

邁芮倍口服溶液 (LIVMARLI Oral Solution)

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	邁芮倍口服溶液 LIVMARLI Oral Solution	成分	maralixibat chloride
建議者	北海康成股份有限公司		
藥品許可證持有商	北海康成股份有限公司		
含量規格劑型	每 mL 含 9.5 mg maralixibat；30 mL/瓶；口服溶液劑		
主管機關許可適應症	用於治療 1 歲以上的 (Alagille Syndrome, ALGS) 病人的膽汁鬱積搔癢症。		
建議健保給付之適應症內容	限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上之阿拉吉歐症候群患者之膽汁鬱積搔癢症。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有：嚴重程度為重度之患者，限使用至換肝為止。		
建議療程 (擷取自藥品仿單)	起始劑量為 190 mcg/kg，每日口服一次；一週後，視耐受情況調升至 380 mcg/kg 每日一次。對於體重超過 70 kg 的病人，每日最大劑量為 28.5 mg。		
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		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：

本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。惟若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，本報告經查詢 WHO ATC code、我國藥品許可適應症、健保收載現況，及最新臨床實證資料後，本報告認為本案藥品無適當參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議 (詳如表二)：

截至民國 113 年 9 月 26 日為止，加拿大 CDA-AMC 建議有條件給付 maralixibat 用於年齡 12 個月以上之 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對 maralixibat 用於 1 歲以上確診為 ALGS 之膽汁鬱積搔癢症病人的相對療效及安全性，本報告主要是納入一項第 2 期、雙盲、安慰劑對照之具隨機分派停藥期（randomized drug withdrawal period，簡稱 RWD 期）的長期開放式試驗-ICONIC^a。該試驗主要納入血清膽酸（serum bile acid, sBA）濃度大於正常值上限 3 倍，且具有難治型搔癢（連續兩週大於 2 分）之 1 至 18 歲的 ALGS 病人。試驗期間，2 組皆會接受補充脂溶性維生素作為標準治療。主要評估指標為針對具療效反應者（定義為基期至第 12 或 18 週，sBA 濃度降低 50% 以上）於 RWD 期（自 18 至 22 週）時的 sBA 濃度平均變化。

病人基期特徵 (如內文表六)	病人年齡中位數為 5 歲，約 40% 的病人為女性，有九成以上的病人曾接受搔癢用藥治療。		
相對療效 (如內文表七及附錄二)	在 RWD 期，maralixibat 相較於安慰劑，統計上可顯著改善 sBA 濃度及搔癢程度。此外，在為期 4 年的長期試驗結果亦顯示，maralixibat 的療效能持續維持，但是否能延緩肝病惡化或延後肝臟移植的時間，目前尚無證據支持。		
		Maralixibat 組	安慰劑組
	主要評估指標		
	人數	5 位	10 位
	RWD 期 sBA 濃度變化的最小平方平均差	-117 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI 為 -232 至 -2)	
		Maralixibat 組	安慰劑組
	關鍵搔癢指標		
	人數	13 位	16 位
RWD 期 ItchRO (Obs) 最小平方平均差	-1.5 (95% CI 為 -2.1 至 -0.8)		
ItchRO (Obs), Itch Reported Outcome Observer, 為病人照顧者以搔癢通報結果問卷 (Itch Reported Outcome, ItchRO) 評估後的搔癢分數。			
相對安全性 (如內文表九)	Maralixibat 的不良事件大多發生在接受治療前 4 週且持續不超過 1 週；最常見的不良事件為腹瀉和腹痛，且大部分不需處置即可復原。		
健康相關生活品質 (如內文表八)	對於具治療反應者，自基期至第 48 週，生活品質可達到具臨床意義的改善程度。		
試驗限制	目前的相對療效及安全性證據主要是來自於 RWD 期的試驗結果。其中安慰劑組的病人並未經歷藥品洗除期間 (wash-out period) 即進入 RWD 期，且 RWD 期僅為期 4 週；試驗結果亦缺乏多重比較的校正。此外，長期數據僅來自於單組的延伸性試驗結果，因此並無法提供穩健的長期相對數據。		

^a ICONIC 試驗共分為 6 個部分：包括 18 週的開放性治療期（包含劑量上升及劑量穩定）、為期 4 週 RWD 期、26 週開放性治療期，以及長期開放性延伸期（包含 2 階段）。詳如報告內文表五。

四、醫療倫理：

本報告雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但參考加拿大 CDA-AMC 蒐集之病友意見指出，ALGS 之膽汁鬱積搔癢症對病人及照顧者產生重大的生理、心理和經濟影響，且延遲診斷與未及時獲得治療亦對病人造成傷害。ALGS 病人對膽汁鬱積搔癢症的治療需求尚未得到滿足，目前的治療皆來自於藥品仿單標示外使用 (off-label use)，治療效果有限且會產生不良反應。

五、成本效益：

1. 加拿大 CDA-AMC 於 113 年 5 月公告一份評估報告，建議有條件的收載 maralixibat 用於治療阿拉吉歐症候群病人的膽汁鬱積搔癢症。委員會認為無法根據廠商提交的模型提出更可靠的成本效益估算結果，廠商的分析結果顯示，在願付費價格 50,000 加幣/QALY gained 的條件下，與單獨使用支持性療法(BSC) 相比，maralixibat 與 BSC 併用需要降價 96.5% 方符合成本效益，且由於無法解決的模型限制，此降價幅度具有高度不確定性，可能需再進一步降價。
2. 英國 NICE 至 113 年 9 月 26 日為止，尚在審議當中，委員會認為廠商提交的經濟模型具高度不確定性，maralixibat 與標準治療相比的 ICER 估計範圍可能高於一般可接受的 NHS 資源使用範圍(30,000 英鎊/QALY gained)，故初步評估結果為不建議給付 maralixibat 用於治療 2 個月以上的阿拉吉歐症候群病人的膽汁鬱積搔癢症，但此草案非最終指引，可能會於公開蒐集意見後改變其建議。

六、財務衝擊：

1. 建議者首先利用我國罕見疾病通報資料估算阿拉吉歐症候群病人數，參考臨床專家意見及本土文獻假設病人接受治療率、接受肝移植病人比例及出現需要治療的搔癢症比例以估算目標族群人數；其次，依進貨狀況、病人分布及醫師意見假設市占率，依文獻假設搔癢症狀嚴重程度分布比例、肝臟移植比例，另假設持續使用本品時間後排除未滿 1 歲病人估算年度用藥人數。建議者參考 ICONIC 試驗病人年齡中位數假設我國盛行病人年齡，參考國民營養調查各年齡平均體重，仿單建議之維持劑量，另假設開封後可使用時間及本品建議支付價估算藥費。預期未來第一年(114 年)使用本品人數為 2 人，至第五年(2029 年)為 4 人，年度藥費在第一年約 0.20 億元至第五年約 0.65 億元，由於為新增關係，故財務影響即為年度藥費。
2. 本報告認為建議者財務影響分析架構清楚，惟設定之本品用法用量、病人平均體重、開封後可使用天數等參數假設可能高估財務影響。本報告參考罕見疾病通報資料的更新數據及我國重大傷病檔中阿拉吉歐症候群病人年齡分布(較建議者假設年長)，調整目標族群人數及體重分布。經本報告調整後，預估未來五年使用本品人數為 3 人至 5 人，年度藥費約 0.60 億元至 0.99 億元，年度藥費即財務影響。另假設本品可消除肝臟移植需求進行情境分析，推估未來五年本品使

用人數為 3 至 6 人，年度藥費約 0.60 億元至 1.27 億元，年度藥費即為財務影響。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	LIVMARLI Oral Solution	無合適參考品
主成分/含量	maralixibat chloride/ 9.5 mg/mL	-
劑型/包裝	口服溶液劑/ 30 mL 琥珀色 PET 塑膠瓶	-
WHO/ATC 碼	A05AX04	-
主管機關許可適應症	用於治療 1 歲以上的阿拉吉歐症候群（Alagille Syndrome, ALGS）病人的膽汁鬱積搔癢症。	-
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	起始劑量為 190 mcg/kg 每日一次；一週後，視耐受情況調升至 380 mcg/kg 每日一次。對於體重超過 70 kg 的病人，每日最大劑量為 28.5 mg（即 3 mL）。	-
療程	第一週每日一次 190mcg/kg；第二週起每日一次 380mcg/kg。	-
每療程花費	擬訂中	-
參考品建議理由（請打勾“✓”）		
具直接比較試驗（head-to-head comparison）		-
具間接比較（indirect comparison）		-
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		-
目前臨床治療指引建議的首選		-
其他考量因素，請說明：		-

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

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	<p>於民國 113 年 5 月公告，建議有條件給付 maralixibat 用於年齡 12 個月以上之 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症，惟廠商須再降低價格。主要給付條件如後：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 病人的膽汁鬱積須由下列證據證明（至少一項）：(1) 血清膽酸（serum bile acid, sBA）濃度大於正常值上限的 3 倍；(2) 結合型膽紅素濃度 > 1 mg/dL；(3) 丙麩胺酸轉移酶（gamma glutamyl transferase, GGT）濃度大於正常值上限的 3 倍；(4) 無法解釋的脂溶性維生素缺乏；(5) 只能用肝臟疾病解釋的難治型搔癢。 2. 病人須具有中度至重度的搔癢症狀，定義為連續兩週的每日平均 Itch Reported Outcome Observer（以下簡稱 ItchRO（Obs））分數或 Clinician Scratch Scale（以下簡稱 CSS）分數為 2 以上。 3. 在開始使用 maralixibat 之前，病人須正在或先前曾充分使用全身性止癢藥物。充分使用全身性止癢藥物之定義為以合適劑量使用全身性止癢藥物達 1 至 3 個月。全身性止癢藥物可包含 UDCA、rifampicin、sertraline、naltrexone、cholestyramine 或抗組織胺。 4. 若病人具有以下其中一種狀況，則不可給付使用 maralixibat：(1) 曾接受膽道分流手術；(2) 曾接受肝臟移植；(3) 失償性肝硬化（decompensated cirrhosis）；(4) 同時伴隨其他肝臟疾病或具有肝臟疾病病史。 5. 初次給付 maralixibat 的最長時間為 6 個月。第一次續用醫師須提供搔癢改善的證明。搔癢改善的定義為 ItchRO（Obs）分數或 CSS 分數降至 1 分以下。關於之後的續用，醫師亦須每 6 個月提供與基期相比 ItchRO（Obs）分數或 CSS 分數變化維持的證明。 6. 病人接受肝臟移植或膽道分流手術後，應停止給付 maralixibat。
PBAC (澳洲)	至民國 113 年 9 月 26 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至民國 113 年 9 月 26 日止，查無相關資料。

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。

【邁芮倍口服溶液】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 113 年 10 月 28 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

(一) 疾病簡介

阿拉吉歐症候群（Alagille syndrome, ALGS）是一種罕見的體染色體顯性遺傳疾病，其盛行率經估計約為三萬分之一至五萬分之一[1, 2]。根據衛生福利部國民健康署最新的統計資料，我國累積的 ALGS 個案數為 18 位，已死亡的人數為 2 位^a[3]。目前已知的兩個 ALGS 致病基因為 Notch 訊息傳導路徑中的 *JAG1* 和 *NOTCH2*^b，然其病理機轉至今尚未明瞭。一項全球性 ALGS 研究的結果指出，符合 ALGS 診斷標準的病人中，約有 94% 具有 *JAG1* 突變，*NOTCH2* 突變則約佔 ALGS 病例的 2% 至 3%[1]。

ALGS 會影響人體多個器官系統，病人的表型、嚴重程度和預後差異大，多數病人首次被轉介或被診斷的年齡皆為 1 歲以下[2]。病人主要受影響的器官為肝臟，其特徵為肝內膽管數目減少和膽汁鬱積（cholestasis），且會伴隨不同程度

^a 數據來源為 2024 年 8 月罕見疾病通報個案統計表，個案數的統計截止日期為 2024 年 8 月 31 日，死亡數的統計截止日期為 2024 年 6 月 30 日。

^b *JAG1* 的全名為 *JAGGED1*，而 *NOTCH2* 的全名為 *neurogenic locus notch homolog protein 2*。

的肝外器官侵犯[1]。除了前述兩項特徵，其他肝膽衍生的症狀包含黃疸、難治型搔癢、皮膚的黃色素瘤 (xanthoma)、肝脾腫大、臨床上明顯的門靜脈高壓 (clinically evident portal hypertension, CEPH) 和實驗室檢驗異常^c等[1, 2]。嚴重的膽汁鬱積和難治型搔癢是最令 ALGS 病人衰弱的症狀，但造成搔癢的病理生理機制尚未完全瞭解[4]。

此外，由於膽汁排出異常，導致腸道內的膽鹽濃度降低，進而影響脂肪及脂溶性維生素的吸收，病人可能會發生相關疾病，例如因缺乏維生素 K 而影響凝血功能等。ALGS 的肝外表現種類多樣，例如特殊的面部外觀、心臟疾病、骨骼異常、眼部異常、腎臟疾病、生長遲緩或發育不良等^d[2, 5]。

根據一項全球性的大型 ALGS 疾病自然史研究^e，約有 40% 具膽汁鬱積的兒童病人以原生肝臟成長至成年[1]。研究納入的病童中，接受肝臟移植的年齡中位數為 2.8 歲，其中 72% 的病童接受肝臟移植的年齡小於 5 歲；此外，接受肝臟移植的主要原因為嚴重的膽汁鬱積及其後遺症 (即搔癢、黃色素瘤和脂溶性維生素缺乏)，其次為 CEPH。研究顯示病人接受肝臟移植後的 20 年存活率為 88%，仍低於其他兒科常見的肝臟移植適應症 (例如：膽道閉鎖)。一項國外預後研究^f的結果顯示 ALGS 病人族群在 18.5 歲時，經估計的無肝移植存活率 (transplant-free survival) 為 24%[6]，而我國單一醫學中心的 ALGS 研究^g則顯示，10 年無肝移植存活率 (native liver survival rate, NLS rate) 為 45.6%[7]。

由於 ALGS 的臨床表徵差異大，診斷 ALGS 並不容易，通常會評估病人的家族史、有無前述肝膽症狀和相關的肝外表現，亦可能會進行肝臟切片以確認肝小葉間的膽管數量是否減少，且須檢測 *JAG1* 或 *NOTCH2* 突變與否來確認診斷 [4]。

(二) 疾病治療

目前尚未查獲 ALGS 的臨床治療指引及後續監測之建議，其治療通常會依

^c 實驗室檢驗異常可能包含血清膽紅素濃度、血清膽酸濃度、GGT 濃度、AST 濃度和 ALT 濃度上升。血清膽紅素濃度可再細分為總膽紅素 total bilirubin 和直接膽紅素 direct bilirubin，簡稱分別為 T-Bil 和 D-Bil。GGT (又稱 γ -GT) 的全名為 gamma glutamyl transferase (丙麩胺酸轉移酶)，AST 的全名為 aspartate aminotransferase，ALT 的全名為 alanine aminotransferase。

^d 特殊的面部外觀例如寬鼻樑、寬額頭、尖下巴和深眼窩；心臟疾病例如心雜音或心臟結構異常；骨骼異常例如蝴蝶狀脊椎 (butterfly vertebrae)；眼部異常最常見的為後胚胎環 (posterior embryotoxon) [5]。

^e 該研究共納入 1,433 位確診 ALGS 且出生年介於 1997 年至 2019 年的病人，其中 57% 為男性，追蹤時間中位數為 6.0 年 (四分位距為 2.5 至 12.2 年)。

^f 此研究共納入 293 位確診 ALGS 病人，其中 60% 為男性，追蹤時間中位數為 2.7 年 (範圍為 0 至 10 年)。

^g 我國研究共納入 25 位確診 ALGS 病人，其中 52% 為男性，追蹤時間中位數為 7.3 年 (範圍為 2 個月至 22 年)。

病人的臨床表徵而有對應的處置，相關治療整理於表三。後續應定期追蹤各器官系統的變化、生長與發展，以及營養情形[4, 8]。

表三、ALGS 病人的治療處置[4, 8]

臨床表徵	治療處置
搔癢症和黃色素瘤*	<ul style="list-style-type: none"> • 利膽藥物：例如 ursodeoxycholic acid(簡稱 UDCA，又稱 ursodiol、urso)。 • 迴腸膽酸運輸蛋白 (ileal bile acid transporter, IBAT) 抑制劑：例如 maralixibat[†]、odevixibat[‡]。 • 其他藥物：例如 rifampin、naltrexone、膽酸結合樹脂 (例如：cholestyramine、colesevelam)、抗組織胺、SSRI(例如：sertraline)。 • 膽道分流手術 (biliary diversion)：藥物治療已無效的難治型搔癢症病人或許可以使用。
難治型膽汁鬱積或末期肝臟疾病	肝臟移植，並治療肝臟相關症狀。
肝細胞癌	由肝臟專科醫師和腫瘤專科醫師評估後進行標準治療。
生長遲緩	優化營養攝取，視需要更換脂溶性維生素。
心血管症狀	由心臟專科醫師、心臟外科或胸腔外科醫師進行治療。
眼部症狀或視力	ALGS 病人的視力通常預後良好，但有些病人會發生周邊脈絡膜和視網膜變化 (peripheral chorioretinal)，包含萎縮 (伴隨視野喪失)、視網膜色素改變、黃斑部萎縮、進展性的視力降低。針對視力喪失者提供視力輔助。
腎臟症狀	由腎臟專科醫師進行治療。
神經學發展症狀	依病人需要提供發展及教育的支持。
<p>*通常會需要併用右列這些藥物。</p> <p>[†]除了我國，本案藥品 maralixibat 已由美國 FDA 和 EMA 許可上市，分別核准用於「年齡 3 個月以上的 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症」[9]和「年齡 2 個月以上患有由 ALGS 引起的膽汁鬱積搔癢症之病人」[10]。</p> <p>[‡]我國主管機關尚未核准 odevixibat 用於 ALGS，但美國 FDA 和 EMA 皆已核准，分別用於「年齡 12 個月以上的 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症」[11]和「年齡 6 個月以上患有由 ALGS 引起的膽汁鬱積搔癢症之病人」[12]。</p> <p>縮寫：ALGS, Alagille syndrome 阿拉吉歐症候群；SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor 選擇性血清素再回收抑制劑。</p>	

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 maralixibat 以氯化鹽的形式存在，是一種可逆的 IBAT 抑制劑^h，

^h IBAT 位於細胞膜頂端 (apical)，是鈉離子依賴的運輸蛋白，因此有些文獻資料亦將此類藥物稱

其機轉為減少膽酸於末端迴腸的再吸收，導致膽酸的腸肝循環中斷，進而增加膽酸從糞便排泄，藉此降低血清膽酸 (serum bile acid, sBA) 濃度。然而，maralixibat 改善 ALGS 病人膽汁鬱積性搔癢症的機制仍尚未完全瞭解[13]。本案藥品的主管機關許可適應症為「用於治療 1 歲以上的 (Alagille Syndrome, ALGS) 病人的膽汁鬱積搔癢症」ⁱ，而此次建議者申請的適應症為「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上之阿拉吉歐症候群患者之膽汁鬱積搔癢症。嚴重程度為重度之患者，限使用至換肝為止」。

經查詢世界衛生組織藥物統計方法整合中心網站 ATC/DDD Index 頁面[15]，得知本案藥品 maralixibat 的 ATC 代碼為 A05AX04。前五碼 A05AX 的分類為 other drugs for bile therapy，尚有 5 種成分屬於此類，惟目前於我國皆未取得與「治療 ALGS 病人膽汁鬱積搔癢症」相關之適應症^j。其他同屬 A05A (bile therapy) 分類之藥品另有 6 項，於我國亦無相關許可適應症^k。

另於衛生福利部食品藥物管理署 (以下簡稱食藥署)「西藥許可證查詢」網頁[16]，以「阿拉吉歐症候群」、「Alagille syndrome」、「膽汁鬱積搔癢症」、「膽汁鬱積」、「膽汁淤積」或「膽道阻塞」作為適應症之關鍵字，並限制註銷狀態為「未註銷」進行查詢，除本案藥品外，另查獲一成分 cholestyramine，適應症為「原發性高膽固醇血症；伴隨膽道阻塞之癢症；迴腸切除局部性迴腸炎、切除迷走神經、糖尿病迷走神經性病變所致之腹瀉；輻射線所致之腹瀉」。

經查詢藥品給付規定[17]及健保署「健保用藥品項網路查詢服務」網頁[18]，得知前述藥品 cholestyramine 目前健保給付其作為降血脂藥物，與本案藥品較不相關。若另以「阿拉吉歐症候群」、「Alagille syndrome」、「膽汁鬱積搔癢症」、「膽汁鬱積」、「膽汁淤積」或「膽道阻塞」作為關鍵字於藥品給付規定中查詢，皆未搜尋到相關藥品。

由於具有本案藥品相關適應症的藥品較少，經諮詢醫師專家台灣臨床現況，

為 apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor，簡稱 ASBTi。

ⁱ 本案藥品 maralixibat 已列入食藥署公告的「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」[14]，其認定適應症於 2024 年 5 月 16 日公告修正為(1)用於治療三個月以上的阿拉吉歐症候群 (Alagille syndrome) 病人的膽汁鬱積搔癢症；(2)用於治療一歲以上的進行性家族性肝內膽汁滯留症 (Progressive Familial Intra-hepatic Cholestasis) 病人的膽汁鬱積搔癢症。

^j 5 種成分分別為 piprozolin (尚無我國藥品許可證)、hymecromone (許可適應症為「下列諸症之利膽及鎮痙作用：膽石、膽囊炎、膽道阻礙、膽囊切除後症候群」、cyclobutylol (許可適應症為「促進膽汁分泌」、odevixibat (尚無我國藥品許可證)和 elafibranor (尚無我國藥品許可證)。

^k 6 種成分分別為 chenodeoxycholic acid (許可適應症為「膽固醇性膽結石」；或用於罕病「因缺乏固醇 27-羥化酶而導致的先天性膽酸合成障礙」、ursodeoxycholic acid (許可適應症為「膽固醇系膽結石之溶解、原發性膽道肝硬化之肝功能改善」、cholic acid (許可適應症為「治療由於單一酵素缺乏所造成之先天性膽酸合成障礙。輔助治療過氧化體代謝異常 (包括 Zellweger spectrum disorders) 病人呈現之肝病表現、脂肪瀉或脂溶性維生素吸收降低所引起的併發症。)、obeticholic acid (尚無我國藥品許可證)、ursodoxicoltaurine (尚無我國藥品許可證)、nicotinyl methylanide (尚無我國藥品許可證)。

認為表三所摘述之 ALGS 搔癢症藥物，實為目前臨床可能會使用之藥物，但效果皆有限。諮詢的臨床醫師表示最常使用的是 UDCA；rifampin 為結核病用藥，用於 ALGS 或甚至長期使用的情形不多；cholestyramine 目前在醫療院所已無法開立；單方 naltrexone 為治療酒精成癮及拮抗類鴉片製劑的管制藥品，亦不會開立用於 ALGS；抗組織胺對膽汁鬱積搔癢症幾乎無效，多為讓病人好入睡而使用。

總結而言，綜合參考藥品作用機轉（ATC 分類碼）、我國許可適應症、現行健保給付規定及諮詢臨床醫師的資訊，本報告彙整與本案藥品具有相近治療地位之藥品於表四。

表四、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
A05AX04 Maralixibat chloride (本案藥品)	用於治療 1 歲以上的 (Alagille Syndrome, ALGS) 病人的膽汁鬱積搔癢症。	口服液劑	9.5 mg/mL	建議收載中。
A05AA02 Ursodeoxycholic acid (UDCA)	膽固醇系膽結石之溶解、原發性膽道肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 之肝功能改善。	錠劑	100 mg/tab	健保已收載，作為肝庇護劑。給付條件詳見附錄一。
		膠囊劑	300 mg/tab	
C10AC01 Cholestyramine	原發性高膽固醇血症；伴隨膽道阻塞之癢症；迴腸切除局部性迴腸炎、切除迷走神經、糖尿病迷走神經性病變所致之腹瀉；輻射線所致之腹瀉。	散劑、內服顆粒劑	444.5 mg/g	健保已收載，作為降血脂藥物。給付條件詳見附錄一。
J04AB02 Rifampin (單方)	肺結核、奈瑟氏腦膜炎球菌帶原者。	膠囊劑	150 mg/cap、 300 mg/cap、 450 mg/cap	健保已收載，未訂定給付規定。
N06AB06 Sertraline	鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群、社交恐懼症及經前不悅症。	膜衣錠	50 mg/tab、 100 mg/tab	健保已收載，給付條件為「使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由」。
		內服	20 mg/mL	

		液劑		
N07BB04 Naltrexone (單方)	治療酒精成癮及拮抗類鴉片製劑的作用。	膜衣錠	50 mg/tab	健保尚未收載。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 5 月公告。
PBAC (澳洲)	截至 2024 年 9 月 26 日止，查無資料。
NICE (英國)	截至 2024 年 9 月 26 日止，查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：截至 2024 年 9 月 26 日止，查無資料。
	Embase/PubMed/Cochrane Library 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2024 年 9 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)

於 CDA-AMC 之公開網頁輸入關鍵字 maralixibat[19]，查獲一份 2024 年 5 月公告之本案適應症相關評估報告[20]，相關重點摘錄如後。

1. 評估結論

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議有條件給付 maralixibat 用於年齡 12 個月以上之 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症。給付條件如後，其中關於病人的給付條件為 (1) 至 (4)，須同時符合：

給付條件項目	給付條件內容
--------	--------

起始治療條件	<p>(1) 病人的膽汁鬱積須由下列證據證明 (至少一項): (1) sBA 濃度大於正常值上限的 3 倍; (2) 結合型膽紅素濃度¹ > 1 mg/dL; (3) GGT 濃度^o 大於正常值上限的 3 倍; (4) 無法解釋的脂溶性維生素缺乏; (5) 只能用肝臟疾病解釋的難治型搔癢。</p> <p>(2) 病人須具有中度至重度的搔癢症狀, 定義為連續兩週的每日平均 ItchRO (Obs) 分數^m或 CSS 分數ⁿ為 2 以上。</p> <p>(3) 在開始使用 maralixibat 之前, 病人須正在或先前曾充分使用全身性止癢藥物。CDEC 對於充分的全身性止癢藥物之定義為以合適劑量使用全身性止癢藥物達 1 至 3 個月。全身性止癢藥物可包含 UDCA、rifampicin、sertraline、naltrexone、cholestyramine 或抗組織胺。</p> <p>(4) 若病人具有以下其中一種狀況, 則不可給付使用 maralixibat: (1) 曾接受膽道分流手術; (2) 曾接受肝臟移植; (3) 失償性肝硬化 (decompensated cirrhosis); (4) 同時伴隨其他肝臟疾病或具有肝臟疾病病史。</p>
續用條件	<p>(5) 初次給付 maralixibat 的最長時間為 6 個月。第一次續用醫師須提供搔癢改善的證明。搔癢改善的定義為 ItchRO (Obs) 分數或 CSS 分數降至 1 分以下。關於之後的續用, 醫師亦須每 6 個月提供與基期相比 ItchRO (Obs) 分數或 CSS 分數變化維持的證明。</p>
終止治療條件	<p>(6) 病人接受肝臟移植或膽道分流手術後, 應停止給付 maralixibat。</p>
開立處方條件	<p>(7) Maralixibat 僅應給付於具 ALGS 診治經驗的專科醫師處方開立時。</p>
價格條件	<p>(8) Maralixibat 的價格須再降低。</p>

2. 主要療效證據及建議理由

CDEC 參考的主要療效證據為一項多國、多中心的第 IIb 期臨床試驗 ICONIC^o, 該試驗中間包含一段 4 週的雙盲、安慰劑對照之隨機分派停藥期 (randomized withdrawal), 後續另有一段開放式設計的長期延伸期 (long-term extension)。加拿大廠商 (Mirum Pharmaceuticals Inc.) 另提交兩項研究結果以解決實證差距^p。

¹ 結合型膽紅素 (conjugated bilirubin) 又稱直接膽紅素 (direct bilirubin, D-Bil)。

^m ItchRO (Obs) 的全名為 Itch Reported Outcome Observer, 為病人照顧者以搔癢通報結果問卷 (Itch Reported Outcome, ItchRO) 評估後的搔癢分數。ItchRO 問卷是一個為膽汁鬱積肝病 (包含 ALGS) 兒童所設計的搔癢評估量表, 並已經過驗證 (validated)。分數範圍從 0 至 4, 0 表示未觀察到或未報告搔癢, 1 為輕微, 2 為中度, 3 為重度, 4 表示極重度。具有臨床意義的分數變化為相差 1 分以上。ItchRO (Pt) 的全名為 Itch Reported Outcome Patient, 則是由 9 歲以上的病人獨立評分, 5 至 8 歲的病人可由照顧者從旁協助[21]。

ⁿ CSS 的全名為 Clinician Scratch Scale, 是一種由臨床醫師評估的抓痕量表, 可用於評估搔癢的嚴重程度。分數範圍為 0 至 4 分, 0 代表沒有抓痕, 1 表示有搓揉或輕微抓痕, 2 表示有活動性的抓痕但沒有明顯擦傷磨損, 3 表示有明顯擦傷磨損, 4 表示有皮膚割傷、出血和疤痕。

^o 一些參考資料或文獻又稱 ICONIC 試驗 LUM001-304 試驗, 為求前後文一致, 本報告統稱該試驗為 ICONIC 試驗。

^p 此實證差距為 CDEC 從臨床專家的回饋得知, 即改善搔癢或許能延後肝臟移植達數年的時間, 甚至可能降低死亡率, 然而僅依 ICONIC 試驗的結果尚無法證明。因此加拿大廠商另提供其他

兩項研究分別為一項比較自然病史的研究（a natural history comparison study），及一項集結三個臨床試驗（IMAGINE 試驗、ICONIC 試驗和 IMAGINE-II 試驗）⁹長期的受試者層級數據（patient-level data）之研究。

(1) ICONIC 試驗

ICONIC 試驗的目的為評估 maralixibat 用於 1 至 18 歲 ALGS 病人的安全性及有效性，其完整試驗設計及結果數據已呈現於本報告「電子資料庫相關文獻」章節，此處不另贅述。ICONIC 試驗納入的 31 位受試者中分別來自澳洲、歐洲及英國等 10 個臨床試驗中心。

ICONIC 試驗的結果顯示，與安慰劑併用標準治療（以下簡稱安慰劑組）相比，maralixibat 併用標準治療（以下簡稱 maralixibat 組）在 4 週的隨機停藥期可改善受試者的搔癢程度和 sBA 濃度。儘管未校正多重性（multiplicity），搔癢分數的差異符合具臨床意義的變化，進而支持 maralixibat 的療效。然而，須留意 ICONIC 試驗的雙盲期只有 4 週，因此無法評估 maralixibat 的長期療效和安全性。

CDEC 指出雖然 ICONIC 試驗結果顯示 sBA 濃度下降與搔癢分數改善可能具相關性，但此數據本質上仍為描述性，且此相關性評估是依據樣本數少（n=28）的事後分析。因此 CDEC 表示目前尚不清楚 sBA 濃度與膽汁鬱積性肝病病人搔癢的關聯程度。

在健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）方面，CDEC 認為由於現有證據的限制，無法針對 maralixibat 對 HRQoL 的影響得出結論。CDEC 同意臨床專家的回饋（強調 maralixibat 於臨床試驗觀察到的療效程度），但此舉並未克服分析 HRQoL 時遇到的限制，例如大量的缺失數據，特別是樣本數少的研究。

(2) 解決系統性回顧實證差距的研究（Studies addressing gaps in the evidence from the systematic review）

A. 自然病史研究

自然病史研究係比較 84 位接受 maralixibat 的 ALGS 病人（以下簡稱 maralixibat 組）和 469 位來自 GALA 臨床研究資料庫的外部對照世代（external controls cohort）病人，而此 GALA 對照組的追蹤數據長達 6 年。研究評估的指

資料以補足此實證差距。

⁹ IMAGINE 試驗又稱 LUM001-303 試驗[22]，而 IMAGINE-II 試驗又稱 LUM001-305 試驗[23]。兩個試驗分別為兩個第 II 期劑量探索試驗 LUM001-302（又稱 IMAGO 試驗）和 LUM001-301（又稱 ITCH 試驗）的長期追蹤研究（long-term extension, LTE）。

標為 EFS^r和 TFS^s。此自然病史研究為獨立執行，不受加拿大廠商的影響或支配。

該研究結果顯示與 GALA 對照組相比，maralixibat 組發生 EFS 事件的風險可以降低約 70%，風險比率 (hazard ratio, HR) 為 0.305，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 為 0.189 至 0.491， $p < 0.0001$ ；而 maralixibat 組的 TFS 亦改善 67% (HR: 0.332；95% CI: 0.197 至 0.559； $p < 0.0001$)。

CDEC 對於此研究的顧慮包含觀察性研究設計的固有限制、潛在殘留的干擾因子、兩組病人的疾病嚴重程度不具可比性，以及 GALA 資料庫的病人缺乏 sBA 濃度的數據。儘管研究結果顯示與標準照護相比，使用 maralixibat 能減少病人發生肝臟移植、死亡和其他相關事件，且在統計上及臨床上皆具顯著差異，可視為支持性證據，但由於結果具不確定性，因此解讀時須謹慎。

B. 集結三個臨床試驗數據之研究

三個試驗長期數據之研究則是為了確立 EFS 和 TFS 的預測因子。研究共納入 76 位個別受試者的數據，並呈現試驗在不同時間點為輕度或無搔癢 (即 ItchRO (Obs) 分數 ≤ 1) 的病人比例。試驗顯示在使用 maralixibat 48 週後獲得的臨床參數 (sBA 濃度、血清總膽紅素濃度、與基期相比的 ItchRO (Obs) 分數變化) 可作為後續 EFS 和 TFS 的潛在預測因子。

CDEC 認為由於此研究的諸多限制，使得結果具有不確定性。限制包含樣本數少、缺乏對照組，以及不確定此研究觀察到的 EFS 和 TFS 改善是否僅為搔癢改善造成的結果。CDEC 總結表示受試者層級的數據在族群層級的可解釋性 (interpretability) 仍然有限。然而，CDEC 認為基於此研究觀察到 ItchRO (Obs) 分數和 CSS 分數的相關性，以及輕度或無搔癢病人的比例，這些新資訊仍可作為 maralixibat 療效的支持性證據。

(3) 小結

總結而言，於療效實證方面，CDEC 認為根據 ICONIC 試驗的結果，相較於安慰劑，maralixibat 可改善受試者的搔癢程度和 sBA 濃度。再者，maralixibat 或許可藉由減緩搔癢症狀進而改善病人的 HRQoL，然而此實證仍具不確定性。CDEC 表示 maralixibat 可滿足 ALGS 病人在改善搔癢方面的一些治療需求。

3. 參考品

^r EFS 的全名為 event-free survival，表示無事件存活期，是一個複合指標，包含首次發生肝代償不全事件 (腹水或食道靜脈曲張出血)、膽道分流手術、肝臟移植和死亡。

^s TFS 的全名為 transplant-free survival，表示無移植存活期。

除了本案藥品，目前於加拿大沒有核准其他 ALGS 相關膽汁鬱積搔癢症之治療藥物。因此可能的參考品為最佳支持性照護 (best supportive care)。藥品仿單標示外使用 (off-label use) 包含抗組織胺、UDCA、rifampicin、cholestyramine、sertraline 和 naltrexone。

4. 其他臨床或實務相關考量點

- (1) CDEC 指出使用 maralixibat 前須建立兒童和成人(照顧者)的知情同意流程，以充分討論目前 maralixibat 實證的不確定性，以及 maralixibat 可能無法阻止潛在肝臟疾病惡化。
- (2) 儘管 ICONIC 試驗的所有受試者皆為 *JAG1* 突變，CDEC 同意試驗結果可以外推至具有其他基因突變的病人 (即 *NOTCH2*)。
- (3) 臨床專家指出 ICONIC 試驗使用的 ItchRO 問卷於臨床實務不常用。臨床上可能會透過家人回報或年齡較大的病童可自行回報症狀，包含搔癢、睡眠障礙，以及醫師肉眼評估病人皮膚的抓痕程度。
- (4) 臨床專家指出由於 sBA 濃度檢測的高成本和後勤限制，臨床上不常評估 sBA 濃度的變化。sBA 濃度檢測經常須送至專門實驗室進行，且並非所有胃腸科別於臨床實務中皆容易取得。

5. 病友團體意見或倫理相關議題

CDEC 討論到兒科病人屬於易受傷害族群，以及 ALGS 膽汁鬱積搔癢症帶給病人和照顧者的生理、情緒和心理社會負擔等議題。CDEC 另討論到 maralixibat 相較於 off-label use 之治療或手術，有較少的嚴重不良事件，或許可進而提升病人及照顧者生活品質。此外，maralixibat 的口服劑型或許另具有潛在優勢。

總結而言，CDEC 表示有鑑於目前 ALGS 引起之膽汁鬱積搔癢症可用的藥物治療皆為 off-label use，且頂多只能產生部份反應。因此即使 maralixibat 在長期療效與安全性的證據有限，且 sBA 濃度和搔癢程度之間的關聯性尚不確定，CDEC 仍認為 maralixibat 或許能解決病人明顯未被滿足的治療需求。

病友團體意見和臨床專家意見重點摘要如下：

(1) 病友團體意見

病友意見蒐集自兩組病友團體 Canadian Liver Foundation (CLF) 和 Alagille Syndrome Alliance (ALGSA)。CLF 共提供 8 位加拿大病人及照顧者的意見[†]，其中 4 位受訪者因加入臨床試驗而有使用 maralixibat 的經驗。ALGSA 則透過家庭

[†] 蒐集時間為 2023 年 5 月，蒐集方式則透過電話或視訊面談。

問卷、個人面談，以及支持團體和焦點團體⁴間的主題式討論蒐集意見。

兩個病友團體皆表示搔癢症是最令人討厭的症狀，不僅使人衰弱，症狀會持續且無法緩解，對病童及照顧者的睡眠、病童的生長、學業表現及社交均有相當大的影響。此外，對於病童及照顧者而言，能找到會辨認且診斷 ALGS，以及給予適當治療的專科醫師並不容易。病友團體皆表示 ALGS 需要有效的治療方式以改善嚴重搔癢症、減緩病程、避免或延後肝臟移植的需求，並改善病友及照顧者的疲勞及 HRQoL。

具 maralixibat 使用經驗的病人表示他們的搔癢可透過使用 maralixibat 而緩解，且副作用輕微（胃不適及腹瀉），並表示他們變得可以從事一般的日常活動，而他們的家庭也出現正向地改變。

(2) 臨床專家及臨床醫師團體之意見

臨床意見來自三位具 ALGS 膽汁鬱積搔癢症診治經驗的臨床專家，以及一個臨床醫師團體 Canadian Association for the Study of the Liver (CASL)。

CASL 和兩位臨床專家皆同意病人具有未被滿足的治療需求，現行所有治療對於 ALGS 的膽汁鬱積搔癢症皆不有效，並表示面前缺乏 ALGS 膽汁鬱積搔癢症的治療指引。CASL 和臨床專家們皆表示治療目標主要是改善病人的搔癢、生活品質（即睡眠持續時間）和營養狀況（即脂溶性維生素缺乏）。CASL 表示若病人進行肝臟移植，應考慮停止使用 maralixibat。臨床專家則表示若使用足夠時間（即 6 個月）後，臨床測量結果顯示對搔癢症狀無效，則應考慮停止使用 maralixibat。臨床意見皆同意 maralixibat 的耐受性佳，因此不良事件不太可能是停止使用 maralixibat 的原因。

(二) PBAC（澳洲）

截至 2024 年 9 月 26 日為止，於澳洲藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）網頁「Medicine Status Website」輸入關鍵字 maralixibat 查詢藥品收載進程[24]，未查獲相關評估報告。

(三) NICE（英國）

截至 2024 年 9 月 26 日為止，於 NICE 之公開網頁輸入關鍵字 maralixibat[25]，雖未查獲最終完整評估報告，然而與本案適應症相關之評議已在進行，最終評估

⁴ 至少包含 76 位加拿大成員。

報告預計公告日期仍在討論中。目前查獲一份於 2024 年 7 月 31 日公告之 Draft guidance consultation 可供參考[26]。須留意此份內容不代表最終決議，NICE 關於給付與否之建議可能會於公開蒐集諮詢意見後改變，相關重點摘錄如後。

1. 評估內容

NICE 的初步意見為不建議給付 maralixibat 用於治療年齡兩個月以上且具有膽汁預計搔癢症之 ALGS 病人。

2. 主要療效證據及建議理由

NICE 初步參考的主要療效證據為三個第 II 期臨床試驗，名稱分別是 ICONIC、ITCH 和 IMAGO。CDA-AMC 亦有參考 ICONIC 試驗的結果，而 ITCH 試驗和 IMAGO 試驗即分別為 LUM001-301 和 LUM001-302 試驗，皆為劑量探索試驗^q。三個試驗的受試者皆為具有中度至重度搔癢的 ALGS 病人，試驗設計皆含有隨機分派停藥期^v，而比較藥物皆是 maralixibat 組和安慰劑組。ICONIC 試驗的 31 位受試者來自英國、歐洲及澳洲，ITCH 試驗的受試者來自加拿大和美國，IMAGO 試驗則有納入 20 位英國受試者。

在 maralixibat 相較於標準治療的長期療效方面，英國廠商（Mirum Pharmaceuticals）提交的資料與加拿大廠商相同，即一項集結前述三個臨床試驗長期數據的 maralixibat 世代研究（cohort），以及一項與 GALA cohort 比較的自然病史研究。

三個臨床試驗的證據顯示，與安慰劑併用標準治療相比，maralixibat 併用標準治療更有機會緩解 ALGS 的搔癢症狀。然而尚不清楚 maralixibat 減緩搔癢的長期效果如何，以及與標準治療相比是否可延長病人壽命。目前亦缺乏 maralixibat 用於成人病人的證據。外部評估小組（external assessment group, EAG）認為 maralixibat 的試驗皆為探索性而非確認性試驗，理由包含：（1）隨機分派期的時間較短（4 或 13 週）；（2）ICONIC 試驗起始 maralixibat 後至隨機分派期前沒有洗除期間（wash-out period）；（3）由於延伸追蹤期為開放式且單臂設計，因此缺乏長期的相對療效數據；（4）由於試驗未校正多重統計檢定，因此會有膨脹的型一誤差（inflated type 1 error）。

在與 GALA cohort 比較的自然病史研究中，英國廠商指出相較於接受標準治療者，使用 maralixibat 者後續接受肝移植或膽道分流手術、發生肝代償不全或死亡的機率較低。EAG 認為此複合指標的無事件存活期可能不適合作為死亡率的替代指標，因為可預期肝移植病人的壽命幾乎接近一般人。EAG 指出英國廠商

^v ICONIC 試驗在隨機分派停藥期後即有設計開放式的長期延伸期，而 ITCH 試驗和 IMAGO 試驗則是另有額外接續的延伸試驗，分別為 IMAGINE-II 試驗和 IMAGINE 試驗，詳見註腳 q。

未校正一項關鍵的預後因子—基期 sBA 濃度。此外，該研究的結果會因基期的起始時間點不同而有所差異。再者，EAG 強調 maralixibat 的劑量在試驗延伸期高於仿單建議劑量，且 6 年的追蹤數據仍未成熟。

此外，由於英國廠商提交的經濟模型具有許多不確定性，因此成本效果估計亦具有不確定性。即使考慮疾病嚴重程度以及 maralixibat 對生活品質及壽命的影響，maralixibat 的成本效果估計結果仍高於 NICE 認為 NHS 可接受的範圍。因此，NICE 初步不建議給付 maralixibat 用於治療 ALGS 膽汁鬱積搔癢症。

3. 參考品

目前於英國國民健康服務體系 (National Health Service, NHS) 尚未有治療給付於 ALGS 之膽汁鬱積搔癢症。搔癢症之標準治療皆未給付用於 ALGS。目前臨床上針對 ALGS 膽汁鬱積搔癢症的治療藥物皆為 off-label use。NICE 委員會同意英國廠商將本案藥品定位在標準治療的新增 (add-on) 治療藥物。

4. 病友團體意見或倫理相關議題

NICE 委員會同意 NHS 尚未給付 ALGS 膽汁鬱積搔癢症的治療藥物，因此病人有未被滿足的治療需求很高。NICE 委員會的結論是 ALGS 病人及其家人會很支持安全又有效的 ALGS 膽汁鬱積搔癢症治療藥物納入給付，因為該藥物可能會延遲或消除肝臟移植的需求。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2024 年 9 月 26 日為止，於 SMC 之公開網頁輸入關鍵字 maralixibat[27]，未查獲相關評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Embase、PubMed 和 Cochrane Library 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	1 歲以上 ALGS 病人之膽汁鬱積搔癢症
Intervention	Maralixibat
Comparator	未設限
Outcome	相對療效、健康相關生活品質與相對安全性
Study design	臨床試驗 (clinical trial)、系統性文獻回顧 (systematic review, SR)、統合分析 (meta-analysis, MA)

依照上述之 PICOS，透過 Embase、PubMed 和 Cochrane Library 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 21 日止，以「Alagille Syndrome」結合「maralixibat」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 2024 年 10 月 21 日止，使用前述關鍵字及附錄二之檢索策略進行療效文獻搜索，於 Embase 查獲 98 筆資料，於 PubMed 查獲 22 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 25 筆資料。排除重複 45 筆資料後，共得到 100 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 83 筆與 PICOS 不符的資料後，初步納入 17 筆資料，分別為 16 筆臨床試驗類文獻，及 1 筆 SR 或 MA 類文獻。

初步納入的 16 筆臨床試驗類文獻中，11 筆為單一臨床試驗的結果，5 筆為匯集多項臨床試驗的結果。匯集多項臨床試驗的 5 筆文獻中[28-32]，所有文獻納入之試驗皆有 maralixibat 劑量不一的問題，且有些未達有效治療劑量 (380 µg/kg/day)，因此 5 筆皆予以排除。11 筆單一臨床試驗的文獻中，有 6 筆來自 ICONIC 試驗[21, 33-37]，1 筆來自 IMAGO 試驗[38]，3 筆來自 ITCH 試驗[39-41]，1 筆來自 IMAGINE 試驗[42]。經排除 9 筆 maralixibat 未達有效治療劑量或僅有初步結果之文獻後，臨床試驗類文獻部分共納入 2 筆來自 ICONIC 試驗的文獻[21, 33]，相關重點統整於後。

納入的 1 筆 SR 或 MA 類文獻係比較不同 IBAT 抑制劑 (不同劑量的 maralixibat；odevixibat) 在各個療效指標的差異[43]，並無提供額外的資訊，且 odevixibat 尚未取得我國許可證，故亦予以排除。因此，最終本報告針對來自 ICONIC 試驗的 2 篇文獻進行相對療效及相對安全性探討[21, 33]。

A. ICONIC 試驗設計[21]

ICONIC 試驗又稱 LUM001-304 試驗，試驗目的為評估 maralixibat 相較於安慰劑用於 ALGS 膽汁鬱積搔癢症之相對療效與相對安全性。ICONIC 試驗的試驗設計和試驗方法摘錄於表五。ICONIC 試驗的贊助者為 Mirum Pharmaceuticals，於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 的編號為 NCT02160782。

表五、ICONIC 試驗簡介[21, 33]

試驗設計	全球性、多國多中心的第IIb期試驗，為期 204 週，試驗階段共分為 6 個部分，依序如下：		完成人數
	I. OL 期（第 0 週至第 18 週）： • 劑量上升的 OL 期：為期 6 週 • 劑量穩定的 OL 期（380 µg/kg/day）：為期 12 週		29
	II. 隨機分派、雙盲且安慰劑對照的 RWD 期*：第 19 週至第 22 週，為期 4 週。		29
	III. 穩定給藥的 AWD 期（380 µg/kg/day）：第 23 週至第 48 週，為期 26 週 [†] 。		23
	IV. 非強制、開放式的 LTE 期： • 第一階段：第 49 週開始，為期 52 週，一天一次的 380 µg/kg maralixibat。 • 第二階段：第 101 週開始，為期 104 週，符合條件的受試者 [‡] 可接受一天兩次，每次 380 µg/kg maralixibat。		16 15
試驗族群 [§]	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> 1 至 18 歲且臨床診斷有 ALGS 的病人 sBA 濃度大於正常值上限的 3 倍 具有難治型搔癢，定義為 ItchRO (Obs) 連續兩週大於 2 分 	
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> 腸肝循環手術中斷 (surgical interruption of the enterohepatic circulation) 過去曾接受肝臟移植 失償性肝硬化 	
試驗用藥	<p>RWD 期有區分介入組和對照組，其餘階段皆是接受 maralixibat。試驗期間，補充脂溶性維生素為標準治療。</p> <ul style="list-style-type: none"> 介入組：一天一次的 380 µg/kg maralixibat。 對照組：安慰劑。 		
試驗指標	<ul style="list-style-type: none"> 主要指標：對 maralixibat 具療效反應者*在 RWD 期 sBA 濃度的平均變化。 關鍵搔癢指標：所有受試者 (intention-to-treat) 在 RWD 期及「基期至第 48 週」的每週平均早上 ItchRO (Obs) 分數變化[‡]。 關鍵次要指標：所有受試者在「基期至第 18 週」、「基期至第 48 週」的 sBA 濃度及 ItchRO (Pt) 分數；RWD 期的 ItchRO (Pt) 分數變化 其他指標[¶]：CSS 分數、CXS 分數、身高、體重、血清膽固醇濃度、7α-C4、FGF-19、肝臟酵素 (AST、ALT、GGT、ALP)、T-Bil、D-Bil、安全性、耐受度、生活品質和疲勞 (使用 PedsQL 問卷^{**})。 		
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> RWD 期兩組各數值的差異分析是使用 ANCOVA，並以基期數值作為共變項校正。 安全性分析：只要至少接受過一次 maralixibat 劑量的受試者皆會納入分析。 生活品質和疲勞：使用多變項線性回歸模型；模型 1 有校正基期生活品質和疲勞； 		

模型 2 另新增校正基期生活品質和疲勞與治療反應的交互作用項；模型 3 再額外校正其他變項^{††}。

*隨機分派的比例為 1:1，隨機分派使用的方法為集區分派 (a permuted block algorithm，ICONIC 試驗使用的集區數目為 4。隨機的代碼會依照每位受試者進入試驗的順序依序分配，而受試者會收到標有相同代碼的試驗用藥)，分層因子為事先定義的具療效反應標準 (predefined response criteria，定義為基期至第 12 或 18 週，sBA 濃度降低 50%以上)。雙盲為受試者和研究人員具盲性，執行隨機分派的統計人員非盲性。

†若病人在 RWD 期是安慰劑組，在 AWD 期一開始的 6 週會是 maralixibat 劑量上升期。

‡sBA 濃度大於正常值上限 (8 μmol/L)，或 ItchRO (Obs) ≥1.5。

§試驗期間，受試者禁止使用膽酸結合樹脂類藥物。基期至第 22 週 (即 RWD 期結束)，不能接受新的止癢藥物。

¶ItchRO 量表每天會評估兩次，早晚各一次。

¶CSS 分數和 CXS 分數會由研究者進行評分，分數範圍皆為 0 至 4 分。CSS 是用於評估搔癢嚴重度的量表，0 分代表沒有抓痕，1 分表示有摩擦 (rubbing) 或輕微抓痕，2 表示有活動性的抓痕但沒有擦傷磨損，3 表示皮膚有擦傷磨損，4 表示有皮膚割傷、出血和疤痕。CXS 是用於評估黃色素瘤個數以及干擾或限制活動程度的量表，0 表示沒有黃色素瘤，1 表示沒有超過 20 個單獨病灶，2 表示有超過 20 個病灶但沒有干擾或限制活動，3 表示大量的病灶或大型的病灶造成臉部或四肢扭曲變形，4 表示病灶的數量和大小已經干擾日常功能 (例如行走或使用手部)。7α-C4 全名為 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one，是 7α-hydroxy cholesterol 的代謝物，為膽酸生合成的中間產物，可作為膽酸吸收不良 (bile acid malabsorption, BAM) 的替代 (surrogate) 檢測，BAM 病人的膽酸生合成會上升。7α-C4 正常範圍約為 6 至 60.7 ng/mL，正常值上限約為 66.5 ng/mL，7α-C4 的分子量為 400.647 g/mol。FGF-19 全名為 fibroblast growth factor-19，產生於迴腸末端，用於反應膽酸的吸收，低濃度的 FGF-19 是膽酸腹瀉的其中一個指標，健康人的範圍約為 50 至 590 pg/mL。FGF-19 的分子量為 3914.36 g/mol。

** PedsQL 英文全名為 Pediatric Quality of Life Inventory，中文稱兒童生活品質量表。PedsQL 問卷為一個含有 23 個項目的模組化工具，旨在衡量兒童與青少年的生活品質，囊括身體功能、情緒功能、社會功能和學校功能。此問卷包含核心量表 (PedsQL 4.0 Generic Core Scale)、家庭影響模組 (PedsQL 2.0 Family Impact Module) 和多維疲勞量表 (PedsQL Multidimensional Fatigue Scales)。PedsQL 每個項目 (父母及病人本身) 的答案都有 5 個等級 (0 表示從未，1 表示幾乎從未，2 表示有時，3 表示經常，4 表示幾乎總是)，並轉換為 0 至 100 分，分數越高表示生活品質越好。PedsQL 問卷的最小臨床重要差異範圍為 4 至 5 分，具體分數取決於不同量表。由於 PedsQL 問卷不是專門為 ALGS 病人設計，因此由臨床專家們獨立挑選三個量表中與 ALGS 最相關的 19 項形成三個子集 (subset) 來評估。試驗期間的分數由照顧者代為回報。

††其他變項包含年齡、性別、膽紅素、過去 rifampicin 的使用、身高 Z 分數、體重 Z 分數、ItchRO Obs、sBA 濃度。

縮寫：OL, open-label run-in 開放式導入；RWD, randomised withdrawal 隨機分派停藥；AWD, after randomized withdrawal；LTE, long-term extension 長期延伸；ALGS, Alagille Syndrome；sBA, serum bile acid；ItchRO (Obs)，Itch Reported Outcome Observer；ItchRO (Pt)，Itch Reported Outcome Patient；CSS, Clinician Scratch Scale；CXS, Clinician Xanthoma Scale；7α-C4, 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one；FGF-19, fibroblast growth factor-19；AST, aspartate aminotransferase；ALT, alanine aminotransferase；GGT, gamma glutamyl transferase；ALP, alkaline phosphatase；T-Bil, total bilirubin；D-Bil, direct bilirubin；PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory。

B. ICONIC 試驗結果[21]

(a) 基期特徵

試驗納入受試者的期間為 2014 年 10 月 28 日至 2015 年 8 月 14 日，共納入 31 位，分別來自 6 個國家，包含比利時、法國、波蘭、西班牙、英國和澳洲。由於 2 位受試者因與 maralixiba 無關的嚴重不良事件而停藥，最終共有 29 位進入隨機分派，繼續使用 maralixibat 者有 13 位，另 16 位則轉換至安慰劑組。整體而言，兩組受試者的基期特徵平衡^w，如表六所示。31 位受試者中女性佔 39%，年齡中位數為 5.0 歲，每週早上平均 ItchRO (Obs) 分數的中位數為 3.0 分，多數生化檢驗數值皆有上升，例如：sBA 濃度中位數為 276 $\mu\text{mol/L}$ ，T-Bil 濃度中位數為 78.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

表六、ICONIC 試驗的受試者基期特徵

基期特徵*	整體病人 (N=31)	Maralixibat 組 (N=13)	安慰劑組 (N=16)
年齡，年	5.0 (2.0 至 7.0)	4.0 (2.0 至 7.0)	5.0 (3.5 至 8.0)
女性，人數	12 (39%)	4 (31%)	6 (37%)
JAG1 突變，人數	31 (100%)	13 (100%)	16 (100%)
搔癢治療史，人數			
任何藥物	29 (94%)	12 (92%)	15 (94%)
UDCA	25 (81%)	10 (77%)	13 (81%)
Rifampin	23 (74%)	10 (77%)	12 (75%)
Naltrexone	1 (3%)	1 (8%)	0
Sertraline	1 (3%)	0	1 (6%)
試驗參數			
ItchRO (Obs) 分數 [†]	3.0 (2.4 至 3.3)	2.8 (2.4 至 3.3)	3.0 (2.5 至 3.3)
CSS 分數	4.0 (3.0 至 4.0)	3.0 (3.0 至 4.0)	4.0 (3.0 至 4.0)
sBA 濃度， $\mu\text{mol/L}$ [‡]	276 (79 至 479)	335 (79 至 412)	196 (79 至 460)
ALT，U/L	171 (116 至 207)	196 (119 至 244)	144 (98 至 197)
AST，U/L	161 (111 至 203)	183 (141 至 203)	135 (111 至 180)
GGT，U/L	419 (189 至 740)	463 (275 至 740)	311 (159 至 552)
T-Bil， $\mu\text{mol/L}$ [§]	78.7 (23.9 至 148.8)	78.7 (13.7 至 152.2)	48.7 (26.5 至 135.9)
D-Bil， $\mu\text{mol/L}$ [§]	70.1 (13.7 至 138.5)	70.1 (13.7 至 138.5)	46.2 (12.8 至 123.1)
膽固醇， mmol/L	8.5 (7.3 至 14.1)	8.4 (7.6 至 11.6)	9.1 (7.3 至 12.6)
7 α -C4， nmol/L	11.3 (4.5 至 31.5)	19.0 (10.0 至 31.5)	7.3 (3.5 至 19.3)
FGF-19， pmol/L	8.4 (4.0 至 17.3)	9.4 (4.0 至 17.3)	7.7 (4.3 至 21.4)
*此表格呈現的數據為中位數及四分位距。			

^w 此論述為文獻作者之總結，兩組的 sBA 濃度、膽紅素濃度、7 α -C4 濃度等中位數皆略有差異，但文章未提供 p 值或 standardized mean differences (SMD) 等數值加以確認兩組的各項基期特徵是否平衡。

基期特徵*	整體病人 (N=31)	Maralixibat 組 (N=13)	安慰劑組 (N=16)
[†] 每週平均的早上 ItchRO Obs 分數。 [‡] 其他 sBA 濃度常見的單位有 $\mu\text{g/mL}$ ，健康成人應 $<1 \mu\text{g/mL}$ ($<2.5 \mu\text{mol/L}$)，兒童 sBA 濃度變化較大，隨年齡區間而有所不同，正常值範圍約從 3 至 $6 \mu\text{mol/L}$ 。 [§] 其他膽紅素濃度常見的單位有 mg/dL ，兒童的變化較大，出生 5 天以上至 18 歲的 T-Bil 正常值範圍為 0.1 至 1.2mg/dL (1.71 至 $20.5 \mu\text{mol/L}$)，新生兒 D-Bil 正常值範圍為 $<0.3 \text{mg/dL}$ ($<5.1 \mu\text{mol/L}$)。 膽固醇單位從較常見的 mg/dL 轉換為 mmol/L 須乘以 0.0259。兒童的總膽固醇濃度應 $<170 \text{mg/dL}$ 。 縮寫：UDCA, ursodeoxycholic acid; ItchRO Obs, Itch Reported Outcome Observer; CSS, Clinician Scratch Scale; sBA, serum bile acid; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transferase; T-Bil, total bilirubin; D-Bil, direct bilirubin; $7\alpha\text{-C4}$, $7\alpha\text{-hydroxy-4-cholesten-3-one}$; FGF-19, fibroblast growth factor-19。			

(b) 臨床療效評估

ICONIC 試驗主要指標、關鍵搔癢指標和關鍵次要指標的結果摘錄於表七，其他指標結果詳見附錄三。

在平均 sBA 濃度從基期至第 18 週有統計上顯著下降(平均下降 $88 \mu\text{mol/L}$)。RWD 期仍接受 maralixibat 的 13 位受試者，可維持在前 18 週已降至的平均 sBA 濃度；隨機分派至安慰劑組的 16 位受試者，其平均 sBA 濃度有顯著回升至基期數值。在 RWD 結束時(即第 22 週)，兩組的平均 sBA 濃度具有統計上顯著差異。納入主要指標分析的受試者共有 15 位^x(maralixibat 組 5 位，安慰劑組 10 位)，兩組在 RWD 期 sBA 濃度變化的最小平方平均差(least squares mean difference)具有統計上顯著差異($-117 \mu\text{mol/L}$ ，95% CI 為 -232 至 -2)。所有受試者在 RWD 期結束後皆恢復使用 maralixibat，第 48 週的平均 sBA 濃度與基期相比皆有顯著下降。此下降現象在 15 位受試者之長期追蹤結果顯示可維持至第 204 週。

在搔癢分數方面，ItchRO (Obs) 分數從基期至第 18 週有統計上顯著改善。在 RWD 期結束時，安慰劑組的 ItchRO (Obs) 分數有顯著回升至基期的現象，maralixibat 組則可維持止癢效果。關鍵搔癢指標，兩組平均 ItchRO (Obs) 分數的最小平方差具有統計顯著差異(-1.5 ，95% CI 為 -2.1 至 -0.8)。原本分派至安慰劑組的受試者恢復使用 maralixibat 後，在第 48 週仍可觀察到止癢效果。31 位受試者中有 26 位(84%)在試驗最初的 48 週至少一次搔癢分數有臨床意義的改善。

表七、ICONIC 試驗的主要、關鍵搔癢和關鍵次要指標結果(至第 204 週)

^x ICONIC 試驗之文獻提及，由於隨機分派的集區(randomization blocks)是以研究單位分派，導致較多有反應者(responders)被分派至安慰劑組。

試驗參數的變化*	基期至第 18 週	RWD 期 (第 19 至 22 週)		第 22 週兩組比較	基期至第 48 週	基期至第 204 週
	Maralixibat 組 (N=29)	Maralixibat 組 (N=13)	安慰劑組 (N=16)	不適用	Maralixibat 組 (N=27)	Maralixibat 組 (N=15)
sBA 濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	-88 (-133 至 -42)	-17 (-83 至 50)	94 (23 至 164)	-114 (-213 至 -15)	-96 (-162 至 -31)	-181 (-283 至 -79)
ItchRO(Obs) 分數 [†]	-1.7 (-2.1 至 -1.4)	0.2 (-0.3 至 0.7)	1.7 (1.2 至 2.2)	-1.5 (-2.1 至 -0.8)	-1.6 (-2.1 至 -1.1)	-2.3 (-2.9 至 -1.7)
ItchRO (Pt) 分數 [†]	-2.1 (-2.6 至 -1.5)	-0.1 (-1.4 至 1.2)	1.8 (0.9 至 2.7)	-2.0 (-3.0 至 -1.0)	-2.3 (-2.8 至 -1.7)	-2.4 (-3.5 至 -1.3)
生活品質 (核心量表, 父母)	11 (4 至 17)	-8 (-17 至 1)	-8 (-17 至 0)	2 (-10 至 15)	9 (2 至 16)	9 (-2 至 21)
疲勞	20 (9 至 32)	-4 (-17 至 10)	-17 (-36 至 3)	14 (-3 至 31)	20 (9 至 32)	17 (6 至 29)

粗體表示具有顯著差異，即 95% CI (confidence interval) 沒有跨過 0。灰底標示的三個時間點為主要指標、關鍵搔癢指標和關鍵次要指標測量的時間點，詳見表五。

*數值表示平均值及 95% CI。

[†]每週平均的早上 ItchRO 分數。

縮寫：sBA, serum bile acid; ItchRO Obs, Itch Reported Outcome Observer; ItchRO Pt, Itch Reported Outcome Patient。

在 HRQoL 方面，受試者在第 18 週和第 48 週的生活品質皆有顯著改善，疲勞在第 18 週、第 48 週和第 204 週皆有改善，數據詳見表七。在另篇分析 HRQoL 的文獻中[33]，第 48 週 ItchRO Obs 分數與基期相比有下降 1 分以上者，定義為 responders，共有 20 位 responders，7 位 non-responders^y。根據分析結果，responders 和 non-responders 各自內部的基期特徵（包含 HRQoL 和搔癢分數）是平衡的。PedsQL 問卷的三個量表分數在基期、第 48 週以及從基期至第 48 週的變化如表八所示。

Responders 在三個量表分數從基期至第 48 週的變化皆有臨床意義^z，non-responders 的分數變化則沒有臨床意義。多變項線性迴歸分析則顯示 ItchRO(Obs) 的分數變化與三個量表分數的臨床有意義變化相關，其中與家庭影響量表分數的

^y 截至第 48 週為止，共有 3 名受試者退出試驗，有 1 位受試者缺少家庭影響量表的數據，因此納入第 48 週 HRQoL 分析者共有 27 位。

^z 詳見表五的註解。

關聯最明顯。在 19 個項目個別的分析中，6 個與睡眠相關的項目在 responders 的變化顯著較大（睡眠困難、感覺疲倦、睡得很多、整夜難以入睡、睡醒時感覺疲倦以及白天打瞌睡很多）。

表八、ICONIC 試驗第 48 週的健康相關生活品質數據*

	整體病人 (N=27)	Responders (N=20)	Non-responders (N=7)	P 值 [†]
基期				
核心量表分數	59.4±17.0	58.8±17.9	61.2±15.1	0.75
家庭影響量表分數 [‡]	54.7±18.8	56.1±19.2	50.8±18.5	0.53
多維疲勞量表分數 [§]	52.5±22.5	48.9±22.0	67.4±20.9	0.15
第 48 週				
核心量表分數	68.3±15.5	70.4±15.7	62.4±14.5	0.25
家庭影響量表分數 [‡]	68.7±21.1	73.9±19.6	54.7±20.0	0.04
多維疲勞量表分數 [§]	72.8±14.7	74.8±14.3	64.2±15.1	0.21
從基期至第 48 週的變化				
核心量表分數	8.9±18.7	11.6±20.3	1.2±11.1	0.21
家庭影響量表分數 [‡]	14.0±21.2	17.8±23.4	3.9±7.8	0.14
多維疲勞量表分數 [§]	20.3±24.9	25.8±23.0	-3.1±19.8	0.03
*數據為平均值±標準差。				
[†] P 值用於比較 responders 和 non-responders 之間的數值。				
[‡] 家庭影響量表分數僅有 26 位受試者納入分析，因為 1 位受試者在第 48 週沒有數據。				
[§] 多維疲勞量表分數僅有 21 位受試者納入分析，因為 6 位受試者在第 48 週沒有數據。				

(c) 安全性評估

受試者平均接受 maralixibat 的時間為 2.6 年（135 週；範圍：5 至 228 週；四分位距：49 至 218 週），不良事件（adverse events, AEs）數據結果摘錄於表九。整體而言，maralixibat 的耐受性良好，大部分 AEs 具有自限性（self-limiting），嚴重程度為輕至中度。腹瀉和腹痛為最常見的 AEs，大部分發生在接受治療的前 4 週且持續不超過 1 週，兩組的發生率在 RWD 期相似。試驗中沒有脂溶性維生素缺乏的 AEs 被認為與 maralixibat 有關。

試驗期間沒有因胃腸道相關事件而終止試驗治療的個案，亦無死亡事件發生。從基期至第 48 週，共有 9 位受試者經歷嚴重不良事件（serious adverse events, SAEs），但研究人員認為這些 SAEs 皆與 maralixibat 無關。LTE 期有 6 位受試者發生 SAEs，皆被認為與 maralixibat 無關。為期 204 週的試驗中共有 5 位受試者因 AEs 而終止試驗，其中有 2 位被認為可能與 maralixibat 有關（手部葡萄球菌感染、ALT 上升但膽紅素未上升），另 3 位則被認為與 maralixibat 無關（急性腎

衰竭、膽紅素上升、硬膜外與硬膜下出血)。在長期使用一天兩次 maralixibat 的情況下(第 101 週至 204 週),平均的 ALT 和 AST 相較於基期有數值上增加(數據於附錄三),但沒有統計顯著,其他肝損傷標記和膽紅素亦無增加。不過此時期的 ALT 數值上升有造成一位受試者達到停藥條件,兩位須降低劑量,但皆沒有後遺症。

表九、ICONIC 試驗的不良事件結果(至第 48 週)

	OL 期 (基期至第 18 週)	RWD 期 (第 19 至 22 週)		AWD 期 (第 23 至 48 週)
	整體病人 (N=31)	Maralixibat 組 (N=13)	安慰劑組 (N=16)	整體病人 (N=29)
發生 1 次以上 TEAE 的受試者人數	30 (97%)	7 (54%)	12 (75%)	25 (86%)
發生與試驗藥物潛在相關 TEAEs 的人數	12 (39%)	1 (8%)	3 (19%)	1 (3%)
因 TEAEs 而導致試驗藥物終止的人數*	2 (7%)	0	0	1 (3%)
發生 SAEs 的人數	4 (13%)	1 (8%)	1 (6%)	5 (17%)
發生與試驗藥物潛在相關 SAEs 的人數	0	0	0	0

*OL 期兩位因 TEAE 終止試驗藥物的受試者,其中一位被認為可能與 maralixibat 無關(創傷後硬膜外與硬膜下血腫),另一位被認為可能與 maralixibat 有關(手部葡萄球菌感染)。AWD 期該位因 TEAE 中止研究藥物的受試者被認為可能與 maralixibat 無關(血清膽紅素濃度上升)。

縮寫: OL, open-label run-in; RWD, randomized drug withdrawal; AWD, after randomized withdrawal; TEAE, treatment emergent adverse event; SAEs, serious adverse events。

(五) 建議者提供之資料

建議者共提供一份紙本正式送審資料及一份電子正式送審資料,內含申請資料摘要、藥物納入全民健保給付建議書、藥品許可證、中英文仿單、主成分專利資訊、新藥療效評估文獻及摘述、參考國藥價、國外給付規定、國外 HTA 組織報告、財務影響資料、療效文獻及全文、病人意見分享品項認識產品,和療效指標及評估方法。其中「新藥療效評估文獻及摘述」和「療效文獻及全文」與評估本案藥品的相對療效及相對安全性較為相關。「新藥療效評估文獻及摘述」的內容即為一篇 ICONIC 試驗的完整期刊文獻[21],相關重點均已摘錄於前述「電子資料庫相關文獻」,於此不再贅述。

「療效文獻及全文」則提供 ALGS 膽汁鬱積搔癢症療效或安全性的系統性

文獻回顧結果，並以表格呈現不同治療方式的間接比較結果。該系統性文獻回顧最終納入 15 篇文獻，包含 4 篇 odevixibat 之臨床試驗、1 篇 sertraline 作為 ALGS 膽汁鬱積搔癢症附加療法之療效與安全性評估、1 篇非肝臟移植手術治療對膽汁鬱積搔癢症之療效評估，1 篇為 IBAT 抑制劑治療 ALGS 膽汁鬱積性肝病之 SR 及 MA、1 篇為膽汁鬱積搔癢治療方式之 SR、1 篇為本案藥品之真實世界患者使用經驗，其餘 6 篇皆為本案藥品之安慰劑對照臨床試驗。

此 6 篇本案藥品相關文獻於前述電子資料庫搜尋過程皆有查獲；然而，6 篇中有 4 篇為未達治療劑量（380 µg/kg/day）之文獻（1 筆來自 IMAGO 試驗，2 筆來自 ITCH 試驗，1 筆來自 IMAGINE 試驗），因此於前述電子資料庫搜尋的最後排除；另 2 篇皆來自 ICONIC 試驗，於此不再贅述。

未查獲的「膽汁鬱積搔癢治療方式之 SR」中，與本案藥品相關的內容主要為臨床數據結果，而建議者說明由於本案藥品和 odevixibat 缺乏直接比較臨床試驗，結果並不適合直接比較。另兩篇「IBAT 抑制劑治療 ALGS 膽汁鬱積性肝病之 SR 及 MA」[43]和「本案藥品之真實世界患者使用經驗」^{aa}[44]於前述電子資料庫搜尋過程亦有查獲。其中前者排除理由已於「電子資料庫相關文獻」章節說明，後者則是因 PICOS 不符而排除的資料之一，於此不再贅述。

建議者對於其提交之間接比較結果的結論為由於本案藥品、odevixibat、sertraline 及非肝臟移植手術各自的文獻在研究族群即有諸多不同，並非僅有 ALGS 病人，且各試驗終點皆不同，故各種醫療科技之間並不適合直接比較其結果。

總結而言，建議者提供之療效相關資料說明清楚，系統性文獻回顧的流程及搜尋步驟呈現清楚，有包含 ICONIC 試驗，對納入文獻亦有討論其結果，若未來能評讀納入文獻的品質，將使送審資料的論述更加完整。此外，建議者於藥物納入全民健保給付建議書亦有簡要說明我國 2 位病人之臨床使用經驗及結果（因接受恩慈療法）。雖送審資料具有我國病人代表性，然呈現之結果病人用藥時間皆不滿 3 個月，未來仍須有更長的追蹤數據說明本土治療族群接受本案藥品之長期療效及安全性。

值得注意的是，ICONIC 試驗納入的病人屬於中度、重度和極重度，然建議者申請的健保給付適應症內容為「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上之阿拉吉歐症候群患者之膽汁鬱積搔癢症。嚴重程度為重度之患者，限使用至換肝為止」，未明確限縮於中度以上。本報告建議於擬定給付規定草案時，將適應證內容呈現清楚，舉例如下：「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上之

^{aa} 該篇真實世界使用經驗主要呈現 8 名無法符合臨床試驗納入標準之病人，在真實世界中使用 maralixibat 的情形。

阿拉吉歐症候群患者之膽汁鬱積搔癢症，且嚴重程度為中度以上（包含中度、重度和極重度）。本案藥品限使用至換肝為止」，且嚴重程度的判斷標準應須依 ICONIC 試驗採用的量表為準。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品為 LIVMARLI Oral Solution，主成分為 maralixibat。主管機關許可適應症為「用於治療 1 歲以上的（Alagille Syndrome, ALGS）病人的膽汁鬱積搔癢症」。建議者申請給付的適應症為「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上之阿拉吉歐症候群患者之膽汁鬱積搔癢症」，提出的給付條件草案為「嚴重程度為重度之患者，限使用至換肝為止」。

針對本案目標族群（1 歲以上具膽汁鬱積搔癢症之 ALGS 病人），經查詢我國藥品許可適應症現況，未查獲核准用於 ALGS 膽汁鬱積搔癢症之藥品，亦未查獲 ALGS 相關的臨床治療指引。依據系統性文獻回顧結果，本案藥品僅與安慰劑具有直接比較試驗。

綜合文獻資料對於治療現況的敘述、現有臨床試驗之實證資料，及參考臨床醫師的建議，與本案藥品具有相近治療地位之藥品，皆屬 off-label use，包含 UDCA、rifampin、cholestyramine、sertraline 以及 naltrexone。因此，本報告認為本案藥品無合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2024 年 9 月 26 日為止，本報告僅有查獲 1 份加拿大 CDA-AMC 公告之醫療科技評估，以下統整評估報告中針對本案藥品的給付建議：

國際主要 HTA 組織 評估報告	公告日期	給付建議	給付條件
加拿大 CDA-AMC	2024 年 5 月	<ul style="list-style-type: none"> 建議有條件給付 maralixibat 用於年齡 12 個月以上之 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症。 	<ul style="list-style-type: none"> 病人的膽汁鬱積須由下列證據證明（至少一項）：(1) sBA 濃度大於正常值上限的 3 倍；(2) 結合型膽紅素濃度 > 1 mg/dL；(3) GGT 濃度大於正常值上限的 3 倍；(4) 無法解釋的脂溶性維生素缺乏；(5) 只能用肝臟疾病解釋的難治型搔癢。 病人須具有中度至重度的搔癢症狀，定義為連

		<ul style="list-style-type: none"> • Maralixibat 的價格須再降低。 	<p>續兩週的每日平均 ItchRO (Obs) 分數或 CSS 分數為 2 以上。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 在開始使用 maralixibat 之前，病人須正在或先前曾充分使用全身性止癢藥物。充分使用全身性止癢藥物之定義為以合適劑量使用全身性止癢藥物達 1 至 3 個月。全身性止癢藥物可包含 UDCA、rifampicin、sertraline、naltrexone、cholestyramine 或抗組織胺。 • 若病人具有以下其中一種狀況，則不可給付使用 maralixibat：(1) 曾接受膽道分流手術；(2) 曾接受肝臟移植；(3) 失償性肝硬化；(4) 同時伴隨其他肝臟疾病或具有肝臟疾病病史。 • 初次給付 maralixibat 的最長時間為 6 個月。第一次續用醫師須提供搔癢改善的證明。搔癢改善的定義為 ItchRO (Obs) 分數或 CSS 分數降至 1 分以下。關於之後的續用，醫師亦須每 6 個月提供與基期相比 ItchRO(Obs) 分數或 CSS 分數變化維持的證明。 • 病人接受肝臟移植或膽道分流手術後，應停止給付 maralixibat。 • Maralixibat 僅應給付於具 ALGS 診治經驗的專科醫師處方開立時。
澳洲 PBAC	截至 2024 年 9 月 26 日止，查無相關資料。		
英國 NICE			
蘇格蘭 SMC			

(三) 臨床療效與安全性

針對本案目標給付族群，於 3 個電子資料庫中查獲一項本案藥品之第 IIb 期臨床試驗 ICONIC。

ICONIC 試驗的結果顯示在 RWD 期，與安慰劑相比，maralixibat 統計上可顯著改善具膽汁鬱積搔癢症之 ALGS 病童的 sBA 濃度和搔癢程度。Maralixibat 的療效在為期 4 年的 ICONIC 試驗（平均治療時間為 2.6 年）能繼續維持，然而 maralixibat 後續是否能延緩肝病惡化或延後肝臟移植的時間，目前的試驗證據尚無法解答。

搔癢指標的部分，ItchRO (Obs) 分數在 RWD 期、第 48 週與第 204 週有具臨床意義的改善。此外，病人自行評估的 ItchRO (Pt) 分數以及臨床醫師評估的

CSS 皆有觀察到相似的結果。然而，仍須留意由於搔癢症狀的主觀特性、安慰劑效應，以及缺乏經過良好驗證的客觀評估工具或生物標記，評估和解讀搔癢指標時會較為複雜。

生活品質方面，對於 responders 從基期至第 48 週的變化，可達到臨床意義的改善程度。多變項線性迴歸分析顯示，家庭影響量表分數的變化具有統計上和臨床上的意義。與睡眠相關的個別項目在 responders 的變化亦具有統計顯著改善，這可能是因為搔癢減少，使得較少睡眠中斷發生以及獲得更好的睡眠品質。

ICONIC 試驗期間使用 maralixibat 的安全性和耐受性佳，發生 SAEs 的比例幾乎沒有差異。最常見的 TEAEs 為腹瀉和腹痛，大部分不需處置即可復原。ALT 在一天使用兩次的 LTE 時期有造成一位受試者中斷治療，兩位須降低劑量。

ICONIC 試驗的限制包含 (1) 安慰劑對照的時間 (RWD 期) 僅有 4 週，可能會影響相對療效及相對安全性評估的穩健程度^{bb}；(2) 缺乏對多重比較的校正；(3) 由於一天兩次 maralixibat 的時期是開放式給藥、樣本數較少以及具有潛在干擾因子 (例如先前 maralixibat 的治療效果、選擇偏誤等)，所以無法穩健地評估此給藥方案的療效，且一天兩次的給藥方案亦不是仿單建議之用法。

總結而言，maralixibat 或許可作為具有膽汁鬱積搔癢症的 ALGS 病人另一個新治療選擇；然而，maralixibat 的長期療效和安全性，以及對 HRQoL 的影響仍具有不確定性。

(四) 醫療倫理

目前無系統性收集之相關資訊可供參考，本報告已於內文摘要加拿大 CDA-AMC 所蒐集之相關病友團體與臨床專家之相關意見，以彌補現有醫療倫理議題之不足。加拿大 CDA-AMC 於評估報告中討論之倫理相關意見包含：

1. ALGS 的診斷、治療與罹病經驗：ALGS 及其相關之膽汁鬱積搔癢症不僅對病人及照顧者產生重大的生理、心理和經濟影響，延遲診斷與未及時獲得治療亦對病人造成傷害，特別是對收入有限、有多名家庭成員為 ALGS 病人，或居住地離專科治療中心較遠的家庭。ALGS 病人對膽汁鬱積搔癢症的治療需求尚未得到滿足，目前可用的 off-label use 藥物療效有限且會產生不良反應。
2. Maralixibat 的臨床使用：臨床專家表示根據目前的證據，maralixibat 或許能滿足病人巨大的治療需求且安全性佳。然而，有鑑於證據仍具不確定性，以及 maralixibat 可能無法阻止潛在肝臟疾病的進展 (目前沒有根治性的非手術

^{bb} RWD 期前 18 週所有受試者都有使用 maralixibat，在 RWD 期可能會有先前的藥效和耐受性殘餘，對相對療效和相對安全性而言，可能會低估兩者的差異。

治療)，兒科病人和成人病人皆須經過知情同意的流程。Maralixibat 是口服藥物，對病人而言取得相對容易，但須留意潛在診斷、地理和追蹤監測相關的取得障礙。

3. 醫療衛生系統：針對 maralixibat 的討論，突出了罕病高成本藥物的給付決策、機會成本的評估，以及稀缺資源公平分配等挑戰。

五、成本效益評估

(一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2024 年 5 月公告評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2024 年 9 月 26 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2024 年 9 月 26 日止，案件尚在審議中。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2024 年 9 月 26 日止，查無評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供其他成本效益研究資料。

1. CDA-AMC (加拿大) [20]

加拿大 CDA-AMC 於 2024 年 5 月公告一份醫療科技評估報告，建議有條件地收載 maralixibat 用於治療阿拉吉歐症候群(alagille syndrome, 以下簡稱 ALGS) 病人的膽汁鬱積搔癢症。並且設定相關給付條件，包含：(1) 起始治療條件：年齡 12 個月以上、具有膽汁鬱積之臨床證據且符合中度至重度搔癢症定義之 ALGS 病人；正在接受或曾經接受全身性搔癢症治療或試驗者；須排除具有以下任一情況者：曾接受膽道分流手術、曾接受肝臟移植、失償性肝硬化、同時伴隨其他肝臟疾病或具有肝臟疾病病史。(2) 續用條件：初次給付 6 個月，後續使用醫師須提供具有臨床效果的證明，臨床效果定義為搔癢症狀改善至最小或無搔癢 (ItchRO 或 CSS 評分為 1 或更低)。(3) 停用條件：病人接受肝臟移植或膽道分流手術。(4) 處方條件：需由具治療阿拉吉歐症候群經驗之肝臟科醫師進行照護。

(5)定價：建議本品價格須調降 96.5%，方能符合成本效益閾值(50,000 元/QALY gained)。經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估以馬可夫模型針對 1 歲以上 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症進行成本效用分析，將 maralixibat 併用最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 設定為介入策略，以單獨使用 BSC (包含 ursodeoxycholic acids、rifampin、antihistamines (cetirizine hydrochloride, hydroxyzine hydrochloride)、alimemazine tartrate (trimeprazine tartrate)、naltrexone 以及 sertraline) 為比較策略；採用加拿大健康照護付費者觀點，並設定評估期間為終生 (約 95 年)；主要資料來源為 ICONIC 試驗與 GALA 臨床資料庫。廠商分析結果顯示與 BSC 相比，maralixibat 併用 BSC 的遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 為 2,775,887 加幣/QALY gained。委員會就廠商提交的經濟模型提出以下幾點限制與建議：

- 廠商以 ICONIC 試驗及 GALA 臨床資料庫進行簡單比較 (naïve comparison) 用以估計 maralixibat 併用 BSC 與單獨使用 BSC 的相對療效。此類比較方法沒有控制基線時的 sBA (serum bile acid)，因此為經濟評估結果帶來相當大的不確定性。
- 廠商的經濟模型以 sBA 的變化量作為治療效果的主要評估指標。CDA-AMC 諮詢的臨床專家表示，臨床上有效性的主要指標為搔癢的嚴重程度。委員會發現沒有充分的證據支持使用 sBA 作為搔癢程度的主要效果指標，因此增加不確定性，進而限制了模型反映 maralixibat 對臨床重要結果影響程度之準確性。
- 根據藥品仿單 maralixibat 依病人體重給予相應劑量。模型中，病人體重隨著年齡增加，然而估計體重的方式導致估計的成年病人體重明顯低於加拿大成人體重，可能低估 maralixibat 成本。

最終，委員會考量臨床比較證據及經濟評估模型的限制，認為無法根據廠商提交的模型提出更可靠的成本效益估計結果。根據廠商的分析結果，委員會認為在願付費價格為 50000 加幣/QALY gained 的條件下，與單獨使用 BSC 相比，maralixibat 併用 BSC 需要降價 96.5% 才符合成本效益；且基於前述無法解決的模型限制，此降價幅度具有高度不確定性，可能需要再進一步降價。

2. PBAC (澳洲)

至 2024 年 9 月 26 日止，於 PBAC 網頁，查無 maralixibat 用於阿拉吉歐症候群之膽汁鬱積搔癢症的相關評估報告。

3. NICE (英國) [26]

經搜尋 NICE 網頁，至 2024 年 9 月 26 日止，maralixibat 尚在審議中，且於 2024 年 7 月公告一份評估報告草案 (draft guidance consultation) 供大眾檢閱並徵求意見，NICE 委員會初步評估結果為不建議給付 maralixibat 用於 2 個月以上之阿拉吉歐症候群病人的膽汁鬱積搔癢症，然而此草案並非 NICE 對於 maralixibat 的最終指引，關於是否給付之建議可能會於公開蒐集諮詢意見後改變。本報告將此份評估報告草案之經濟評估重點摘述如後：

廠商提交的經濟評估採用馬可夫模型進行成本效用分析，有 8 個健康狀態，包含了疾病的進展與衰退；目標族群為 2 個月以上患有 ALGS 且具膽汁鬱積搔癢症的病人，設定介入策略為 maralixibat 併用標準治療、比較策略為標準治療，標準治療包含仿單外使用且具有低度反應率的止癢藥品，並於情境分析中與另一種臨床上非常規使用之外科手術（膽道分流手術 surgical biliary diversion，以下簡稱 SBD）進行比較；設定模型週期長度為 12 週、評估時間為終生；模型納入的臨床參數主要來自 ICONIC 試驗、GALA 資料庫及已發表文獻的估計值；健康狀態效用值取自一個模擬情境研究 (vignette study)；成本參數包含 NHS 用於治療 ALGS 病人於各個病程所產生的藥品、醫療資源、手術和死亡費用，且此模型未反應疾病的間接或直接長期財務影響、或因納入 maralixibat 所節省的社會成本。廠商估計之 ICER 結果由於商業機密未呈現於報告中。NICE 委員會針對廠商提交的經濟評估模型提出以下幾點評論與建議：

- Maralixibat 與標準治療的治療反應：廠商以 ICONIC 研究的 sBA 數據做為 maralixibat 組的治療反應依據，並且假設標準治療組的病人皆無治療反應。然而證據評估小組 (evidence review group, EAG) 指出 ITCH 研究顯示部分接受安慰劑合併標準治療的 ALGS 病人達到廠商設定的 50% sBA 減少閾值。委員會認為 maralixibat 與標準治療的治療反應假設與數據來源具高度不確定性，且期望看到依據不同結果衡量標準和閾值定義治療反應的情境分析，來定義兩者的治療反應。
- Maralixibat 的整體存活率：廠商基於 GALA 研究中的無事件存活率風險比，假設對 maralixibat 有反應的病人具有更高的存活率；EAG 傾向於假設無論病人是否對 maralixibat 有反應，其死亡風險均無差異。NICE 委員會表示 GALA 研究納入接受 maralixibat 的所有治療反應病人，可能低估 maralixibat 的潛在效益，委員會亦接受現有的資料限制，但為了確保模型估計結果的可信度，期望看到所有事件（包含肝臟移植、膽汁分流術、肝功能代償不全、及死亡）的存活資料 (time-to-event data) 與模型預測結果的比較。
- 無反應狀態至肝臟移植狀態的轉移機率：廠商假設有 47% 未對治療產生反應的病人，會在 4 歲以前接受肝臟移植；臨床專家表示大約只有 25% 的病人在 4 歲以前可能會進展到肝臟移植狀態。NICE 委員會認同臨床專家建議，認為經濟模型中應採用 25% 之轉移機率。
- 健康狀態效用值：廠商的效用參數取自其進行模擬情境研究的效用數據；

EAG 認為廠商採用的資料無法直接反應經濟模型中的健康狀態，且缺乏外部效度，因此偏好採用 Kamath 等人於先前 NICE 評估報告中採用的效用參數。委員會則認為 Kamath 等人的效用值過高，也對廠商提出的模擬情境研究有所疑慮，因此會採用廠商與 EAG 建議的兩組效用參數進行決策。

- 影響 maralixibat 成本估計的體重設定：廠商假設 ALGS 病人相較於一般族群身材較為矮小且體重較輕，並於基礎分析中使用一般族群體重的第 5 百分位數，且以第 75 百分位數進行情境分析；EAG 認為應考量有效治療對於促進生長的影响，故提供根據一般族群體重的第 25 百分位數的情境分析。委員會認為 ALGS 病人的體重具不確定性，且應該在決策中考量多種體重設定。

整體而言，委員會認為此模型具高度不確定性，且考量難相關實證有限（包含針對罕見疾病、兒童族群的治療，以及創新和複雜的醫療科技）後，maralixibat 與標準治療相比的 ICER 估計範圍可能高於一般 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍（30,000 英鎊/QALY gained）。因此，不建議給付 maralixibat 用於治療 ALGS 病人的膽汁鬱積搔癢症。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2024 年 9 月 26 日止，於 SMC 網頁，查無 maralixibat 用於阿拉吉歐症候群之膽汁鬱積搔癢症的相關評估報告。

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：alagille syndrome, ALGS, cholestatic pruritus 排除條件：未設限
Intervention	maralixibat
Comparator	未設限

Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2024 年 10 月 14 日止，以“alagille syndrome”、“ALGS”、“cholestatic pruritus”、“maralixibat”及“cost-effectiveness”等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄四。

(2) 搜尋結果

依據附錄四之搜尋策略，於 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫進行搜尋，共尋獲 1 篇文獻，經檢視文獻標題與摘要後，查無與本案相關之成本效益評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

阿拉吉歐症候群 (Alagille Syndrome, ALGS) 是一個與遺傳有關的罕見疾病，病人多為兒童，粗略估計的盛行率為每十萬個活產嬰兒有一個為阿拉吉歐症候群，它是由於人類第 20 號染色體上一個叫做 JAG 1 或 Notch2 (不到 1%) 的基因突變所造成，主要影響肝臟、血管心臟、骨骼，其次為眼睛方面異常及特殊外觀長相，但大部分病人可以正常生活；國外的經驗是 75% 的病人可以存活 20 年以上。阿拉吉歐症候群的病童通常在出生後兩三個月內便會有黃疸，有一半左右的病童隨著年紀增長黃疸會逐漸改善，且約有 90% 病童會有小葉間膽管缺乏，演變成慢性肝臟疾病後，最困擾病人的症狀是膽汁鬱積 (cholestasis)，無法藉由腸道排出而造成身體搔癢 (pruritus)，嚴重影響生活品質，且比其他慢性膽汁滯留症的病人更嚴重[45, 46]。

根據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計表，ALGS 病人於 2018 年 9 月的累積個案數為 12 人，至 2024 年 9 月累積個案數為 18 人，其中 2 名個案死亡，近年個案數呈現持平的狀態[47]。

(二) 核價參考品之建議

經查 maralixibat 成分藥品 Livmarli® (以下簡稱本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2024 編碼為 A05AX04, 屬「A05A:BILETHERAPY」的「A05AX:Other drugs for bile therapy」類, 同屬此分類共有 6 種成分, piprozolin、hymecromone、cyclobutyrol、maralixibat chloride、odevixibat 及 elafibranor[15]。再查詢衛生福利部食品藥物管理署之「西藥許可證查詢」網頁[16], 前述成分已獲得許可證的成分有 hymecromone 與 cyclobutyrol 2 項 (排除本品與已註銷), 但所核准之適應症皆與本品不同。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之「西藥許可證查詢」網頁[16], 以「阿拉吉歐」、「ALGS」、「膽汁鬱積」、「膽道阻塞」為適應症關鍵字進行查詢, 僅有 cholestyramine 成分藥品具相似適應症「原發性高膽固醇血症; 伴隨膽道阻塞之癢症; 迴腸切除局部性迴腸炎、切除迷走神經、糖尿病迷走神經性病變所致之腹瀉; 輻射線所致之腹瀉», 但其屬健保給付之降血脂藥品, 未給付用於伴隨膽道阻塞之癢症[17, 18]。

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

(三) 財務影響

1. 建議者推估

建議者預估若健保給付本品用於「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上阿拉吉歐症候群病人之膽汁鬱積搔癢症。嚴重程度為重度者, 限使用至換肝為止」, 未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數約為第一年 2 人至第五年 4 人, 本品年度藥費約為第一年 0.20 億元至第五年 0.65 億元; 且基於本品臨床地位屬新增關係, 因此本品年度藥費等同健保財務影響, 約為第一年增加 0.20 億元至第五年增加 0.65 億元, 建議者分析之相關假設及推估過程如後。

(1) 臨床地位

建議者預期本品將用於治療「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上阿拉吉歐症候群病人之膽汁鬱積搔癢症。嚴重程度為重度者, 限使用至換肝為止」, 並且設定本品臨床地位為新增關係。

(2) 目標族群推估

建議者使用國民健康署 2018 年至 2024 年 6 月發布之「罕見疾病通報」資料之阿拉吉歐症候群盛行病人數（累計存活）為基礎推算病人數成長率，並採用線性回歸方式推估未來五年之盛行病人數為第一年 16 人至第五年 18 人。

接續，建議者參考兩位曾有治療 ALGS 病人經驗的本土醫學中心醫師意見，設定整體 ALGS 病人中約有 75% 有膽汁滯留症狀且須接受治療，所有須接受治療的病人皆大於 1 歲，其中 58% 未接受過肝臟移植手術，且未接受過肝臟移植手術的 ALGS 病人中有 66.7% 出現需要治療的搔癢症。綜上，建議者推估未來五年目標族群人數每年皆為 5 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者根據推估之進貨情況、病人分布與醫師的訪談結果，預估未來五年的市占率為 50% 至 100%。參考國外文獻假設 ALGS 病人中約有 45% 為搔癢症狀較嚴重且須換肝者，並假設此群病人會使用本品 3 年至換肝時機較為成熟，以避免年齡過小執行肝臟移植的風險；另外 55% 暫時沒有肝臟移植需求的病人則假設為可持續使用本品。接續，參考臨床專家意見假設新發病人年齡皆未滿 1 歲，並依建議給付規定設定未滿 1 歲病人不能使用本品治療。綜上，建議者考量本品市占率、將病人依不同嚴重程度分類、扣除小於 1 歲病人數，並且依據不同搔癢嚴重程度病人的本品使用時間預估，未來五年實際使用本品人數約為第一年 2 人至第五年 4 人。

(4) 本品年度藥費

建議者參考 ICONIC 試驗病人年齡中位數，設定 ALGS 盛行病人皆為 5 歲，之後每年增加 1 歲；並參考國民營養健康狀況變遷調查（2017 年至 2020 年）各年齡分層平均體重、本品仿單建議用法用量（起始劑量為每天 0.19mg/kg，一週後視耐受情形調高至每天 0.38mg/kg），簡化計算方式為每日使用 0.38 mg/kg，據此估算每日所需劑量、本品每瓶可使用天數以及每人每年需使用之本品瓶數，其中建議者以 2 個月到 3 歲 ALGS 新發病人平均體重換算本品每瓶可使用天數為 59.5 天，大於仿單建議開封超過 45 天不得使用，故建議者設定 2 個月到 3 歲病人之本品每瓶可使用天數為 45 天，再換算每年需使用的本品瓶數。綜上，建議者依本品建議支付價推估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.20 億元至第五年 0.65 億元。

(5) 取代藥品年度藥費

建議者認為目前並無其它核准用於阿拉吉歐症候群之膽汁鬱積搔癢症治療且獲得健保給付之藥品，本品之臨床地位為新增關係，故無被取代藥品及費用。

此外，建議者依據臨床專家建議，設定 ALGS 病人在現有情境及本品納入給付後之新情境皆會服用利膽劑藥品熊去氧膽酸（ursodeoxycholic acid, UDCA）以緩解搔癢症，在原情境及新情境之藥費相同，第一年約 0.88 萬元至第五年約 1.58 萬元。

(6) 財務影響

基於本品臨床地位為新增關係，建議者估算本品藥費等同對健保藥費的財務影響，約為第一年 0.20 億元至第五年 0.65 億元。

(7) 敏感度分析

- 假設病人體重比一般兒童平均體重少 5 公斤

建議者根據相關文獻設定，設定 ALGS 病人體重都比一般兒童減少 5 公斤，推估未來五年本品年度藥費與財務影響約為第一年 0.16 億元至第五年 0.57 億元。

- 調整未做肝臟移植的病人比例為 75%（基礎分析：58%）

建議者將未做肝臟移植的病人比例由 58%調整高為 75%，進行保守估計，推估未來五年本品年度藥費與財務影響約為第一年 0.31 億元至第五年 0.73 億元。

(8) 情境分析

建議者另假設嚴重程度的病人對本品的療效反應皆很好，在有效緩解肝臟移植需求的情境下，可以持續使用本品不中斷，依此推估未來五年本品年度藥費與財務影響約為第一年 0.20 億元至第五年 0.84 億元。

2. 查驗中心評論與推估

本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構大致合理，惟本報告認為建議設定之本品用法用量、病人平均體重及開瓶後可使用期限可能高估財務影響。以下為本報告對於建議者之財務影響評論：

(1) 臨床地位

本報告經查詢「西藥許可證查詢」網頁[16]以及健保已給付藥品與給付規定[17,18]，並詢問臨床專家意見，認為目前我國並無與本品相同許可適應症且已納入健保給付之治療藥品，故建議者設定本品為「新增關係」應屬合理。

(2) 目標族群推估

建議者依罕見疾病通報資料及臨床專家意見推估目標族群人數。經檢視國民健康署罕見疾病通報中阿拉吉歐症候群歷年盛行病人數、諮詢臨床專家意見並參考國外 ALGS 盛行率及台灣近年新生兒人數後，本報告認為建議者以國民健康署罕見疾病通報資料，估算未來五年 ALGS 盛行病人數之推估方式應屬合理。惟根據 2024 年 9 月罕見疾病通報公告之阿拉吉歐症候群病人數，2024 年 9 月之盛行人數已由 2024 年 6 月的 15 人增加為 16 人，因此本報告另依據 2018 年至 2024 年每年 9 月罕見疾病通報公告之 ALGS 病人存活人數，並以複合成長率推估未來五年 ALGS 盛行病人數為第一年 17 人至第五年 21 人，以每年新增 1 人進行保守估計。

接續，本報告諮詢臨床專家意見，認為大部分 ALGS 病人都會接受治療，故建議者設定接受治療的比例為 75% 應可接受；根據兩篇我國的單一醫學中心研究，ALGS 病人接受肝臟移植的平均年齡約為 4.5 歲[7, 48]，約有 60% 的 ALGS 病人在 5 歲時未曾接受肝臟移植手術[7]，因此建議者設定未接受過肝臟移植比例 58% 尚可接受；且依據臨床專家意見，本報告認為建議者設定 66.7% 病人之搔癢症須接受治療應屬合理。綜上，本報告調整未來五年 ALGS 盛行病人數，且其他參數沿用建議者設定後，推估未來五年目標族群人數約為第一年 5 人至第五年 6 人。

(3) 本品使用人數推估

建議者係依自行預估之本品市占率（50%至 80%）、根據國外文獻設定之搔癢症狀嚴重程度分布比例（中度：55%、嚴重：45%）、扣除未滿 1 歲無法使用本品者，並且認為本品可延緩或減少肝臟移植需求，依此假設中度搔癢病人可持續使用本品、重度搔癢病人使用本品 3 年後進行肝臟移植且停止用藥，進而推估各年度實際本品使用人數。

本報告參考臨床專家意見及本品建議給付規定認為建議者預估之本品市占率（50%至 80%）及新發病人為未滿 1 歲且不能使用本品之假設為合理；經查建議者引用之國外文獻[2]，本報告認為建議者設定之中度搔癢占比 55% 與嚴重搔癢占比 45% 為合理。有關接受本品治療後可延緩或減少肝臟移植需求之假設，本報告諮詢臨床專家表示本品的確有機會可延緩或減少肝臟移植需求，但目前仍缺少本品可延長肝臟移植時間之臨床證據，故本報告認為停藥時機之設定具不確定性。本報告考量建議者已針對嚴重搔癢病人之兩種可能之停藥時機進行分析：(1) 基礎分析：呈現使用本品 3 年後才接受肝臟移植並停止用藥之情境，(2) 敏感度分析：呈現本品有效緩解肝臟移植需求，可持續使用本品不中斷之情境，因此本報告認為建議者假設尚可接受。綜上，本報告沿用建議者設定參數，推估未來五年本品使用人數為第一年 3 人至第五年 5 人。考量停藥時間設定之不確定性，本報告亦針對嚴重搔癢病人之不同停藥情形進行情境分析。

(4) 本品年度藥費

本報告認為建議者根據臨床試驗設定之病人年齡可能無法反映我國病人分布狀況，故本報告另採用重大傷病檔與健保資料庫分析我國 ALGS 盛行病人之年齡分布。有關建議者依據本品仿單建議用法用量並簡化計算方式為每日使用 0.38 mg/kg，本報告考量建議者簡化之參數屬保守估計，故暫依建議者設定之每日用量進行估算。本報告諮詢臨床專家表示，AGLS 病人通常比普通人瘦小且男女性別比例相當，故建議者採用國民營養健康狀況變遷調查參數設定 AGSL 病人平均體重可能會高估使用量，本報告考量建議者採用之參數屬保守估計，認為應屬可接受。此外，建議者表示根據仿單，本品開封超過 45 天不得使用，故每瓶可使用超過 45 天的病人（2 個月至 3 歲）以 45 天使用一瓶計算，惟本報告檢視中文仿單內容顯示開封後使用期限為 60 天，考量建議者應是採用英文仿單內容（開封後使用期限 45 天）進行設定且參數屬保守估計，應屬可接受。

綜上，本報告調整病人年齡分布後，預估未來五年本品年度藥費約為第一年 0.60 億元至第五年 0.99 億元。

(5) 取代藥品年度藥費

基於本品臨床地位為新增關係，本報告認為建議者設定無取代藥品費用合理。另外，本報告認為建議者設定 ALGS 病人在原情境及本品納入給付後之新情境皆會服用 UDCA 緩解搔癢症的部分，因原情境及新情境皆會採用相同治療模式，故可忽略不計。

(6) 財務影響

由於本品臨床地位為新增關係，本品藥費等同對健保藥費的財務影響，約為第一年增加 0.60 億元至第五年增加 0.99 億元。

(7) 情境分析

本報告考量嚴重搔癢症狀病人因接受肝臟移植而停藥之時間具不確定性，另假設本品可消除肝臟移植需求（可持續使用本品，不須停藥）進行情境分析。推估未來五年本品使用人數為第一年 3 人至第五年 6 人，本品年度藥費約為第一年 0.60 億元至第五年 1.27 億元，本品年度藥費等同健保財務影響。

整體而言，本報告認為建議者推估架構與參數設定大致合理，惟有本品用法用量、病人平均體重、及開瓶後可使用期限之設定，可能高估財務影響。本報告與建議者財務影響的主要差異在於本報告以最新的罕見疾病通報個案資料推估 ALGS 盛行人數，以及採用重大傷病檔登記為 ALGS 病人之年齡分布估計年度藥

費，本報告假設之病人年齡分布較建議者假設年長，體重較大且藥費較高，故財務影響高於建議者估算結果。建議者與本報告之財務影響整理如表十。

表十、建議者推估及本報告調整後之財務影響

推估項目	建議者		查驗中心	
	基礎分析	情境分析	基礎分析	情境分析
說明	嚴重搔癢病人本品使用時間			
	3年	可持續使用	3年	可持續使用
本品使用人數	2人至4人	2人至5人	3人至5人	3人至6人
財務影響 (本品年度藥費)	0.20至0.65 (億元)	0.20至0.84 (億元)	0.60至0.99 (億元)	0.60至1.27 (億元)

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織報告

1. 加拿大 CDA-AMC：建議有條件地收載 maralixibat 用於治療阿拉吉歐症候群（alagille syndrome，以下簡稱 ALGS）病人的膽汁鬱積搔癢症。根據廠商的成本效益分析結果，委員會認為與單獨使用 BSC 相比，maralixibat 併用 BSC 需要降價 96.5% 才能符合成本效益；且由於目前仍有無法解決的模型限制，此降價幅度具有高度不確定性，可能需要再進一步降價。
2. 英國 NICE：至 2024 年 9 月 26 日止，maralixibat 尚在審議中。根據 NICE 於 2024 年 7 月公告的 draft guidance consultation，委員會認為廠商提交的經濟模型具高度不確定性，且 maralixibat 與標準治療相比的 ICER 估計範圍可能高於一般 NICE 認為可接受的 NHS 資源使用範圍。因此委員會初步評估結果為不建議給付 maralixibat 用於 2 個月以上之阿拉吉歐症候群病人的膽汁鬱積搔癢症，然而此草案並非 NICE 對於 maralixibat 的最終指引，關於是否給付之建議可能會於公開蒐集諮詢意見後改變。
3. 澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 截至 2024 年 9 月 26 日止未公告相關評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者申請本品給付用於治療「限有罕見疾病認定或重大傷病證明之 1 歲以上阿拉吉歐症候群病人之膽汁鬱積搔癢症。嚴重程度為重度者，限使用至換肝為止」，預估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為 2 人至 4 人，本品年度藥費約為 0.20 億元至 0.65 億元，基於本品屬新增關係，本品年度藥費等同健保財務影響。
2. 建議者另設定本品可延緩嚴重搔癢病人之肝臟移植需求之情境分析，預估未來五年本品使用人數為 2 人至 5 人，本品年度藥費約為 0.20 億元至 0.84 億元，本品年度藥費即為健保財務影響。
3. 本報告認為建議者的財務影響分析架構清楚，惟建議者設定之本品用法用量、病人平均體重、開封後可使用期限等參數，可能有高估財務影響之虞。考量建議者參數設定屬保守估算，認為應屬可接受，本報告並參考罕見疾病通報個案資料的更新數據，以及我國領有重大傷病卡且註記為阿拉吉歐症候群病人之年齡分布調整相關參數設定，以利分析結果更符合我國臨床現況。經調整參數後，預估未來五年本品使用人數為 3 人至 5 人，略高於建議者估算結

果，由於假設病人年齡分布較建議者假設年長，故體重較重藥費較高，經調整後本品年度藥費約為 0.60 億元至 0.99 億元，本品年度藥費即為健保財務影響。

4. 本報告另假設本品可消除肝臟移植需求進行情境分析，推估未來五年本品使用人數為 3 人至 6 人，本品年度藥費約為 0.60 億元至 1.27 億元，本品年度藥費等同健保財務影響。

參考資料

1. Vandriel SM, Li LT, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology* 2023; 77(2):512-529.
2. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review (The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2018; 67(2): 148-156.
3. 113 年 8 月罕見疾病通報個案統計表. 衛生福利部國民健康署. https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~/File/Attach/18412/File_24932.pdf. Published 2024. Accessed October 4, 2024.
4. Spinner NB, Loomes KM, Krantz ID, et al. Alagille Syndrome. 2000 May 19 [Updated 2024 Jan 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/>. Accessed October 8, 2024.
5. Emerick KM, Rand Eb Fau - Goldmuntz E, Goldmuntz E Fau - Krantz ID, Krantz Id Fau - Spinner NB, Spinner Nb Fau - Piccoli DA, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29(3):822-9.
6. Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatology Communications* 2020; 4(3):387-398.
7. Chiang C-M, Jeng Y-M, Ho M-C, et al. Different clinical and genetic features of Alagille patients with progressive disease versus a jaundice-free course. *JGH Open* 2022; 6(12): 839-845.
8. Taisa J Kohut KML. Alagille syndrome. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/alagille-syndrome>. Published 2024. Accessed October 17, 2024.
9. LIVMARLI® (maralixibat) oral solution [package insert on the Internet]. Mirum Pharmaceuticals, Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214662s009s0101bl.pdf. Published 2024. Accessed October 9, 2024.
10. Livmarli 9.5 mg/mL oral solution [package insert on the Internet]. Millmount Healthcare Limited. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/livmarli-epar-product-information_en.pdf. Published 2024. Accessed October 9, 2024.
11. BYLVAY (odevixibat) capsules, for oral use ; BYLVAY (odevixibat) oral

- pellets [package insert on the Internet]. Albireo Pharma, Inc. . https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215498s003lbl.pdf. Published 2023. Accessed October 9, 2024.
12. KAYFANDA 200、400、600、1200 microgram hard capsules [package insert on the Internet]. Almac Pharma Services Limited. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kayfanda-epar-product-information_en.pdf. Published 2024. Accessed October 9, 2024.
 13. 邁芮倍口服溶液 LIVMARLI Oral Solution (更新時間：2023-10-26). 北海康成股份有限公司 . https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E7%BD%95%E8%97%A5%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC000093%E8%99%9F. Published 2023. Accessed September 26, 2024.
 14. 罕藥名單_2024年5月16日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f638600313430455283&type=1>. Published 2024. Accessed October 9, 2024.
 15. ATC/DDD Index 2024. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2024. Accessed September 22, 2024.
 16. 西藥許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed September 22, 2024.
 17. 藥品給付規定 (更新日期 2024年9月26日). 衛生福利部中央健康保險署 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/dl-61741-ef3fcae5171e405c9f1548463d6dc30c-1.pdf>. Published 2024. Accessed October 9, 2024.
 18. 健保用藥品項網路查詢服務 (資料更新時間: 2024-08-28). 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Published 2024. Accessed September 22, 2024.
 19. Search | CDA-AMC. Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). <https://www.cadth.ca/search>. Accessed September 6, 2024.
 20. CADTH Reimbursement Recommendation – Maralixibat (Livmarli). Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0780%20Livmarli_R.ec.pdf. Published 2024. Accessed October 16, 2024.
 21. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *The Lancet* 2021; 398(10311):

- 1581-1592.
22. An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Subjects With Alagille Syndrome (ALGS) (IMAGINE). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02047318>. Accessed October 16, 2024.
 23. An Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Durability of Effect of LUM001 in the Treatment of Cholestatic Liver Disease in Pediatric Subjects With Alagille Syndrome (IMAGINE-II). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02117713>. Accessed October 16, 2024.
 24. Medicine Status Website. Australian Government Department of Health and Aged Care – The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>. Accessed September 10, 2024.
 25. Guidance, NICE advice and quality standards. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/published>. Accessed September 11, 2024.
 26. Maralixibat for treating cholestatic pruritus in Alagille syndrome [ID3941]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10832/documents/consultation-document>. Published 2024. Accessed October 16, 2024.
 27. Medicines advice. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/>. Accessed September 12, 2024.
 28. Shneider BL, Spino CA, Kamath BM, et al. Impact of long-term administration of maralixibat on children with cholestasis secondary to Alagille syndrome. *Hepatology Communications* 2022; 6(8):1922-1933.
 29. Raman R, Garner W, Vig P, Tucker E. An integrated analysis of long-term clinical safety in maralixibat-treated participants with Alagille syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021; 73(1 SUPPL 1): S393.
 30. Kamath BM, Raman RK, Garner W, Tucker E, Vig P, Gonzales E. Gastrointestinal tolerability of maralixibat in patients with Alagille syndrome: An integrated analysis of short-and long-term treatment. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021; 72(SUPPL 1): 868.
 31. Kamath BM, Mogul DB, Baek M, Nunes T, Vig P. Maralixibat improves growth in patients with Alagille syndrome: A 4-year analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022; 74(2): 778.
 32. Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, et al. Predictors of 6-year event-free

- survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. *Hepatology* 2023; 78(6): 1698-1710.
33. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *The Journal of Pediatrics* 2023; 252: 68-75.e65.
 34. Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Response to treatment with maralixibat in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2022; 74(2): 776-777.
 35. Kamath B, Goldstein A, Howard R, et al. Response to treatment with maralixibat in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2021; 73(1 SUPPL 1): S207-S208.
 36. Gonzales EM, Sturm E, Stormon M, et al. Durability of treatment effect with long-term narauxibat in children with Alagille syndrome: 4-year safety and efficacy results from the ICONIC study. *Hepatology* 2019; 70(6): 1479A.
 37. Gonzales E, Sturm E, Stormon M, et al. PS-193-Phase 2 open-label study with a placebo-controlled drug withdrawal period of the apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor maralixibat in children with Alagille Syndrome: 48-week interim efficacy analysis. *Journal of Hepatology* 2019; 70(1, Supplement): e119-e120.
 38. Baker A, Kelly D, McClean P, et al. A phase 2, randomized, placebo-controlled study (IMAGO) of LUM001, a novel inhibitor of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT), in paediatric patients with alagille syndrome (ALGS). *Journal of Hepatology* 2015; 62: S259.
 39. Shneider BL, Spino C, Kamath BM, et al. Results of ITCH, A multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of maralixibat, an ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTi), for pruritus in alagille syndrome (ALGS). *Hepatology* 2017; 66: 84A.
 40. Shneider BL, Spino C, Kamath BM, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. *Hepatology Communications* 2018; 2(10):1184-1198.
 41. Shneider B, Spino C, Kamath B, et al. Results of itch, a multi-center randomized double-blind placebo-controlled trial of maralixibat, an ileal apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor (ASBTi), for pruritus in alagille syndrome (ALGS). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2017; 65: S356-S357.
 42. Baker A, Kelly DA, Gu J, et al. A long-term phase 2 safety and efficacy study

- of the apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor maralixibat in children with alagille syndrome: Preliminary results from the imagine study. *Hepatology* 2017; 66(6): 1255A-1256A.
43. Muntaha HS, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(24):7526.
 44. Himes R, Rosenthal P, Dilwali N, Smith K, Venick R, Gonzalez-Peralta RP. Real-world experience of maralixibat in Alagille syndrome: Novel findings outside of clinical trials. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2024; 78(3): 506-513.
 45. 台大醫院基因醫學部. 罕病分類與介紹-阿拉吉歐症候群. 財團法人罕見疾病基金會. https://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/231. Published 2017. Accessed October 18th, 2024.
 46. 葉俊男, 倪衍玄. 阿拉吉歐症候群. 財團法人兒童肝膽疾病防治基金會. https://www.children-liver.org.tw/article_detail/40. Published 2020. Accessed October 18th, 2024.
 47. 罕見疾病通報個案統計表. 國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=1558>. Accessed October 18th, 2024.
 48. Lee CN, Tiao MM, Chen HJ, Concejero A, Chen CL, Huang YH. Characteristics and outcome of liver transplantation in children with Alagille syndrome: a single-center experience. *Pediatr Neonatol* 2014; 55(2): 135-138.

附錄

附錄一、與本案藥品治療地位相近之藥品的健保給付規定

與本案藥品具有相近治療地位之藥品如表四所列，其中僅有 ursodeoxycholic acid 和 cholestyramine 健保已給付且有另訂定給付條件，因此詳述於後。本報告參考的「第三節 代謝及營養劑」給付規定為 2024 年 4 月 22 日更新之版本，而「第二節 心臟血管及腎臟藥物」給付規定為 2024 年 1 月 25 日更新之版本。

【Ursodeoxycholic acid】

3.3.1. 肝庇護劑：

1. 肝硬化、肝炎患者，限下列情形之一者，得由醫師依肝功能和影像檢查或病理切片檢查確實診斷後，視病情需要處方之。
 - (1) HBV (+) 及 HCV (+) 之病患且 GOT、GPT 值大於 (或等於) 正常值上限 1 倍以上。
 - (2) 任何原因所引起之肝硬化且 GOT、GPT 值大於 (或等於) 正常值上限 1 倍以上。
 - (3) HBV (-) 及 HCV (-) 之病患，GOT、GPT 值大於 (或等於) 正常值上限 2 倍以上。
2. 肝庇護劑之使用，門診以口服一種為原則；使用於高血氨症 (hyperammonemia) 之肝庇護劑應檢附氨之異常報告。
3. 使用肝庇護劑應檢附肝功能報告，該報告有效期為三至六個月，逾期應再複查。
4. 肝功能檢查如檢查結果正常，應停止用藥，在檢查未得結果前，所用藥物以一週為宜。

【Cholestyramine】

2.6.1. 全民健康保險降血脂藥物給付規定表

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療血脂值	血脂目標值	處方規定

1. 有急性冠狀動脈症候群病史 2. 曾接受心導管介入治療或外科冠狀動脈搭橋手術之冠狀動脈粥狀硬化患者	與藥物治療可並行	LDL-C \geq 70 mg/dL	LDL-C <70 mg/dL	第一年應每3-6個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每6-12個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。
心血管疾病或糖尿病患者	與藥物治療可並行	TC \geq 160 mg/dL 或 LDL-C \geq 100 mg/dL	TC <160 mg/dL 或 LDL-C <100 mg/dL	
2個危險因子或以上	給藥前應有3-6個月非藥物治療	TC \geq 200 mg/dL 或 LDL-C \geq 130 mg/dL	TC <200 mg/dL 或 LDL-C <130 mg/dL	
1個危險因子	給藥前應有3-6個月非藥物治療	TC \geq 240 mg/dL 或 LDL-C \geq 160 mg/dL	TC <240 mg/dL 或 LDL-C <160 mg/dL	
0個危險因子	給藥前應有3-6個月非藥物治療	LDL-C \geq 190 mg/dL	LDL-C <190 mg/dL	

- 心血管疾病定義：

(一) 冠狀動脈粥狀硬化患者包含：心絞痛病人，有心導管證實或缺氧性心電圖變化或負荷性試驗陽性反應者（附檢查報告）

(二) 缺血型腦血管疾病病人包含：

1. 腦梗塞。
2. 暫時性腦缺血患者（TIA）。（診斷須由神經科醫師確立）
3. 有症狀之頸動脈狹窄。（診斷須由神經科醫師確立）

- 危險因子定義：

1. 高血壓
2. 男性 \geq 45 歲，女性 \geq 55 歲或停經者
3. 有早發性冠心病家族史（男性 \leq 55 歲，女性 \leq 65 歲）
4. HDL-C <40 mg/dL
5. 吸菸（因吸菸而符合起步治療準則之個案，若未戒菸而要求藥物治療，應以自費治療）。

全民健康保險降膽固醇藥物給付規定表

	非藥物治療	起始藥物治療三酸甘油酯值	三酸甘油酯目標值	處方規定
心血管疾病或糖尿病病人	與藥物治療可並行	TG \geq 200 mg/dL 且 (TC/HDL-C >5 或 HDL-C <40 mg/dL)	TG <200 mg/dL	第一年應每3-6個月抽血檢查一次，第二年以後應至少每6-12個月抽血檢查一次，同時請注意副作用之產生如肝功能異常，橫紋肌溶解症。
無心血管疾病病人	給藥前應有3-6個月非藥物治療	TG \geq 200 mg/dL 且 (TC/HDL-C >5 或 HDL-C <40 mg/dL)	TG <200 mg/dL	
無心血管疾病病人	與藥物治療可並行	TG \geq 500 mg/dL	TG <500 mg/dL	

附錄二、療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
Embase (搜尋日期: 2024 年 10 月 21 日)		
#1	'alagille syndrome'/exp OR 'alagille syndrome'	2,586
#2	'accessory bile duct' OR 'bile duct aberration' OR 'bile duct anomaly' OR 'congenital bile duct anomaly' OR 'bile duct malformation'	844
#3	'maralixibat'/exp OR 'maralixibat'	207
#4	'1 [4 [[4 (3, 3 dibutyl 7 dimethylamino 2, 3, 4, 5 tetrahydro 4 hydroxy 1, 1 dioxo 1h benzothiepin 5 yl) phenoxy] methyl] benzyl] 1, 4 diazabicyclo [2.2.2] octan 1 ium' OR '1 [4 [[4 (3, 3 dibutyl 7 dimethylamino 2, 3, 4, 5 tetrahydro 4 hydroxy 1, 1 dioxo 1h benzothiepin 5 yl) phenoxy] methyl] benzyl] 1, 4 diazabicyclo [2.2.2] octan 1 ium chloride' OR '1 [[4 [[4 [3, 3 dibutyl 7 (dimethylamino) 2, 3, 4, 5 tetrahydro 4 hydroxy 1, 1 dioxo 1 benzothiepin 5 yl] phenoxy] methyl] phenyl] methyl] 4 aza 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane' OR '1 [[4 [[4 [3, 3 dibutyl 7 (dimethylamino) 2, 3, 4, 5 tetrahydro 4 hydroxy 1, 1 dioxo 1 benzothiepin 5 yl] phenoxy] methyl] phenyl] methyl] 4 aza 1 azoniabicyclo [2.2.2] octane chloride' OR '1 [[4 [[4 [3, 3 dibutyl 7 (dimethylamino) 4 hydroxy 1, 1 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h benzothiepin 5 yl] phenoxy] methyl] phenyl] methyl] 1, 4 diazabicyclo [2.2.2] octan 1 ium' OR '1 [[4 [[4 [3, 3 dibutyl 7 (dimethylamino) 4 hydroxy 1, 1 dioxo 2, 3, 4, 5 tetrahydro 1h benzothiepin 5 yl] phenoxy] methyl] phenyl] methyl] 1, 4 diazabicyclo [2.2.2] octan 1 ium chloride' OR 'can 108' OR 'can108' OR 'livmarli' OR 'lopixibat' OR 'lopixibat chloride' OR 'lum 001' OR 'lum001' OR 'maralixibat chloride' OR 'sd 5613' OR 'sd5613' OR 'shp 625' OR 'shp625'	58
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	98
PubMed (搜尋日期: 2024 年 10 月 21 日)		
#1	"Alagille Syndrome"[mh] OR "Alagille Syndrome"	1,180
#2	"Syndrome, Alagille" OR "Alagille's Syndrome" OR "Alagilles Syndrome" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Watson-Miller syndrome" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Alagille Watson Syndrome" OR	302

	"Alagille Syndrome 2" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Alagille Syndrome 1"	
#3	"maralixibat" OR "livmarli"	39
#4	(#1 OR #2) AND #3	22
Cochrane Library (搜尋日期: 2024 年 10 月 21 日)		
#1	[mh "Alagille Syndrome"] OR "Alagille Syndrome"	61
#2	"Syndrome, Alagille" OR "Alagille's Syndrome" OR "Alagilles Syndrome" OR "Syndrome, Alagille's" OR "Alagille-Watson Syndrome" OR "Arteriohepatic Dysplasia" OR "Arteriohepatic Dysplasia (AHD)" OR "Watson Alagille Syndrome" OR "Syndrome, Watson Alagille" OR "Watson Miller Syndrome" OR "Syndrome, Watson Miller" OR "Watson-Miller syndrome" OR "syndrome, Watson-Miller" OR "Alagille Watson Syndrome" OR "Alagille Syndrome 2" OR "Paucity of Interlobular Bile Ducts" OR "Hepatic Ductular Hypoplasia" OR "Alagille Syndrome 1"	62
#3	"maralixibat" OR "livmarli"	56
#4	(#1 OR #2) AND #3	25

附錄三、ICONIC 試驗其他指標的結果

研究參數的變化*	基期至第 18 週	RWD 期 (第 19 至 22 週)		第 22 週兩組比較	基期至第 48 週	基期至第 204 週
	Maralixibat 組 (N=29)	Maralixibat 組 (N=13)	安慰劑組 (N=16)	不適用	Maralixibat 組 (N=27)	Maralixibat 組 (N=15)
CSS 分數	-1.8 (-2.3 至 -1.2)	0.4 (-0.4 至 1.1)	1.6 (0.7 至 2.4)	-0.9 (-1.8 至 -0.1)	-1.8 (-2.3 至 -1.3)	-2.3 (-3.0 至 -1.7)
CXS 分數 [†]	-0. (-0.9 至 0.1)	不適用 [‡]	不適用 [‡]	不適用 [‡]	-0.9 (-1.3 至 -0.5)	-1.5 (-2.4 至 -0.6)
身高 (Z 分數)	0.12 (-0.04 至 0.29)	不適用 [‡]	不適用 [‡]	不適用 [‡]	0.18 (-0.02 至 0.37)	0.40 (0.12 至 0.69)
體重 (Z 分數)	0.02 (-0.10 至 0.14)	不適用 [‡]	不適用 [‡]	不適用 [‡]	0.02 (-0.15 至 0.18)	0.16 (-0.25 至 0.58)
膽固醇 (mmol/L)	-2.3 (-3.6 至 -0.9)	0.3 (-0.5 至 1.0)	2 (0.3 至 3.4)	-1.9 (-3.5 至 -0.4)	-1.6 (-2.7 至 -0.5)	-3.7 (-5.9 至 -1.6)
7 α -C4 (nmol/L)	35.1 (12.1 至 58.1)	-16.5 (-55.3 至 22.3)	-20.4 (-48.2 至 7.4)	31.1 (1.0 至 61.3)	21.3 (-2.0 至 44.7)	40.9 (15.5 至 66.2)
FGF-19 (pmol/L)	-19.9 (-40.2 至 0.4)	不適用 [‡]	不適用 [‡]	不適用 [‡]	-16.1 (-38.7 至 6.6)	-9.5 (-17.2 至 -1.8)
ALT (U/L)	-1 (-33 至 31)	43 (8 至 78)	13 (-12 至 37)	文獻中未呈現	18 (-15 至 50)	71 (-4 至 147)
AST (U/L)	-7 (-24 至 9)	42 (11 至 73)	37 (5 至 70)		14 (-7 至 35)	43 (-3 至 88)
GGT (U/L)	29 (-36 至 93)	32 (-46 至 109)	-34 (-146 至 78)		25 (-42 至 92)	-7 (-123 至 109)
T-Bil (μ mol/L)	-8.0	7.5	6.1		0.5	-18.1

研究參數的變化*	基期至第 18 週	RWD 期 (第 19 至 22 週)		第 22 週兩組比較	基期至第 48 週	基期至第 204 週
	Maralixibat 組 (N=29)	Maralixibat 組 (N=13)	安慰劑組 (N=16)	不適用	Maralixibat 組 (N=27)	Maralixibat 組 (N=15)
	(-17.2 至 1.3)	(-5.4 至 20.4)	(-1.4 至 13.6)		(-11.9 至 13.0)	(-37.9 至 1.6)
D-Bil (μmol/L)	-8.6 (-15.3 至 -1.9)	1.9 (-5.9 至 9.6)	2.7 (-3.1 至 8.6)		-4.1 (-9.7 至 1.5)	-19.6 (-37.6 至 -1.7)
<p>粗體表示具有顯著差異，即 95% CI (confidence interval) 沒有跨過 0。</p> <p>*數值表示平均值及 95% CI。</p> <p>†在基期有黃色素瘤的病人 (N=14) 才有進行評分。</p> <p>‡因為時間區間不足以產生具有臨床意義的數據。</p> <p>縮寫：CSS, Clinician Scratch Scale; CXS, Clinician Xanthoma Scale; 7α-C4, 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one; FGF-19, fibroblast growth factor-19; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma glutamyl transferase; T-Bil, total bilirubin; D-Bil, direct bilirubin。</p>						

附錄四、經濟評估文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2024 年 10 月 19 日止)		
#1	alagille syndrome	1,280
#2	cholestatic pruritus	834
#3	(maralixibat) OR (Livmarli)	39
#4	#1 AND #2 AND #3	15
#5	#4 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	1
	篩選後篇數	0
Embase (搜尋日期：2024 年 10 月 19 日止)		
#1	alagille syndrome	62
#2	cholestatic pruritus	228
#3	(maralixibat) OR (Livmarli)	56
#4	#1 AND #2 AND #3	10
#5	#4 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
	篩選後篇數	0
Cochrane (搜尋日期：2024 年 10 月 19 日止)		
#1	alagille syndrome	2,643
#2	cholestatic pruritus	2,268
#3	(maralixibat) OR (Livmarli)	207
#4	#1 AND #2 AND #3	54
#5	#4 AND ((cost-effectiveness) OR (cost) OR (cost-utility) OR (cost-benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study))	0
	篩選後篇數	0