

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Takhzyro solution for injection（給付後再評估）

學名：lanadelumab

事由：

- 得釋腫注射劑（Takhzyro[®]，有效成分 lanadelumab）自民國 113 年 3 月以暫時性支付收載為全民健康保險用藥品項，作為「體內 C1 酯酶抑制劑不足引起遺傳性血管性水腫（hereditary angioedema, HAE）病人之預防發作用藥」。根據全民健康保險給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 65 次（民國 112 年 12 月）會議決議，基於 HAE 病人尚缺乏健保給付之預防發作用藥品，又考量該疾病致病基因變異尚未確立，同意 lanadelumab 以簽訂藥品給付協議方式暫時性列項支付，並要求台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）須於 lanadelumab 納入健保給付後 2 年提交給付效益報告，以重新評估是否繼續給付。
- 財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）就民國 114 年 7 收訖之建議者所提交之給付效益報告提供評估意見，供健保相關審議會議參考。

完成時間：民國 114 年 8 月 15 日

評估結論

- 建議者此次建議健保持續給付 lanadelumab 用於我國 HAE 病人所提供之資料，包括：「Takhzyro 真實世界效益評估研究報告」及「其他國家使用 Takhzyro 真實世界資料摘要」。三項其他國家之單臂觀察性研究顯示，使用 lanadelumab 後相比使用前有數值上較低的平均每月 HAE 發作次數，亦有數值上較高的 HAE 無發作人數，常見不良事件包括感染與給藥部位不適；於我國真實世界環境下使用 lanadelumab 的療效與安全性結果摘要如下表：

研究期間	治療前	治療後	治療後	治療後
2024 年 10 月 22 日至 2025 年 4 月 18 日	8 週內 (n=8)	第 0 至 3 個月 (n=8)	第 4 至 6 個月 (n=7)	第 7 至 9 個月 (n=4)
HAE 急性發作人數	8 人 (100%)	1 人 (12.5%)	2 人 (28.6%)	1 人 (25%)
HAE 急性發作次數 每月平均值 (標準差)	未提供 1.19 次 (1.3)	1 次 0.04 次 (0.1)	4 次 0.19 次 (0.4)	1 次 0.1 次 (0.2)
AECT 平均分數 (標準差)	9.1 分 (3.9)	14.1 分 (2.8)	14.3 分 (3.5)	14.8 分 (2.2)
安全性	1 位病人於治療後出現噁心、嘔吐、關節酸痛和腹痛等症狀			
縮寫：AECT, angioedema control test, 血管性水腫控制量表分數介於 0 至 16 分，越高表示 HAE 控制越好。				

- 將建議者執行之國內真實世界效益評估研究與原提出並經審查之「Takhzyro 納入給付後效益評估計畫書」進行比對，本報告認為大致符合計畫書規劃，惟缺漏對於 HAE 致病基因突變類型的探討、lanadelumab 實際使用情形（如：使用劑量、治療時長）等資料，影響到最終研究結果呈現的完整性。此外，解讀療效結果時須留意回溯性研究設計和缺乏對照組所帶來的偏差風險、未考慮干擾因子（如：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

共病症與併用藥品)、追蹤樣本數少以及療效指標採用時間區段計算具潛在錯估風險,進而導致參考價值受限。

3. 針對建議者執行之國內真實世界效益評估研究,本報告對研究方法有以下評論與建議:
 - (1) 「病人資料收集方式」應說明與國內醫師合作收案過程,以了解是否收集到所有健保給付病人資料,且建議依計畫書內容採電子式數據,系統性的收集病人資料。
 - (2) 「研究目標族群」應說明 2 位第二型 HAE 病人(未符合健保給付條件)納入研究分析原因,以及 1 位被篩除病人的詳細退出原因,且應將該位病人資料納入療效與安全性的敏感性分析中。
 - (3) 「資料變項」應補齊 lanadelumab 使用資訊如治療劑量、頻次與使用時長,以反映臨床用藥狀況。
4. 針對建議者執行之國內真實世界效益評估研究,本報告對研究結果有以下評論與建議:
 - (1) 「療效指標」應說明平均每月發作次數與無急性發作病人比例之計算方式及錯估的可能性,同時,也應探討採用時間區段計算及呈現前述療效指標的意義及與臨床試驗間設定和計算方式的差異。
 - (2) 「健康生活品質指標」應說明 AECT 分數的改善是否對於我國病人是否具有臨床意義。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案為台灣武田藥品工業股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2025 年 7 月陳送「Takhzyro 真實世界效益評估研究報告」及「其他國家使用 Takhzyro 真實世界資料摘要」予財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心），由查驗中心提供健保給付效益評估意見予衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署），作為重新檢討 Takhzyro[®]得釋腫注射劑（以下簡稱本品）是否繼續給付之參考依據。

本品有效成分為 lanadelumab^a，是一種全人源單株抗體（IgG1/ κ 輕鏈），主要抑制體內血漿激肽釋放素（plasma kallikrein）的蛋白分解活性，可阻斷緩激肽（bradykinin）生成途徑，進而避免其誘發血管通透性增加造成血管性水腫。根據第 III 期隨機對照試驗 HELP（樞紐試驗），結果顯示 12 歲以上且患有第一型或第二型遺傳性血管性水腫（HAE）病人，相較於安慰劑，接受皮下注射本品可降低治療後 26 週內之每月 HAE 平均發作次數[2]。現有產品單位含量為 150 mg/ml，規格有 150 與 300 mg lanadelumab，參考仿單建議用法用量，成人與 12 至 <18 歲青少年之起始劑量為每 2 週一次 300 mg；針對在治療中穩定無發作的病人，尤其是體重較輕的病人，則可考慮劑量調降為每 4 週一次 300 mg [1]。而根據全民健康保險給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分（以下簡稱藥品共擬會議）第 65 次（2023 年 12 月）會議決議，基於 HAE 病人尚缺乏健保給付之預防發作藥品，又考量該疾病致病基因變異尚未確立，故同意本品以簽訂藥品給付協議方式暫時性列項支付，並請建議者於本品納入健保給付後 2 年提交給付效益報告，以重新評估是否繼續給付[3]。

2024 年 3 月起，我國健保以暫時性支付方式收載本品，現行給付規定^b如下：

4.3.7.Lanadelumab（如 Takhzyro）：（113/3/1）

1. 限用於經衛生福利部國民健康署認定^c 12 歲以上，體內 C1 酯酶抑制劑不足之遺傳性血管性水腫（HAE）患者，作為遺傳性血管性水腫反覆發作之預防，患者必須經確診為 C1-酯酶抑制劑缺乏症（C1-esterase inhibitor deficiency），並符合下列任一臨床條件：

^a 2021 年，本品獲我國核准適應症，適用於 12 歲以上病人，做為遺傳性血管性水腫(HAE)反覆發作的預防（說明：須符合以下三者之一：(1)曾經有過 1 個月發作 3 次(含)以上、(2)6 個月發作達到 5 次、(3)曾有過危及生命之發作）。爾後，2025 年 5 月更新核准適用年齡為 2 歲以上病人[1]。

^b 全民健康保險藥物給付規定及支付標準藥品給付規定第四節「血液治療藥物」第 4.3.7.項「Lanadelumab(如 Takhzyro)」段落。

^c 衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」（送審資料表）—遺傳性血管性水腫[Hereditary angioedema, HAE]，詳見附錄一。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (1) 使用口服預防性藥物，但於過去連續 8 週每週有 2 次以上急性發作（定義：需要以急性藥物【如：新鮮冷凍血漿或 icatibant 或 C1-esterase inhibitor】緊急注射治療之發作）。
- (2) 因禁忌症、耐受性而無法接受口服預防性治療者，在開始使用 lanadelumab 治療前，患者必須在過去 4 週內至少具 3 次以上之急性發作，或曾經有過危及生命之發作（定義：需接受侵入性治療【如：氣管切開造口術、氣管內管插管】之發作）。
2. 使用劑量：維持劑量至多 300mg/4 週。
3. 減少使用劑量：
 - (1) 減量時機：超過 6 個月沒有發作紀錄。
 - (2) 減量方式：申請續用之事前審查時，應依據患者個別狀況提出延長給藥間隔之治療計畫。
 - (3) 減量期間若有疾病復發得申請回復減量前之使用量。
4. 需經事前審查核准後使用，每次申請以 6 個月為限。
5. 續用條件：在開始使用 lanadelumab 治療 3 個月後，即應對患者進行療效評估，且迄後仍應每 3 個月持續評估，均需達療效指標（定義：使用 lanadelumab 治療 3 個月內，無危及生命發作，且需 HAE 發作接受急性注射治療之次數 < 開始使用 lanadelumab 治療前 8 週內所觀察到之發作次數）。
6. 停用條件：HAE 發作之次數 ≥ 開始使用 lanadelumab 治療前 8 週內所觀察到之發作次數。

鑒於查驗中心先前已完成本品醫療科技評估報告乙份[4]，本報告以補充資料之報告格式，更新主要醫療科技評估組織給付建議，輔以藥品收載後健保資料庫申報數據，最後摘要並評論建議者提交之真實世界效益評估研究報告，以供後續研議相關事宜。

二、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織^d給付建議

至 2025 年 7 月 10 日止，本報告以「lanadelumab」關鍵字搜尋加拿大 CDA-AMC、英國 NICE 網頁，未查獲醫療科技評估報告更新，由於詳細內容已

^d 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 DrugReview) 自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；

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

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

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

呈現在先前完成之本品醫療科技評估報告[4]，僅摘要建議給付條件於表一。

搜尋澳洲 PBAC 網頁，則除 2019 年[5]、2020 年[6]、2021 年[7]與本案適應症相關的會議記錄，另查獲 2024 年[8]更新給付建議之會議記錄，內容提及 PBAC 委員會認同 12 歲以下病人亦有長期預防性治療需求，且該年齡段罕病族群療效證據有限。首先，基於澳洲廠商提交 SPRING 研究^e結果，認為使用本品之獲益程度雖不明確，但可合理佐證本品預防性使用於 12 歲以下病人，減少 HAE 急性發作之療效優於需求性治療（on-demand therapy）。其次、因未有機轉上理由足以假設本品在不同年齡段族群存在療效差異，故沿用 12 歲以上病人治療結果，做為療效參考。經綜合性考量上述兩點，PBAC 委員會建議撤除本品給付年齡限制（age agnostic listing）；惟考量 ICER 值^f對於「病人基期 HAE 發作次數」具敏感性且澳洲廠商未提供小兒族群相關經濟評估模型，認為澳洲廠商提議之 2 至 11 歲病人採用較低的發作次數（如：本品起始治療前 3 個月內 1 次 HAE 發作或前 6 個月內 2 次 HAE 發作），恐使財務估算存在不確定性，故不進一步放寬發作次數限制。

比較主要醫療科技評估組織建議給付條件與我國現行給付條件差異，病人條件方面，我國限用於體內 C1 酯酶抑制劑不足引起 HAE（相當於第一型 HAE），加拿大、澳洲限用於第一型或第二型 HAE，英國則不限 HAE 亞型，而除澳洲不限使用年齡外，我國、加拿大與英國均建議用於 12 歲以上病人；給付臨床條件方面，英國與我國相近，病人需為使用過或因故不適用口服藥品預防性治療者，加拿大與澳洲則不規範口服預防性用藥條件，僅須符合於特定時間範圍內經歷多次 HAE 發作且需急性注射藥物治療者。

表一、主要醫療科技評估組織對於 lanadelumab 之建議給付條件

	加拿大 CDA-AMC [10]	澳洲 PBAC [8]	英國 NICE [11]
病人條件	<ul style="list-style-type: none"> • 12 歲以上 • 第一型或第二型 HAE 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 歲以上[7](2024 年撤除) • 第一型或第二型 HAE 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 歲以上 • HAE 反覆性發作
給付	本品治療前，任何 4 週內經歷至少 3	本品起始治療前 6 個月內，	符合使用預防性 C1-INH 治

^e SPRING 研究（NCT04070326）[9]：多國、多中心（不包含亞洲國家）、開放式作業、單臂之第三期臨床試驗，收入 21 位 2 歲至 12 歲以下患有第一型或第二型 HAE 受試者，治療為期 52 週，2 歲至 6 歲受試者（n=4）使用本品 150 mg 每四週皮下注射一次，6 歲至未滿 12 歲受試者（n=17）使用本品 150 mg 每兩週皮下注射一次，若受試者於治療後第 26 週並無 HAE 急性發作亦可改用每四週皮下注射一次；研究結果顯示治療期間 HAE 平均發作次數相較於基期（納入試驗後，為期 4 週至 12 週之觀察期）減少 94.8%，由 1.84 次/月下降至 0.08 次/月，其中 16 人（76.2%）未有 HAE 急性發作，治療後 26 週期間兩個年齡層受試者 HAE 急性發作次數降低情況相似，直至研究結束，兒童生活品質量表通用核心量表總分和兒童生活品質量表通用核心量表家庭影響模組總分均有顯著提高（意即 HRQoL 有所改善）；安全性方面，治療中不良事件發生率為 17 人（81%）且未發生嚴重不良事件。

^f 遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	加拿大 CDA-AMC [10]	澳洲 PBAC [8]	英國 NICE [11]
臨床條件	次 HAE 發作且需急性注射藥物治療者	至少 12 次以上 HAE 發作且需接受急性注射藥物治療者	療資格者（意即使用口服藥品預防性治療之下，在過去連續 8 週內仍有每週有 2 次以上急性發作者，或因禁忌/不耐受而不適用口服預防性藥品者）
續用或停用條件	<p>1.本品起始治療後第 3 個月，進行治療反應評估；之後，每 6 個月評估進行持續性反應評估，有反應者，即可續用。（治療反應定義：本品起始治療三個月內，病人 HAE 急性發作且需接受注射治療的次數，相較於治療前有所減少；持續性反應定義：病人 HAE 急性發作且需接受注射治療的次數，相較於治療前並無增加）</p> <p>2.經評估對於本品反應不足或無反應者，則應停用本品治療。（反應不足定義：本品起始治療 3 個月內，病人 HAE 急性發作且需接受注射治療的次數，相較於治療前並未減少；無反應定義：病人 HAE 急性發作且需接受注射治療的次數，相較於治療前增加）</p>	經評估該病人對本品的治療持續有反應者，即可續用。（治療反應定義：病人 HAE 急性發作且需以 icatibant 或 C1-INH 治療的次數，相較於治療前有所減少）	無
其他條件	<p>1.本品不應與其他用於 HAE 預防性治療藥品（如：C1-INH）合併使用。</p> <p>2.經評估本品反應不佳或無反應者，本品不應增加至每兩週 300 mg 以上之劑量。</p>	<p>1.本品不應與 C1-INH 合併使用。</p> <p>2.順利轉換至低頻率給藥的病人，須每六個月審核是否仍持續對藥品有反應。</p>	應使用仿單記載最少劑量頻率，意即當病人處於穩定、無發作時期，使用劑量應為每四週皮下注射本品 300 mg。
縮寫：HAE, hereditary angioedema; C1-INH, C1-esterase inhibitor。			

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(二) 藥品收載後健保資料庫申報數據

本品健保給付始於 2024 年 3 年，截至 2025 年 7 月 28 日申報數據如表二：

表二、健保資料庫之本品申報數據

	第一年	第二年	2023 年本中心醫療科技評估報告推估 (2024 年至 2028 年)
	2024 年 3 月至 12 月	2025 年 1 月至 7 月	
目標族群 ^g	—	—	約 7 人至 8 人
使用人數	8 人	10 人	第一年 2 人至第五年 7 人
使用次數	74 次	68 次	—
申報量	83 支	72 支	—
申報藥費	3,306 萬	2,868 萬	—

(三) 建議者提供資料

此次，建議者係依本品簽訂之健保給付協議書第肆條，檢附兩份資料，供評估給付效益參考。第一部分為 1 篇由台灣武田藥品工業股份有限公司贊助，委託 IQVIA 公司執行之「Takhzyro (lanadelumab) 真實世界效益評估研究報告」(日期：2025 年 6 月)；第二部分則為 7 篇其他國家使用本品之真實世界研究，分別摘要如下：

1. Takhzyro 真實世界效益評估研究報告[12]

該研究是建議者呼應藥品共擬會議訴求所提供之給付後效益評估資料，旨在收集國內真實世界 HAE 病人接受本品治療前後的疾病相關數據，用以評估本品收載為我國健保品項的給付後效益。惟須留意該研究提供內部手稿，數據尚未經同儕審查 (peer review)。

(1) 研究設計

研究於 2024 年 10 月 22 日至 2025 年 4 月 18 日期間，藉由定期訪問國內北部、中部和東部地區三間醫學中心風濕免疫科、免疫科和過敏科醫師^h的方式，

^g 查詢衛生福利部國民健康署 114 年 6 月罕見疾病通報個案統計表(自 89 年 2 月累計至 114 年 6 月) [12]，罹患遺傳性血管性水腫 (不分亞型) 個案數為 46 人、死亡數為 0 人。此處目標族群設定為 12 歲以上、有臨床症狀且須接受長期預防性治療者。

^h 研究報告指出，受訪醫師過去一年內平均每個月治療的 HAE 病人數量約為 1 位至 25 位。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

將研究期間符合本品健保給付條件ⁱ並開始使用本品治療的 HAE 病人納入研究觀察，排除(1) 經醫師評估，任何可能影響納入研究數據的病人狀況（如：預期壽命短、藥物濫用、嚴重認知障礙或預期任何具有可能造成無法完成完整治療的共病症）、(2) 正在參與任何會改變常規照護介入性臨床試驗的病人、(3) 對 lanadelumab 有禁忌症的病人（如：對其活性物質或對仿單所列任何賦形劑過敏）。

研究先是回溯性收集病人基期特性以及接受本品治療前 8 週內的疾病發作經驗，再每三個月追蹤紀錄本品治療後第 0 至 3 個月 (V₁)、第 4 至 6 個月 (V₂)、第 7 至 9 個月 (V₃) 和第 10 至 12 個月 (V₄)^j 的療效指標（包括：HAE 發作次數、部位、嚴重程度和血管性水腫控制量表分數^k[AECT]）、安全性指標（包括：治療後出現不良事件）和病人用藥順從性等資料。

研究結果採用描述性統計，即以人數和比例呈現類別變項，以平均值、標準差、中位數、四分位距、全距、95%信賴區間呈現連續變項；未進行推論性統計檢定。

(2) 基期特性

研究初始共納入 9 位 HAE 病人，年齡介於 21 歲至 60 歲間，女性占比大於男性，罹患 HAE 亞型占比以第一型高於第二型，自疾病症狀出現至最終確診時間平均為 13.6 年，接受本品治療前皆有口服預防性用藥，多數使用 danazol。評估治療前病人 AECT 分數介於 4 分至 16 分間，平均為 9.1 分（臨床判斷 HAE 控制不佳或良好的閾值為 9 分）。

表三、國內真實世界效益評估研究－基期病人特性

HAE 病人 (n=9)			
人口學			
年齡		性別	
≤20 歲	0 人	男性	3 人 (33.3%)
21 至 30 歲	2 人 (22.2%)	女性	6 人 (66.7%)

ⁱ 本報告補充：本品給付用於(1)12 歲以上、(2)罹患因體內 C1 酯酶抑制劑不足引起 HAE、(3)符合使用口服預防性用藥，但於過去連續 8 週每週有 2 次以上急性發作需接受藥物治療；或符合因禁忌症、耐受性而無法接受口服預防性治療者，在開始使用 lanadelumab 治療前，於過去 4 週內至少具 3 次以上之急性發作或曾經有過危及生命之發作。

^j 研究報告指出，為配合給付效益報告要求之遞交時間，截至資料時間切點，僅收集完 V₃ 資料，供本案參考。

^k 血管性水腫控制量表 (Angioedema Control Test, AECT)：2022 年國際 WAO/EAACI 治療 HAE 指引[13]建議的其中一種病人報告結果問卷。病人需回答 HAE 發作頻率、生活品質、疾病不可預測性和控制情況等四項問題，問題依程度評分 0 至 4 分，若 AECT 分數介於 0 至 9 分，代表 HAE 控制不佳；介於 10 至 16 分，代表 HAE 控制良好[14]。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

HAE 病人 (n=9)			
31 歲至 40 歲	3 人 (33.3%)		
41 歲至 50 歲	3 人 (33.3%)		
51 歲至 60 歲	1 人 (11.1%)		
疾病狀態、用藥史			
HAE 亞型		病人自訴疾病負擔	9 人 (100%)
第一型	7 人 (77.8%)	影響心理	4 人 (44.4%)
第二型	2 人 (22.2%)	影響工作	7 人 (77.8%)
第三型	0 人	影響外觀	2 人 (22.2%)
		影響行動能力	2 人 (22.2%)
疾病症狀出現至確診時間		AECT 分數	
平均值 (標準差)	13.6 年 (7.9)	平均值 (標準差)	9.1 分 (3.9)
中位數 (四分位距)	11 年 (8.0, 21.0)	中位數 (四分位距)	8.0 分 (7.0, 9.0)
全距 (最小值; 最大值)	3 年; 28 年	全距 (最小值; 最大值)	4 分; 16 分
95%信賴區間	7.5 to 19.6	95%信賴區間	6.1 to 12.1
口服預防性用藥		/	
Danazol	7 人/8 (87.5%)		
Tranexamic acid	1 人/8 (12.5%)		

(3) 療效結果

截至資料時間切點，由於其中 1 位病人接受本品治療尚未期滿 3 個月（即第一筆治療結果記錄點），故研究僅對 8 位病人治療數據進行效益分析，最終各別有 8 位、7 位、4 位病人完成第一筆（治療後第 0 至 3 個月）、第二筆（治療後第 4 至 6 個月）和第三筆（治療後第 7 至 9 個月）治療結果紀錄。

觀察治療結果，87.5%（7 位）病人於治療後第 0 至 3 個月未有 HAE 發作。於第 4 至 6 個月治療期間，病人平均每月 HAE 急性發作次數相比基期數值有所下降（由 1.19 次/月降至 0.19 次/月），下降幅度達至少 84%；評估 HAE 病情控制狀況的 AECT 分數相比基期數值亦有所改善（由 9.1 分升至約 14 分），且 AECT 分數改善 ≥ 3 分的人數比例達約 70%；而治療後仍出現 HAE 急性發作者約為 2 人，經研究評估疾病嚴重程度為中等或嚴重（治療後第 4 至 6 個月發生率佔總數約 28.2%），發作部位分布在肢體、軀幹、腸、肩頸和頸部，並以注射 C1-INH、Icatibant、口服 Danazol¹來治療 HAE。

¹ 參考 2024 年台灣[15]、2022 年歐洲[13]、2021 年美國[16]等 HAE 相關指引，建議口服 Danazol 作為短期或長期預防 HAE 發作用藥，而非需求性治療用藥。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

檢視本品使用情形，多數病人用藥順從性高，部分病人因此症狀獲得控制和改善，有關療效指標結果、本品使用情形與病人報告結果（包括病人自訴疾病負擔）等數據詳見表四。

表四、國內真實世界效益評估研究－療效相關結果

	治療前 8週內 (n=8)	治療後 第0至3個月 (n=8)	治療後 第4至6個 月 (n=7)	治療後 第7至9個月 (n=4)
療效指標結果				
HAE 急性發作人數	8 人 (100%)	1 人 (12.5%)	2 人 (28.6%)	1 人 (25%)
HAE 急性發作次數	報告未提供	1 次	4 次	1 次
每月平均值 (標準差)	1.19 次 (1.3)	0.04 次 (0.1)	0.19 次 (0.4)	0.1 次 (0.2)
中位數 (四分位距)	1.0 次 (0.4, 1.5)	—	—	—
全距 (最大值; 最小值)	0 次; 8 次	—	1 次; 3 次	—
95%信賴區間	0.1 to 2.3	—	—	—
→每月平均發作次數下降幅度	—	96.6%	84.0%	91.6%
HAE 發作嚴重程度 [¶] (取最嚴重發作紀錄)				
可忽略	2 人 (25%)	0 人	0 人	0 人
輕微	0 人	0 人	0 人	0 人
中等	1 人 (12.5%)	1 人 (12.5%)	1 人 (14.2%)	1 人 (25%)
嚴重	5 人 (62.5%)	0 人	1 人 (14.2%)	0 人
AECT 分數				
平均值 (標準差)	9.1 分 (3.9)	14.1 分 (2.8)	14.3 分 (3.5)	14.8 分 (2.2)
中位數 (四分位距)	8 分 (7, 9)	16 分 (13.3, 16)	16 分 (15, 16)	16 分 (14.8, 16)
全距 (最小值; 最大值)	7 分; 9 分	8 分; 16 分	6 分; 16 分	11 分; 16 分
95%信賴區間	6.1 to 12.1	11.7 to 16.5	11.1 to 17.5	11.3 to 18.2
→相比基期, AECT 分數改善≥3 分人數	—	6 人 (75%)	5 人 (71.4%)	2 人 (50%)
發作部位 [§] (可重複記錄)				
臉部	3 人 (50%)	0 人	0 人	0 人
肢體	4 人 (66.7%)	1 人 (100%)	1 人 (50%)	1 人 (100%)
生殖器	0 人	0 人	0 人	0 人
胃	4 人 (66.7%)	0 人	0 人	0 人
腸	5 人 (83.3%)	0 人	1 人 (50%)	0 人
膀胱	0 人	0 人	0 人	0 人

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	治療前 8週內 (n=8)	治療後 第0至3個月 (n=8)	治療後 第4至6個 月 (n=7)	治療後 第7至9個月 (n=4)
喉頭	1人(16.7%)	0人	0人	0人
喉部	1人(16.7%)	0人	0人	0人
軀幹	0人	0人	1人(50%)	0人
肩頸	0人	1人(100%)	0人	0人
頸部	0人	0人	0人	1人(100%)
發作治療性用藥 [§]		本品治療後，又HAE急性發作之治療用藥		
新鮮冷凍血漿	0人	0人	0人	0人
居家使用 C1-INH	2人(33.3%)	0人	1人(50%)	0人
住院使用 C1-INH	0人	0人	0人	0人
Icatibant	4人(66.7%)	1人(100%)	1人(50%)	1人(100%)
Danazol	5人(83.3%)	1人(100%)	1人(50%)	0人
Transamin	1人(16.7%)	0人	0人	0人
其他藥物或處置	0人	0人	0人	0人
本品使用情形與病人報告結果				
本品用藥順從性	/			
定期回診施打		7人(87.5%)	6人(85.7%)	4人(100%)
一次未施打		0人	0人	0人
超過一次未施打		0人	0人	0人
一次延誤施打		0人	0人	0人
超過一次延誤施打		1人(12.5%)	1人(14.3%)	0人
症狀控制或改善 (可重複記錄)	/			
超過6個月未發作		0人	2人(28.6%)	1人(25%)
減少發作次數		5人(62.5%)	5人(71.4%)	0人
改善發作嚴重度		2人(25%)	6人(85.7%)	1人(25%)
減少腸胃道不適		3人(37.5%)	2人(28.6%)	1人(25%)
減少臉/喉症狀	0人	1人(14.3%)	0人	
病人自訴疾病負擔 (可重複記錄)				
影響心理	4人(44.4%)	4人(50%)	5人(71.4%)	1人(25%)
影響生活型態	NA	3人(37.5%)	6人(85.7%)	1人(25%)
就診次數	NA	2人(25%)	1人(14.3%)	0人
醫療費用	NA	0人	0人	0人
藥物副作用	NA	1人(12.5%)	0人	1人(25%)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	治療前 8 週內 (n=8)	治療後 第 0 至 3 個月 (n=8)	治療後 第 4 至 6 個 月 (n=7)	治療後 第 7 至 9 個月 (n=4)
影響就業/就學	7 人 (77.8%)	3 人 (42.9%)	0 人	0 人
影響外觀	2 人 (22.2%)	NA	NA	NA
影響行動能力	2 人 (22.2%)	NA	NA	NA
<p>¶ 原文並未描述以何種方法評估和劃分 HAE 嚴重程度。</p> <p>§ 此處計算人數比例之分母為 HAE 急性發作人數，而非總人數。</p> <p>粗體字為原文呈現之本品治療效益</p>				

(4) 安全性結果

截至研究資料時間切點，8 位病人中有 1 位接受本品治療後出現不良事件，其使用後約 4 小時，出現噁心、嘔吐、關節酸痛和腹痛等症狀，發生過程未經醫療介入即緩解。

(5) 研究限制

研究者自述，該研究存在三項限制：一、樣本數相對少 (n=9)，可能限制研究結果之普遍性；二、病人係隨時間陸續納入研究，結果呈現無法如臨床試驗完整；三、研究藉由訪問臨床醫師的方式來獲取病人治療數據，潛在回憶偏差 (recall bias) 風險，可能會影響治療數據準確性。

(6) 小結

國內 HAE 病人數據顯示，接受本品治療後其 HAE 急性發作次數減少，且以 AECT 分數評估疾病控制情況有所改善。安全性方面，尚未觀察到嚴重不良事件發生。

2. 其他國家使用本品之真實世界研究

建議者另提供 7 篇分別於 2024 年和 2025 年公開發表之真實世界研究，包括 4 篇匈牙利[17]/美國[18]/德國[19]/日本[20]等國病人研究，以及 3 篇第 IV 期上市後臨床研究 (EMPOWER[21]/ENABLE[22]/INTEGRATED[23])。而本報告考量各國臨床實務上本品使用條件可能存在差異、樣本數偏少，故以下僅摘錄樣本數較多且為原給付後效益評估計畫書提及之 3 項第 IV 期上市後臨床研究結果，供作國內病人數據之比較參考。

(1) 第 IV 期上市後臨床研究基本資料

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

三項研究屬於多國、多中心、單臂之觀察性世代研究，皆收入第一型和第二型 HAE 病人，並以仿單指示使用本品進行長期性預防治療，其中 EMPOWER 和 ENABLE 研究將病人依「納入研究時間點之本品使用 \geq 四劑或 $<$ 四劑」，區分為既有使用者 (established) 或新使用者 (new)，其研究內追蹤時長亦有長短之別；此外，INTEGRATED 研究主要指標設定與 EMPOWER、ENABLE 研究有所不同。

表五、第IV期上市後臨床研究之基本資料比較表

	EMPOWER[24] (NCT03845400)	ENABLE[25] (NCT04130191)	INTEGRATED[26] (NCT04861090)
試驗目的	比較病人接受本品治療前後的 HAE 發作次數和人數比例		探討病人接受本品治療後的 HAE 無發作人數比例
試驗設計	多國(美國/加拿大/波多黎各)	多國(德國/奧地利/義大利/西班牙/葡萄牙/瑞士/以色列/科威特)	多國(德國/奧地利/法國/希臘)、多中心、回溯性、單臂、觀察性世代研究
	多中心、前瞻性、單臂、觀察性世代研究		
收案區間	2019年3月至2022年10月	2019年12月至2024年9月	2021年9月至2022年6月
研究族群	第一型和第二型 HAE 病人	遵循仿單指示之第一型和第二型 HAE 病人	12歲以上且患有第一型和第二型 HAE 病人
本品用法用量	依仿單指示使用		
主要指標	每月每人平均 HAE 發作次數 (monthly attack rate)	每月每人平均 HAE 發作次數 (monthly attack rate)	HAE 無發作人數比例 attack-free rate (AFR)
追蹤時長	36個月(2020年9月之前加入者)	36個月(取決於加入時間)	至多38個月
	24個月(2020年9月以後加入者)	24個月(取決於加入時間)	

(2) 基期特性

援引三篇第IV期上市後臨床研究衍生文獻，Bernstein et al.(2025)和 Magerl et al.(2025)分別藉由 EMPOWER 研究和 INTEGRATED 研究資料，探討真實世界中本品用於 HAE 病人之長期療效；而 Tachdjian et al.(2025)側重於合併 EMPOWER/ENABLE 次族群資料，探討本品用於 12 歲至 18 歲 HAE 青少年族群之療效與安全性。關於記錄病人基期特性的觀察期，EMPOWER 研究採用治療前六個月數據，ENABLE 研究採用治療前三個月數據，INTEGRATED 研究收集 HAE 急性發作資訊採用治療前 12 個月數據。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

三篇文獻與國內病人數據相比，年齡分布同樣以 18 歲以上佔多數，男女比約佔 1:2，HAE 亞型主要為第一型，約佔整體七成以上。不同的是，三篇文獻亞裔病人稀少，疾病症狀出現至確診時間平均值(7.3 年)亦短於國內病人數據(13.6 年)。

表六、第IV期上市後臨床研究－基期特性

援引文獻	Bernstein et al.(2025)[21]	Tachdjian et al.(2025)[22]	Magerl et al.(2025)[23]
Full analysis set	EMPOWER 研究 (n=109)	EMPOWER 研究 /ENABLE 研究之青少年 (n=20)	INTEGRATED 研究 (n=198)
新使用病人數 既有使用病人	18 人 (16.5%) 91 人 (83.4%)	13 人 (65%) 7 人 (35%)	未區分
年齡平均值 (標準差)	34.0 歲 (17.9) (新使用者) 42.2 歲 (17.1) (既有使用者)	15.2 歲 (2.0) (新使用者) 15.7 歲 (1.4) (既有使用者)	43.4 歲 (15.7)
<18 歲	12 人 (11%)	20 人 (100%)	4 人 (2%)
≥18 歲	97 人 (89%)	0	194 人 (98%)
性別			
男性	37 人 (33.9%)	8 人 (40%)	76 人 (38.3%)
女性	72 人 (66.1%)	12 人 (60%)	122 人 (61.6%)
種族－亞裔	1 人 (0.9%)	0	NA
HAE 亞型			
第一型	88 人 (80.7%)	16 人 (75%)	182 人 (91.9%)
第二型	19 人 (17.4%)	3 人 (15%)	16 人 (8.1%)
未能區分兩型	2 人 (1.8%)	0	0
第三型	0	1 人 (5%)	0
疾病症狀出現 至確診時間平 均值(標準差)	7.3 年 (12.8)	NA	NA

(3) 療效結果

三篇文獻與國內病人數據相比，病人接受本品治療時長皆較長。在未校正研究間族群差異情況下，初步比較各研究主要指標表現，顯示治療前後病人平均每月 HAE 發作次數雖不盡相同（詳見表七），但整體下降幅度達至少 84.2% 以上，與國內病人於第 4 至 6 個月治療期間之數據相近（下降幅度 84%）；INTEGRATED 研究另指出 39.4% 病人於治療後追蹤期間並未出現 HAE 急性發作。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

檢視 INTEGRATED 研究病人，治療後仍出現 HAE 急性發作者有 120 人，嚴重發作者為 36 人（治療後追蹤期間發生率佔總數 18.2%），已知發作部位分佈比例由高到低依序為腹部、肢體、臉部、喉部和生殖器等器官。

表七、第IV期上市後臨床研究－療效結果

援引文獻	Bernstein et al.(2025) [21]		Tachdjian et al.(2025) [22]		Magerl et al.(2025) [23]	
	EMPOWER 研究 (n=109)		EMPOWER 研究 /ENABLE 研究之 青少年 (n=20)		INTEGRATED 研究 (n=198)	
Full analysis set	治療前 6 個月	治療後 追蹤期間	治療前 3 或 6 個 月	治療後 追蹤期間	治療前 12 個月	治療後 追蹤期間
治療時長中位數	—	—	—	—	—	28.8 個月
治療時長平均值	—	737.7 天(新)	—	680.5 天(新)	—	—
	—	907.1 天(既)	—	947.7 天(既)	—	—
HAE 無發作人數	—	—	—	—	0 人	78 人 (39.4%)
最長無發作期平均值 (範圍)	—	—	—	—	—	20 個月 (0 to 44)
HAE 急性發作人數	—	—	—	—	198 人 (100%)	120 人 (60.6%)
急性發作次數 追蹤期間平均值	10.3 次(新) —*	3.7 次(新) 4.2 次(既有)	13.8 次(新) —*	141 次(新+既) 10 次(新) 1.3 次(既有)	7,096 次 —	679 次 —
每年平均值	—	—	—	—	35.8 次(33.2)	1.5 次(2.7)
每月平均值	1.42 次(新) —*	0.2 次(新) 0.2 次(既有)	3.8 次(新) —*	0.65 次(新) 0.04 次(既有)	3 次 —	0.1 次 —
每月中位數	0.39 次(新) —*	0.1 次(新) 0.06 次(既有)	2.8 次(新) —	0.21 次(新) —	2.2 次 —	0 次 —
→每月平均發作次 數下降幅度	—	降 85%(新)	—	降 84.2%(新)	—	降 91.6% p<0.0001
→每月中位數發作 次數下降幅度	—	降 74%(新)	—	降 92.9%	—	降 98.8%; p<0.0001
嚴重發作人數	—	—	—	—	99 人 (50%)	36 人 (18.2%)
嚴重發作次數	—	—	—	33 次(新+既有)	—	—

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

援引文獻	Bernstein et al.(2025) [21]		Tachdjian et al.(2025) [22]		Magerl et al.(2025) [23]	
	EMPOWER 研究 (n=109)		EMPOWER 研究 /ENABLE 研究之 青少年 (n=20)		INTEGRATED 研究 (n=198)	
Full analysis set	治療前 6 個月	治療後 追蹤期間	治療前 3 或 6 個 月	治療後 追蹤期間	治療前 12 個月	治療後 追蹤期間
每年平均值					2.8 次(7.2)	0.2 次(0.6)
發作部位(次數或人數)				(新+既有使用者)		
臉部	—	—	—	—	71 人(36%)	26 人(13%)
頭部	—	—	—	1 次(0.7%)	—	—
肢體 (周邊)	—	—	—	11 次(7.8%)	140 人(71%)	50 人(25%)
生殖器	—	—	—	2 次(1.4%)	50 人(25%)	7 人(3.5%)
腹部	—	—	—	16 次(11%)	166 人(84%)	100 人(50%)
喉部	—	—	—	—	31 人(16%)	8 人(4%)
呼吸道	—	—	—	2 次(1.4%)	—	—
其他	—	—	—	—	50 人(25%)	25 人(12%)
未知	—	—	—	109 次(77%)	47 人(24%)	14 人(7%)
發作且需治療人數	—	—	—	—	196 人 (99%)	103 人 (52%)
發作且需治療次數 每年平均值	—	—	—	131 次(新+既) —	— 31 次 (34)	— 1.1 次(2.4)
發作治療性用藥				(新+既有使用者)		
血漿來源 C1-INH	—	—	—	41 次(31%)	—	—
重組 C1-INH	—	—	—	2 次(1.5%)	—	—
Icatibant	—	—	—	54 次(41%)	—	—
其他藥物或處置	—	—	—	10 次(7.6%)	—	—
未知	—	—	—	24 次(18%)	—	—
* 既有使用者因納入研究前即使用本品 4 劑以上，故研究未收入其治療前 HAE 急性發作次數等數據。 粗體字表示為各項研究主要指標。						

(4) 安全性結果

現有國內病人安全性數據偏少，缺乏與第IV期上市後臨床研究安全性結果的可比較性。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

將第IV期上市後臨床研究與樞紐延伸試驗 HELP-OLE^m[27]之安全性結果進行比較，EMPOWER 研究中病人所有治療後出現不良事件（treatment emergent adverse events, TEAEs）發生率較低（51.8% vs 97.2%），但有較高比例病人因 TEAEs 中斷治療（11.6% vs 2.8%），而同樣常見的 TEAEs 為感染、給藥部位不適，有 2 人分別因 COVID-19 和創傷性腦損傷等 TEAEs 而死亡（1.7% vs 0%）。

表八、第IV期上市後臨床研究－安全性結果

援引文獻	Bernstein et al.(2025) [21]	Tachdjian. et al.(2025) [22]	Magerl et al.(2025) [23]
Safety analysis set	EMPOWER 研究 (n=112)	EMPOWER 研究 /ENABLE 研究之 青少年 (n=20)	INTEGRATED 研究 (n=198)
所有 TEAEs 人數；事件數 新使用者人數；事件數 既有使用人數；事件數	58 人 (51.8%)；154 件 7 人/19 (36%)；18 件 —	16 人 (80%)；54 件 9 人/13 (69%)；42 件 7 人/7 (100%)；12 件	未統計
TEAEs 嚴重程度 輕微 中度 嚴重 (severe) 極度嚴重 (serious)	(新+既有使用者) 66 件/154 件 79 件/154 件 7 件/154 件 8 件/154 件	(新+既有使用者) 29 件/54 件 20 件/54 件 5 件/54 件 0 件/54 件	未統計
常見 TEAEs 感染 胃腸道疾病 全身性疾病和 給藥部位不適 COVID-19 感染 牙痛/牙髓炎 周邊水腫 高尿酸血症	(新+既有使用者) 34 人 (30.3%)；43 件 10 人 (8.9%)；14 件 6 人 (5.3%)；11 件 — — — —	(新+既有使用者) — — — 8 人 (40%)；9 件 2 人 (10%)；7 件 2 人 (10%)；5 件 2 人 (10%)；2 件	未統計
本品相關 TEAEs 人數；事件數	2 人 (1.8%)；6 件	0 人；0 件	未統計
本品相關 TEAEs 疲勞	3 件	0 件	未統計

^m 樞紐延伸試驗 HELP-OLE (NCT02741596)：開放式作業、單臂研究，收入 212 位 12 歲以上患有第一型或第二型 HAE 受試者，使用本品 300 mg 每兩週皮下注射一次，治療時長平均值為 29.6 個月。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

援引文獻	Bernstein et al.(2025) [21]	Tachdjian. et al.(2025) [22]	Magerl et al.(2025) [23]
Safety analysis set	EMPOWER 研究 (n=112)	EMPOWER 研究 /ENABLE 研究之 青少年 (n=20)	INTEGRATED 研究 (n=198)
心搏過速	2 件	0 件	
丘疹	1 件	0 件	
注射處反應	0 件	0 件	
TEAE 致治療中斷			
全部 TEAEs	13 人 (11.6%)	0 人	未統計
本品相關 TEAEs	0 人	0 人	
TEAEs 致死			
全部 TEAEs	2 人 (1.7%)	0 人	未統計
本品相關 TEAEs	0 人	0 人	

(四) 針對建議者提供「Takhzyro 真實世界效益評估研究報告」之評論

1. 真實世界效益評估研究報告未見致病基因變異資料

根據 112 年 12 月全民健康保險給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 65 次會議決議「致病基因變異尚未確立，請建議者於本品納入健保給付後 2 年提交給付效益報告（補充 112 年 6 月專家會議記錄提及：報告須包含檢測病人之全基因定序等資料）」，另參照 2023 年建議者遞交給付效益評估計畫書最終版本，其表述「考量病人全基因定序可能涵蓋其他基因突變結果，以及與病人溝通定序結果等倫理議題，建議者參考國內指引流程[28]，願贊助接受本品治療病人之致病基因 SERPING1 突變分析，作為臨床處置的輔助（但建議者無法直接獲取病人資訊）」，本中心當時亦評論建議者提供 SERPING1 突變分析為合理選項。而經本報告檢視建議者此次檢附資料，仍未有陳述接受本品治療病人的致病基因變異資料。

有鑒於衛生福利部國民健康署已將「SERPING1 基因突變分析」列作國內 HAE 罕病個案通報必要檢附文件，「次世代基因分析」亦列作 HAE 實驗室檢查選項之一，用於偵測已知的可能異常基因[29]，本報告預期國內應有已通報的病人基因變異資料供相關研究分析。

2. 真實世界效益評估研究報告之研究方法與研究結果討論

本報告參照 2023 年給付效益評估計畫書最終版本呈現計畫書與真實世界證

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

據間之差異，並針對研究方法和結果提供相關評估意見。

(1) 研究方法

有關「病人資料收集方式」，計畫書原預計採電子式數據收集健保給付後所有接受本品治療之 HAE 病人疾病與用藥相關資料，而研究實際上改為定期訪問三個醫學中心風濕免疫科、免疫科和過敏科醫師的形式來回溯性獲得其收治 HAE 病人之疾病治療歷程資料，本報告一則同意建議者自評資料收集方式存在回憶性偏差 (recall bias) 風險，該偏差可能影響數據準確性；二則認為本品現行給付規定並未限制處方開立科別，若僅訪問特定科別醫師，可能存在遺漏收治於其他科別病人資料的疑慮。換言之，本報告尚未能從研究方法了解到建議者是否已盡可能收集所有接受本品健保給付的病人資料，以及收入資料是否足以代表整體給付目標族群的治療結果；然而，從健保資料庫中本品申報人數共計 10 人、而此研究納入病人數 9 人來看，本報告認同此研究應具代表性，但仍建議建議者進一步說明與國內醫師合作收案的過程，以釐清相關疑慮。再者，因以訪問醫師形式來回溯性取得病歷資料的方式難以進行驗證，本報告建議應依計畫書內容採電子式數據系統性地收集病人資料，以避免回憶性偏差。

有關「研究目標族群」，納入標準大致與計畫書設定一致，即病人需為符合現行健保給付條件且於研究期間開始接受本品治療的 HAE 病人，惟國內研究最終收入 2 位 (佔 22.2%) 第二型 HAE 病人，其病生理機轉定義上為 C1-酯酶抑制劑功能異常 (dysfunction)，而非給付條件之 C1-酯酶抑制劑缺乏 (deficiency)，建議建議者進一步說明兩位病人納入分析原因。此外，排除標準則與計畫書設定略有差異，相同處為排除對本品有仿單明列禁忌症者 (即對於活性藥物成分或所含賦形劑過敏者)，不同處在於計畫書原預計排除具其他反覆性血管性水腫確定診斷者ⁿ、4 週內曾使用血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) 或含雌激素藥物者ⁿ，而研究實際上採用較彈性的條件，主要排除(1)經醫師評估任何可能影響納入研究數據者 (如：預期壽命短、預期具有無法完成完整治療的共病症等)、(2)正在參與任何會改變常規照護介入性臨床試驗者。綜合上述，本報告認為研究中的第一項排除標準可能篩除病情相對較差的病人，由研究流程圖可見篩除一位本品治療時長小於 3 個月的病人，建議建議者可納入此病人治療期間用藥資料和 HAE 急性發作次數，進行敏感性分析，以釐清篩除該位病人對於整體療效結果之影響。

有關「基期特性回溯時間和治療後追蹤時間」，計畫書原預計回溯性收集至少 3 個月、至多 12 個月的病人基期 HAE 發作與用藥情形，然研究實際上僅提供病人於治療前 8 週內 (即 2 個月) 的基期資料，本報告認為雖然能夠反映治療當下

ⁿ 兩項條件同為樞紐試驗 HELP 之排除條件[2]，臨床研究指出 ACEI 和雌激素可能誘發 HAE。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的病情近況，卻也無從得知病人近一年病情長期發展趨勢（如：近一年每月 HAE 急性發作次數增加、嚴重程度加劇），建議建議者可比照第 IV 期上市後臨床研究 [21-23]，提供較長觀察區間的病人基期資料，用於比較本品治療前後之結果。此外，計畫書預計治療後追蹤時間至少達 12 個月，並止於本品中斷治療、死亡或失去追蹤等事件發生，而研究實際上僅能提供最長 9 個月的治療數據，經本報告審視研究區間和評估資料提交時間，認為尚屬合理；惟截至資料時間切點時，完成 9 個月追蹤的樣本數偏少（ $n=4$ ），參考價值較為受限。建議建議者參考計畫書原定收案時間（即 2024 年 2 月至 2026 年 2 月）收入更多健保給付使用本品的 HAE 病人，並持續追蹤現有病人治療結果，以利於佐證本品於國內的治療效益。

有關「資料變項」，計畫書除了預計收集本品治療後 HAE 急性發作人數比例、次數、發作部位和嚴重程度等資料，亦提及將紀錄本品使用劑量、頻次和施打日期，而研究資料尚缺乏本品實際使用情形，故未能得知個別病人於治療期間藥品使用量是否發生變化以及治療時長，但由病人用藥服從性統計結果，可得知多數病人定期回診用藥，未中斷治療。建議建議者可補充呈現本品使用資訊（如：劑量調降、治療時長），以如實反映健保資料庫數據無法獲悉的臨床用藥現況。

有關「統計分析方法」，研究資料同計畫書之描述，採敘述性統計方式處理資料的類別/連續變項，而研究最終未有遺失數據（missing data）以統計差補處理。此外，研究屬於未有對照組之回溯性研究且樣本數少，可能加劇干擾因子（confounding factors）的影響，本報告認為在研究未校正或討論潛在干擾因子（如：共病症與併用藥品）的情況下，療效結果宜謹慎解讀。

(2) 研究結果

「療效指標」部分，此研究與樞紐試驗 HELP 的設定一致，主要呈現病人於治療前後每月平均 HAE 急性發作次數變化和下降幅度，與 HELP 試驗及其延伸研究比較結果參見表九；惟須留意國內研究沒有對照組，且計算療效指標方式和樞紐試驗 HELP 不同，採用時間區段（以時間區段[如：3 個月、6 個月或 9 個月]為分母，計算各區間內病人指標每月平均值），而非以實際治療時長為分母計算整體病人指標每月平均值。本報告認為該算法相當於假設同一時間區段病人皆有完整接受本品治療，然實際上病人治療時長會因起始治療時間不同而有長短差異，則可能出現以下兩類情境分別導致每月 HAE 發作次數低估或 HAE 無發作病人比例高估，情境一、若病人追蹤滿 9 個月，實際上只治療 7 個月，但治療結果卻計算成 9 個月；情境二、若病人追蹤滿 6 個月、未滿 9 個月，實際上已經治療 8.5 個月，但治療結果最後只被計算至 6 個月。此外，該時間區段計算方式也無法準確評估 HAE 無發作病人比例，因為無法確定在特定時間區段內 HAE 發作的病人是否在其他時間區段也有發作。建議建議者詳細說明療效指標計算方式以

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

及療效指標錯估之可能性。

表九、樞紐試驗及其延伸研究與國內真實世界效益評估研究之療效結果彙整

	HELP 試驗[2] (NCT02586805) (Banerji et al., 2018)		HELP OLE 試驗 延伸研究[27] (NCT02741596) (Banerji et al., 2022)	國內真實世界效益評估研究[12]		
設計	多國、多中心、雙盲、安慰劑 對照、第III期臨床試驗		開放式作業、單臂	單臂、觀察性研究		
納入條件	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 12 歲以上 ✓ 確診為第一型或第二型 HAE ✓ 4 週導入期期間，發生至少 1 次/月 HAE 急性發作 			<ul style="list-style-type: none"> ✓ 符合本品健保給付條件(12 歲以上、因體內 C1 酯酶抑制劑不足引起 HAE、使用口服預防性藥物仍有發作等) ✓ 研究期間，開始使用本品治療 		
排除條件	<ul style="list-style-type: none"> ✗ 合併其他形式慢性復發性血管性水腫者 ✗ 導入期前 2 週內，曾使用過雄激素/HAE 長期預防性治療者 ✗ 導入期前 1 週內，曾使用過 HAE 短期預防性治療者、肝功能異常者 			<ul style="list-style-type: none"> ✗ 經醫師評估，任何可能影響納入研究數據的病人狀況者 ✗ 正在參與任何會改變常規照護介入性臨床試驗者 ✗ 對 lanadelumab 有禁忌症者 		
病人數	125 人		212 人(109 人來自樞紐試驗，103 人來自第 1b 期臨床試驗和新收入)	9 人(分析時，其中 1 人因治療時長未滿 3 個月，故未納入分析)		
治療方式	本品組 lana.300 mg, BIW lana.300 mg, QM lana.150 mg, QM	對照組 安慰劑	lana.300 mg, BIW	lana. (未呈現本品使用劑量、頻率等資訊)		
治療時長	26 週		本品治療時長平均值(標準差)為 29.6 個月(8.2 個月)	無法評估治療時長；每位病人以本品治療後追蹤時間為每 3 個月一次，但在資料截取時，無法得知是否每位病人治療時長均滿 3 個月		
主要療效結果	本品 300 mg BIW 組(n=27)	對照組(n=41)	本品 300 mg BIW (n=209)	本品(n=8)	本品(n=7)	本品(n=4)
	3.5 次/月→ 0.26 次/月	4.0 次/月→ 1.97 次/月	3.05 次/月→ 2.03 次/月	1.19 次/月 →0.04 次/月	1.19 次/月 →0.19 次/月	1.19 次/月 →0.10 次/月
	本品治療後相比於基期，每月平均 HAE 發作次數顯著下降 87%(RR=0.13)。本品組(300 mg BIW)相比於		本品治療後相比於基期，每月平均 HAE 發作次數顯著下降 87.4%。	本品治療後第 0 至 3 個月相比於基期，每月平均	本品治療後第 4 至 6 個月相比於基期，每月平均	本品治療後第 7 至 9 個月相比於基期，每月平均

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

	HELP 試驗[2] (NCT02586805) (Banerji et al., 2018)		HELP OLE 試驗 延伸研究[27] (NCT02741596) (Banerji et al., 2022)		國內真實世界效益評估研究[12]		
	安慰劑組，兩組相差 1.71 次/月 (95%CI: -2.09 to -1.33; p<0.001)。				HAE 急性發作次數下降 96.6%。	HAE 急性發作次數下降 84%。	HAE 急性發作次數下降 91.6%。
安 全 性 結 果		本品	安慰劑	本品	本品		
	所有 AEs	26 人/27 (96.3%)	31 人/41 (75.6%)	206 人/212 (97.2%)	1 人/8 (12.5%)		
	嚴重 AEs	1 人/27 (3.7%)	0 人	21 人/212 (9.9%)	NA		
	治療相關 AEs	19 人/27 (70.4%)	14 人/27 (34.1%)	116 人/212 (54.7%)	NA		
	常見 AEs	注射部位不適、昏眩	—	注射部位不適、頭痛	噁心、嘔吐、關節酸痛、腹痛		
縮寫：lan, lanadelumab; HAE, hereditary angioedema; BIW, twice a week; QM, once a month; AEs, adverse events; NA, not available。							

「健康生活品質指標」部分，建議者依計畫書規劃，選用國際指引[13]建議其中一項病人報告結果問卷，透過 myHAEapp 內建血管性水腫控制量表 (AECT)，調查 HAE 病情控制狀況。研究資料雖據實呈現病人於治療前後 AECT 分數發生變化，但仍缺乏對於 AECT 分數的基本說明（如：臨床界定 HAE 病情控制不佳或良好之閾值），亦未能解釋 AECT 分數自基期 ≥ 3 分的改善於我國是否具有臨床意義。建議建議者進一步說明該指標評估意涵。

「安全性指標」部分，或囿於樣本數少、研究追蹤期短等因素導致國內病人安全性數據偏少，本報告認為目前仍需參考樞紐試驗安全性結果（參見表九），並持續追蹤國內病人常見不良事件。

(五) 療效評估結論

1. 根據建議者提交 7 位國內接受健保給付使用本品至少三個月的病人治療報告，結果顯示接受本品 lanadelumab 治療後其 HAE 急性發作次數相比基期在數值上有減少（未進行推論性統計檢定），且以病人自述結果 AECT 分數評估疾病於治療前後的控制情況有所改善。安全性方面，總計 8 位病人中僅 1 位於治療後發生噁心、嘔吐、關節酸痛和腹痛等不良事件，但未經醫療介入即獲

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

得緩解。

2. 整體而言，本報告認為建議者執行之國內真實世界效益評估研究大致符合原療效評估計畫書規劃，惟缺漏對於致病基因突變類型的探討、本品實際使用情形（如：使用劑量、治療時長）等資料，影響到最終研究結果呈現的完整性。療效結果解讀亦須留意回溯性研究設計和缺乏對照組所帶來的偏差風險、研究未考慮干擾因子，以及可做為評估使用之治療結果追蹤樣本數少（完成9個月追蹤人數，n=4），參考價值相對受限。而考量罕見疾病族群本就稀少，建議檢討本品真實世界效益時，可同時參考比較樣本數較多、追蹤時間較長的樞紐試驗 HELP 延伸研究和第IV期上市後臨床研究結果。
3. 對於建議者執行之國內真實世界效益評估研究，在研究方法方面，本報告建議「病人資料收集方式」應說明與國內醫師合作收案過程，以了解是否收集到所有健保給付病人資料，且應依計畫書內容採電子式數據系統性的收集病人資料，以避免回憶性偏差；建議「研究目標族群」應說明2位第二型 HAE 病人（未符合健保給付條件）納入研究分析原因，以及納入被篩除的1位病人資料進行敏感性分析，以釐清是否可能因排除病情相對差病人而影響治療結果；建議「資料變項」應補齊本品使用資訊，以反映臨床用藥狀況。
4. 在研究結果方面，本報告建議「療效指標」應說明採用時間區段計算平均每月發作次數與無急性發作病人比例的理由及錯估的可能性，同時，也應探討此計算與呈現方式的意義及與臨床試驗間設定和計算方式的差異；建議「健康生活品質指標」應說明 AECT 分數的改善是否對於我國病人是否具有臨床意義。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. 衛部罕菌疫輸字第 000033 號 得釋腫注射劑 Takhzyro solution for injection. 台灣武田藥品工業股份有限公司.
<https://mcp.fda.gov.tw/exportpdf/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E7%BD%95%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC00033%E8%99%9F>. Published 2025. Accessed July 7, 2025.
2. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018; 320(20): 2108-2121.
3. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 65 次會議紀錄(113.1.9.新增). 衛生福利部中央健康保險署.
<https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-22915-478b1d5882f24d0caf85d6152f3bcf70-1.pdf>. Published 2023. Accessed July 9, 2025.
4. 得釋腫注射劑 (Takhzyro solution for injection) 醫療科技評估報告補充資料. 財團法人醫藥品查驗中心
https://www.cde.org.tw/media/ymipclmx/11212_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%8818_takhzyro.pdf?mediaDL=true. Published 2023. Accessed July 10, 2025.
5. Public Summary Document - Lanadelumab(Takhzyro®) - July 2019 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/lanadelumab-psd-july-2019.pdf>. Published 2019. Accessed July 9, 2025.
6. Public Summary Document - Lanadelumab(Takhzyro®)-July 2020 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/lanadelumab-psd-july-2020.pdf>. Published 2020. Accessed July 9, 2025.
7. Public Summary Document -Lanadelumab(Takhzyro®)-July 2021 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-07/files/lanadelumab-psd-july-2021.pdf>. Published 2021. Accessed July 9, 2025.
8. Public Summary Document -Lanadelumab(Takhzyro®)-November 2024 PBAC Meeting. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/files/lanadelumab-psd-nov-2024.pdf>. Published 2024. Accessed July 9, 2025.
9. Maurer M, Lumry WR, Li HH, et al. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12(1): 201-211.e206.
10. Canadian Drug Expert Committee Recommendation -Takhzyro (Lanadelumab). Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/lanadelumab>. Published 2019. Accessed July 9, 2025.
 11. Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema [TA606]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>. Published 2019. Accessed July 9, 2025.
 12. Takhzyro (lanadelumab) 真實世界效益評估研究報告. 台灣武田藥品工業股份有限公司/委託 IQVIA 執行. Published 2025. Accessed, 2025.
 13. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77(7): 1961-1990.
 14. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(6): 2050-2057.e2054.
 15. 遺傳性血管性水腫(HAE)台灣診療指引 2024 年 5 月版. 台灣氣喘暨過敏疾病衛教學會. <https://dar-allergy.com/2024/05/07/shyhdarshyur0507/>. Published 2024. Accessed Aug 7, 2025.
 16. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1): 132-150.e133.
 17. Horváth HR, Visy B, Kóhalmi KV, et al. A national survey of four decades of hereditary angioedema prophylaxis: Efficacy and safety of old and new drugs. *Clin Immunol* 2025; 279: 110542.
 18. Anderson J, Soteres D, Tachdjian R, et al. Real-world outcomes in patients with hereditary angioedema prescribed lanadelumab versus other prophylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2024; 45(6): 426-433.
 19. Buttgereit T, Vera Ayala C, Aykanat S, et al. The real life experience goes on: update after 4 years on the first cohort treated with lanadelumab at our center. *Front Immunol* 2024; 15: 1405317.
 20. Hioki C, Oda Y, Moriwaki S, Fukunaga A. Effect of lanadelumab on attack frequency and QoL in Japanese patients with hereditary angioedema: Report of five cases. *J Dermatol* 2024; 51(6): 873-877.
 21. Bernstein JA, Betschel SD, Busse PJ, et al. Sustained Effectiveness,

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Tolerability, and Safety of Long-Term Prophylaxis with Lanadelumab in Hereditary Angioedema: The Prospective, Phase 4, Noninterventional EMPOWER Real-World Study. *Adv Ther* 2025.
22. Tachdjian R, Banerji A, Busse PJ, et al. Effective long-term prophylaxis with lanadelumab in adolescents with hereditary angioedema: EMPOWER/ENABLE. *Pediatr Allergy Immunol* 2025; 36(4): e70072.
 23. Magerl M, Bouillet L, Martinez-Saguer I, et al. Real-World Effectiveness of Lanadelumab in Hereditary Angioedema: Multicountry INTEGRATED Observational Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13(2): 378-387.e372.
 24. A Study of Lanadelumab in Persons With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or II in North America (EMPOWER). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03845400>. Published 2023. Accessed July 25, 2025.
 25. A Study of Lanadelumab in Persons With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or II (ENABLE). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04130191>. Published 2024. Accessed July 25, 2025.
 26. A Study in Teenagers and Adults With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or Type II Who Use Lanadelumab as Long-Term Prophylaxis (INTEGRATED). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04861090>. Published 2023. Accessed July 25, 2025.
 27. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy* 2022; 77(3): 979-990.
 28. 遺傳性血管性水腫(HAE)台灣診療指引 2019 年版. 台灣氣喘暨過敏疾病衛教學會. <https://www.asthma-edu.org.tw/upload/download/20190513092720/SEFFpXjGV7ZFWpir%24KTep7m%2B42ZpbmFspLuqqT09PT09Pa59pUC5RjEwODA1MTI%3D.pdf>. Published 2019. Accessed July 7, 2025.
 29. 衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(送審資料表) – 遺傳性血管性水腫 Hereditary angioedema , HAE <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=4960>. Published 2025. Accessed July 9, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一、衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(送審資料表)
-遺傳性血管性水腫

衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(送審資料表)

- 遺傳性血管性水腫[Hereditary angioedema, HAE] -

1. 病歷資料 (必要)
2. 血中 C3、C4 檢測數值、C1-INH(第一補體酯酶抑制素) (必要)
3. SERPING1 基因突變分析 (必要)

項目	填寫部分
A. 分類	<input type="checkbox"/> HAE-1 <input type="checkbox"/> HAE-2 <input type="checkbox"/> HAE-3
B. 病歷資料	
1. 主訴及病史	
2. 家族病史	
3. 身體及理學診察(遺傳性血管性水腫須呈現該症相關的特殊症狀或必要症狀及徵兆)	
C. 實驗室檢查	
文獻報告之免疫異常指標	C3 : _____ mg/dl C4 : _____ mg/dl C1-INH : _____ mg/dl C1-INH 功能活性檢查
基因分析	<input type="checkbox"/> SERPING1 基因 <input type="checkbox"/> 次世代分析

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

衛生福利部國民健康署「罕見疾病個案通報審查基準機制」(審查基準表)

— 遺傳性血管性水腫[Hereditary Angioedema, HAE] —

應檢附文件

- 病歷資料 (必要)
- 血中C3、C4檢測數值及C1-INH(第一補體酯酶抑制素)(必要)
- SERPING1基因突變分析 (選擇性)

有以下情形之一者，可懷疑是HAE患者

- 反覆性血管性水腫，及/或
- 反覆性腹痛，及/或
- 具有喉頭水腫病史，及/或
- 家族血管性水腫

進行以下測驗

- C3
- C4
- C1-INH

