過 disopyramide 或 ranolazine；篩選前 14 天內曾併用 <u>BB</u>, <u>verapamil</u>，或 <u>BB</u>, <u>diltiazem</u>。 6 個月內曾接受過 SRT。 	<p>永久性心房顫動未穩定使用抗凝血藥物治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> 篩選前 14 天內有調整前線藥物。 無法進行直立運動壓力測試。 會造成心肌肥大的其他疾病，如法布瑞氏症或澱粉樣變性。 	<p>或持續性室性心律不整病史</p> <ul style="list-style-type: none"> 納入時有陣發性心房顫動 有接受或計劃使用 disopyramide, cibenzoline, ranolazine，或合併使用乙型阻斷劑和 verapamil 或 diltiazem。
實驗組	Mavacamten 每日一次；起始為 5 mg，後續再視情形調整劑量。若 LVEF<50 則暫時停藥。	Mavacamten 每日一次；起始為 5 mg，後續依心電圖調整劑量。LVEF≤30%會永久停藥。	Mavacamten 每日一次；起始為 2.5mg，後續依情況調整；若 LEVF<50%或藥物血中濃度 1000 ng/mL 則暫時停藥。LVEF≤30%時則會永久停藥。
對照組	安慰劑	安慰劑	安慰劑
併用藥品	若試驗前有接受 BB 或 CCB，則可繼續使用。不可併用 disopyramide。	試驗前有接受 BB、verapamil、diltiazem、disopyramide 等皆可繼續使用。	試驗前有接受 BB、verapamil、diltiazem 治療可繼續使用，但試驗中應保持穩定。不可併用

			disopyramide。
主要療效指標	30 週時，波峰耗氧量 (pVO ₂) 增加 ≥ 1.5 mL/kg/min 且 NYHA 降低至少 1 級；或 pVO ₂ 增加 ≥ 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 無惡化。	16 週時，仍符合接受 SRT 適應症的條件，或病人在接受 16 週治療後決定進行 SRT ^u 。	從基礎期到第 30 週 Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度的改變量。
次要療效指標	與基礎期相比，30 周時 <ul style="list-style-type: none"> 運動後 LVOT 壓力梯度的改變量 pVO₂ 的改變量 NYHA 功能分級改善至少 1 級的病人比例 	與基礎期相比，16 周時 <ul style="list-style-type: none"> 運動後 LVOT 波峰壓力梯度的改變量 NYHA 功能分級改善 1 級 NT-proBNP 的改變 Cardiac troponin I 的改變量 	與基礎期相比，30 周時 <ul style="list-style-type: none"> Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度 < 30 mmHg 和 < 50 mmHg 的病人比例 NYHA 功能分級改善至少 1 級的病人比例 休息時 LVOT 波峰壓力梯度的改變 NT-proBNP 的改變量 high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI)^v 的改變 通過心臟核磁共振成像 (CMR^w) 評估的左心室質量指數 (LVMI^x) 的變化
健康相關生活品質	· KCCQ-CSS ^y 的變化	· KCCQ-CSS	KCCQ-CSS

^u SRT 的適應症條件包括：1. NYHA 為第 III 或 IV 級，或 NYHA 為第 II 級且存在運動誘發的暈厥或近暈厥。或 2. 休息或誘發（如 Valsalva 或運動）下的動態心室出口通道壓力梯度達到或超過 50 mmHg。

^v 高敏感性心肌旋轉蛋白 I

^w CMR, cardiac magnetic resonance

^x LVMI, left ventricular mass index

^y KCCQ-CSS 全名為 Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score，評估慢性心臟衰竭病人症狀和生活質量的量表（高分表示病情較輕，生活質量較好，症狀較少；低分表示病情較重，生活質量差，症狀較多）。

評估	· HCMSQ-SoB ^z 的變化		
安全性	評估治療中出現的不良事件和嚴重不良事件的發生率和嚴重程度		
統計方法	<ul style="list-style-type: none"> · 主要指標使用分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定分析。 · 次要指標若是連續變項使用共變異數分析 (ANCOVA) 或 mixed-effect mode 分析重複測量數值。若是類別變項使用 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定。 · 缺失數據的處理，在主要目標與 NYHA 以第 26 週數值填補，若無法評估則視為未達標。 	<ul style="list-style-type: none"> · 主要指標使用分層 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定分析。 · 為了控制次要指標的多重比較問題，採用了逐步層級檢定程序 (sequential testing procedure)[†]。 · 次要目標若是連續變項使用共變異數分析 (ANCOVA) 或 mixed-effect mode 分析重複測量數值。 	<ul style="list-style-type: none"> · 主要指標使用 mixed-effect mode 分析處理重複測量的數據。 · 次要指標若是連續變項使用共變異數分析 (ANCOVA) 或 mixed-effect mode 分析重複測量數值。若是類別變項使用 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定。 · 組間比例差異的點估計值使用分層 Miettinen-Nurminen 方法計算。 · 未校正多重檢定，故次要指標皆屬描述性而不具統計意義。
[†] 依序為：16 週時與基礎期相比之：運動後 LVOT 波峰梯度差、NYHA 改善至少 1 級比例、KCCQ-CSS 臨床摘要分數改變量、NT-proBNP 改變量、cardiac troponin 改變量。 LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association			

EXPLORER-HCM 試驗共納入 251 名病人 (mavacamten 組 123 人，安慰劑組 128 人)。兩組病人的平均年齡均為 58.5 歲，mavacamten 組男性比例為 54%，安慰劑組為 65%，且兩組主要為白種人 (93%與 89%)。多數病人曾使用 BB (76%與 74%)，其次為鈣離子通道阻斷劑 (20%與 13%)。在症狀分級方面，NYHA 第 II 級病人比例較高 (72%與 74%)。pVO₂ 兩組則分別為 18.9 與 19.9 mL/kg per min。

VALOR-HCM 試驗則納入了 112 名病人 (mavacamten 組和安慰劑組各 56 人)，平均年齡約 60 歲 (mavacamten 組 59.8 歲，安慰劑組 60.9 歲)。兩組的性別比例相近，白種人比例較高 (85.7%與 92.9%)。兩組病人先前接受的標準治療中，單獨使用 BB 的使用者最多 (46.4%與 44.6%)，

^z HCMSQ-SoB 全名為 Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness-of-Breath，專門為肥厚性心肌病病人設計症狀和生活質量的量表 (高分表示呼吸困難較多，症狀較重；低分表示呼吸困難較少，症狀較輕。)

其次在 mavacamten 組是併用 BB 與 disopyramide (19.6%)，而在安慰劑組則是單用非 DHP 鈣離子阻斷劑 (17.9%) 或 BB 與鈣離子通道阻斷劑 (17.9%)。大多數病人的症狀屬於 NYHA 第 III 級或以上，兩組比例皆為 92.9%。

EXPLORER-CN 試驗聚焦於中國的 oHCM 病人，共納入 81 人 (mavacamten 組 54 人，安慰劑組 27 人)。該研究中的病人年齡較前兩個研究略低 (mavacamten 組 52.4 歲，安慰劑組 51 歲)，男性病人比例較高 (75.9% 與 63%)。兩組病人中，使用過 BB 的比例最高 (均為 88.9%)，其次為鈣離子通道阻斷劑 (均為 7.4%)。在症狀分級方面，NYHA 第 II 級病人比例較高，但兩組不均 (81.5% 與 66.7%)。

三項試驗病人的 LVOT 平均壓力梯度仍有差異。以休息時來說，EXPLORER-HCM 試驗兩組皆約在 52 mmHg、VALOR-HCM 試驗兩組分別為 51.2 與 46.3 mmHg，而 EXPLORER-CN 試驗約在 74 mmHg 左右。

三個研究的主要療效指標不同，EXPLORER-HCM 關注病人的心臟的功能狀態和症狀改善，VALOR-HCM 則評估 mavacamten 是否能延遲或避免病人進行侵入性治療，EXPLORER-CN 重於 mavacamten 對 LVOT 壓力梯度的影響，詳細資訊整理如下：

- EXPLORER-HCM 主要療效指標是評估 mavacamten 對 oHCM 病人複合功能指標的影響，該指標包含兩個組成部分：pVO₂ 增加至少 1.5 mL/kg/min 且 NYHA 降低至少 1 級；或 pVO₂ 改善至少 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 無惡化。結果顯示，mavacamten 組有 37% 的病人達到主要終點，而安慰劑組則為 17%，兩組間差異具有統計學意義 (mean differences=19.4%, 95% CI, 8.7 至 30.1; $p=0.0005$)。其中 pVO₂ 增加至少 1.5 mL/kg/min 並伴隨 NYHA 分級改善至少 1 級的病人比例，在 mavacamten 組中為 33% (41 人)，明顯高於安慰劑組的 14% (18 人)，兩組之間的平均差異為 19.3 (95% CI, 9.0 至 29.6)。此外，若僅考慮 pVO₂ 提升至少 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 分級未惡化的條件，mavacamten 組達標病人比例為 24% (29 名)，也高於安慰劑組的 11% (14 人)，平均差異為 12.6 (95% CI, 3.4 至 21.9)。

另外，若同時考慮表現較佳的 pVO₂ 提升至少 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 分級改善 1 級以上，兩組分別有 20% 與 8%。
- 預先訂定之次族群分析中，所有特性在主要療效指標複合功能、運動後 LVOT 梯度差改變量結果皆傾向 mavacamten 組

較佳。其中，兩組複合功能指標比例差異在基礎期有用 BB 次族群，明顯較低，而基礎期未曾使用過者則與整體結果一致；有用過 BB 者兩組差異為 9%。此兩組差異並未在運動後 LVOT 梯度差改變量發現。

- VALOR-HCM 主要目標是評估 mavacamten 對符合 SRT 標準的 oHCM 病人比例的影響，該比例包含兩個部分：治療 16 週後，選擇接受 SRT 或仍符合 SRT 標準的病人比例。結果顯示，安慰劑組中有 76.8% 的病人在治療 16 週後仍符合 SRT 標準或選擇接受手術，而 mavacamten 組只有 17.9%，兩組差異達 58.9% (95% CI, 44.0% 至 73.9%)，具有顯著統計學意義 ($p < 0.001$)。其中，mavacamten 組有 2 人 (3.6%) 決定進行 SRT，而安慰劑組亦為 2 人 (3.6%)；mavacamten 組有 8 人 (14.3%) 仍符合指引建議之符合 SRT 條件，而安慰劑組有 39 人 (69.6%)。
 - 次族群分析結果顯示，在所有預先訂定的次族群分析中，安慰劑組符合 SRT 標準的比例皆高於 mavacamten 組。其中，性別、是否有使用 CCB 兩個因素則有統計上顯著差異：女性，以及使用 CCB 病人兩組差異較小。
 - 在 16 週研究結束後進行長期追蹤，追蹤時間為至第 56 週 [17]。安慰劑組病人於第 16 週起交叉至 mavacamten 治療，接受共 40 週的療程。主要療效指標為第 56 週時病人是否達到複合終點，包括是否決定接受 SRT 或根據 2011 年 AHA/ACC 指引評估為符合 SRT 適應症。在 112 名具有高度症狀 oHCM 的病人中，有 108 名完成第 56 週的評估，分別為原 mavacamten 組 56 人及安慰劑交叉至 mavacamten 組 52 人。兩組的平均年齡分別為 60.9 歲及 59.8 歲，男性比例分別為 48.1% 和 51.8%。結果顯示，原 mavacamten 組中僅有 5 人 (8.9%) 達到複合終點，其中 3 人接受 SRT，1 人符合 SRT 適應症，另 1 人無法評估是否符合標準。而在安慰劑交叉至 mavacamten 組中，有 10 人 (19.2%) 達到複合終點，其中 3 人接受 SRT，4 人符合 SRT 適應症，3 人無法評估。
- EXPLORER-CN 試驗的主要目標是評估 mavacamten 對 Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度的影響。分析 mavacamten 組與安慰劑組病人從基期到第 30 週的壓力梯度變化。結果顯示，與基期相比，mavacamten 組病人的 Valsalva 動作下 LVOT 波峰壓力梯度下降幅度顯著大於安慰劑組 (兩組變化量分別為 -51.1 mmHg 與 19.2 mm Hg)，兩組間調整後的變化量差異 (least-squares mean [LSM] difference) 為 -70.3 mmHg (95% CI, -89.6 至 -50.9 mmHg)，統計分析顯示該差異具有顯著性 (單尾檢定 $P < 0.001$)。

- 次族群分析在 Valsalva 時 LVOT 波峰壓力梯度變化的結果顯示，大多數次族群在接受 mavacamten 治療後，都顯著優於安慰劑組。然而，少數次族群未達統計學顯著差異，包括未使用 BB 的病人、曾使用過鈣離子通道阻斷劑或其他類型藥物的病人、BMI \geq 30、以及表現為 CYP2C19 弱代謝型的病人，主因為人數極少；但方向仍與主要分析方向一致。

三個研究的次要目標雖略有差異，以下將依序整理 EXPLORER-HCM、VALOR-HCM 及 EXPLORER-CN 的研究結果：

- EXPLORER-HCM 試驗的次要目標與探索性目標結果顯示，與安慰劑組相比，mavacamten 組統計上顯著改善了運動後 LVOT 壓力梯度、pVO₂、NYHA 以及生活品質的結果（KCCQ-CSS 和 HCMSQ-SoB）。Mavacamten 組達到完全緩解的病人比例也統計上顯著高於安慰劑組，資料數據如表八彙整：

表八、EXPLORER-HCM 的次要目標與探索性目標結果

	Mavacamten 組 (n=123)	Placebo 組 (n=128)	差異 (95% CI) <i>p</i> 值
次要目標 (從基礎期到第 30 週)			
運動後 LVOT 壓力梯度的改變量(mmHg)	-47 ± 40 (n=117)	-10 ± 30 (n=122)	-35.6 (-43.2 至 -28.1) <i>p</i> <0.0001
pVO ₂ 的改變量 (mL/kg/min)	1.4 ± 3.1 (n=120)	-0.1 ± 3.0 (n=125)	1.4 (0.6 至 2.1) <i>p</i> =0.0006
NYHA 改善至少 1 級的病人	80 (65%)	40 (31%)	34% (22 至 45) <i>p</i> <0.0001
KCCQ-CSS 改變量	13.6 ± 14.4 (n=92)	4.2 ± 13.7 (n=88)	9.1 (5.5 至 12.7) <i>p</i> <0.0001
HCMSQ-SoB 改變量	-2.8 ± 2.7 (n=85)	-0.9 ± 2.4 (n=86)	-1.8 (-2.4 至 -1.2) <i>p</i> <0.0001
探索性目標 (從基礎期到第 30 週)			
完全緩解*	32/117 (27%)	1/126 (1%)	26.6 (18.3 至 34.8)
運動後 LVOT 波峰壓力梯度 < 50 mmHg	75/101 (74%)	22/106 (21%)	53.5 (42.0 至 65.0)
運動後 LVOT 波峰壓力梯度 < 30 mmHg	64/113 (57%)	8/114 (7%)	49.6 (39.3 至 59.9)
表格中的數值以平均值±標準差或 n (%)表示 * 完全緩解定義為 NYHA 達到第 I 級，且所有 LVOT 波峰壓力梯度(運動後、休息和 Valsalva 動作下) 均小於 30 mmHg。			

CI, confidence interval; LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association; pVO₂, peak oxygen uptake.

在 EXPLORER-HCM 試驗的安全性分析中顯示，mavacamten 組有 10 位病人 (8%) 報告了 11 起嚴重不良事件，而安慰劑組有 11 位病人 (9%) 報告 20 起嚴重不良事件。此外共有 9 位病人 (mavacamten 組 7 位，安慰劑組 2 位) 的 LVEF 短暫下降至 50% 以下，其中 5 位病人 (mavacamten 組 3 位，安慰劑組 2 位) 因為 LVEF 低於 50%，按照研究計畫暫時停藥，所有暫停治療的病人在 LVEF 恢復正常後，繼續接受治療至完成試驗。試驗也使用 48 小時 Holter 進行連續心臟監測，結果顯示兩組間在任何時間點檢測到心房顫動或非持續性心室頻脈的病人數量沒有統計上顯著差異。

- VALOR-HCM 試驗在所有次要目標的結果顯示，均有統計上顯著改善，與安慰劑組相比，mavacamten 組在運動後 LVOT 壓力梯度統計上顯著降低、NYHA 改善的病人比例更高、KCCQ-CSS 評分統計上顯著提高，以及 NT-proBNP 和 cardiac troponin I 數值統計上顯著降低。以上次要療效指標依預先規劃統計檢定順序皆達統計上顯著差異，故皆具有統計意義。另外，在探索性目標的結果顯示，mavacamten 能顯著降低休息時和 Valsalva 動作誘發的 LVOT 壓力梯度。上述數據資料數據如表九。

表九、VALOR-HCM 的次要目標與探索性目標結果

	Mavacamten 組 (n=56)	Placebo 組 (n=56)	差異(95% CI) <i>p</i> 值
次要目標 (從基礎期到第 16 週)			
運動後 LVOT 壓力梯度的改變量 (mmHg)	-39.1 ± 36.5	-1.8 ± 28.8	-37.2 (-48.1 至 -26.2) <i>p</i> <0.001
NYHA 改善至少 1 級的病人	35 (62.5%)	12 (21.4%)	41.1% (24.5 至 57.7) <i>p</i> <0.001
KCCQ-CSS 改變量	10.4 ± 16.1	1.9 ± 12.0	9.4 (4.9 至 14.0) <i>p</i> <0.001
NT-proBNP 改變量 (ng/L)	-399 (-1,146 至 -138)	40 (-155 至 203)	0.33 (0.26 至 0.42)* <i>p</i> <0.001
Cardiac troponin I 改變量 (ng/L)	-9.2 (-18.1 至 -1.8)	0.07 (-2.0 至 3.3)	0.53 (0.41 至 0.70)* <i>p</i> <0.001
探索性目標 (從基礎期到第 16 週)			
休息時的 LVOT 壓力	-36.0 ± 28.8	-1.5 ± 26.5	-33.4 (-42.3 至 -24.5)

梯度的改變量			
Valsalva 誘發後 LVOT 壓力梯度的改 變量	-45.5 ± 28.5	0.4 ± 29.7	-47.6 (-58.2 至 -37.0)
<p>表格中的數值以平均值±標準差、n (%)或中位數(四分位距)表示 <i>p</i> 值的計算治療差異及 95%信賴區間是使用共變異數分析模型 (ANCOVA) 生成的。該模型包括以基礎期變項作為共變數，與以心室中隔心肌縮減術類型(酒精隔膜消融或心肌切除術)及 NYHA 功能分級(II 級或 III/IV 級) 當基礎期分層因素。 *數值為幾何平均比值 (Geometric Mean Ratios, GMR) 小於 1.0 表示與安慰劑組相比，mavacamten 組的數值呈現倍數減少 CI, confidence interval; LVOT, left ventricular outflow tract; NYHA, New York Heart Association.</p>			

安全性分析中顯示，治療中出現的不良事件發生率在 mavacamten 組較高，但大多為輕微事件，且未導致任何病人退出試驗。Mavacamten 組共有 41 位 (73.2%) 病人發生 123 起不良事件，而安慰劑組則有 34 位 (61.8%) 病人發生 93 起不良事件。Mavacamten 組有 3 位 (5.4%) 病人發生 4 起嚴重不良事件，而安慰劑組則有 1 位 (1.8%) 病人發生 1 起嚴重不良事件。Mavacamten 組有 2 位 (3.6%) 病人發生心房顫動，而安慰劑組則沒有病人發生心房顫動或持續心室性心搏過速。作者認為可能是由於藥物降低心肌收縮力，導致心房更容易發生心律不整。有 2 位 (3.6%) 在 mavacamten 治療組的病人 LVEF 低於 50%，導致暫時停藥，但在恢復治療後，沒有出現進一步的不良反應，並持續參與長期延伸研究。沒有任何病人因 LVEF 低於 30% 而需要永久停藥。兩組均未發生死亡、心肌梗塞或中風事件。追蹤時間為至第 56 週時安全性方面，在 108 人中，有 12 人發生 LVEF 低於 50% 事件，其中有 2 人是低於 30% 而永久停藥，且其中 1 人死亡。此名死亡病人是於 56 週評估時發現 LVEF 低於 30% 並停藥，後續於 60 週時猝死。

- EXPLORER-CN 試驗的次要目標和探索性目標結果顯示，與安慰劑組相比，mavacamten 組在改善中國 oHCM 病人的 LVOT 阻塞、NYHA、生活品質和心臟結構方面具有統計上顯著優勢，資料整理如表十：

表十、EXPLORER-CN 次要目標與探索性目標結果

	Mavacamten 組 (n=54)	Placebo 組 (n=27)	差異(95% CI) <i>p</i> 值
次要目標 (從基礎期到第 30 週)			
休息時 LVOT 波峰 壓力梯度改變量	-49.0 ± 4.6	6.0 ± 6.3	-55.0 (-69.1 至 -40.9) <i>p</i> <0.001

(mmHg)			
30 週時 Valsalva LVOT 波峰壓力梯度 < 30 mmHg	26 (48.1%)	1 (3.7%)	44.4% (30.5 至 58.3) <i>p</i> <0.001
30 週時 Valsalva LVOT 波峰壓力梯度 < 50 mmHg	32 (59.3%)	2 (7.4%)	51.9% (38.2 至 65.6) <i>p</i> <0.001
NYHA 改善至少 1 級	32 (59.3%)	4 (14.8%)	44.5% (26.6 至 62.4) <i>p</i> <0.001
KCCQ-CSS 改變量	4.99 ± 2.06	-5.25 ± 2.75	10.2 (4.4 至 16.1) <i>p</i> <0.001
NT-proBNP 改變量 (ng/L)(GMR)	0.18	0.93	0.18 (0.13 至 0.24) <i>p</i> <0.001
Hs-cTnI 改變量 (ng/L) (GMR)	0.42	1.21	0.34 (0.27 至 0.42) <i>p</i> <0.001
LVMI 改變量 (g/m ²) (平均值)	-26.4 (n=39)	4.4 (n=19)	-30.8 (-41.6 至 -20.1) <i>p</i> <0.001
次要目標的數值以最小平方平均值±標準誤或 n (%) 表示。 <i>p</i> 值的檢定在連續變項使用模型估算的最小二乘均值差異 (least-squares mean difference)。類別變項使用分層 Miettinen-Nurminen 方法計算的共同風險差異 (common risk difference)。 CI, confidence interval; GMR, Geometric Mean Ratios; Hs-cTnI, high-sensitivity cardiac troponin I; LVOT, left ventricular outflow tract; LVMI, left ventricular mass index; NYHA, New York Heart Association.			
探索性目標			
從基礎期到第 30 週的改變量	Mavacamten 組 (n=39)	Placebo 組 (n=19)	差異(95% CI) <i>p</i> 值
左心室質量 (g)	-46.3	6.3	-52.6 (-67.9 至 -37.4) <i>p</i> <0.001
左心室壁最大厚度(mm)	-3.0	0.5	-3.5 (-4.7 至 -2.4) <i>p</i> <0.001
LAVI 最大值 (mL/m ²)	-17.3	1.0	-18.3 (-26.7 至 -9.8) <i>p</i> <0.001
LAVI 最小值 (mL/m ²)	-10.38	-0.06	-10.3 (-15.9 至 -4.7) <i>p</i> <0.001
探索性目標中的數值以平均值表示， <i>p</i> 值的檢定使用 Wilcoxon rank sum test。 CI, confidence interval; LAVI: left atrial volume index, 左心房容積指數。			

安全性的評估結果顯示，mavacamten 組和安慰劑組的病人至少發生 1 次治療中出現的不良事件 (treatment-emergent adverse event, TEAE) 的比率分別為 83.3% (45/54) 和 88.9% (24/27)；至少發生 1 次與治療相關的 TEAE 分別為 20.4% (11/54) 和 33.3% (9/27)；常見的 TEAE 包含上呼吸道感染、心悸、頭暈、

疲勞等。治療中出現的嚴重不良事件 (treatment-emergent serious adverse even, TESAЕ) 在 mavacamten 組有 4 位 (7.4%) 病人發生 8 起 TESAЕs, 安慰劑組則沒有病人發生 TESAЕs, 包含 2 例心房顫動、1 例心房撲動、1 例竇性閉止 (sinus arrest)、1 例竇房結功能異常 (sinus node dysfunction)、1 例低血壓、1 例痔瘡、1 例踝關節骨折; 研究中提及經判斷所有的 TESAЕs 與 mavacamten 無相關性。研究過程中沒有病人出現 LVEF 低於 50%、心臟衰竭或死亡的情況。也沒有病人因不良事件而需中斷劑量、停止治療或提前終止研究。

B. 系統性文獻回顧暨統合分析研究

本品用於阻塞型肥厚性心肌病 (oHCM) 病人的統合分析共有 8 篇, 然而每篇分析存在一些可參考的限制, 這些限制主要來自以下幾個原因:

- 這些統合分析均引用了部分前述的 RCT 研究, 並未完全納入。
- 統合分析的目標對象設定為肥厚性心肌病變 (HCM) 病人, 因此納入研究中, 都有一篇是「非阻塞型」HCM 病人的研究。

儘管文獻篩選標準存在差異, 且分析包含了非阻塞型 HCM 病人, 每篇統合分析仍在不同結果上提供了具有參考價值的見解。所有統合分析對納入研究的誤差風險 (risk of bias) 評估一致, 均為低風險, 對於評估 oHCM 的治療效果依然具備重要的參考意義。

經綜合考量, 選擇 Zheng 於 2024 年發表的統合分析[22]作為主要參考。該分析納入了所有相關文獻, 並針對 HCM 病人進行分層分析, 區分阻塞型與非阻塞型次族群, 提供了更精確的 oHCM 療效評估。

Zheng 發表的統合分析的主要目標是評估 mavacamten 治療肥厚性心肌病變 (HCM) 的療效和安全性; 納入研究的條件需須為隨機對照試驗、研究中的病人須經診斷患有 HCM、治療組接受 mavacamten 治療 (而對照組接受安慰劑治療)、研究報告中須包含至少一項感興趣的結果指標 (包含複合療效終點^{bb}、Valsalva 左心室出口通道壓力差、NYHA 改善 1 級、pVO₂ 改變量、KCCQ-CSS、NT-proBNP 改變量、cardiac troponin I (cTnI) 的改變量、至少 1 次 TEAE、至少 1 次嚴重不良事件)。最後共納入 6 篇來自 4 項隨機對照試驗於統合分析中。

此篇統合分析顯示 mavacamten 能有效改善 oHCM 病人的 NYHA、KCCQ-CSS 和複合療效終點。此外, mavacamten 也能降低 NT-proBNP、cTnI 和 Valsalva

^{bb} 定義為治療最後一週與基礎期相比的臨床反應, 須達到以下其中一項標準: pVO₂ 改善至少 1.5 mL/kg/min 且 NYHA 降低 ≥1 級; 或 pVO₂ 改善至少 3.0 mL/kg/min 且 NYHA 沒有惡化。

左心室出口通道壓力差。且未發現 mavacamten 會增加不良事件或嚴重不良事件的風險。以下是統合分析結果的整理表格(如表十一)：

表十一、統合分析的結果：

類別變項結果的風險比						
研究目標	納入研究 篇數	mavacamten 組 (事件/總人數)	安慰劑組 (事件/總人數)	風險比 (95% CI)	<i>p</i> 值	I ²
NYHA 改善≥1 級	3	147/233	56/211	2.46 (1.77 至 3.42)	<0.00001	25%
複合功能指標	2	47/179	24/184	2.05 (1.33 至 3.16)	0.001	0%
至少有 1 次 TEAE	3	194/233	159/210	1.07 (0.94 至 1.21)	0.32	39%
風險比 (risk ratio) 使用 Mantel Haenszel method 來進行隨機效應模型(random effects models)的統計分析。 CI, confidence interval; NYHA New York Heart Association; TEAE, total emergent adverse event.						

連續變項結果的平均數差異						
研究目標	納入研究 篇數	mavacamten 組 (總人數)	安慰劑組 (總人數)	平均數差異 (95% CI)	<i>p</i> 值	I ²
LVOT 壓力梯度改變量	2	110	83	-57.96 (-82.15 至 -33.78)	<0.00001	90%
NT-proBNP 改變量	2	110	83	-510.25 (-668.29 至 -352.22)	<0.00001	84%
cTnI 改變量	2	110	83	-17.83 (-34.71 至 -0.95)	0.04	99%
pVO ₂ 改變量	1	120	125	1.5 (0.74 至 2.26)	0.0001	N/A
KCCQ-CSS 改變量	4	325	299	9.33 (7.09 至 11.57)	<0.00001	0%
平均數差異的計算採用隨機效應模型 (random effects model)，並使用變異數倒數法 (inverse variance method) 進行加權，以考慮研究之間的異質性。 N/A, Not applicable 不適用 cTnI, cardiac troponin I; LVOT, left ventricular outflow tract; pVO ₂ , peak oxygen uptake.						

(五) 建議者提供之資料

本案建議者自評為突破性創新新藥，於建議書中提供系統性文獻回顧結果以證明其療效顯著性。建議者的搜尋策略以 oHCM 病人為目標族群，設定 mavacamten 為第二線治療，並將 disopyramide、心室中隔心肌切除術及心室中隔酒精灼術納為比較對象。

建議書中之系統性文獻回顧揭示多項限制。首先，缺乏 mavacamten 與 disopyramide 直接比較的研究，導致無法評估兩者在療效與安全性上的差異。儘管文獻搜尋範圍涵蓋隨機對照試驗 (EXPLORER-HCM 與 VALOR-HCM) 及多篇非隨機研究，但缺乏以 disopyramide 進行之研究，可做為提供間接比較分析基礎。經查，disopyramide 之藥品許可證均具有「不得製造」之限制項目，雖已獲健保給付，但 2022 年之健保申報數量僅 22 粒，實難以認定為臨床標準治療。這不僅影響臨床應用的可行性，也限制了其作為建議治療選項的實際可操作性。在手術治療部分，儘管納入 33 篇研究進行分析，但由於研究設計和結果不確定性的限制，療效結果存在高度偏差，無法明確評估 mavacamten 與手術之間的優劣。即便數據受限，建議者應提供既有分析結果，以提供方向性結論。

建議者提供 8 筆與 mavacamten 相關的療效文獻。其中 2 筆為第三期臨床試驗 EXPLORER-HCM[13]和 VALOR-HCM[18]，1 筆 MAVA-LTE 試驗期中報告[30]，1 筆真實世界研究的研究信函(Research Letter)[31]與 4 筆發表在國際會議簡報或摘要。期刊發表已於前段章節說明；3 筆發表國際會議的簡報已發表在 MAVA-LTE 試驗期中報告。

MAVA-LTE 是 EXPLORER-HCM 完成治療病人的單組長期追蹤分析；除了建議者提供的 1 筆期刊發表外，本報告也查詢到另一篇期中報告，共有 2 篇報告，資料截止日期分別為 2021 年 8 月 31 日和 2023 年 8 月 31 日[30, 32]，結果顯示，病人在休息或進行 Valsalva 動作時的 LVOT 波峰壓力差均呈下降趨勢 (如表十二)。

表十二、MAVA-LTE 在不同資料截止日期的期中報告結果

	資料截止日期	
	2021 年 8 月 31 日	2023 年 8 月 31 日
分析病人人數*	217 (93.9)	211 (91.3)
分析週數	84 週	180 週
LVOT 壓力梯度改變量(mmHg)		
休息時	-35.6 ± 32.6	-40.3 ± 32.7 ^{\$}
Valsalva 後	-45.3 ± 35.9	-55.3 ± 33.7 ^{&}

NYHA 改善至少 1 級	67.5%	77.9% [†]
NT-proBNT 改變量(ng/L)	-480 (-1,104 至 -179)	-562 [#] (-1,162.5 至 -209)
<p>表格中的數值以平均值±標準差、n (%)或中位數(四分位距)表示</p> <p>* 研究共納入 231 名符合條件的病人。</p> <p>\$ 資料截止日期 2023/8/31 的分析數據基於 94 名病人</p> <p>& 資料截止日期 2023/8/31 的分析數據基於 91 名病人</p> <p>† 資料截止日期 2023/8/31 的分析數據基於 95 名病人，其中 74 名改善至少 1 級。</p> <p># 資料截止日期 2023/8/31 的分析數據基於 88 名病人</p>		

長期追蹤的安全性方面，在 211 名受試者中，有 5 位死亡，原因分別為：細菌性心內膜炎（1 例）、心跳停止（1 例）、急性心肌梗塞（1 例，未進行屍檢的猝死）、由動靜脈畸形引起的顱內出血（1 例）、以及肝臟轉移惡化合併膽管炎及新發膽管擴張（1 例）。所有死亡均與治療無關。值得注意的是，這 5 名病人中，有 1 人未經歷被認為致命嚴重程度的不良事件（TEAE）。

MAVA-LTE 研究設計為單組，缺乏對照組進行比較，因此結果的解釋具有一定的限制。該研究的觀察期為 5 年，目前尚未完成，後續結果仍待進一步更新與分析。此外，另有 2 篇來自真實世界的研究主要是研究信函與會議海報[31]，結果顯示，無論是休息時還是 Valsalva 後，病人的 LVOT 壓力與基期相比均統計上顯著下降。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Camzyos® 的主成分為 mavacamten，因此案為平行送審，尚未取得藥品許可證，係依據建議者申請查驗登記宣稱之適應症，用於「症狀性紐約心臟學會(NYHA)分級第二級及第三級阻塞型肥厚性心肌病變(HCM)的成人病人」，建議健保給付之病人條件須符合「1.病人年齡為 18 歲(含)以上。2.左心室壁厚度(left ventricular wall thickness) ≥ 15 mm (或具有 HCM 家族史 ≥ 13 mm)。3.經心臟超音波檢測之靜止時、伐式操作(Valsalva maneuver)或運動後之 LVOT 壓力差 ≥ 50 mm Hg 且 LVEF ≥ 55 %。4.病人曾接受過乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑治療，且在治療期間出現症狀惡化或經超音波檢查之臨床惡化，具禁忌症或無法耐受者不在此限。5.當病人 LVEF ≤ 30 %時需停止治療。」。本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，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，本報告考量如後。

歐洲心臟病學會 2023 年肥厚性心肌病變的治療指引，病人在接受乙型阻斷劑與鈣離子通道阻斷劑 (verapamil 或 diltiazem) 治療後，若仍有症狀，才建議使用 mavacamten，且其治療地位與 disopyramide 相當。然而，根據 2024 年美國心臟學會的肥厚性心肌病變治療指引，病人在接受乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑治療後 (verapamil 或 diltiazem)，若症狀持續，則 mavacamten 可被考慮作為治療選項，其地位同樣與 disopyramide 相當。

因此，本報告認為依照指引中的建議地位，mavacamten 的潛在療效參考品應為 disopyramide。然而，目前 disopyramide 在台灣尚未有阻塞型肥厚性心肌病變的適應症，且目前該成分藥品於 2022 年健保申報量極低(22 粒)，故，本報告認為心室中隔心肌縮減術 (septal reduction therapy, SRT) 可能較適合作為療效參考對象。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議使用

加拿大 CDA-AMC 於 2023 年 5 月公告**建議有條件**給付 mavacamten 用於治療符合 NYHA 第 II 至 III 級症狀的阻塞型肥厚性心肌病變(oHCM)的成人病人，且需符合：經心臟超音波確認，病人在休息狀態時 LVEF ≥ 55 %，左心室壁厚度 ≥ 15 mm (或在有肥厚性心肌病變家族史的情況下達 ≥ 13 mm)，以及在休息、Valsalva 動作後或運動後，LVOT 波峰壓力梯度 ≥ 50 mmHg。

符合條件的病人還必須確認在接受乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑治療期間，仍有症狀惡化或心臟超音波證實病情有惡化的情形。

澳洲 PBAC 於 2023 年 11 月公告建議給付 mavacamten 用於治療有症狀的阻塞型肥厚性心肌病變的成人病人。初始治療的必要臨床條件包括：病人需確診為肥厚性心肌病變 (HCM)，其左心室壁最大厚度需符合以下任一條件： ≥ 15 mm，或有家族病史（至少一位一級親屬診斷為 HCM）情況下 ≥ 13 mm。此外，病人 LVOT 波峰壓力梯度在休息狀態、Valsalva 操作或運動誘發達到 ≥ 50 mmHg。同時，病人 LVEF 需 $\geq 55\%$ 。在治療史方面，病人需曾接受乙型阻斷劑或非 DHP 類鈣離子通道阻斷劑（如 verapamil 或 diltiazem）治療，且目前仍需接受其中至少一種治療。最後，病人需達到 NYHA 的第 II 或 III 級症狀。

英國 NICE 於 2023 年 9 月公告建議 mavacamten 治療 NYHA 第 II 至 III 級症狀的阻塞型肥厚性心肌病變之成人病人。此藥物僅作為標準治療(包含乙型阻斷劑、非 Dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑或 disopyramide)外的添加藥物。

(三) 相對療效與安全性

本報告參考了三項關鍵試驗結果，包括 mavacamten 在主要醫療科技評估組織發布的評估報告中均有參考 EXPLORER-HCM 和 VALOR-HCM 試驗，並補充引用了 EXPLORER-CN 的試驗結果。儘管這三項主要銜接性試驗的主要目標各有不同，但結果均顯示，對於接受乙型阻斷劑或鈣離子通道阻斷劑治療後仍有症狀惡化的 oHCM 病人，mavacamten 可在多方面產生統計上顯著療效，包括提升波峰耗氧量 (pVO_2)、降低室中隔心肌縮減術 (SRT) 的需求比例，以及改善左心室出口通道 (LVOT) 壓力梯度。從臨床貼近病人實務的角度來看，LVOT 壓力梯度的改善，可同時在 pVO_2 和 NYHA 分級反應的症狀產生正面影響。

Mavacamten 對 LVOT 波峰壓力改變量的研究結果綜整如表十三，與安慰劑組相比，mavacamten 組在運動後、休息時及 Valsalva 後均可統計上顯著減少 LVOT 波峰壓力，且各項試驗均呈現統計上顯著改善。整合分析結果顯示，Valsalva 後的波峰壓力變化在 mavacamten 組減少最顯著。然而，整合分析的結果顯示異質性較高 ($I^2=90\%$)，使得結果的解釋需謹慎。

表十三、綜整 LVOT 波峰壓力改變量的臨床試驗結果

試驗名稱	狀態	LVOT 波峰壓力改變量 (mmHg)	95%CI	<i>p</i> 值

EXPLORER-HCM	運動後	減少 35.6 mmHg	-43.2 至 -28.1	<0.0001
VALOR-HCM	休息時	減少 33.4 mmHg	-42.3 至 -24.5	<0.001
	Valsalva 後	減少 47.6 mmHg	-58.2 至 -37.0	<0.001
	運動後	減少 37.2 mmHg	-48.1 至 -26.2	<0.001
EXPLORER-CN	休息時	減少 55.0 mmHg	-69.1 至 -40.9	<0.001
	Valsalva 後	減少 70.3 mmHg	-89.6 至 -50.9	<0.001*
整合分析	Valsalva 後	減少 58.0 mmHg	-82.2 至 -33.8	<0.00001
* 單尾檢定				

Mavacamten 在治療 oHCM 方面具有良好的安全性。治療期間的不良事件大多為輕微，常見的不良反應包括頭暈、頭痛、疲勞、噁心和皮疹。值得注意的是，左心室射出分率（LVEF）是一項重要的安全性指標，特別是當 LVEF 低於 50% 時，根據研究規範需考慮停藥。研究顯示此類情況通常是暫時性的，停藥後可恢復正常。

綜上所述，儘管 mavacamten 的療效和地位在歐洲與美國指引中均獲得肯定，但其與 disopyramide、SRT 的相對優劣尚未能完全確立，這點在未來研究中仍需進一步探討。

(四) 醫療倫理

本案無系統性收集的相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告綜整自加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 與蘇格蘭 SMC 醫療科技評估報告中的病友意見。

病友團體普遍認為 oHCM 對生活品質造成影響，包括呼吸困難、疲憊、心律不整、胸痛及運動耐受能力下降等症狀，且許多病人合併其他併發症如心房顫動。病人指出，目前的藥物治療（如乙型阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑及抗心律不整藥物）及侵入性治療（如心室中隔心肌切除術或酒精隔膜消融術）效果有限，且部分治療因成本高、侵入性強或可及性低，難以普及，無法完全滿足病人需求。此外，症狀的持續存在及治療選擇的侷限性，常導致病人及家屬經歷心理壓力與不確定性。

針對新療法 mavacamten，病友普遍表達高度期待，認為該藥具有改善症狀（如呼吸困難、疲憊及心律不整）、提升運動能力及生活品質的潛力，並可能減少心臟衰竭及猝死風險。一些接受過 mavacamten 治療的病人報告顯示，該藥對緩解症狀及改善日常功能有顯著正面影響，部分病人更能重新

參與工作和休閒活動。病人亦普遍願意接受定期心臟超音波檢查，以監測 LVEF 及其他併發症風險，確保治療安全性。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境之藥物經濟學研究，探討 mavacamten 合併標準治療（以下簡稱本品治療組合）相較於單獨使用「乙型阻斷劑（Beta Blockers, BB）或鈣離子通道阻斷劑（Calcium-channel Blockers, CCB）」（以下簡稱標準治療），作為症狀性紐約心臟學會（New York Heart Association Functional Classification, NYHA）分級第 II 至 III 級阻塞性肥厚型心肌病（Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy, oHCM）的成人病人治療之成本效益，模型相關資訊如表十四所示。

表十四、建議者本土藥物經濟學研究之模型摘要

項目	內容
評估觀點	中央健康保險署觀點
目標族群	症狀性紐約心臟學會（NYHA）分級第 II 至 III 級阻塞性肥厚型心肌病（oHCM）的成人病人
介入策略	mavacamten 合併標準治療；標準治療為乙型阻斷劑（Beta Blockers, BB）或鈣離子通道阻斷劑（Calcium-channel Blockers, CCB）
比較策略	主要比較組：單獨使用標準治療
模型架構	以馬可夫模型（Markov model）模擬五種健康狀態，分別為 NYHA 等級 I、NYHA 等級 II、NYHA 等級 III、NYHA 等級 IV 及 Death
評估期間	終生，以試驗平均年齡 59 歲開始模擬至 100 歲
折現率	成本及健康效用之年折現率皆為 3%
敏感度分析	情境分析、決定性敏感度分析、機率性敏感度分析

在臨床療效參數部分，建議者引用整合自 EXPLORER-HCM 臨床試驗與 MAVALTE 長期追蹤研究的健康狀態轉換機率等參數進行數據外推。建議者認為針對中國族群進行的 EXPLORER-CN 試驗結果顯示本品於華人族群的治療療效佳，故全球性試驗的療效結果與安全性應可外推於本土族群。在基礎模型起始狀態的性別、NYHA 等級比率等參數則參考國內臨床專家意見進行設定。

成本參數部分，建議者納入藥費成本及其他醫療成本。在介入組年度藥費推估上，

按照本品建議價、仿單用法用量進行估計，而比較組年度藥費按照健保公告價格估算，推估邏輯與介入組相同。另外在其他醫療成本的計算上，則納入合併症、不良反應、門急住診、冠心病照護病房、疾病監測管理等參數，相關發生率與成本參數資料來源包括臨床試驗、全民健保醫療服務給付項目及支付標準以及專家意見。

關於效用值參數部分，建議者以 EXPLORER 相關臨床試驗所蒐集之 EQ-5D-問卷數據為基礎，且透過我國本土文獻，以台灣族群的效用值進行校正。

基礎情境分析結果顯示，在介入組之遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）為新台幣 1,651,237 元/QALY gained，約等於 1.6 倍國內生產毛額（Gross Domestic Product, GDP，2023 年我國 1 個 GDP 為新台幣 1,007,936 元），建議者認為 mavacamten 合併標準治療為符合 WHO 指導方針（低於 3 倍的 GDP）所定義的具成本效益的治療選擇。

決定性敏感度分析部分，結果 NYHA 等級 III 的死亡率對於整體 ICER 值的影響最大，其次為 NYHA 等級 II 的死亡率，第三則為第 30 週時的停用率；而在以整體病人群為基礎進行之機率敏感性分析部分，結果顯示願付閾值為 3 倍人均 GDP 時，介入組具有成本效益的機率為 100%。

2. 查驗中心評論

有關建議者所提出的本土藥物經濟學研究，本報告認為其研究主題與設計大致合理，但在模型評估期間與健康狀態轉換機率的外推上，本報告認為具有疑慮，又在建議者未檢附實際模型供檢核之前提下，導致參數的引用正確性與計算過程無法驗證。相關評論彙整如後：

- (1) 建議者於模型中僅選用 propranolol 做為乙型交感神經接受體阻斷劑之代表，未納入其它市占率較高的藥品（如 bisoprolol），比較策略未完全符合台灣臨床治療現狀，且將高估比較品藥費成本，分析結果將低估 ICER 值。
- (2) 模型模擬之評估期間過長，所採用的臨床試驗證據觀測長度不足以用來支持本品合併標準治療或單用標準治療的長期相對效益模型，報告中又未提出評估期間較短的情境分析結果，外推期間較長的研究結果將具有不確定性進而影響最終分析結果。
- (3) 建議者以整合自 EXPLORER-HCM 臨床試驗與 MAVA-LTE 長期追蹤研究的資料作為對照組的轉換機率，惟報告中未提供對照組資料外推至本土族群之說明，於反應國情部分具有不確定性。
- (4) 模型中在 NYHA 超額死亡風險部分，是以美國 Optum Market Clarity 阻塞性 HCM 成年病人資料庫做為參考基礎，然而建議者於文中未陳述該資料庫的數據是否能反映我國國情，因此本報告認為用來外推至本土族群具不確定性。
- (5) 模型中設定之本品價格低於本次建議者提出之本品建議價格，比較藥品設定價格則

高於目前健保藥品支付價格，分析結果將低估 ICER 值。此外，中文摘要中所呈現之相關臨終照護費用亦與模型中設定之費用不相同，使得計算之 ICER 值具有不確定性，建議者未檢附試算表或模型，本報告無法驗證相關數據引用之正確性及分析結果計算之正確性。

綜上所述，本報告認為建議者所提出之本土藥物經濟學之資訊尚稱充分。

(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 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 2023 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2022 年 11 月、2023 年 7 月、2023 年 11 月公告。
NICE (英國)	於 2023 年 9 月公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 於 2024 年 3 月公告醫療科技評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	1 篇已發表研究。

1. CDA-AMC (加拿大)

CDA-AMC 於 2023 年 5 月發布一份關於 Camzyos® (mavacamten) 的醫療科技報告 [4]，建議透過公共藥物計畫給付 mavacamten 用於治療紐約心臟協會 (NYHA) 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人，並且設有初始、停止治療及處方條件，且 mavacamten 需降價 (在願付價格閾值 (willingness-to-pay threshold) 為 500,000 加幣/QALY gained，mavacamten 的價格至少需調降 73% 才能符合成本效益) 才建議納入給付。有關初始、停止治療、處方條件及相關經濟評估內容重點摘要如後。

- 初始治療條件：mavacamten 使用對象為左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 55% 或更高 (以超音波心電圖) 確認，左心室 (left ventricular, LV) 壁厚度為 15mm 以上 (有 HCM 家族病史者則為 13mm 以上；使用資格為病人需為正在接受 BB 或 CCB 治療且出現症狀或超音波心臟檢查臨床惡化。
- 停止治療條件：LVEF ≤ 30% 或接受 SRT 手術治療。
- 處方條件：病人需經過心臟專科醫師認可才能使用 mavacamten。

廠商提交一份成本效用分析，評估觀點為加拿大公共健康照護付費者，以馬可夫模型（Markov model）為基礎，設定目標族群為症狀性 NYHA 第二級及第三級 oHCM 成人病人，介入策略為 mavacamten 合併標準治療（乙型阻斷劑 Beta Blockers, BB 或鈣離子通道阻斷劑 Calcium-channel Blockers, CCB），比較策略為單用標準治療。模型中的健康狀態轉換機率參數之數據來源為 EXPLORER-HCM 臨床試驗，模型評估期間為終生（41 年）。廠商的分析結果顯示相較於單獨使用標準治療，mavacamten 合併標準治療組合之遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）為 576,295 加幣/QALY gained。

CDA-AMC 針對廠商所提交的成本效用分析提出評論，認為模型為包含整體加拿大人口，且 mavacamten 合併標準治療組在經濟模型中的有效性是基於試驗的觀察結果，而其中大多數病人是使用 mavacamten 做為二線治療，故 mavacamten 做為第一線或第三線治療的成本效益尚不明確。此外，根據臨床治療指引與 CDA-AMC 臨床專家的意見，該分析未把 disopyramide 納為比較藥品是不適當的。廠商所提交的 mavacamten 合併標準治療模型與單用標準治療相比所推估的存活效益具有高度不確定性，且尚未在臨床試驗中獲得證實。模型中對於後續治療的假設具有高度不確定性且與臨床實務不符，例如假設使用 mavacamten 合併標準治療的病人會比單用標準治療的病人有更大的機率後續會接受手術治療，這與臨床試驗的結果矛盾。廠商對 mavacamten 合併標準治療採用較短的觀察資料，這使得 mavacamten 的治療效益會較有優勢，且長期的相對療效具有高度不確定性。最後，模型中採用了根據病人反應停止治療的機制，但這個規則不存在 mavacamten 仿單中，也沒有在臨床試驗中使用，諮詢專家表示這使得 mavacamten 在模型中與臨床實務的使用方式不一致。

在 CDA-AMC 的重新分析中採取相同的觀察期來確認 mavacamten 與標準治療的療效，並取消了 mavacamten 的停用規則，但無法解決比較策略未納入 disopyramide 的問題。重新分析的結果顯示與單用標準治療相比，mavacamten 合併標準治療的增額成本與效益都更高，ICER 值為 576,295 加幣/QALY gained。最終，CDA-AMC 認為由於缺乏可靠的臨床證據來支持 mavacamten 合併標準治療或單用標準治療的長期相對效益模型，導致 mavacamten 的長期療效具有高度的不確定性。mavacamten 合併標準治療與單用標準治療相比，在願付價格閾值（willingness-to-pay threshold）為 500,000 加幣/QALY gained 時，mavacamten 的價格至少需調降 73% 才能符合成本效益。

2. PBAC（澳洲）

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）最早於 2022 年 11 月會議發布關於 mavacamten 用於治療紐約心臟協會（NYHA）第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的醫療科技評估報告[5]。其中經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）認為廠商所提交的成本效益模型根據臨床試驗病人

平均年齡與澳洲人口平均預期壽命，假設推估時間範圍為 25 年，雖然適合用來分析 oHCM 病人整個病程中預期發生的成本和效益，但 EXPLORER-HCM 試驗的臨床數據不足以用來做長期推估，因此建議應設定 10 年的時間範圍以降低不確定性。由於前述推估時間範圍的關係，ESC 認為模型在健康狀態轉換機率、停用規則、死亡率、健康效用等參數的設定與假設也有不確定性，且沒有進行敏感度分析。此外，模型在成本參數設定部分亦有導致 mavacamten 較具優勢的狀況。整體而言，PBAC 認為該模型並非可靠的決策參考依據，計算出的 ICER 值（3.5 萬至小於 4.5 萬澳幣/QALY gained）被低估，且不確定性高；應設定 10 年的推估時間範圍、兩組都使用 30 週時的臨床試驗數據、取消介入組對比較組的死亡率優勢，改善模型，並調整住院率與成本、手術成本、disopyramide 的效益、停用率後重新分析，且最終並不建議將 mavacamten 納入給付。

PBAC 又於 2023 年 7 月會議發布關於 mavacamten 用於治療紐約心臟協會(NYHA) 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的醫療科技評估報告[33]。ESC 指出，廠商並未針對前次建議的各個部分進行修改，僅將模型推估時間範圍從 25 年調整為 20 年。經討論後 ESC 認為以 20 年做為模型推估時間範圍尚可接受。最終 PBAC 表示廠商此次重新提交的模型並未依照前次建議進行參數修改，且長期資料具有不確定性，模型中對於臨床效益的假設過於樂觀且缺乏臨床實證支持，使得 ICER 值有被低估的可能性（重新提交修改後的基本案例 ICER 值為 3.5 萬至小於 4.5 萬澳幣/QALY gained，ESC 評估調整各參數後 ICER 值應會增加到 15.5 萬至小於 25.5 萬澳幣/QALY gained），故不建議將 mavacamten 納入給付。

PBAC 於 2023 年 11 月發布最近一次 mavacamten 用於治療紐約心臟協會(NYHA) 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的醫療科技評估報告[34]。廠商重新提交新的文獻證據顯示 NYHA 病人等級越高者住院次數越高，廠商同時以此文獻證據支持模型中 NYHA 第 II 至 III 級病人住院率設定，並反駁 PBAC 前次將住院率減半的建議。此次重新提交的經濟模型主要修改處為調整為推估時間設定為 20 年、兩組轉移機率的取樣時間皆設定在試驗的第 30 週、疾病的住院率、從 mavacamten 轉換至 SRT 治療的比率（採用 VALOR-HCM 試驗資料）、mavacamten 降價。最終估算之 ICER 值約為 3.5 萬至小於 4.5 萬澳幣/QALY gained。PBAC 認為廠商此次重新提交的申請透過修訂限制（使用 mavacamten 最大耐受劑量 4 到 6 個月後無反應者應考慮停止治療；病人使用 mavacamten 前須接受過 BB 和 CCB 治療，除非不耐受或有禁忌症；家族性 HCM 病史定義為至少一名一級親屬被診斷為肥厚型心肌病）、修訂經濟模型、降低價格、修訂財務估算以及高於補貼上限的風險分攤協議（risk share arrangements, RSA），解決前次 2023 年 7 月會議上未解決的問題，且具有成本效益，因此建議將 mavacamten 納入給付。

3. NICE（英國）

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 9 月發布一份關於 mavacamten 用於治療有症狀的阻塞性肥厚型心肌病變 (oHCM) 的醫療科技評估報告 (TA913) [6]，報告中指出 mavacamten 做為治療紐約心臟協會 (NYHA) 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的標準治療 (Beta Blockers、non-dihydropyridine Calcium-channel Blockers 或 disopyramide) 的輔助(add-on)療法，在考量商業協議折扣後 ICER 值降低至 19,997 英鎊/QALY gained，被視為符合 NHS 資源利用的成本效益標準，故 NICE 建議 mavacamten 納入給付。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

SMC 於 2024 年 3 月發布一份關於 mavacamten 用於治療症狀性的 NYHA 第 II 至 III 級症狀之 oHCM 成人病人的醫療科技評估報告 (SMC2618) [7]。廠商提出一個成本效用分析採用 5 種健康狀態 (NYHA 的 4 個等級與死亡) 的馬可夫模型，介入組為 mavacamten 合併標準治療，比較組為安慰劑合併標準治療，其中標準治療的用藥為 BB (propranolol) 或 CCB (verapamil 與 diltiazem)，後續治療為 disopyramide 與 SRT 手術治療，推估時間設定為終生 (平均 59 歲模擬至 100 歲)。結果顯示在基礎情境下 (已採用 Patient Access Scheme 方案折扣價)，mavacamten 合併標準治療相對於單用標準治療的 ICER 值約為 10,989 英鎊/QALY gained。mavacamten 與標準治療的成本差異關鍵驅動因素是藥品採購成本、藥品監測成本以及醫療保健資源利用相關的成本節省，QALY 主要由 NYHA 等級 I 健康狀態中累積的效益所驅動。模型中進行的敏感度分析顯示若將推估時間設定為 20 年，則 ICER 將提升至 12,229 英鎊/QALY gained。SMC 最終建議，僅有在 mavacamten 折扣價格等同或低於 NHSScotland PAS 的條件時，SMC 委員會建議 mavacamten 在 NHSScotland 使用。

SMC 認為經濟模型中較具不確定性的因素還包含廠商沒有把 disopyramide 設為比較品而是做為後續治療選項，但考量病人耐受性不佳及藥品的持續供應問題，委員會同意廠商的設定。其次為模型在基礎情境的介入組設定的轉換機率是來自 EXPLORER-HCM 試驗的第 30 週，在比較組的設定則採用第 46 週，在情境分析時若兩者皆採用第 30 週的轉換機率後 ICER 值會增加，代表基礎情境的轉移機率週數設定在反映 mavacamten 治療效用部分存在不確定性。廠商在基礎情境假設不同治療模式的 NYHA 各等級健康狀態的疾病轉換機率是固定的，這樣的假設對於疾病的長期進展推估存在不確定性，在情境分析時調整為不同治療方法的轉換機率有所不同，以避免過度簡化。SMC 認為模型中死亡率的設定也是關鍵不確定因素，但廠商在敏感度分析的設定充分消除了這個疑慮。最後，臨床專家認為基礎情境中未包含 CYP2C19 基因檢測的成本估算，但廠商在情境分析中已根據 NICE 的指引將其納入探討，但最終該檢測對於經濟情況的影響尚不明確。

5. 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)、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：obstructive hypertrophic cardiomyopathy 排除條件：無
Intervention	mavacamten
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 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 12 月 19 日止，以 “HCM”、“mavacamten”及“cost-effectiveness”等關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，經標題與摘要閱讀並排除重複文獻後，查獲 3 篇以 mavacamten 為介入策略且與本案相關之經濟研究。

3 篇研究中，有 2 篇研究是以摘要形式進行發表[35, 36]，3 篇研究分別以美國及荷蘭為情境，探討 mavacamten 合併標準治療相較於單用標準治療，對於 NYHA 分級 II 至 III 級的 oHCM 成年病人的治療的成本效益。

A. 2022 年 Beinfeld 等人於美國的研究結果顯示 mavacamten 合併標準治療相對於比較組的 ICER 值為 120 萬美金/QALY gained，並非具有成本效益之治療選擇 [37]，文獻研究方法與研究結論摘錄如下：

本篇研究為 Beinfeld 等人於 2022 年發表，旨在探討 mavacamten 作為 NYHA 分級 II 至 III 級的 oHCM 成年病人的治療的成本效益。該研究使用 EXPLORER-HCM 臨床試驗資料設定符合 NYHA 分級 II 至 III 級的 oHCM 成年病人為目標族群，以 mavacamten 合併標準治療(BB 或 CCB)作為介入策略，以安慰劑合併標準治療做為主要比較策略，次要比較策略則為 disopyramide 合併標準治療，以及手術（心室中隔心肌切除術 septal myectomy 或心室中隔酒精消融術 alcohol septal ablation）合併標準治療。分析時採醫療

保健部門觀點，以半馬可夫決策分析模型（semi-Markov decision analytic model），設定 NYHAI、NYHAI I、NYHAI I I I / I V 以及死亡，共 4 個健康狀態，評估期間設定終生，以每四星期為一個週期，並針對成本以及效益進行折現，年折現率為 3.0%。

模型中關於介入組與比較組之轉換機率，主要以 EXPLORER-HCM 臨床試驗為基礎，使用 0 到 30 星期觀察到的資料設定到模型中的第 0 到 8 個週期（32 個星期），之後假設轉換機率保持不變，並以美國疾病管制中心的流行病學資料對年齡與性別進行死亡率調整；而在健康效用值部分，相關參數取自於 EXPLORER-HCM 臨床試驗時測量之 EQ-5D 資料；在成本參數部分主要納入藥物成本、非藥物成本（超音波心臟檢查、手術成本、住院費用）。

研究結果顯示，相較於安慰劑，mavacamten 的 ICER 值為 120 萬美金/QALY gained；若與 disopyramide 相比，則 mavacamten 的 ICER 值為 150 萬美金/QALY gained；mavacamten 與手術相比則不具備優勢。研究者最終的結論指出，在所有符合治療條件的病人中，使用 mavacamten 添加到標準治療中所帶來的淨健康益處將優於單獨使用標準治療所提供的淨健康益處，但 mavacamten 的 ICER 值遠高於通常採用的成本效益閾值標準。

B. 2022 年 Sarker 等人於美國的研究摘要與 A 文獻為相同的研究，在此不贅述[35]。

C. 2023 年 Buisman 等人於荷蘭的研究摘要結果為 mavacamten 合併標準治療 20,000 歐元/QALY gained 的閾值標準下具有成本效益，並認為使用 mavacamten 治療 oHCM 是荷蘭健康照護資源的有效利用方式[36]，文獻研究方法與研究結論摘錄如下：

本篇研究摘要為 Buisman 等人於 2023 年發表，探討 mavacamten 作為 NYHA 分級 II 至 III 級的 oHCM 病人的治療的成本效益。該研究以 mavacamten 合併標準治療（BB 或 CCB）作為介入策略，以單用標準治療組做為比較策略。分析時採社會觀點，以馬可夫決策分析模型，設定 NYHAI、NYHAI I、NYHAI I I I、NYHAI I V 以及死亡，共 5 個健康狀態，評估期間從平均起始年齡 59 歲直到終生，設定成本與效果的年折現率分別為 4%及 1.5%。

模型中介入組與比較組的治療進展與轉換機率主要以 EXPLORER-HCM 臨床試驗資料輔以相關文獻進行設定；在健康效用值部分，相關參數取自於 EXPLORER-HCM 臨床試驗時測量之 EQ-5D-5L 資料轉換為荷蘭效用值；在成本參數部分主要納入藥物成本、手術成本，另納入間接成本如照護成本、旅行和生產力成本等。

研究結果顯示 mavacamten 合併標準治療組在 20,000 歐元/QALY gained 的閾值標準下具有成本效益，單用標準治療組則在 14,819 歐元/QALY gained 的閾值標準下具有成本效益。研究者最終的結論指出，使用 mavacamten 治療 oHCM 是具有成本效益的策略，是荷蘭健康照護資源的有效利用方式。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究資料(2022 年 Beinfeld 等人)與本報告已於前述段落彙整，在此不重覆贅述。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

肥厚型心肌病 (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) 是一種常見 (盛行率約為 1/200 至 1/400) 的遺傳性心臟疾病，且在大多數研究中是年輕人 (包括運動員) 心臟猝死最常見的原因[5, 33]。其特徵為左心室壁增厚，左心室射出分率 (LVEF) 正常，但左心室舒張受損。HCM 主要由心臟肌節的體染色體蛋白 (如 MYH7 和 MYBPC3) 基因突變引起，約 30% 至 60% 的病人具有家族病史。受影響家庭成員的後代有 50% 的機率遺傳突變基因，但並非所有遺傳基因突變的家庭成員都會發病。HCM 的性別分布均等，但女性的診斷率通常低於男性。病人的症狀發作年齡和嚴重程度因人而異，最常見的症狀包括胸痛、運動時呼吸困難、疲勞、心悸和頭暈[4]。

阻塞性肥厚型心肌病 (oHCM) 是 HCM 的一個亞型，特徵為左心室流出道阻塞 (left ventricular outflow tract obstruction, LVOTO)，即左心室流出道壓力梯度 (LVOT gradient) 達到或超過 30 mmHg。這種阻塞會阻礙血液從心臟流向全身，導致心肌壁壓力增加、心肌缺血，甚至細胞死亡及纖維化。oHCM 的病人更容易出現心臟衰竭、心房顫動導致的中風、心律不整及猝死等併發症。根據流行病學研究，HCM 在一般人群中的盛行率約為 1/500，但大多數病例未被確診[4]。此外，HCM 病例發展為 oHCM 的比率介於 22%[4] 至 66% 之間[6]。

oHCM 是一種進行性疾病，如果沒有有效的治療，症狀通常會隨著時間的推移而惡化，會嚴重影響病人的生活品質。這種疾病可能發生在任何年齡，並且可能發生在原本生活方式非常活躍的年輕人中，常見症狀如呼吸困難和極度疲勞，且隨著疾病進展惡化，病人的日常活動能力 (如運動、行走、社交) 會顯著受限，日常活動變得非常具有挑戰性，甚至需要協助才能完成基本生活活動。這種身體症狀通常伴隨心理壓力，如信心喪失、焦慮、抑鬱及社會孤立，甚至因失去過去的正常生活而產生類似喪親的情感。此外，病人的工作能力受限可能導致經濟壓力。且由於 HCM 具有遺傳性，病人的家庭成員可能面臨同樣的罹病風險[6]。

(二) 核價參考品之建議

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為 C01EB24，屬「C01E OTHER CARDIAC PREPARATIONS」的「C01EB Other cardiac preparations」類。同屬此分類共有 19 種成分。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，前述成分中已獲得許可證的成分有 8 項（排除本品與已註銷），但其中並無與本品核准適應症相同的成分。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》網頁，設定「阻塞性肥厚型心肌病」、「肥厚型心肌病」為適應症關鍵字進行查詢，查無與本品具有相似治療地位且已納入健保給付之藥品成分。

由於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適合適之核價參考品。

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者建議將本品納入健保給付，用於治療症狀性紐約心臟學會 NYHA 分級第 II 至 III 級阻塞性肥厚型心肌病 oHCM 的成人病人，並設有使用條件（病人年齡為 18 歲(含)以上。左心室壁厚度(left ventricular wall thickness) ≥ 15 mm (或具有 HCM 家族史 ≥ 13 mm)。經心臟超音波檢測之靜止時、伐式操作(Valsalva maneuver)或運動後之 LVOT 壓力差 ≥ 50 mm Hg 且 LVEF $\geq 55\%$ 。病人曾接受過乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑治療，且在治療期間出現症狀惡化或經超音波檢查之臨床惡化，具禁忌症或無法耐受者不在此限。當病人 LVEF $\leq 30\%$ 時需停止治療。），預估未來五年（2025 年至 2029 年）新情境下本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 801 人，本品年度藥費約為第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元。扣除被取代藥費後對健保之藥費財務影響約為第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元，扣除其他醫療利用節省後對健保之總額財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 3.42 億元，建議者分析之相關假設及估算過程如後：

(1) 臨床地位設定

建議者表示目前 oHCM 病人以症狀控制為標準治療，健保並無針對 oHCM 藥物給付，故預期擴增健保給付後本品臨床使用定位為「新增關係」，新情境之下將與現有標準治療用藥「乙型阻斷劑 (Beta Blockers, BB) 或鈣離子通道阻斷劑 (Calcium-channel Blockers, CCB)」合併使用。

(2) 目標族群推估

建議者使用國家發展委員會人口推估查詢系統[38]發布之 2025 年至 2029 年 18 歲以上單齡人口總數中推估為基礎，並參考一篇國外研究設定 HCM 盛行率為 0.2%[39]；接續，建議者假設初始診斷率為 26%，並預估未來本品納入給付後，病人的意識會逐年上升，使診斷率逐步提升至 34%。建議者又以內部資料及臨床專家諮詢會議意見，設定屬肥厚性 HCM 病人約為 30%，且符合 NYHA 分級第 II 至 III 級者約為 61%，推估未來五年 NYHA 第 II 至 III 級之 oHCM 病人數約為第一年 1,906 人至第五年 2,486 人。

建議者再參考臨床專家諮詢會議意見，依序設定前述病人接受現行標準治療失敗比率為 70%、LVOT ≥ 50 mmHg 比率為 57.5%、LVEF ≥ 55 % 比率為 100%。綜合上述參數，推估未來五年目標族群病人數約為第一年 767 人至第五年 1,001 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者設定原始情境下目標族群全數使用標準治療，並假設本品納入健保給付後，將取代 60%至 80%標準治療的市場，其中本品合併標準治療約占 50%至 70%，使用人數約為第一年 384 人至第五年 701 人；建議者另參考專家意見設定不耐受標準治療而單用本品的比率約為 10%，使用人數約為第一年 77 人至第五年 100 人。綜上，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 801 人。

(4) 本品年度藥費推估

在本品部分，建議者考量本次申請健保給付品項為 2.5mg、10mg、15mg，根據建議起始劑量 5mg，每日給予 2 顆 2.5 mg，並根據 EXPLORER-HCM 試驗中不同劑型的使用量比率估算本品每日加權藥費為 1,582 元，並假設病人之遵醫囑率為 80%，推估本品人年藥費約為 46 萬元。

在標準治療部分，建議者分別參考內部市占率資料、臨床專家諮詢會議意見及藥品健保價格，估算 BB 藥品 (atenolol、bisoprolol、metoprolol、propranolol) 加權人年藥費為 1,336 元，CBB 藥品 (verapamil、diltiazem) 加權人年藥費為 1,856 元，最後再依兩者使用率(72.5%和 82.5%)、病人遵醫囑率 100%，計算出標準治療的每人年藥費為 2,500 元。

建議者依據前述推估之本品合併標準治療或單獨使用人數及每人年藥費，計算未來五年本品合併標準治療之年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 3.26 億元，其中本品年度藥費約為第一年 1.77 億元至第五年 3.24 億元；單用本品治療之年度藥費約為第一年 0.36 億元至第五年 0.46 億元。整體而言，本品年度藥費共約第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元。

(5) 被取代藥費推估

在被取代藥費推估部分，建議者藥費計算邏輯與參數設定與前述本品合併標準治

療組合中的標準治療加權人年藥費估算方式相同，推估人年藥費約 2,500 元，估計未來五年被取代藥費為第一年約 19.2 萬元至第五年約 25.0 萬元。

(6) 其他醫療費用推估

建議者認為其他醫療費用部分需考量本品納入健保後的藥品相關額外監測（超音波門診）管理費、疾病監測管理費、手術費用、手術合併症費用及臨終照護費用的改變。

在本品納入健保後的藥品相關額外監測（超音波門診）管理費部分，建議者根據 EXPLORER-HCM 試驗取得之介入組 NYHA 各分級比率，以及從臨床專家諮詢會議取得之超音波檢測與心血管相關門診次數，參考現行健保醫療服務支付點數（以下皆假設點值為 1 元）後，估算本品納入健保後的藥品相關額外監測（超音波門診）管理費約為每人每年 7 千元。建議者估計未來五年藥品相關額外監測（超音波門診）管理費約為第一年 322.5 萬元至第五年 560.4 萬元。

在疾病監測管理費部分，建議者根據 EXPLORER-HCM 試驗取得之介入組與對照組 NYHA 各分級比率，以及從臨床專家諮詢會議取得之醫師門診、住院、不良事件、加護病房次數，參考現行健保醫療服務支付點數後，估算使用本品病人之監測費約為每人每年 1.0 萬元，使用標準治療病人之監測費約為每人每年 1.7 萬元。此外，建議者同樣根據 EXPLORER-HCM 試驗取得之介入組與對照組 NYHA 各分級比率，以及從臨床專家諮詢會議及國外文獻取得之超音波檢測、心電圖、心臟 MRI、運動肺功能試驗、心肌旋轉蛋白檢測、電腦斷層造影、心臟整流去顫器、心律調節器等檢測或治療程序次數，參考現行健保醫療服務支付點數後，估算使用本品病人之檢驗與處置費約為每人每年 6.6 萬元，使用標準治療病人之檢驗與處置費約為每人每年 7.8 萬元。整體而言，使用本品病人之疾病監測管理費約為每人每年 7.7 萬元，使用標準治療病人之疾病監測管理費約為每人每年 9.5 萬元。建議者估計未來五年疾病監測管理費約為第一年節省 840.2 萬元至第五年節省 1,460.0 萬元。

在手術費用部分，建議者參考 2022 年市場調查資料顯示台灣的 oHCM 病人接受 SRT 手術治療中 90% 使用經皮穿腔心臟中膈肌血管栓塞（Alcohol septal ablation），其餘 10% 則使用心室中膈心肌切除術-無合併症或併發症（Myectomy w/o complications），參考現行健保醫療服務支付點數後，估算本品納入健保後的加權手術費用約為每人 22.7 萬元。原情境下使用過標準治療的病人約有 10% 會接受手術治療，推估未來五年原情境下手術治療病人數約為 77 人至 100 人；建議者根據臨床試驗結果設定新情境下使用過本品治療的病人約有 1.1% 會接受手術治療，使用過標準治療的病人接受手術治療的比率維持不變，推估未來五年新情境下手術治療病人數約為 36 人至 29 人。建議者估計未來五年手術費用約為第一年節省 932.2 萬元至第五年節省 1,614.3 萬元。

在手術合併症費用部分，建議者參考國外文獻設定前述兩類 SRT 手術之急性腎損傷或衰竭（透析或整體）、永久性心律調節器置入、腦中風之發生率，並根據國內文獻、健保統計報告、健保醫療服務支付價格設定費用點數，依手術比率加權估算手術合併症

費用約為每人 2.8 萬元。建議者估計未來五年手術合併症費用約為第一年節省 112.8 萬元至第五年節省 195.3 萬元。

在臨終照護費用部分，建議者根據 EXPLORER-HCM 試驗之介入組與對照組 NYHA 各分級死亡率，加權計算兩組各自死亡率，並根據國內慢性腎臟病臨終住院病人 30 日平均費用相關文獻設定臨終照護費用，使用本品病人之臨終照護費用約為每人 4 千元，使用標準治療病人之疾病監測管理費約為每人每年 5 千元。建議者估計未來五年臨終照護費用約為第一年節省 35.8 萬元至第五年節省 62.2 萬元。

綜上所述，建議者估算其他醫療費用節省約為第一年 0.16 億元至第五年 0.28 億元。

(7) 財務影響推估

根據上述推估，建議者預估未來五年對健保的藥費財務影響約為第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元，扣除其他醫療費用節省後對整體財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 3.42 億元。

(8) 敏感度分析

建議者考量不同文獻來源呈現之肥厚性 HCM 病人比率變異大，故以基礎分析之 30% 加減 5% 進行敏感度分析，低推估之未來五年健保藥費財務影響約為第一年 1.77 億元至第五年 3.08 億元，整體財務影響約為第一年 1.64 億元至第五年 2.85 億元；高推估之未來五年健保藥費財務影響約為第一年 2.48 億元至第五年 4.32 億元，整體財務影響約為第一年 2.30 億元至第五年 3.99 億元。

2. 查驗中心推估

建本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟在目標族群人數估算以及藥費估算部分存有疑慮，使財務影響評估具有不確定性。以下為本報告對於建議者之財務影響細部評論及相關校正：

(1) 臨床地位設定

建議者預期本品納入健保給付後將與現有標準治療用藥合併使用，臨床使用定位為「新增關係」。本報告參考現行健保給付規定認為本品合併標準治療，臨床使用定位為「合併關係」；亦有部分不耐受標準治療者將單用本品，將取代標準治療用藥部分市場，臨床使用定位為「取代關係」。

(2) 目標族群推估

本報告認為建議者以國家發展委員會推估之未來中推估成年人口數乘上以 HCM 盛行率，推估未來五年 HCM 病人數的方式應屬可接受，本報告考量健保藥品審議時程，

更新推估年份為（2026 年至 2030 年），並使用國發會推估之成年人口數。

接續，本報告參考 CDA-AMC 報告以及諮詢臨床專家意見，認為建議者假設之初始診斷率為 26% 應屬合理，惟臨床專家預估未來本品納入給付後，診斷率將逐步提升至 50%。建議者設定屬肥厚性 HCM 病人約為 30% 部分，本報告同意參考文獻參數變異大，於基礎分析暫依建議者設定，另於低推估情境分析中參考臨床專家意見設定為 10%；於高推估情境分析中參考 NICE 報告設定為 66%。本報告諮詢臨床專家認為建議者設定符合 NYHA 分級第 II 至 III 級者約為 61% 屬保守估算，應可接受。綜上，本報告推估未來五年 NYHA 第 II 至 III 級之 oHCM 病人數約為第一年 1,909 人至第五年 6,003 人。

本報告諮詢臨床專家意見，認為建議者設定之病人接受現行標準治療失敗比率為 70%、LVOT ≥ 50 mmHg 比率為 57.5%、LVEF ≥ 55 % 比率為 100% 應屬可接受。綜合上述參數，推估未來五年目標族群病人數約為第一年 768 人至第五年 1,474 人。

(3) 本品使用人數推估

本報告參考建議者設定未來五年本品合併標準治療的市占率皆為 50% 至 70%，且不耐受標準治療而需單用本品的市占率則為 10%。推估未來五年本品合併標準治療的使用人數約為第一年 384 人至第五年 1,179 人；單用本品的使用人數約為第一年 77 人至第五年 147 人。綜上，建議者推估未來五年本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 1,179 人。

(4) 本品年度藥費推估

本報告認為建議者依據本品及標準治療藥品之臨床試驗證據以及仿單設定之本品不同劑型權重與用法用量估算之每日加權藥費應屬合理，同樣假設遵醫囑率為 80%，推估本品人年藥費約為 46 萬元。此外，本報告認為建議者估算標準治療藥品的方式亦屬合理，惟建議者引用之 BB 藥品（atenolol、bisoprolol、metoprolol、propranolol）累加百分比未達 100%，本報告調整各 BB 藥品累加權重至 100%，計算出標準治療的人年藥費約為 2,535 元。

本報告依據前述推估之本品合併標準治療或單獨使用人數及人年藥費，計算未來五年本品合併標準治療之年度藥費約為第一年 1.78 億元至第五年 4.79 億元，其中本品年度藥費約為第一年 1.77 億元至第五年 4.77 億元；單用本品治療之年度藥費約為第一年 0.36 億元至第五年 0.68 億元。整體而言，本品年度藥費共約第一年 2.13 億元至第五年 5.45 億元。

(5) 被取代藥費推估

本報告在被取代藥費推估部分，計算邏輯與參數設定與前述本品合併標準治療組合中的標準治療加權人年藥費估算方式相同，推估人年藥費約 2,535 元，估計未來五年

被取代藥費為第一年約 19.5 萬元至第五年約 37.3 萬元。

(6) 其他醫療費用推估

本報告認為建議者在其他醫療費用部分的估算方式應屬合理，僅更新部分健保醫療服務給付項目及支付標準點數。

在本品納入健保後的藥品相關額外監測（超音波門診）管理費部分，本報告估算本品納入健保後的藥品相關額外監測（超音波門診）管理費約為每人每年 7 千元。建議者估計未來五年藥品相關額外監測（超音波門診）管理費約為第一年 322.5 萬元至第五年 824.8 萬元。

在疾病監測管理費部分，本報告估算使用本品病人之監測費約為每人每年 1.0 萬元，使用標準治療病人之監測費約為每人每年 1.7 萬元。使用本品病人之檢驗與處置費約為每人每年 6.6 萬元，使用標準治療病人之檢驗與處置費約為每人每年 7.8 萬元。整體而言，使用本品病人之疾病監測管理費約為每人每年 7.7 萬元，使用標準治療病人之疾病監測管理費約為每人每年 9.5 萬元。建議者估計未來五年疾病監測管理費約為第一年節省 830.3 萬元至第五年節省 2,121.4 萬元。

在手術費用部分，本報告估算本品納入健保後的加權手術費用約為每人 22.7 萬元。本報告諮詢臨床專家認為建議者將手術開刀的比率設定為 10% 應屬合理，推估未來五年原情境下手術治療病人數約為 77 人至 147 人；新情境下手術治療病人數約為 36 人至 43 人。估計未來五年手術費用約為第一年節省 932.2 萬元至第五年節省 2,364.5 萬元。

在手術合併症費用部分，本報告估算手術合併症費用約為每人 2.8 萬元。估計未來五年手術合併症費用約為第一年節省 112.8 萬元至第五年節省 286.1 萬元。

在臨終照護費用部分，本報告估計未來五年臨終照護費用約為第一年節省 35.8 萬元至第五年節省 91.5 萬元。

綜上所述，建議者估算其他醫療費用節省約為第一年 0.16 億元至第五年 0.40 億元。

(7) 財務影響推估

根據上述推估，本報告預估未來五年對健保的藥費財務影響約為第一年 2.13 億元至第五年 5.44 億元，整體財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 5.04 億元。

(9) 情境分析

本報告考量不同文獻來源呈現之肥厚性 HCM 病人比率變異大，故於低推估情境分析中參考臨床專家意見設定為 10%，低推估之未來五年健保藥費財務影響約為第一年

0.71 億元至第五年 1.81 億元，整體財務影響約為第一年 0.66 億元至第五年 1.68 億元；於高推估情境分析中參考 NICE 報告設定為 66%，高推估之未來五年健保藥費財務影響約為第一年 4.68 億元至第五年 11.97 億元，整體財務影響約為第一年 4.33 億元至第五年 11.08 億元。

	建議者推估	本報告推估
推估年份	2025 年至 2029 年	2026 年至 2030 年
本品使用人數	461 人至 801 人	461 人至 1,179 人
本品藥費	2.13 億元至 3.70 億元	2.13 億元至 5.45 億元
藥費財務影響		
基礎分析	2.13 億元至 3.70 億元	2.13 億元至 5.44 億元
低推估	1.77 億元至 3.08 億元	0.71 億元至 1.81 億元
高推估	2.48 億元至 4.32 億元	4.68 億元至 11.97 億元
整體財務影響		
基礎分析	1.97 億元至 3.42 億元	1.97 億元至 5.04 億元
低推估	1.64 億元至 2.85 億元	0.66 億元至 1.68 億元
高推估	2.30 億元至 3.99 億元	4.33 億元至 11.08 億元

七、經濟評估結論

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提供一份本土情境之成本效用分析研究，評估介入組（mavacamten 合併標準治療）相較於比較組（單用標準治療），用於治療 NYHA 第 II 至 III 級阻塞性肥厚型心肌病成人病人之成本效益。研究結果顯示，mavacamten 合併標準治療為符合成本效益的治療選擇，ICER 值約為新台幣 165 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為其研究主題與設計大致合理，但在模型評估期間與健康狀態轉換機率的外推上，本報告認為具有疑慮，又在建議者未檢附實際模型供檢核之前提下，導致參數的引用正確性與計算過程無法驗證。整體而言，本報告認為此經濟評估結果具有不確定性，但整體資訊參考資訊尚稱充分。

(二) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2023 年 5 月公告 mavacamten 對於 NYHA 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的治療上具有臨床意義，但由於缺乏可靠的臨床證據來支持 mavacamten 合併標準治療或單用標準治療的長期相對效益模型，導致本品的長期療效具有高度的不確定性，在願付價格閾值為 500,000 加幣/per QALYs gained 時，廠商需降價 73%才具有成本效益，始建議給付。
2. 澳洲 PBAC 於 2023 年 11 月公告 mavacamten 對於 NYHA 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的評估報告，在廠商重新提交模型中透過修訂限制、修訂經濟模型評估時間縮短為 20 年、降低 mavacamten 價格以及提出高於補貼上限的財務方案後被認為具有成本效益，因此建議將 mavacamten 納入給付。
3. 英國 NICE 於 2023 年 9 月的報告中將 mavacamten 做為治療 NYHA 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人的標準治療的輔助(add-on)療法，在考量商業協議折扣使 ICER 值降低至符合 NHS 資源利用的成本效益標準後，建議將 mavacamten 納入給付。
4. 蘇格蘭 SMC 於 2024 年 3 月公告僅有在 mavacamten 折扣價格等同或低於 NHSScotland PAS 的條件時，建議 NHSScotland 給付 mavacamten 用於 NYHA 第 II 至 III 級症狀之成人 oHCM 病人治療。

(三) 財務影響

1. 建議者申請本品用於 NYHA 分級第 II 至 III 級阻塞性肥厚型心肌病 oHCM 的成人病人，預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 801 人，本品年度藥費共約第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億

元，對健保的藥費財務影響約為第一年 2.13 億元至第五年 3.70 億元，整體財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 3.42 億元。

2. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者在推估年度、目標族群推估(總人口數、確診率)、取代藥品市占率及其他醫療費用之設定參數具有不確定性。本報告在建議者估算基礎上調整前述參數，預估未來五年(2026年至2030年)本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 1,179 人，本品年度藥費共約第一年 2.13 億元至第五年 5.44 億元，對健保的藥費財務影響約為第一年 2.13 億元至第五年 5.45 億元，整體財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 5.04 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 10 月份藥品專家諮詢會議討論，會議結論為本案藥品治療組合具有臨床需求且長期而言具成本效益，建議納入給付，建議給付條件如下表。惟本案藥品長期療效具不確定性，建議列為暫時性支付。

2025 年 10 月份健保藥品專家諮詢會議建議給付規定
<ol style="list-style-type: none"> 1. 限用於治療症狀性紐約心臟學會(NYHA)分級第二級及第三級阻塞型肥厚性心肌病變(HCM)之成人病人，用以改善功能容量與症狀。病人須符合以下條件： <ol style="list-style-type: none"> (1) 年齡為 18 歲(含)以上。 (2) 左心室壁厚度(left ventricular wall thickness) $\geq 15\text{mm}$ (具有 HCM 家族史者則 $\geq 13\text{mm}$)。 (3) 經心臟超音波檢測之靜止時、伐式操作(Valsalva maneuver)或運動後之 LVOT 壓力差 $\geq 50\text{mmHg}$ 且 LVEF $\geq 55\%$。曾接受過乙型阻斷劑或鈣離子阻斷劑 (verapamil 或 diltiazem) 治療並已達最大 LVOT 壓力差下降效果的劑量後，在治療期間仍無法控制 LVOT 壓力差；但具禁忌症或無法耐受者不在此限。 2. 須經事前審查核准後使用，第一次申請以 6 個月為限，期滿需經再次申請核准後使用，每次續用申請以 12 個月為限。 3. 續用條件：使用藥物治療達 6 個月以上，LVEF $\geq 55\%$，並且靜止時、伐式操作(Valsalva maneuver)或運動後之 LVOT 壓力差 $< 50\text{mmHg}$ 或治療前後 LVOT 壓力差下降幅度達 20mmHg。 4. 當 LVEF $< 50\%$ 時應中斷治療，每 4 週再次確認心臟超音波參數，直到 LVEF $\geq 50\%$ 為止，並依仿單用法重啟治療。

2025 年 10 月份健保藥品專家諮詢會議建議給付規定

5. 當每日劑量 2.5mg 時，發生 2 次 LVEF<50% 或 1 次 LVEF≤30% 時，須永久停藥。
6. 限心臟專科醫師處方。
7. Camzyos 2.5mg 每日限最多 2 粒，Camzyos 10mg 或 15mg 每日限使用 1 粒，且 2.5mg 不得與 10mg 或 15mg 併用。

本報告根據前述會議所建議的給付條件及本品建議核價，更新財務影響推估。預估本品納入給付後，於 2026 年至 2030 年間本品使用人數約為第一年 461 人至第五年 1,042 人，本品年度藥費共約第一年 1.98 億元至第五年 4.47 億元，對健保的藥費財務影響約為第一年 1.97 億元至第五年 4.46 億元，進一步扣除其他醫療費用節省後，整體財務影響約為第一年 1.81 億元至第五年 4.10 億元。

參考資料

1. Writing Committee M, Ommen SR, Ho CY, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83(23): 2324-2405.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44(37): 3503-3626.
3. 蘇柏學, 李文煌, 趙庭興. 肥厚性心肌病變最新診斷及治療. *內科學誌* 2023; 34(2): 61-71.
4. CADTH Reimbursement Reviews and Recommendations : Mavacamten (Camzyos). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cda-amc.ca/mavacamten>. Published 2023. Accessed December 17, 2024.
5. Public Summary Documents-Mavacamten(Camzyos®). PBAC Meeting. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/mavacamten-Camzyos-PSD-November-2022>. Published 2023. Accessed December 17, 2024.
6. NICE-Mavacamten for treating symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta913>. Published 2023. Accessed December 17, 2024.
7. SMC-Medicines advice-mavacamten (Camzyos) <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mavacamten-camzyos-full-smc2618/>. Published 2024. Accessed December 17, 2024.
8. Xie J, Wang Y, Xu Y, Fine JT, Lam J, Garrison LP. Assessing health-related quality-of-life in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EQ-5D-based utilities in the EXPLORER-HCM trial. *J Med Econ* 2022; 25(1): 51-58.
9. Wheeler MT, Olivotto I, Elliott PM, et al. Effects of Mavacamten on Measures of Cardiopulmonary Exercise Testing Beyond Peak Oxygen Consumption: A Secondary Analysis of the EXPLORER-HCM Randomized Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(3): 240-247.
10. Wheeler MT, Jacoby D, Elliott PM, et al. Effect of beta-blocker therapy on the response to mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2023; 25(2): 260-270.
11. Wang A, Spertus JA, Wojdyla DM, et al. Mavacamten for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy With or Without Hypertension: Post-Hoc

- Analysis of the EXPLORER-HCM Trial. *JACC Heart Fail* 2024; 12(3): 567-579.
12. Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397(10293): 2467-2475.
 13. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396(10253): 759-769.
 14. Ho CY, Olivotto I, Jacoby D, et al. Study Design and Rationale of EXPLORER-HCM: Evaluation of Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2020; 13(6): e006853.
 15. Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78(25): 2518-2532.
 16. Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Patients Referred for Septal Reduction: Health Status Analysis Through Week 56 in VALOR-HCM Trial. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84(11): 1041-1045.
 17. Desai MY, Owens A, Wolski K, et al. Mavacamten in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction: Week 56 Results From the VALOR-HCM Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(10): 968-977.
 18. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80(2): 95-108.
 19. Desai MY, Okushi Y, Gaballa A, et al. Serial Changes in Ventricular Strain in Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated With Mavacamten: Insights From the VALOR-HCM Trial. *Circ Cardiovasc Imaging* 2024; 17(9): e017185.
 20. Cremer PC, Geske JB, Owens A, et al. Myosin Inhibition and Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy: Insights From the VALOR-HCM Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15(12): e014986.
 21. Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of Mavacamten on Chinese Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: The

- EXPLORER-CN Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8(10): 957-965.
22. Zheng L, Gu X, Chen Y, Liu D. A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Mavacamten for the Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med* 2024; 25(10): 375.
 23. Yacoub MS, El-Nakhal T, Hasabo EA, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of Mavacamten therapy in international cohort of 524 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2024; 29(2): 479-496.
 24. Vyas R, Panchal V, Jain S, et al. Evaluating the efficacy and safety of mavacamten in hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis focusing on qualitative assessment, biomarkers, and cardiac imaging. *PLoS One* 2024; 19(4): e0301704.
 25. Ullah I, Tayyaba Rehan S, Khan Z, et al. Efficacy and safety of Mavacamten for symptomatic Hypertrophic cardiomyopathy - an updated Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2024; 53: 101467.
 26. Rabiee Rad M, Ghasempour Dabaghi G, Habibi D. Safety and efficacy of mavacamten for treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Egypt Heart J* 2023; 75(1): 4.
 27. Memon A, Larik MO, Khan Z, et al. Efficacy and safety of mavacamten in treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Future Sci OA* 2023; 9(10): Fso898.
 28. Ismayl M, Abbasi MA, Marar R, Geske JB, Gersh BJ, Anavekar NS. Mavacamten Treatment for Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol* 2023; 48(1): 101429.
 29. Almansouri NE, Nadeem Bukhari SAU, Qureshi MH, et al. Efficacy and safety of mavacamten for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med Surg (Lond)* 2024; 86(10): 6097-6104.
 30. Garcia-Pavia P, Oręziak A, Masri A, et al. Long-term effect of mavacamten in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2024;45(47):5071-5083.
 31. Reza N, Dubey A, Carattini T, et al. Real-World Experience and 36-Week Outcomes of Patients With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Treated With Mavacamten. *JACC Heart Fail* 2024; 12(6): 1123-1125.

32. Rader F, Oręziak A, Choudhury L, et al. Mavacamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Interim Results From the MAVA-LTE Study, EXPLORER-LTE Cohort. *JACC Heart Fail* 2024; 12(1): 164-177.
33. Meeting JP. Public Summary Documents-Mavacamten(Camzyos®) <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/mavacamten-Camzyos-PSD-July-2023>. Published 2023. Accessed December 17, 2024.
34. Meeting NP. Public Summary Documents-Mavacamten(Camzyos®). <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/mavacamten-PSD-November-2023>. Published 2023. Accessed December 17, 2024.
35. Sarker J, Joshi M, Wasfy JH, et al. EE457 Long-Term Cost Effectiveness of Mavacamten for Treatment of Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy (HOCM). *Value in Health* 2022; 25(7): S424.
36. Buisman L, Treur M, Verkaik M, et al. EE309 Cost-Effectiveness of Mavacamten for the Treatment of Patients with Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy in the Netherlands. *Value in Health* 2023; 26(12): S110.
37. Beinfeld M, Wasfy JH, Walton S, et al. Mavacamten for hypertrophic cardiomyopathy: effectiveness and value. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28(3): 369-375.
38. 國家發展委員會. 人口推估查詢系統. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/dataSearch.aspx?r=2&uid=2104&pid=59>. Published 2023. Accessed Nov. 20th, 2023.
39. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; 92(4): 785-789.

附錄

附錄一、國際指引治療建議

(一) 2023 歐洲心臟學會(The European Society of Cardiology, ESC) 心肌病變治療指引

左心室出口通道阻塞(LVOTO)的藥物治療建議如下：

建議	建議等級 ^a	證據等級 ^b
對於休息時或誘發性*LVOTO 病人，建議使用非血管擴張型乙型阻斷劑作為一線治療，並根據耐受情況調整至最大可耐受劑量，以改善症狀。	I	B
對乙型阻斷劑不耐受或有禁忌症的休息時或誘發性 LVOTO 症狀病人，建議使用 verapamil 或 diltiazem，並根據耐受情況調整至最大可耐受劑量，以改善症狀。	I	B
對於休息時或誘發性 LVOTO 病人，建議在乙型阻斷劑基礎上合併使用 disopyramide，並根據耐受情況調整至最大可耐受劑量；如果無法使用乙型阻斷劑，則可與 verapamil 或 diltiazem 合併使用，以改善症狀。	I	B
對於成人休息時或誘發性 LVOTO 病人，應考慮在乙型阻斷劑基礎上使用心肌球蛋白 ATP 酶抑制劑 (mavacamten)，並根據耐受情況調整至最大可耐受劑量，同時進行 LVEF 的監測；如果無法使用乙型阻斷劑，則可與 verapamil 或 diltiazem 合併使用，以改善症狀。	IIa	A
對乙型阻斷劑、verapamil/diltiazem 或 disopyramide 不耐受或有禁忌症的休息時或誘發性 LVOTO 症狀成人病人，應考慮單獨使用心肌球蛋白 ATP 酶抑制劑 (mavacamten)，並根據耐受情況調整至最大可耐受劑量，同時監測 LVEF。	IIa	B
對於出現低血壓和急性肺水腫，且對輸液治療無反應的嚴重可誘發 LVOTO 病人，應考慮使用口服或靜脈注射的乙型阻斷劑及血管收縮劑。	IIa	C

^a 建議等級：Class I：建議使用或有適應症。Class IIa：應該考慮使用。Class IIb：可以考慮使用。

^b 證據等級：Level of evidence A：來自多項隨機臨床試驗或整合分析的資料。Level of evidence B：來自單一隨機臨床試驗或大型非隨機化研究的資料。Level of evidence C：來自專家共識意見和/或小型研究、回顧性研究、登錄研究的資料。

對於對乙型受體阻斷劑及 verapamil/diltiazem 不耐受或有禁忌症的病人，可考慮單獨使用 disopyramide，並根據耐受情況調整劑量至最大可耐受劑量，以改善休息時或誘發性 LVOTO 病人的症狀。	I Ib	C
在選定的無症狀休息時或誘發性 LVOTO 病人中，可考慮使用乙型受體阻斷劑或 verapamil，以降低左心室壓力。	I Ib	C
對於有症狀的 LVOTO 病人，可考慮謹慎使用低劑量利尿劑改善運動性呼吸急促。	I Ib	C
* 誘發性是指用 Valsalva 動作 ^c 、直立運動或口服硝酸鹽（如果無法運動時）來刺激		

(二) 2024AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR^d肥厚性心肌病變指引

有症狀的阻塞型肥厚性心肌病變(oHCM)病人的藥物治療建議如下：

建議等級 ^e	證據等級 ^f	建議
1	B-NR	1. 對於有阻塞型肥厚性心肌病變且症狀 ^g 與左心室出口通道阻塞相關的病人，建議使用非血管擴張乙型阻斷劑，劑量應根據效果或最大耐受劑量進行調整。
1	B-NR [†] C-LD [‡]	2. 對於有阻塞型肥厚性心肌病變且症狀與左心室出口通道阻塞相關的病人，若乙型阻斷劑無效或無法耐受，建議替換為 non-DHP CCB（如 verapamil [†] 、diltiazem [‡] ）。（ [†] 對應於 verapamil 的證據等級。 [‡] 對應於 diltiazem 的證據等級。）
1	B-R	3. 對於阻塞型肥厚性心肌病變病人，即使使用乙型阻斷劑或 non-DHP 鈣離子通道阻斷劑後，若仍有持續症狀與左心室出口通道阻塞相關，建議加用肌球蛋白抑制劑（僅限成人病人）、

^c Valsalva 動作: Valsalva maneuver 深吸氣後憋氣

^d AHA（美國心臟協會, American Heart Association）、ACC（美國心臟病學會, American College of Cardiology）、AMSSM（美國運動醫學學會, American Medical Society for Sports Medicine）、HRS（心律學會, Heart Rhythm Society）、PACES（兒科與先天性心臟電生理學會, Pediatric and Congenital Electrophysiology Society）、SCMR（心血管磁共振學會, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance）

^e Class：CLASS I（強烈建議）是當治療的利益大於風險時，應強烈建議使用。CLASS IIb（較弱建議）則是在治療的利益略大於風險時，應考慮使用。CLASS III（有害，強烈反對）則是當治療的風險大於利益時，應強烈反對使用。

^f Level of Evidence (LOE)：LEVEL B-R（隨機對照試驗）是來自 1 個或多個隨機對照試驗或中等質量的綜合分析。LEVEL B-NR（非隨機研究）來自 1 個或多個設計良好且執行良好的非隨機研究、觀察性研究或登記研究，或這些研究的綜合分析。LEVEL C-LD（有限數據）則是來自具有設計或執行限制的隨機或非隨機觀察性研究，或人體的生理或機制研究。LEVEL C-EO（專家意見）則基於臨床經驗的專家共識意見。

^g 症狀包括與運動相關的呼吸急促或胸痛，偶爾還有其他運動性症狀（例如，昏厥、近昏厥），這些症狀與左心室流出道阻塞（LVOTO）有關，並且會影響日常活動或生活品質。

		disopyramide (與房室結阻滯劑合用) 或在經驗豐富的中心進行心室中隔心肌縮減術 (SRT)。
1	C-LD	4. 對於有阻塞型肥厚性心肌病變且急性低血壓並且對液體治療無反應的病人，建議使用靜脈注射的 phenylephrine (或其他無正性肌力作用的血管收縮劑)，單獨使用或與乙型阻斷劑合用。
2b	C-EO	5. 對於有阻塞型肥厚性心肌病變且持續呼吸急促，臨床顯示有體積過負荷及高左側充盈壓力的病人，儘管其他 HCM 標準治療 (GDMT) 已經使用，應小心考慮低劑量口服利尿劑的使用。
2b	C-EO	6. 對於有阻塞型肥厚性心肌病變的病人，停用血管擴張劑 (如：angiotensin-converting enzyme inhibitors、angiotensin receptor blockers、non-DHP CCB) 或 digoxin 可能是合理的，因為這些藥物可能會加重由動態流出道阻塞引起的症狀。
3: Harm	C-LD	7. 對於有阻塞型肥厚性心肌病變且在休息時有重度呼吸急促、低血壓、非常高的休息時壓力梯度 (例如 >100mmHg) 以及所有 6 週以下兒童的病人，verapamil 可能會有害。

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 12 月 18 日止)		
#1	"Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy" OR "Hypertrophic Cardiomyopathy" OR "oHCM"	24,343
#2	mavacamten OR camzyos	327
#3	#1 AND #2	277
#4	#3 Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, Meta-Analysis	44
EMBASE (搜尋日期：2024 年 12 月 18 日止)		
#1	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	1,621
#2	mavacamten	649
#3	#1 AND #2	209
#4	#3 AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	59
Cochrane Library (搜尋日期：2024 年 12 月 18 日止)		
#1	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	280
#2	mavacamten	86
#3	#1 AND #2	69

附錄三、經濟文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：截至 2024 年 12 月 18 日止)		
#1	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	25,894
#2	mavacamten	328
#3	cost	1,166,732
#4	#1 AND #2 AND #3	6
	納入篇數	1
Cochrane Library (搜尋日期：截至 2024 年 12 月 18 日止)		
#1	obstructive hypertrophic cardiomyopathy	280
#2	mavacamten	86
#3	cost	82,183
#4	#1 AND #2 AND #3	0
	納入篇數	0
EMBASE (搜尋日期：截至 2024 年 12 月 18 日止)		
#1	obstructive AND hypertrophic AND ('cardiomyopathy'/exp OR cardiomyopathy)	8,724
#2	'mavacamten'	652
#3	'cost'	1,188,925
#4	#1 AND #2 AND #3	18
	納入篇數	2