

# 服易達 200 毫克膠囊 (FABHALTA 200 mg hard capsules)

## 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	FABHALTA 200 mg hard capsules	成分	Iptacopan
建議者	台灣諾華股份有限公司		
藥品許可證持有商	尚未取得我國藥品許可證。		
含量規格劑型	200 毫克/膠囊		
主管機關許可適應症	依衛生福利部罕見疾病及藥物審議會議同意認定之適應症 <sup>a</sup> ： 治療陣發性夜間血紅素尿症的成人病人。		
建議健保給付之適應症內容	治療陣發性夜間血紅素尿症的成人病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，用於陣發性夜間血紅素尿症患者： (1) <u>陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用：</u> I. <u>有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀 (New York Heart Association Class III 或 IV) 且血紅素濃度低於 9g/dL 並須長期大量輸血 (3 個月內至少輸血 6 個單位以上)。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。</u> II. <u>有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。</u> i. <u>任何位置之動脈血栓。</u> ii. <u>重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈或肝門靜脈血栓等。</u> III. <u>發生因血管內溶血導致的進行性腎功能衰竭 (serum creatinine 大於 2.0mg/dL)，且無法以其他原因解釋者。</u> (2) <u>排除有高危險之骨髓化生不良症候群 (RAEB 1 或 RAEB 2) 的病患。</u> (3) <u>新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申</u>		

<sup>a</sup> 本案藥品經衛生福利部認定為適用『罕見疾病防治及藥物法』之藥物品項，惟目前尚未取得藥品許可證，故此為認定為罕藥之適應症內容。摘錄自民國 114 年 1 月 21 日衛生福利部預告修正「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」草案（衛授食字第 1141410592 號）。

	<p><u>請期限為 6 個月。</u></p> <p>(4) <u>每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。</u></p> <p>I. <u>接受治療的患者用藥後病情沒有改善者 (LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位)。</u></p> <p>II. <u>PNH granulocyte clone size <math>\leq</math> 50%。</u></p> <p>III. <u>發生嚴重再生不良性貧血者。</u></p> <p>(5) <u>已使用 eculizumab 或 ravulizumab 之病人，符合續用申請條件者，得轉換至 iptacopan，惟使用 iptacopan 無效後，不得再申請 eculizumab 或 ravulizumab。</u></p>
建議療程 <sup>b</sup>	建議劑量為每日兩次口服 200 毫克。PNH 需要長期治療，除非臨床需要，不建議停用本藥品。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分 (複方) 健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

<sup>b</sup> 因尚無衛生福利部核定版本，此係參考本案建議者所檢附的仿單擬稿。

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

一、參考品：本報告在綜合考量國際最新治療指引、ATC 前五碼、我國許可適應症、健保收載情形，及相對療效實證資料後，針對本案目標族群，eculizumab 及 ravulizumab 皆為合適的參考品。其中，僅有針對「曾接受過補體抑制劑者，且仍有殘餘貧血者」，本案藥品與 eculizumab 及 ravulizumab 具直接比較證據，但「未曾接受過補體抑制劑者」，則尚無直接比較證據可供參考。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：(詳如表二)

截至民國 114 年 2 月 19 日為止，不論是加拿大 CDA-AMC (草案)、澳洲 PBAC 或是英國 NICE 皆建議給付 iptacopan 用於治療陣發性夜間血紅素尿症，惟給付規定略有不同。其中，加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 皆建議限制給付用於「曾使用 C5 抑制劑仍無法達到臨床反應或無法耐受者」；英國 NICE 則建議給付用於「未曾使用 C5 抑制劑及曾接受 C5 抑制劑仍有溶血性貧血者」。

三、相對療效與安全性 (人體健康)：

針對本案目標族群「陣發性夜間血紅素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)」之相對療效及安全性，本報告主要是參考第三期 APPLY-PNH 及 APPOINT-PNH 臨床試驗。其中 APPLY-PNH 試驗，主要是針對「接受 C5 抑制劑後仍持續貧血的 PNH」，轉換至接受 iptacopan 相較於持續接受既有 C5 抑制劑 (eculizumab 或 ravulizumab)，是否可改善病人的血紅蛋白 (hemoglobin, Hb) 濃度；APPOINT-PNH 則為針對「未曾接受 C5 抑制劑的 PNH」，接受 iptacopan 治療後 Hb 濃度的改善狀況。重點摘述如後表。

	APPLY-PNH	APPOINT-PNH
試驗設計	第三期、隨機、開放式試驗	第三期、單組試驗
試驗族群	1. ≥18 歲 PNH 2. 紅血球及顆粒性白血球/單核球 clone size ≥10%。 3. 穩定使用 C5 抑制劑治療 (eculizumab 或 ravulizumab) ≥6 個月。 4. 平均 Hb 濃度 <10 g/dL。	1. ≥18 歲 PNH 2. 紅血球及顆粒性白血球/單核球 clone size ≥10%。 3. 未曾接受 C5 抑制劑治療。 4. 平均 Hb 濃度 <10 g/dL。 5. LDH >1.5 倍正常值上限
基期特徵 (詳如內文表五及表九)	平均年齡約 50 歲、亞裔約佔 20%、平均 Hb 濃度為 8.9 g/dL；C5 抑制劑組，有較高輸血、重大血管事件、LDH 高於正常值 1.5 倍的病人比例。	平均年齡約 42 歲、亞裔約佔 68%、平均 Hb 濃度為 8.2 g/dL，約 70% 病人曾接受過輸血。

<p>相對療效 (詳如內文表六及表十)</p>	<p>在接受 24 週治療後，iptacopan 相較於 C5 抑制劑，統計上有顯著較高的病人比例可達到主要療效指標「相較於基期 Hb 濃度上升<math>\geq 2</math> g/dL」及「Hb 濃度達到<math>\geq 12</math> g/dL」<sup>†</sup>。</p> <table border="1" data-bbox="331 353 944 622"> <thead> <tr> <th>共同主要療效指標</th> <th>Iptacopan (n=62)</th> <th>C5 抑制劑 (n=35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>相較於基期 Hb 濃度上升<math>\geq 2</math> g/dL</td> <td>82 %</td> <td>2 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">2 組差值 80% (95% CI 71 至 88)</td> </tr> <tr> <td>Hb <math>\geq 12</math> g/dL 的病人比例</td> <td>69 %</td> <td>2 %</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">2 組差值 67% (95% CI 56 至 77)</td> </tr> </tbody> </table>	共同主要療效指標	Iptacopan (n=62)	C5 抑制劑 (n=35)	相較於基期 Hb 濃度上升 $\geq 2$ g/dL	82 %	2 %		2 組差值 80% (95% CI 71 至 88)		Hb $\geq 12$ g/dL 的病人比例	69 %	2 %		2 組差值 67% (95% CI 56 至 77)		<p>在接受 iptacopan 治療 24 週後，有 92% 病人可達到主要療效指標「相較於基期 Hb 濃度上升<math>\geq 2</math> g/dL」，且有 63% 病人「Hb 濃度達到<math>\geq 12</math> g/dL」<sup>†</sup>。</p>
共同主要療效指標	Iptacopan (n=62)	C5 抑制劑 (n=35)															
相較於基期 Hb 濃度上升 $\geq 2$ g/dL	82 %	2 %															
	2 組差值 80% (95% CI 71 至 88)																
Hb $\geq 12$ g/dL 的病人比例	69 %	2 %															
	2 組差值 67% (95% CI 56 至 77)																
<p>相對安全性</p>	<p>24 週治療期間嚴重不良事件發生率，iptacopan 組相較於 C5 抑制劑組有略為較低 (10% 及 14%)，2 組皆無病人發生死亡或因不良事件終止治療。</p>	<p>24 週治療期間，無病人發生死亡或因不良事件終止治療，治療期間嚴重不良事件發生率為 10%。</p>															
<p>生活品質</p>	<p>Iptacopan 相較於 C5 抑制劑，統計上可顯著改善病人自我報告的 FACIT-Fatigue 評分；且分別各有 51% 及 11% 病人該評分可達到病人自身認為有意義的變化閾值。</p>	<p>接受治療後，有 56% 病人 FACIT-Fatigue 評分可達到病人自身認為有意義的變化閾值。</p>															
<p>限制</p>	<p>根據病人基期特徵可得知，2 組基期特徵方面存在差異，且 C5 抑制劑組的病人可能 PNH 病況較為嚴重；此外，開放試驗設計、樣本數小，且缺乏長期的比較性證據，使得長期治療效果仍具有不確定性*。</p>	<p>受限於試驗為非比較性設計，且 NICE 認為間接治療比較結果具有限制，使得 iptacopan 與既有 C5 抑制劑之相對治療效益，仍無法定論。</p>															
<p><sup>†</sup>主要指標須在第 126 天到第 168 天間 (第一次給藥為第 1 天) 的 4 次評估中，至少有 3 次達到標準。此外，在第 14 天到第 168 天之間，病人未須接受輸血或未達試驗計畫書規範的輸血標準。 *根據歐洲藥品局 (European Medicines Agency, EMA) 評估報告指出，應進一步透過 IPIG PNH 登錄研究進行前瞻性收集更多長期治療結果，包含臨床指標、PRO，以及接受 ipactopan 治療病人的醫療資源使用情形 (health-resource utilization) 等。</p>																	

四、醫療倫理：本報告雖無系統性收集之相關資訊可供參考；為補充不足之處，本報告摘錄加拿大 CDA-AMC、英國 NICE、澳洲 PBAC 及蘇格蘭 SMC 針對之評估報告的病友意見以供參考。

(一) PNH 的慢性疾病症狀對於病人日常生活影響重大，包含極度疲憊感、吞嚥困難、勃起功能障礙、肌肉無力和腹痛等；且這些症狀影響了病人的日常功能、人際關係、家庭和就業等。

(二) 病友對於不同給藥方式，及可改善貧血、減少輸血、達到症狀控制及改善生活品質等的治療具有未滿足需求；並強調口服治療方式相較於目前靜脈注射或皮下注射的標準治療具有其優勢。

五、成本效益：

1. 加拿大 CDA-AMC 於 114 年 2 月公告評估報告草案，評估 iptacopan 用於「曾使用 C5 抑制劑且對其治療臨床反應不足或無法耐受者」。CDA-AMC 經調整模型中的健康狀態轉移機率及停藥比例後，重新分析的結果顯示 iptacopan 相較於

ravulizumab 之 ICER 值為 62,272 加幣/QALY gained；在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，iptacopan 須降價 0.3%才具有成本效益。

2. 澳洲 PBAC 於 113 年 7 月公告評估報告，評估 iptacopan 用於「曾使用 C5 抑制劑且對其治療臨床反應不足或無法耐受者」。PBAC 基於當 iptacopan 與 pegcetacoplan 進行最低成本比較時，iptacopan 的成本效益是可接受的，故建議收載，並建議納入現有的 PNH 風險分攤協議中。
3. 英國 NICE 於 113 年 9 月公告評估報告，針對 iptacopan 用於「未曾接受 C5 抑制劑治療」，比較策略為 eculizumab、ravulizumab；針對用於「已接受 C5 抑制劑治療但仍貧血者」，比較策略為 eculizumab、ravulizumab、pegcetacoplan。廠商依據 NICE 的建議調整經濟模型假設和參數後，分析之 ICER 結果落於 NICE 認為具成本效益的範圍（約 20,000 英鎊/QALY gained），因此委員會建議給付 iptacopan。

#### 六、財務衝擊：

1. 建議者預估本品納入健保給付用於 PNH 後，將取代 Soliris (eculizumab)。其參考罕病通報統計資料之 PHN 人數，並以用藥比例 46%推估目標病人數，再以本品市占率推估本品使用人數。推估未來五年（114 年至 118 年）本品使用人數為第一年 38 人至第五年 54 人，本品年度藥費為第一年 4.21 億元至第五年 6.08 億元，藥費財務影響為第一年 0.05 億元至第五年 0.07 億元。
2. 本報告考量除了 Soliris (eculizumab) 外，Ultomiris (ravulizumab) 近期亦已納入健保給付用於 PNH，故假設本品將取代此兩藥品。本報告依據最新 113 年罕病通報統計數據更新病人數，並調整 Soliris (eculizumab) 為最新健保支付價，以及將評估年度調整為 115 年至 119 年後，推估未來五年本品使用人數為第一年 42 人至第五年 67 人，本品年度藥費為第一年 4.75 億元至第五年 7.55 億元，藥費財務影響為第一年 0.60 億元至第五年 0.91 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2
商品名	FABHALTA 200 mg hard capsules	Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion	Ultomiris concentrate for solution for infusion 100mg/ml
主成分/含量	Iptacopan / 200 mg / cap	Ecuzumab / 10 mg / mL	Ravuzumab / 100 mg / mL
劑型/包裝	硬膠囊/鋁箔盒裝	注射液劑/單劑量小瓶	注射液劑/單支小瓶
WHO/ATC 碼	L04AJ08	L04AJ01	L04AJ02
主管機關許可適應症	治療陣發性夜間血紅素尿症的成人病人。	治療陣發性夜間血紅素尿症病人。說明：Ecuzumab 治療需要輸血或曾有血栓併發症的病人。	治療陣發性夜間血紅素尿症的成年病人。
健保給付條件	擬訂中	用於經衛生福利部國民健康署認定之陣發性夜間血紅素尿症患者： (1) 陣發性夜間血紅素尿症患者且 PNH granulocyte clone size 經兩種抗體確認大於 50%，並符合下列條件之一者使用： I. 有溶血性貧血，血紅素濃度至少有兩次檢測數值低於 7g/dL 或有心肺功能不全症狀（New York Heart Association Class III 或 IV）且血紅素濃度低於 9g/dL，並須長期大量輸血（3 個月內至少輸血 6 個單位以上）。須排除其他原因引起之貧血，包括缺鐵性貧血或出血等。 II. 有發生危及生命之虞之血栓並導致明顯器官功能受損者，但須排除其他已知原因引起之血栓。 i. 任何位置之動脈血栓。 ii. 重要部位之靜脈性血栓，包括腦部靜脈、靜脈竇、上下腔靜脈、近端深部靜脈、肝靜脈	

		<p>或肝門靜脈血栓等。</p> <p>iii. 發生因血管內容血導致的進行性腎功能衰竭 (serum creatinine 大於 2.0 mg/dL)，且無法以其他原因解釋者。</p> <p>(2) 排除有高危險之骨髓化生不良症候群 (RAEB-1 或 RAEB-2) 的病患。</p> <p>(3) 新個案需經專家小組特殊專案審查核准後使用，每次申請期限為 6 個月。</p> <p>(4) 每 6 個月須重新評估治療結果。若符合下列條件之一，則不予同意使用。</p> <p>I. 接受治療的患者用藥後病情沒有改善者 (LDH 超過正常值上限的 1.5 倍或最近 3 個月內輸血多於 2 個單位)</p> <p>II. PNH granulocyte clone size <math>\leq 50\%</math>。</p> <p>III. 發生嚴重再生不良性貧血者，其檢查結果符合下列兩項或兩項以上者：</p> <p>i. 中性白血球數目 (neutrophil count) <math>&lt; 0.5 \times 10^9/L</math>。</p> <p>ii. 血小板數目 (platelet count) <math>&lt; 20 \times 10^9/L</math>。</p> <p>iii. 網狀細胞 (reticulocytes) <math>&lt; 25 \times 10^9/L</math>。</p> <p>iv. 骨髓內造血細胞密度 <math>&lt; 30\%</math>。</p>	
健保給付價	擬訂中	每瓶 122,130 元	每瓶 133,233 元 (3 毫升/瓶)；每瓶 439,668 元 (11 毫升/瓶)
仿單建議劑量與用法	建議劑量為每日兩次口服 200 毫克。	頭 4 週每週給予 600 mg，接著 1 週後給予第 5 次劑量 900 mg，然後每 2 週給予 900 mg。	以靜脈輸注投予起始劑量，之後再給予維持劑量。投予劑量依據病人體重而定。投予起始劑量 2 週後開始以每 8 週間隔給予維持劑量。
療程	PNH 需要長期治療，除非臨床需要，不建議停用本藥品。	持續治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。	持續治療直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。
每療程花費	擬訂中	首年：977 萬元 次年起：953 萬元	首年：1,098 萬元 次年起：984 萬元 (依體重範圍 40 ~ <60、60 ~ <100 kg 分布比例 45%、

			55%加權計算)
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：	✓ (同 ATC 前五碼)		✓ (同 ATC 前五碼)
<p>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。</p>			

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 114 年 2 月公告評估報告草案，建議有條件給付 iptacopan 用於具有溶血性貧血的 PNH 成人病人，須符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 接受 C5 抑制劑前須符合 C5 抑制劑（如 eculizumab 或 ravulizumab）的起始給付標準。</li> <li>2. 須符合下列其中一項標準： <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 儘管已使用 C5 抑制劑治療，仍持續貧血（Hb&lt;10 g/dL），且已排除 EVH 以外的原因。</li> <li>(2) 無法耐受 C5 抑制劑治療產生的不良反應。</li> </ol> </li> </ol>
PBAC(澳洲)	<p>於民國 113 年 7 月公告，建議給付 iptacopan 用於對 C5 抑制劑治療臨床反應不足的 PNH 成人病人，須符合以下條件：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 在過去 3 個月內，PNH 顆粒球 clone size 須≥10%。</li> <li>(2) 須對 C5 抑制劑治療反應不佳，Hb 濃度&lt;105 g/L；或經醫師認定為不耐受 C5 抑制劑。</li> <li>(3) 須在起始 iptacopan 前，使用過 1 種 C5 抑制劑至少 3 個月，或由於不耐受 C5 抑制劑而中斷其治療。</li> </ol>
NICE (英國)	<p>於民國 113 年 9 月公告，建議給付 iptacopan 作為治療具有溶血性貧血的 PNH 成年病人的治療選項，惟英國廠商需根據商業協定提供 iptacopan。</p>

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

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

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

## 【服易達 200 毫克膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 114 年 03 月 06 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

### 一、疾病治療現況

陣發性夜間血紅素尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）是一種造血幹細胞中位於 X 染色體上的磷脂酸肌醇聚糖-A（phosphatidylinositol glycan-A, PIGA）基因後天突變造成的罕見血液疾病。根據來自國際 PNH 登錄系統的統計結果指出，PNH 的盛行率每 100 萬人約 38 例，發生率每 10 萬人約 0.08 至 0.57 人/年[1]。根據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計，至 2024 年 12 月止，台灣 PNH 累積通報個案數為 155 人，累積通報死亡個案為 29 人[2]。

PIGA 基因突變使造血幹細胞及其分化出的後代細胞表面上缺乏多醣磷脂肌醇（glycosylphosphatidylinositol, GPI）錨定蛋白（anchor protein），使紅血球細胞表面缺乏與 GPI 錨定的補體抑制蛋白（complement inhibitor）CD55 及 CD59，使紅血球更容易受到補體系統<sup>a</sup>攻擊破裂，引發慢性及/或陣發性的血管內溶血（intravascular hemolysis, IVH）或形成血栓[4]。PNH 的臨床症狀以慢性溶血性貧血（chronic hemolytic anemia）、血栓栓塞（thrombosis）及骨髓衰竭（bone marrow

<sup>a</sup> 在免疫反應中，當補體系統被活化，最終將產生膜攻擊複合物（membrane attack complex, MAC），進而導致目標細胞裂解[3]。

failure) 為特徵，常見症狀包含疲倦、呼吸困難、血紅素尿症 (hemoglobinuria)、腹痛、胸痛及勃起障礙，血栓栓塞是 PNH 病人死亡的主要原因[5]。台灣 PNH 病人相較於世界其他地區，具有較高的乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 濃度、較低的血紅蛋白 (hemoglobin, Hb) 濃度，以及較頻繁出現 PNH 典型症狀<sup>b</sup>表現[6]。

PNH 的診斷包括直接抗球蛋白試驗 (Coombs test)、血液常規檢查與尿液檢查，最常用的檢測方式為流式細胞儀 (flow cytometry) 分析，確認周邊血球之 GPI 錨定物，包括 CD55 及 CD59，流式細胞儀能有效檢測並確診 PNH。PNH 大致可分為三類[7]：

- 典型 PNH (classic PNH)：臨床及檢驗發現血管內溶血，但沒有骨髓缺陷 (bone marrow deficiency) 的證據。
- 伴隨另一種骨髓病變的 PNH：有發生溶血現象，伴隨再生不良性貧血 (aplastic anemia) 或骨髓發育不良症候群 (myelodysplastic syndrome, MDS)。
- 亞臨床 PNH (subclinical PNH)：病人有小部分 PNH 細胞，但沒有臨床或檢驗上的溶血或血栓證據。

PNH 治療的治療目標包含減少溶血、改善貧血等，並減少 PNH 相關症狀以提升病人生活品質[8]。根據德國血液學和腫瘤學學會 (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO) 於 2024 年公布之 PNH 治療指引<sup>c</sup>[10]指出，PNH 治療策略包含支持性療法 (如輸血、補充鐵劑、及抗凝血治療等)、補體抑制劑治療，及在特定情況下考慮的治癒性療法<sup>d</sup>。針對具有症狀<sup>e</sup>的 PNH 病人，除了依溶血程度接受輸血等支持性療法，及依據是否出現血栓相關事件接受抗凝血劑治療外，應同時接受末端補體抑制劑 (primary terminal complement inhibitor, 主要抑制 C5 補體; 包含 eculizumab、ravulizumab、crovalimab) 或單獨使用近端補體抑制劑 (primary proximal complement inhibitor) 的 iptacopan 或 pegcetacoplan 以中斷血管內溶血。若確認具臨床相關血管外溶血 (extravascular hemolysis, EVH)<sup>f</sup>者，建議轉換為單獨使用 iptacopan 或 pegcetacoplan，或合併 danicopan, eculizumab 或合併 danicopan, ravulizumab<sup>g</sup> 治療。故本案藥品 iptacopan 可以單獨作為一線治療用於先前未接受過補體抑制劑的 PNH 病人，或單獨用於

<sup>b</sup> 台灣 PNH 病人較常出現的典型症狀包含呼吸困難、血紅素尿症、勃起障礙；而世界其他地區的 PNH 病人有較高血栓栓塞的發生率。

<sup>c</sup> International PNH Interest Group (IPIG) 於 2005 年發布 PNH 診斷和管理指引[9]，但並未發布後續更新，故本報告主要參考目前最新德國醫學會於 2024 年發布之 PNH 指引。

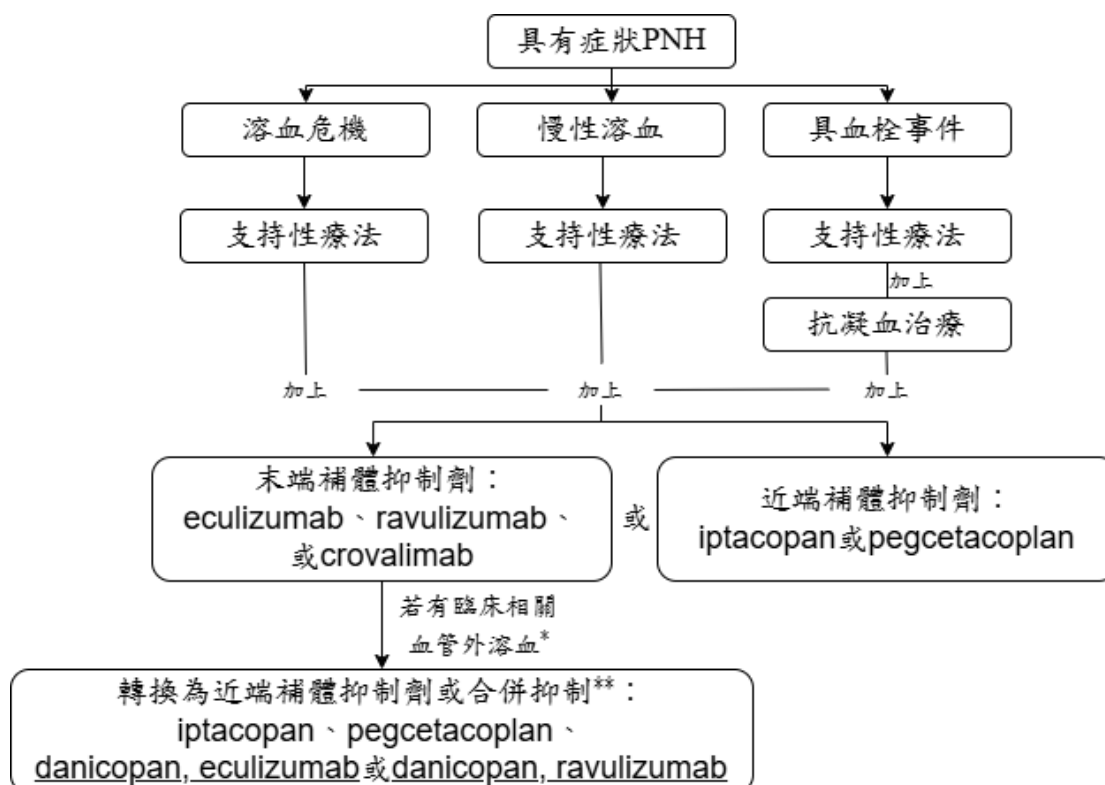
<sup>d</sup> 唯一可能治癒 PNH 的方式為接受異體造血幹細胞移植 (allogeneic stem cell transplantation)，若病人同時具有嚴重再生不良性貧血，應考慮接受異體造血幹細胞移植。

<sup>e</sup> 即出現 PNH 相關症狀如溶血、血栓、腎功能受損等。

<sup>f</sup> 臨床相關的血管外溶血之定義為接受 C5 抑制劑 (如 eculizumab、ravulizumab、crovalimab) 治療過程，至少有症狀貧血三個月，無論有無輸血需求，且有顯著的網狀球增多症 (reticulocytosis) 及溶血的徵狀。

<sup>g</sup> Danicopan 僅核准作為合併 eculizumab 或 ravulizumab 之附加藥物。

先前使用過末端補體抑制劑但仍有臨床相關血管外溶血的病人。彙整具有症狀的PNH治療流程於圖一。



\*臨床相關的血管外溶血之定義為接受 C5 抑制劑（如 eculizumab、ravulizumab、crovalimab）治療過程，至少有症狀貧血三個月，無論有無輸血需求，且有顯著的網狀球增多症及溶血的徵狀。

\*\*合併抑制治療：danicopan 僅核准作為合併 eculizumab 或 ravulizumab 之附加藥物。

縮寫：PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 陣發性夜間血紅素尿症

圖一 具有症狀的 PNH 治療流程[10]

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Fabhalta 之主成分為 iptacopan。Iptacopan 是一種標靶 B 因子（factor B）的近端補體抑制劑。抑制 factor B 可阻止替代路徑相關 C3 轉化酶的活性，以及後續末端補體路徑形成 C5 轉化酶。在 PNH 中，血管內溶血由下游膜穿孔複合體調節，血管外溶血則由 C3b 的調理作用引起。Iptacopan 作用於補體級聯反應的替代路徑近端，同時控制 C3b 調節的血管外溶血和末端補體調節的血管內溶血[11]。本案藥品經衛生福利部罕見疾病及藥物審議會認定適用罕見疾病防治及藥物法，適應症為「治療陣發性夜間血紅素尿症的成人病人」[12]，與此次建議者建議本案藥品納入健保給付之適應症相同。

(一) 世界衛生組織藥物統計方法整合中心（WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology）ATC 分類碼查詢[13]

經查詢 WHO ATC 分類碼，本案藥品 iptacopan 之 ATC 分類碼為 L04AJ08，ATC 分類碼前五碼為「L04AJ」（補體抑制劑[Complement inhibitors]）。ATC 前五碼同為「L04AJ」此一分類層級，共有 11 項藥品成分，經逐一查核，於我國取得「陣發性夜間血紅素尿症」許可適應症藥品僅 eculizumab 及 ravulizumab 共 2 項藥品成分<sup>h</sup>[14]，且皆已收載於我國健保給付用於「陣發性夜間血紅素尿症」[15, 16]。

## (二) 衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材及含藥化粧品許可證》查詢[14]

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材及含藥化粧品許可證查詢》網頁[14]，以「陣發性夜間血紅素尿症」、「paroxysmal nocturnal hemoglobinuria」、或「PNH」作為適應症關鍵字搜尋，查獲適用於治療「陣發性夜間血紅素尿症」之藥品僅有 eculizumab 及 ravulizumab 共 2 項藥品成分。

## (三) 罕藥名單查詢[17, 18]

由於 PNH 為衛生主管機關認定之罕見疾病，於衛生福利部食品藥物管理署網頁公告的「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物(2024 年 12 月 2 日更新版本)」名單[17]查獲適用於適用治療「陣發性夜間血紅素尿症」之藥品，包含 eculizumab、ravulizumab 及 danicopan 共 3 項藥品成分。

另於罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統公告查獲食藥署預告「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」修正草案(2025 年 1 月 17 日公告)[12]，新增認定 iptacopan<sup>i</sup>及 crovalimab 為適用於治療「陣發性夜間血紅素尿症」的罕見藥物品項。其中，crovalimab 170mg/ml injection 罕藥認定之適應症為「適用於十三歲以上且體重四十公斤以上的陣發性夜間血紅素尿症病人」，較本案族群略為廣泛[12]。

## (四) 健保給付規定查詢[15, 16, 18]

於健保署資料開放平台網頁公告的「罕藥藥品品項表(2024 年 7 月 16 日更新版本)」[18]，查獲目前健保給付於治療「陣發性夜間血紅素尿症」之藥品，僅 eculizumab 一項成分。

進一步查詢健保署所公告之「健保用藥品項網路查詢服務」網頁[15]及藥品給付規定(2025 年 1 月 24 日更新版本)[16]，查詢前述「罕藥名單查詢」之 5 項成分，查獲僅 eculizumab 及 ravulizumab 共 2 項成分已給付於「陣發性夜間血

<sup>h</sup> 本案藥品成分 iptacopan 僅取得罕見疾病用藥認定，尚未取得我國許可證。

<sup>i</sup> Iptacopan Hydrochloride 200 mg capsules 適應症為「治療陣發性夜間血紅素尿症的成人病人」[12]。

紅素尿症」。

另參考前段落國際最新臨床指引指出，對於具有症狀的 PNH 病人，除了支持性療法及抗凝血劑治療等，應同時接受補體抑制劑，包含 eculizumab、ravulizumab、crovalimab、iptacopan 或 pegcetacoplan；而對於接受補體抑制劑仍發生臨床血管外溶血者，則可單獨使用本案藥品 iptacopan 或 pegcetacoplan，或合併 danicopan, eculizumab 或合併 danicopan, ravulizumab。

本報告綜合考量國際最新臨床指引、WHO ATC 前五碼、許可適應症及健保給付情形，本報告認為治療「陣發性夜間血紅素尿症」之與本案藥品治療地位相近之藥品為 eculizumab、ravulizumab、crovalimab 及 danicopan；值得注意的是，danicopan 主要是作為後線治療選擇。彙整 eculizumab、ravulizumab、crovalimab 及 danicopan 之 ATC 分類碼、藥品許可適應症、健保現行給付條件等相關資訊於表三。

表三 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 <sup>j</sup>	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AJ08 Iptacopan (本案藥品)	<b>僅取得罕藥認定。</b> 治療陣發性夜間血紅素血症的成人病人。	硬膠囊	200 毫克/ 膠囊	建議收載中。
L04AJ01 Eculizumab	治療陣發性夜間血紅素尿症病人。說明：Eculizumab 治療需要輸血或曾有血栓併發症的病人。	注射液劑	10 毫克/ 毫升	用於經衛生福利部國民健康署認定之陣發性夜間血紅素尿症患者，詳請參閱本報告附錄一。
L04AJ02 Ravulizumab	治療陣發性夜間血紅素尿症的成年病人。	注射液	100 毫克/ 毫升	用於經衛生福利部國民健康署認定之陣發性夜間血紅素尿症患者，詳請參閱本報告附錄一。
L04AJ07 Crovalimab	<b>僅取得罕藥認定。</b> 適用於十三歲以上且體重四十公斤以上的陣發性夜間血紅素尿症病人。	注射液	170 毫克/ 毫升	健保尚未收載。

<sup>j</sup> 僅列出與本案相關之許可適應症。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症 <sup>j</sup>	劑型	單位含量	健保現行給付條件
L04AJ09 Danicopan	僅取得罕藥認定。 適用於作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加 藥物，治療陣發性夜 間血紅素尿症且曾 經有血管外溶血的 成人病人。	膜衣錠	50 毫克/ 錠；100 毫 克/錠	健保尚未收載。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2025 年 2 月公告評估報告草案。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 9 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：於 2025 年 1 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2025 年 1 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) [19]

截至 2025 年 2 月 19 日為止，於 CDA-AMC 公開網站中，鍵入關鍵字 iptacopan，查獲一份與本案相關之評估報告草案於 2025 年 2 月公告[19]。

##### 1. 給付建議

建議有條件給付 iptacopan 用於具有溶血性貧血的 PNH 成人病人，且須符合以下給付規定：

使用條件	<p>須確認診斷為 PNH 病人，且符合以下標準：</p> <p>(1) 接受 C5 抑制劑前須符合 C5 抑制劑（如 eculizumab 或 ravulizumab）的起始給付標準。</p> <p>(2) 須符合下列其中一項標準：</p> <p>A. 儘管已使用 C5 抑制劑治療，仍持續貧血（Hb&lt;10 g/dL），且已排除 EVH 以外的原因。</p> <p>B. 無法耐受 C5 抑制劑治療產生的不良反應。</p>
其他條件	<p>(1) 續用 iptacopan 應基於公立藥品計畫（public drug plan）給付 pegcetacoplan 於 PNH 病人的條件。</p> <p>(2) 停用 iptacopan 應基於公立藥品計畫給付 pegcetacoplan 於 PNH 病人的條件。</p> <p>(3) Iptacopan 應由具有 PNH 治療經驗的血液科醫師開立或諮詢。</p> <p>(4) Iptacopan 不應併用其他補體抑制劑。</p> <p>(5) Iptacopan 的價格應經過協商，使其不超過 pegcetacoplan 的療程費用。</p>

## 2. 建議給付理由

- (1) 根據開放式作業（open label）、隨機分派的第 III 期 APPLY-PNH 試驗顯示，在具有殘留貧血(residual anemia)的 PNH 病人中，接受 24 週治療後，iptacopan 相較於 C5 抑制劑，在 2 個血液學反應的主要指標方面，皆可達到統計上顯著且具有臨床意義的改善。
- (2) 在 Hb 濃度和避免輸血等次要指標，iptacopan 亦顯示具有統計上顯著且在臨床上重要的改善。
- (3) Iptacopan 治療可能與疲勞症狀和健康相關生活品質（Health-related quality of life, HRQoL）的改善有關。
- (4) APPLY-PNH 試驗開放式作業延伸期的描述性結果顯示，長期療效和安全性與隨機對照試驗期間呈現一致，顯示 iptacopan 在長達 48 週的時間內持續具有益處。
- (5) 委員會認為 iptacopan 相較於 C5 抑制劑，在改善貧血及減少輸血方面能滿足病人的治療需求，即使相較於其他參考品的影響具不確定性；此外，iptacopan 具有口服便利性。

## 3. 參考品

主要參考品為 pegcetacoplan，其與 iptacopan 之適應症及適用線別相同，皆用於對 C5 抑制劑反應不足或無法耐受的 PNH 病人（即第二線治療）。C5 抑制劑（eculizumab、ravulizumab）、danicopan 亦被認為是相關的參考品，但因各地區的藥品給付政策不同，不一定在所有地區皆能取得。

#### 4. 臨床證據審議考量

- (1) 委員會主要參酌 APPLY-PNH 試驗、iptacopan 與 pegcetacoplan 之間間接比較研究<sup>k</sup>，以下摘述委員會針對 APPLY-PNH 試驗的證據審議考量。
- (2) 內部效度方面，委員會認為 APPLY-PNH 試驗基期特徵不平衡、報告性與表現性偏差、數據缺失等方面具有限制及不確定性。
- (3) 試驗基期特徵不平衡：C5 抑制劑組相較於 iptacopan 組，有較多的受試者過去 6 個月曾接受輸血、有重大不良血管事件病史、LDH 高於正常值上限 1.5 倍；且 C5 抑制劑組接受 eculizumab 的平均劑量亦高於 iptacopan 組（1004.3 毫克 vs. 937.5 毫克），臨床專家認為前述特徵代表 C5 抑制劑組受試者的 PNH 病況更嚴重，因此不平衡的基期特徵差異可能對結果產生偏差。
- (4) 報告性與表現性偏差（reporting and performance bias）：由於 APPLY-PNH 試驗中，受試者、研究人員和試驗執行人員皆知道治療分配情形，因此在解讀主觀結果（如 FACIT-Fatigue<sup>l</sup>分數、EORTC QLQ-C30<sup>m</sup>、不良事件）時應考量報告性及表現性偏差對於結果可能的影響。
- (5) 數據缺失：C5 抑制劑組相較於 iptacopan 組，在 FACIT-Fatigue 分數、EORTC QLQ-C30 及 Hb 濃度變化指標，有較高的數據缺失比例。此外，由於樣本數較小，該數據缺失的差異可能對結果產生偏差。
- (6) 外部效度方面，基期時 LDH 上升的受試者比例偏低（僅 7%受試者的 LDH 大於正常值上限的 1.5 倍），臨床專家認為試驗納入的受試者屬於疾病相對容易控制的 PNH 病人，且排除骨髓衰竭或嚴重心腎肝臟疾病等共病者；此外，受試者樣本數小，對於 PNH 慢性疾病的追蹤時間相對較短（24 週），導致結果在外推性（generalizability）方面具有不確定性。
- (7) 儘管長期追蹤結果建議，iptacopan 的效益可持續至 48 週，且安全性資料亦和隨機對照試驗期間呈現一致，但仍受限於上述限制（數據缺失、樣本數小、開放式試驗設計等），僅可作為支持性證據。

#### 5. 其他臨床或實務相關考量

<sup>k</sup> 參考 CDA-AMC 報告考量時需留意我國未上市 pegcetacoplan，故本報告未摘述 CDA-AMC 中提及本案藥品之 APPLY-PNH 試驗與 pegcetacoplan 之 PEGASUS 試驗間接比較的相關論述。

<sup>l</sup> FACIT-Fatigue 為慢性病治療功能評估-疲勞量表（Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue）的簡稱。FACIT-Fatigue 是一項共 13 題的量表，用以評估自述的疲勞程度及對日常活動和功能的影響。每題評分由 0 至 4 分，分數越高表示疲勞感越輕微。

<sup>m</sup> EORTC QLQ-C30 為歐洲癌症治療與研究組織所發展的癌症生活品質核心問卷（European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30）的簡稱。EORTC QLQ-C30 共包含五種功能面向：身體功能（費力活動、長短距離步行、日常活動）、角色功能（工作受限、休閒娛樂受限）、情緒功能（緊張、焦慮等）、認知功能（注意力及記憶力）、社會功能（家庭生活社交活動），以及整體健康狀態（身體狀況、健康狀況），還包括三項複合症狀指標（疲勞、噁心、嘔吐）與六項單一症狀指標（疼痛、呼吸短促、失眠、降低食慾、便秘、腹瀉）。每個指標介於 0 至 100 分，整體健康狀態與功能指標越高分生活品質越好，症狀指標越高分表示症狀越嚴重。

- (1) 考量 PNH 的疾病罕見性及嚴重度，且能同時控制 IVH 及 EVH 的額外治療選項仍具未滿足醫療需求，委員會認為對於已使用 C5 抑制劑但仍有殘留溶血性貧血的病人，iptacopan 可以降低 PNH 併發症。

## (二) PBAC (澳洲) [20]

截至 2025 年 1 月 16 日為止，於 PBAC 公開網頁中，鍵入關鍵字 iptacopan，查獲一份與本案相關之評估報告於 2024 年 7 月公告[20]。

### 1. 給付建議

建議給付 iptacopan 用於接受 C5 抑制劑治療，仍無法達到適當臨床反應的 PNH 成人病人。給付條件如後表：

起始條件	(1) 在過去 3 個月內，PNH 顆粒球 clone size 須 $\geq 10\%$ 。 (2) 須對 C5 抑制劑治療反應不佳，Hb 濃度 $< 105$ g/L；或經醫師認定為對 C5 抑制劑不耐受。 (3) 須在起始 iptacopan 前，使用過 1 種 C5 抑制劑至少 3 個月，或因不耐受 C5 抑制劑而永久性終止其治療。
續用條件	病人在使用此藥物後，病情須有臨床上改善或病情達穩定狀態。
其他條件	在申請藥品許可 (authority application) 時，須提供以下監測項目的檢驗結果與日期：Hb (g/L)、血小板計數 ( $\times 10^9/L$ )、白血球計數 ( $\times 10^9/L$ )、嗜中性球計數 ( $\times 10^9/L$ )、顆粒球 clone size (%)、LDH、ULN (正常值上限)、LDH:ULN 比率。

### 2. 建議給付理由

此決議主要是基於 iptacopan 與 pegcetacoplan 採用最低成本法 (cost-minimised) 比較時，其成本效益被認為是可以接受的，且建議給付後應納入現有的 PNH 風險分攤協議 (Risk Sharing Arrangement) 中。

### 3. 參考品

主要參考品為 pegcetacoplan<sup>n</sup>，因 iptacopan 與 pegcetacoplan 臨床治療地位相同，皆用於對 C5 抑制劑反應不足或不耐受的 PNH 成人病人。

PBAC 亦提及 danicopan 為一項潛在的參考品 (potential near-market comparator)，但當時仍正在由澳洲藥品管理局 (Therapeutic Goods Administration,

<sup>n</sup> 參考 PBAC 報告考量時需留意我國未上市 pegcetacoplan，故本報告未摘述 PBAC 中提及本案藥品之 APPLY-PNH 試驗與 pegcetacoplan 之 PEGASUS 試驗間接比較的相關論述。

TGA) 進行審查中，主要是作為治療伴隨有血管外溶血 PNH 成人病人的 C5 抑制劑附加療法。

#### 4. 臨床證據審議考量

- (1) 委員會主要參酌 APPLY-PNH 試驗<sup>o</sup>，認為該試驗具高偏差風險，偏差風險來自於 APPLY-PNH 試驗為開放式作業，研究者、病人及試驗執行人員皆未對介入治療遮盲，可能影響病人後續處置及/或主觀通報結果（如 FACIT-Fatigue 分數）；但委員會認為大多數結果在 PNH 中是客觀且標準的。
- (2) 委員會亦提到在 APPLY-PNH 試驗中，iptacopan 組與 C5 抑制劑組間，在多項基期特徵方面存在差異，包含年齡中位數、平均疾病持續時間、平均 C5 抑制劑治療持續時間、平均血小板計數、基期 FACIT-Fatigue 平均分數、及至少曾發生一次重大不良血管事件病史的病人比例，以上差異可能影響試驗的治療結果。
- (3) APPLY-PNH 試驗結果顯示，對於 C5 抑制劑無反應的病人，iptacopan 相較於 C5 抑制劑，可在統計上顯著改善 Hb 濃度等主要指標，且效果可維持至第 48 週；在 FACIT-Fatigue 評分方面，iptacopan 相較於 C5 抑制劑亦達到統計學上顯著改善，委員會認為此結果具有臨床意義的改善。
- (4) APPLY-PNH 試驗的比較性證據僅有 24 週，因此接受 iptacopan 治療對於長期突破性溶血與血栓事件發生率方面，仍具有不確定性；而額外 24 週的非比較性延伸性試驗，較 PNH 的終身治療時間仍相對較短，但並無增加突破性溶血或血栓事件的發生。

#### 5. 其他臨床或實務相關考量

- (1) Iptacopan 以口服劑型給藥，且不須額外的給藥後監測，故提高病人在醫院外自行用藥的便利性。
- (2) PBAC 同意醫療人員提出關於口服療法可能伴隨服藥無法持續性（non-adherence）的問題，可能導致突破性溶血（breakthrough hemolysis）的疑慮。

### (三) NICE（英國）[21]

截至 2025 年 1 月 16 日為止，於 NICE 公開網頁中，鍵入關鍵字 iptacopan，查獲一份與本案相關之評估報告於 2024 年 9 月公告[21]。

<sup>o</sup> PBAC 報告中提及審查時排除 iptacopan 作為 PNH 第一線治療的單臂 APPOINT-PNH 試驗，由於該試驗族群（未曾接受過補體抑制劑的 PNH 病人）不符合提議的藥品給付計畫（Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）的適用族群。

## 1. 給付建議

建議給付 iptacopan 作為治療具有溶血性貧血 PNH 成年病人的治療選項。且英國廠商需根據商業協定（commercial arrangement）降價（simple discount patient access scheme）提供 iptacopan。

## 2. 建議給付理由

(1) 臨床試驗顯示 iptacopan 能增加 Hb 濃度並降低輸血需求，對於治療 PNH 有效。

- 儘管間接比較結果指出，對於未曾接受過 C5 抑制劑的病人，iptacopan 相較於 eculizumab 及 ravulizumab，更有效但結果仍具有不確定性。
- 對於接受 C5 抑制劑仍有貧血者，iptacopan 相較於 eculizumab 及 ravulizumab，亦可達到更好的治療效果。

(2) 針對未解決的 PNH 症狀且具有口服給藥方式，iptacopan 治療選擇具有價值。

(3) 無論是否接受過 C5 抑制劑，iptacopan 的成本效益估算在 NICE 認為有效利用 NHS<sup>P</sup> 資源的合理範圍內。

## 3. 參考品

最相關的參考品為 ravulizumab 及 pegcetacoplan。英國廠商將 iptacopan 定位於具溶血性貧血的 PNH 成年病人的第一線治療及經 C5 抑制劑治療後仍具貧血症狀的第二線治療。臨床專家表示在新診斷 PNH 病人中，ravulizumab 為較偏好的第一線治療，而 eculizumab 則通常在懷孕期間使用。而在第一線治療後若仍有貧血症狀，通常使用會持續使用相同治療藥品或轉換其他替代的 C5 抑制劑或 pegcetacoplan。

## 4. 臨床證據審議考量<sup>q</sup>

(1) 主要參酌 2 項關鍵臨床試驗，第三期單臂的 APPOINT-PNH 試驗及第三期隨機對照的 APPLY-PNH 試驗；委員會根據前述 2 項試驗提出以下結論：對於未接受過 C5 抑制劑的病人，iptacopan 在達到血液學反應方面具有臨床效果；對於 C5 抑制劑治療後仍有殘留貧血的病人，iptacopan 相較於 C5 抑制劑亦具有臨床效果。

<sup>P</sup> NHS 為 National Health Service（英國國民健康服務體系）的縮寫。

<sup>q</sup> 參考 NICE 報告考量時需留意我國未上市 pegcetacoplan，故本報告未摘述 NICE 中提及在先前使用過 C5 抑制劑的族群，本案藥品之 APPLY-PNH 試驗與 pegcetacoplan 之 PEGASUS 試驗間接比較的相關論述。

- (2) 針對未接受過 C5 抑制劑的病人族群，根據一項英國廠商進行的 iptacopan 與 C5 抑制劑間的未錨定 (unanchored) 匹配調整間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) 研究<sup>r</sup>，外部評估小組 (external assessment group, EAG) 指出未錨定的間接比較會增加不確定性，且僅有 LDH 相較於基期的改變值、FACIT-Fatigue 評分等結果，缺乏 iptacopan 對血液學反應的相對療效數據。
- (3) 另一項由英國廠商進行的針對未接受過 C5 抑制劑病人族群採用增強逆向概率加權分析 (augmented inverse probability weighting analysis) 的間接比較研究<sup>s</sup>，EAG 亦指出未錨定的比較使治療效果具不確定性，且沒有控制潛在選擇偏差 (selection bias) 和干擾變數。
- (4) 因此委員會結論指出，間接治療比較結果顯示在未接受過 C5 抑制劑族群中，iptacopan 優於 C5 抑制劑，但結果具有不確定性。

#### 5. 其他臨床或實務相關考量

- (1) 英國臨床上針對 PNH 的治療方式皆為靜脈輸注或皮下注射給藥，不利於具針頭恐懼症 (needle phobia) 的病人，此外皮下注射劑型的治療可能不適合肥胖、或具有注射靈巧度障礙、視力或認知障礙的病人；而 iptacopan 為口服治療，因此不具有前述治療平等性問題 (equality issues)。
- (2) 委員會認可臨床及病人專家指出，在 PNH 治療存在未滿足的需求 (unmet need)，尤其應具有不同的給藥方式，並能有效改善貧血、降低輸血需求、控制症狀並改善生活品質的治療選項。
- (3) 委員會認可臨床專家觀點，iptacopan 不建議於懷孕期間使用。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

##### (1) SMC (蘇格蘭) [22]

截至 2025 年 1 月 16 日為止，於 SMC 公開網頁中，鍵入關鍵字 iptacopan，查獲一份與本案相關之評估報告於 2025 年 1 月公告[22]。

#### A. 給付建議

建議 iptacopan 作為有溶血性貧血 PNH 成年病人的單一療法。

<sup>r</sup> 該間接比較使用 APPOINT-PNH 試驗及 301 試驗 (為一項在未曾使用過 C5 抑制劑的 PNH 病人中比較 eculizumab 和 ravulizumab 的隨機對照試驗) 的已發表數據進行分析。

<sup>s</sup> 使用來自真實世界證據 APPEX 研究的受試者數據，並將其加權以匹配 APPOINT-PNH 試驗的結果。

## B. 建議給付理由

- (a) 臨床試驗結果顯示，對於先前未接受過 C5 抑制劑的 PNH 病人，多數病人在使用 iptacopan 24 週後 Hb 濃度提高至少 2 g/dL。
- (b) 針對先前已接受過 C5 抑制劑但仍持續貧血的 PNH 病人，使用 iptacopan 相較於持續接受 C5 抑制劑比，統計上顯著較高的病人比例，其 Hb 濃度可提高至少 2 g/dL，及 Hb 濃度達到或超過 12 g/dL。
- (c) 僅適用於可改善成本效果的蘇格蘭 NHS (NHSScotland) 病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS) 協議，或同等於或低於 PAS 和/或定價。

## C. 參考品

在未曾接受治療的 PNH 病人，最相關的參考品為 C5 抑制劑 ravulizumab 和 eculizumab。在接受過 C5 抑制劑治療的 PNH 病人中，最相關的參考品為 pegcetacoplan。

## D. 臨床證據審議考量

### (a) 關鍵優勢

- 根據第三期隨機、開放式作業的 APPLY-PNH 試驗結果顯示，在接受 C5 抑制劑後仍持續貧血的 PNH 病人中，iptacopan 相較於持續使用 C5 抑制劑，第 24 週時的血紅素濃度有統計學上顯著且具臨床意義的改善；避免輸血、絕對網狀紅血球計數 (absolute reticulocyte count, ARC) 變化和病人通報的疲勞評分變化等次要指標亦支持 iptacopan 的使用。針對未曾接受治療的 PNH 病人，第三期單臂 APPOINT-PNH 試驗亦顯示相似的正向結果。
- 口服途徑的 iptacopan 具有給藥便利性。

### (b) 關鍵不確定性

- 缺乏 iptacopan 與其他 PNH 治療選項的直接比較證據，故蘇格蘭廠商提交間接比較研究以解決此不確定性；然而提交的間接比較研究仍具偏差及干擾風險，因此委員會認為間接比較結果解讀時仍應謹慎<sup>†</sup>。
- Iptacopan 的長期療效和安全性數據有限：額外延伸 24 週以上的臨床證據受到缺乏對照組的限制，且缺乏 48 週以上的數據，但長期數據在 PNH 這類慢性疾病中特別具重要性，仍需要等待進一步結果<sup>‡</sup>。

<sup>†</sup> SMC 針對間接比較研究的評論與 NICE 相似，相關論述請參見 NICE 評估報告之「臨床證據審議考量」內容，於此不再贅述。

<sup>‡</sup> 根據歐洲藥品局 (European Medicines Agency, EMA) 評估報告指出，應進一步透過 IPIG PNH 登錄研究進行前瞻性收集更多長期治療結果，包含臨床指標、PRO，以及接受 iptacopan 治療病人的醫療資源使用情形 (health-resource utilization) 等；預計每年會更新相關結果產出。此外，

- 臨床試驗中受試者樣本數有限，但這是由於 PNH 的疾病罕見性所致。
- APPLY-PNH 和 APPOINT-PNH 2 項開放式作業的試驗設計，具有潛在的偏差風險。儘管試驗的偏差風險透過 Hb 濃度和預先設定的輸血標準等客觀指標，儘可能減少偏差，但對於病人通報結果 (patient-reported outcomes, PRO) 仍應謹慎解釋。

## 2. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

Population	陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 的成人病人
Intervention	Iptacopan 單一療法
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	隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)、系統性文獻回顧 (systematic review, SR) 暨統合分析 (meta-analysis, MA)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 5 日止，以「paroxysmal nocturnal hemoglobinuria」結合「iptacopan」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

### (2) 搜尋結果

於 2025 年 2 月 5 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 118 筆資料，於 PubMed 查獲 32 筆資料，於 Cochrane Library 查獲 26 筆資料。排除重複資料後，共得到 128 筆資料。經過逐筆閱讀標題及摘要篩選，排除 126 筆與 PICOS 不符、試驗登錄資料、尚查無報告試驗結果者、研討會摘要<sup>v</sup>、已撤回之文獻等後，最終納入 2 筆資料，均來自於 APPLY-

CLNP023C12001B 為一項探討接受 iptacopan 治療的長期安全性、耐受性研究，預計於 2029 年 5 月 31 日完成[23]。

<sup>v</sup> 包含一篇 NICE 評估報告[21]提及之針對未接受過 C5 抑制劑的 PNH 病人，iptacopan 與 C5 抑制劑間的未錨定 MAIC 研究，該間接比較使用 APPOINT-PNH 試驗及 301 試驗的已發表數據進行分析，但截至 2025 年 2 月 5 日僅搜尋到尚未經同儕審查之研討會海報摘要[24]，故予以

PNH 與 APPOINT-PNH 試驗之試驗結果，1 篇為前述試驗之療效及安全性結果[25]，另 1 篇則為病人通報結果[26]。其中 APPLY-PNH 第三期隨機對照試驗主要是針對「曾接受過補體抑制劑之 PNH」，而 APPOINT-PNH 單組第三期試驗，雖並不符合本案設定之研究設計與方法（study design），但考量該試驗主要是針對「未曾接受過補體抑制劑之 PNH」，符合本案設定之病人群，故一併納入進行評估。重點摘述納入之 2 項試驗結果如後。

#### A. APPLY-PNH 試驗—曾接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群[25]

##### (a) APPLY-PNH 試驗設計

APPLY-PNH 試驗為一項多國多中心、隨機、開放式作業、平行活性對照組的第三期試驗，旨在評估接受 C5 抑制劑後仍持續貧血的 PNH 病人中，轉換至 iptacopan 相較於續用 C5 抑制劑是否可達到較優性（superiority）。試驗包含 8 週篩選期（screening period）、24 週主要治療期（core treatment period），及 24 週延伸期（extension period）<sup>w</sup>。APPLY-PNH 試驗的贊助者為 Novartis Pharmaceuticals，於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 編號為 NCT04558918，試驗已於 2023 年 3 月完成[27]。該試驗設計和方法摘錄於表四。

表四 APPLY-PNH 試驗簡介

試驗設計	一項多中心、隨機（8：5）、開放式作業、平行活性對照組的第三期試驗	
試驗族群*	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18 歲，經高靈敏度流式細胞分析檢查紅血球及顆粒性白血球/單核球殖株比率（clone size）大於等於 10%，確診為 PNH。</li> <li>● 在接受隨機分派前，已穩定使用 C5 抑制劑治療（eculizumab 或 ravulizumab）至少 6 個月。</li> <li>● 平均 Hb 濃度&lt;10 g/dL。</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Eculizumab 的給藥間隔為 11 天或更短，或 ravulizumab 的給藥間隔少於 8 週。</li> <li>● 曾接受造血幹細胞移植。</li> <li>● 骨髓衰竭（絕對網狀紅血球計數&lt;100×10<sup>9</sup>/L，血小板&lt;30×10<sup>9</sup>/L，或嗜中性球&lt;0.5×10<sup>9</sup>/L）</li> </ul>
試驗用藥	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 試驗組：口服 iptacopan，每天兩次，每次 200 毫克。</li> <li>● 對照組：靜脈輸注 C5 抑制劑（每 2 週一次 eculizumab 或每 8 週一次 ravulizumab；與接受隨機分派前使用相同劑量及給藥</li> </ul>	

排除。

<sup>w</sup> 在 24 週延伸期，原先分派到 iptacopan 組的受試者會繼續接受 iptacopan，而原先分派到 C5 抑制劑組的受試者則會轉換為接受 iptacopan 單一治療。

	間隔)。	
隨機分派	病人依據接受的 C5 抑制劑類別 (eculizumab 或 ravulizumab) 及過去 6 個月是否接受過輸血進行分層, 以 8:5 進行隨機分派至接受口服 iptacopan 單一治療或持續原有 C5 抑制劑。	
試驗指標 *# (未列探索性指標)	主要指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 相較於基期, Hb 濃度上升 <math>\geq 2</math> g/dL 的病人比例</li> <li>● Hb 濃度達到 <math>\geq 12</math> g/dL 的病人比例</li> </ul>
	次要指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 避免輸血率 (transfusion avoidance) **</li> <li>● 相較於基期, Hb 濃度改變量</li> <li>● FACIT-Fatigue 評分***</li> <li>● 絕對網狀紅血球計數</li> <li>● 相較於基期, LDH 的改變量百分比</li> <li>● 臨床突破性溶血 (clinical breakthrough hemolysis) ^ 發生率</li> <li>● 重大不良血管事件</li> <li>● 安全性</li> </ul>
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 療效和安全性評估在所有受試者中進行。</li> <li>● 較優性的確立使用循序推翻檢定 (sequentially rejective testing procedure) 以調整主要和次要指標的多重性 (multiplicity)。</li> </ul>	
<p>*此處僅呈現部分, 完整的納入/排除條件、其他試驗次要指標詳見試驗計畫書或附錄。  #主要指標須在第 126 天到第 168 天間 (第一次給藥為第 1 天) 的 4 次評估中, 至少有 3 次達到標準。此外, 在第 14 天到第 168 天之間, 病人未須接受輸血或未達試驗計畫書規範的輸血標準。  **定義為在第 14 天到第 168 天間, 未接受輸血或未達試驗計畫書規範的輸血標準。  ***FACIT-Fatigue 是一項共 13 題的量表, 用以評估病人自述的疲勞程度及對日常活動和功能的影響。每題評分由 0 至 4 分, 分數越高表示疲勞感越輕微。  ^臨床突破性溶血定義為符合以下 2 項臨床標準之一: Hb 濃度下降 <math>\geq 2</math> g/dL, 或出現 PNH 症狀 (如明顯血紅素尿症、溶血危象、吞嚥困難, 或任何其他具有臨床意義的 PNH 徵兆或症狀), 且伴隨 LDH 上升 (<math>&gt;1.5</math> 倍正常值上限)。  縮寫: PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 陣發性夜間血紅素尿症; Hb, hemoglobin 血紅蛋白; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue 慢性病治療功能評估-疲勞量表; LDH, lactate dehydrogenase 乳酸脫氫酶。</p>		

## (b) APPLY-PNH 試驗結果

APPLY-PNH 試驗始於 2021 年 1 月 25 日 (資料截止日為 2022 年 9 月 26 日)。受試者來自包含臺灣、日本、韓國、及其他歐美國家等共 12 個國家的 39 個試驗中心。最終共有 97 位有持續性貧血的病人進入隨機分派, iptacopan 組 62 位, 續用 C5 抑制劑組 35 位, 皆持續治療 24 週。

受試者的平均年齡約為 49.8 至 51.7 歲, 亞裔約佔 19% 至 20%, 隨機分派前 6 個月使用 C5 抑制劑種類方面, 約 65% 至 66% 接受 eculizumab、34% 至 35% 接受 ravulizumab。基期 Hb 平均濃度為 8.9 g/dL, 約 56% 至 60% 的受試者在接受隨機分派前 6 個月內接受過輸血。根據平均相對劑量強度評估, APPLY-PNH 試驗中對 iptacopan 的用藥配合度 (adherence) 為 99.6%。APPLY-PNH 試驗受試者基

期特徵摘錄於表五。

表五 APPLY-PNH 試驗受試者基期特徵（僅摘錄部分）

基期特徵	Iptacopan 組 (N = 62)	C5 抑制劑組 (N = 35)
平均年齡，歲	51.7	49.8
女性，人數 (%)	43 (69)	24 (69)
種族，人數 (%)		
白人	48 (77)	26 (74)
亞裔	12 (19)	7 (20)
黑人	2 (3)	2 (6)
C5 抑制劑平均使用時間，年 (±標準差)	3.8 (3.6)	4.2 (3.9)
隨機分派前 6 個月使用 C5 抑制劑，人數 (%)		
Eculizumab	40 (65)	23 (66)
Ravulizumab	22 (35)	12 (34)
紅血球輸血**，人數 (%)	35 (56)	21 (60)
平均輸血次數** (±標準差)	3.1 (2.6)	4.0 (4.3)
平均 Hb 濃度，g/dL (±標準差)	8.9 (0.7)	8.9 (0.9)
FACIT-Fatigue 平均分數，分 (±標準差)	34.7 (9.8)	30.8 (11.5)
絕對網狀紅血球計數，平均值 (×10 <sup>-9</sup> /L)	193.2	190.6
平均 LDH，U/L (±標準差)	269.1 (70.1)	272.7 (84.8)
LDH >1.5 倍 ULN，人數 (%)	4 (6)	3 (9)
重大不良血管事件病史，人數 (%)	12 (19)	10 (29)

\*\*為 APPLY-PNH 試驗中接受試驗治療前 6 個月接受紅血球輸血的受試者資料。  
縮寫：Hb, hemoglobin 血紅蛋白；FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue 慢性  
性病治療功能評估-疲勞量表；LDH, lactate dehydrogenase 乳酸脫氫酶；ULN, upper limit normal 正常值上  
限。

#### ■ 相對療效評估[25]

試驗結果顯示，iptacopan 在 2 項主要指標「相較於基期 Hb 濃度上升≥2 g/dL 及 Hb 濃度達到≥12 g/dL 的病人比例」方面均在統計上顯著較優於 C5 抑制劑。其中，在 iptacopan 組，約 82% 的受試者的 Hb 濃度相較於基期上升≥2 g/dL，約 69% 的受試者 Hb 濃度達到≥12 g/dL，然而 C5 抑制劑組則分別各有 2% 病人達到 2 項主要指標。

其他次要指標如避免輸血率、FACIT-Fatigue 評分、臨床突破性溶血發生等，iptacopan 亦在統計上顯著較優於 C5 抑制劑，但 LDH 的平均改變量百分比，2 組並未達統計上顯著差異。

■ 病人通報結果 (patient-reported outcomes, PROs) [26]

在 PROs 方面, 評估自基期至第 168 天, 使用錨定閾值 (anchor-based thresholds) 評估 FACIT-Fatigue 量表<sup>x</sup>和 EORTC QLQ-C30 的 4 項子量表<sup>y</sup> (身體功能、角色功能、疲勞、呼吸短促) 評估, 達到病人自身認為有意義的變化 (meaningful within-patient change, MWPC) 閾值的比例。

結果顯示, 95 位有接受 PRO 評估的病人 (iptacopan 組 62 人、C5 抑制劑組 33 人) 中, iptacopan 組中達到 FACIT-Fatigue MWPC 閾值的病人多於 C5 抑制劑組 (Iptacopan 組 51% vs. C5 抑制劑組 11%), 在 iptacopan 組中, EORTC QLQ-C30 的 4 項子量表中達到 MWPC 的病人比例, iptacopan 組亦多於 C5 抑制劑組 (iptacopan 組 39% 至 49% vs. C5 抑制劑組 9% 至 20%)。此外, 所有病人在第 168 天的 Hb 濃度上升與 FACIT-Fatigue 評分的改善呈現統計上顯著正相關 (皮爾森相關係數 R 為 0.48,  $p < 0.001$ ); 然而 FACIT-Fatigue 評分與 LDH (log-transformed LDH) 間並不具統計上顯著相關性 (皮爾森相關係數 R 為 -0.15,  $p = 0.16$ )。上述相對療效及病人通報結果彙整於表六。

表六 APPLY-PNH 試驗的療效指標結果

	Iptacopan 組 (N = 62)	C5 抑制劑組 (N = 35)	兩組差值, % (95% CI)
<b>主要指標</b>			
相較於基期, Hb 上升 $\geq 2$ g/dL 的病人比例, % (95% CI)	82 (73 至 90)	2 (1 至 4)	80 (71 至 88) $p < 0.001$
Hb $\geq 12$ g/dL 的病人比例, % (95% CI)	69 (58 至 79)	2 (1 至 4)	67 (56 至 77) $p < 0.001$
<b>次要指標</b>			
避免輸血率, % (95% CI)	95 (88 至 100)	26 (12 至 42)	69 (51 至 84) $p < 0.001$
相較於基期, Hb 濃度的最小平方均改變值, g/dL (95% CI)	3.6 (3.3 至 3.9)	-0.06 (-0.5 至 0.3)	3.7 (3.2 至 4.1) $p < 0.001$
相較於基期, FACIT-Fatigue 評分的最小平方均改變值, 分 (95% CI)	8.6 (6.7 至 10.5)	0.3 (-2.2 至 2.8)	8.3 (5.3 至 11.3) $p < 0.001$

<sup>x</sup> 設定 FACIT-Fatigue 9 分作為 MWPC 閾值, 若病人的 FACIT-fatigue 分數相較於基期的變化大於或等於 9 分, 即認為該病人達 MWPC。

<sup>y</sup> 在 APPLY-PNH 試驗中 EORTC QLQ-C30 的 4 項子量表的 MWPC 閾值分別為: 身體功能 18 分、角色功能 18 分、疲勞 -20 分、呼吸短促 -21 分 (數值降低代表症狀改善)。

	Iptacopan 組 (N = 62)	C5 抑制劑組 (N = 35)	兩組差值，% (95% CI)
相較於基期，絕對網狀紅血球計數的最小平方均改變值，x10 <sup>9</sup> /L (95% CI)	-115.8 (-126.4 至 -105.2)	0.3 (-13.0 至 13.7)	-116.2 (132.0 至 -100.3) p<0.001
相較於基期，LDH 平均改變量，% (95% CI)	-3.5 (-10.0 至 3.4)	-2.4 (-10.8 至 6.7)	無組間差異
臨床突破性溶血年化發生率，% (95% CI)	0.1 (0.0 至 0.3)	0.7 (0.3 至 1.7)	<b>Rate ratio (95% CI)</b>
			0.1 (0.0 至 0.6) p=0.006

### ■ 安全性評估[25]

在 APPLY-PNH 試驗的 24 週主要治療期間內，無病人發生死亡事件，亦無病人因不良事件終止治療<sup>z</sup>。治療期間不良事件(Treatment-emergent adverse events, TEAEs)的嚴重發生率，在 iptacopan 組及 C5 抑制劑組分別為 10%及 14%；但 iptacopan 組相較於 C5 抑制劑組，最常發生的 TEAEs，依序為頭痛、腹瀉、鼻咽炎、噁心等<sup>aa</sup>，且研究者認為多數 TEAEs 與 iptacopan 無關，且在發生後 1 週內可得到緩解；但 C5 抑制劑組，有較高新型冠狀病毒感染症及突破性溶血的發生率。APPLY-PNH 試驗的 24 週主要治療期間之 TEAEs 結果摘錄於表七。

表七 APPLY-PNH 試驗的 TEAEs (24 週主要治療期)

	Iptacopan 組 (N = 62)	C5 抑制劑組 (N = 35)
任何嚴重 TEAEs，人數 (%)	6 (10)	5 (14)
任一組中發生率≥10%的常見 TEAEs，人數 (%)		
頭痛	10 (16)	1 (3)
腹瀉	9 (15)	2 (6)
鼻咽炎	7 (11)	2 (6)
噁心	6 (10)	1 (3)
新型冠狀病毒感染症	5 (8)	9 (26)
突破性溶血	2 (3)	6 (17)

### B. APPOINT-PNH 試驗—未接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群[25]

<sup>z</sup> 1 位受試者治療中斷，原因為懷孕而停止使用 iptacopan。

<sup>aa</sup> 試驗中 iptacopan 組的頭痛、腹瀉和噁心不良事件並非屬嚴重事件。

## (a) APPOINT-PNH 試驗設計

APPOINT -PNH 試驗為一項多國多中心、單臂、開放式作業的第三期試驗，旨在評估在未接受過補體抑制劑的 PNH 病人，使用 iptacopan 的療效與安全性。試驗包含 8 週篩選期、24 週主要治療期、及 24 週延伸期。APPOINT -PNH 試驗的贊助者為 Novartis Pharmaceuticals，於美國臨床試驗網站 ClinicalTrials.gov 編號為 NCT04820530，試驗已於 2023 年 4 月完成[28]。該試驗設計和方法摘錄於表八。

表八 APPOINT-PNH 試驗簡介

試驗設計	一項多中心、單臂、開放式作業、第三期試驗	
試驗族群*	主要納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 年齡≥18 歲，經高靈敏度流式細胞分析檢查紅血球及顆粒性白血球/單核球殖株比率 (clone size) 大於等於 10%，確診為 PNH。</li> <li>● 先前未接受過補體抑制劑（包括 C5 抑制劑）治療。</li> <li>● 平均 Hb 濃度 &lt;10 g/dL。</li> <li>● 在篩選期至少兩次測量 LDH &gt;1.5 倍 ULN。</li> </ul>
	主要排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 先前接受過補體抑制劑治療，包括任何抗 C5 單株抗體。</li> <li>● 曾接受造血幹細胞移植。</li> <li>● 骨髓衰竭（絕對網狀紅血球計數 &lt;100×10<sup>9</sup>/L，血小板 &lt;30×10<sup>9</sup>/L，或嗜中性球 &lt;0.5×10<sup>9</sup>/L）</li> </ul>
試驗用藥	口服 iptacopan，每天兩次，每次 200 毫克。	
試驗指標 *#（未列探索性指標）	主要指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 相較於基期，Hb 濃度上升 ≥2 g/dL 的病人比例</li> </ul>
	次要指標	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hb 濃度達到 ≥12 g/dL 的病人比例</li> <li>● 避免輸血率**</li> <li>● 相較於基期，Hb 濃度改變量</li> <li>● FACIT-Fatigue 評分***</li> <li>● 絕對網狀紅血球計數</li> <li>● 相較於基期，LDH 的改變量百分比</li> <li>● 臨床突破性溶血<sup>^</sup>發生率</li> <li>● 重大不良血管相關事件</li> <li>● 安全性</li> </ul>
統計分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 療效和安全性評估在所有受試者中進行。</li> <li>● 將雙側 95% 信賴區間（two-sided 95% confidence interval）的下限與預先設定的 15% 閾值進行比較，該閾值來自於間接估計兩項 C5 抑制劑試驗中的 Hb 反應，估計比例反映了試驗群體中達到試驗指標的可能性。</li> </ul>	
*此處僅呈現部分，完整的納入/排除條件、其他試驗次要指標詳見試驗計畫書或附錄。		

#主要指標須在第 126 天到第 168 天間（第一次給藥為第 1 天）的 4 次評估中，至少有 3 次達到標準。此外，在第 14 天到第 168 天之間，需未接受輸血或未達試驗計畫書規範的輸血標準。

\*\*定義為在第 14 天到第 168 天間，病人未需接受輸血或未達試驗計畫書規範的輸血標準。

\*\*\*FACIT-Fatigue 是一項共 13 題的量表，用以評估自述的疲勞程度及對日常活動和功能的影響。每題評分由 0 至 4 分，分數越高表示疲勞感越輕微。

^臨床突破性溶血定義為符合以下兩項臨床標準之一：Hb 濃度下降 $\geq 2$  g/dL，或出現與 PNH 相關的明顯血紅素尿症、溶血危象、吞嚥困難或任何其他具有臨床意義的徵兆或症狀以及 LDH 上升 $>1.5$  倍 ULN。縮寫：PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 陣發性夜間血紅素尿症；Hb, hemoglobin 血紅蛋白；FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue 慢性病治療功能評估-疲勞量表；LDH, lactate dehydrogenase 乳酸脫氫酶；ULN, upper limit normal 正常值上限。

## (b) APPOINT-PNH 試驗結果

APPOINT-PNH 試驗始於 2021 年 7 月 19 日（資料截止日為 2022 年 11 月 2 日）。受試者來自包含亞洲（中國、韓國、新加坡等）及其他歐美國家等共 8 個國家的 12 個試驗中心。在 52 位接受篩檢的病人中，共有 40 位未接受過補體抑制劑治療的病人接受 iptacopan 治療 24 週。

受試者的平均年齡約為 42 歲，亞裔約佔 68%。基期 Hb 平均濃度為 8.2 g/dL。約 70% 的受試者在隨機分派前 6 個月內接受過輸血，平均 LDH 濃度為 1698.8 U/L。根據平均相對劑量強度評估，APPOINT -PNH 試驗中對 iptacopan 的用藥配合度為 99.4%。APPOINT -PNH 試驗受試者基期特徵摘錄於表九。

表九 APPOINT-PNH 試驗受試者基期特徵（僅摘錄部分）

基期特徵	Iptacopan 組 (N = 40)
平均年齡，歲	42.1
女性，人數 (%)	17 (42)
種族，人數 (%)	
白人	12 (30)
亞裔	27 (68) *
黑人	1 (2)
紅血球輸血**，人數 (%)	28 (70)
平均輸血次數** (±標準差)	3.1 (2.1)
平均 Hb 濃度，g/dL (±標準差)	8.2 (1.1)
FACIT-Fatigue 平均分數，分 (±標準差)	32.8 (10.2)
絕對網狀紅血球計數，平均值 ( $\times 10^{-9}/L$ )	154.3
平均 LDH 濃度，U/L (±標準差)	1698.8 (683.3)
LDH $>1.5 \times ULN$ ，人數 (%)	40 (100)
重大不良血管事件病史，人數 (%)	5 (12)

\*APPOINT-PNH 試驗中，22 名受試者 (55%) 為中國人，3 名 (8%) 為韓國人，2 名 (5%) 為馬來西亞人。  
\*\*為 APPOINT-PNH 試驗中接受試驗治療前 6 個月接受紅血球輸血的受試者資料。

基期特徵	Iptacopan 組 (N = 40)
縮寫：Hb, hemoglobin 血紅蛋白；FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue 慢性病治療功能評估-疲勞量表；LDH, lactate dehydrogenase 乳酸脫氫酶；ULN, upper limit normal 正常值上限。	

#### ■ 臨床療效評估[25]

試驗結果顯示，33 位可評估<sup>bb</sup>的 iptacopan 受試者中共有 31 位（約佔 92%）達到主要指標「相較於基期 Hb 濃度上升 $\geq 2$  g/dL」，並超過預先設定的 15% 閾值。

其他次要指標方面，約 63% 的受試者 Hb 濃度可達到 $\geq 12$  g/dL；在第 14 天到第 168 天之間，沒有受試者接受輸血或符合輸血標準（避免輸血率估計值約 98%<sup>cc</sup>），且沒有受試者發生臨床突破性溶血。此外，相較於基期，LDH 濃度下降 83.6%；有 95% 的受試者 LDH 不高於正常值上限的 1.5 倍。

#### ■ 病人通報結果[26]

在 PROs 方面，評估自基期至第 168 天，使用錨定閾值評估 FACIT-Fatigue 量表<sup>dd</sup>和 EORTC QLQ-C30 的 4 項子量表<sup>ee</sup>（身體功能、角色功能、疲勞、呼吸短促）達到 MWPC 的比例。

結果顯示，40 位接受 PRO 評估的病人中，有 56% 病人達到 FACIT-Fatigue 的 MWPC 閾值；且有約 41% 至 55% 病人達到 EORTC QLQ-C30 的 4 項子量表的 MWPC 閾值。此外，Hb 濃度的上升與 FACIT-Fatigue 評分的改善呈現統計上顯著正相關（皮爾森相關係數 R 為 0.42， $p < 0.001$ ），而 LDH 的降低與疲勞程度的改善亦在統計上達到顯著相關性（皮爾森相關係數 R 為 -0.53， $p < 0.001$ ）。

上述療效結果彙整於表十。

表十 APPOINT -PNH 試驗的療效指標結果

	Iptacopan 組 (N=33)
主要指標	

<sup>bb</sup> 原本 40 位接受 iptacopan 的受試者中，由於第 126 天至 168 天之間的數據部分缺失，故有 7 位的反應無法評估。

<sup>cc</sup> 估計百分比小於 100% 的原因為，1 位中國受試者的中央實驗室血紅素數據間歇性缺失，因此進行推算；由於某些推算值不超過 8 g/dL，因此即使未進行輸血，該受試者也被認為根據該估算數據符合輸血標準。

<sup>dd</sup> 同 APPLY-PNH 試驗，APPOINT-PNH 試驗亦設定 FACIT-Fatigue 9 分作為 MWPC 閾值，若病人的 FACIT-fatigue 分數相較於基期的變化大於或等於 9 分，即認為該病人達 MWPC。

<sup>ee</sup> 在 APPOINT -PNH 試驗中 EORTC QLQ-C30 的 4 項子量表的 MWPC 閾值分別為：身體功能 18 分、角色功能 22 分、疲勞-25 分、呼吸短促-16 分（角色功能、疲勞、呼吸短促等 3 項子量表的閾值與 APPLY-PNH 試驗不同）。

	Iptacopan 組 (N=33)
相較於基期，Hb 濃度上升 $\geq 2$ g/dL 的病人比例，% (95% CI)	92 (82 至 100)
次要指標	
Hb 濃度達到 $\geq 12$ g/dL 的病人比例，% (95% CI)	63 (48 至 78)
避免輸血率，% (95% CI)	98 (92 至 100)
相較於基期，Hb 濃度的最小平方均改變值，g/dL (95% CI)	4.3 (3.9 至 4.7)
相較於基期，FACIT-Fatigue 評分的最小平方均改變值，分 (95% CI)	10.8 (8.7 至 12.8)
相較於基期，絕對網狀紅血球計數的最小平方均改變值， $\times 10^9/L$ (95% CI)	-82.5 (-89.3 至 -75.6)
相較於基期，LDH 平均改變量，% (95% CI)	-83.6 (-84.9 至 -82.1)
臨床突破性溶血年化發生率，% (95% CI)	0.0 (0.0 至 0.2)

#### ■ 安全性評估[25]

在 APPOINT-PNH 試驗的 24 週主要治療期間內，無病人發生死亡事件，亦無病人因不良事件終止治療。嚴重 TEAEs 發生比例為 10%。常見 TEAEs 依序為頭痛<sup>ff</sup>、新型冠狀病毒感染症及上呼吸道感染。APPOINT-PNH 試驗 24 週主要治療期間之 TEAEs 結果摘錄於表十一。

表十一 APPOINT-PNH 試驗的 TEAEs (24 週主要治療期)

	Iptacopan 組 (N=40)
任何嚴重 TEAEs，人數 (%)	4 (10)
發生率 $\geq 10\%$ 的常見 TEAEs，人數 (%)	
頭痛	11 (28)
新型冠狀病毒感染症	6 (15)
上呼吸道感染	5 (12)
突破性溶血	0 (0)

#### (五) 建議者提供之資料

建議者申請資料包含藥物納入全民健保給付建議書、罕藥認定核准函、專案

<sup>ff</sup> 發生的頭痛皆不嚴重，且都在發生後一周內緩解。

進口核准函、藥品突破性治療認定核准函、中英文仿單擬稿、主成分之專利資訊資料、參考國藥價、英國 NICE/澳洲 PBAC/德國 IQWiG 之醫療科技評估報告、療效評估文獻、經濟效益評估文獻、財務影響資料、病人意見分享品項認識產品，及建議者文獻回顧內部彙整資料 (Literature review support for PNH)。簡要說明建議者所提供之療效相關文獻於後：

1. 有 18 篇文獻為 PNH 疾病背景及治療介紹[6, 8, 29-44]。
2. 有 2 篇文獻為 PNH 治療指引，包括 2005 年 IPIG 診斷和管理指引[9]及 2024 德國 PNH 治療指引德文版[45]。
3. 有 1 篇文獻為 iptacopan 附加於 eculizumab 治療的單組、第 2 期試驗相關文獻[46]。
4. 有 1 篇為彙整 iptacopan 之 APPLY-PNH 及 APPOINT-PNH 試驗相關文獻 [25]。
5. 有 1 篇為比較 ravulizumab 皮下及靜脈給藥之試驗相關文獻[47]。

上述療效評估相關的文獻內容，包含 APPLY-PNH 及 APPOINT-PNH 試驗相關重點均已摘錄於前述「電子資料庫相關文獻」；其他建議者提供文獻與本案設定之評估主題 PICOS 不同，如 iptacopan 於本案為單一療法，非合併 eculizumab 之附加療法，故於此不多加說明。而建議者提供之內部文獻回顧彙整資料主要以描述性呈現 eculizumab、ravulizumab 及/或 pegcetacoplan 等臨床指標結果，並非與本案藥品之正式藥品-藥品直接比較 (head-to-head comparison) 或間接比較；而資料中提及之末端-近端補體抑制劑比較，屬於末端/近端抑制劑之整體類別藥品比較結果，而非 iptacopan 個別藥品與其他參考品或安慰劑之比較；另外建議者未說明系統性文獻回顧之步驟與搜尋策略。整體而言，本報告認為建議者所提供之內部文獻回顧彙整資料於本案藥品 iptacopan 之相對療效參考具有不確定性，故不多加說明。

#### 四、療效評估結論

##### (一) 療效參考品

本案藥品 Fabhalta 之主成分為 iptacopan，建議者申請健保給付適應症與主管機關認定之罕見藥物適應症同為「治療陣發性夜間血紅素尿症的成人病人」。

參考國際最新治療指引，對於「未接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群」，除本案藥品外，亦可接受 eculizumab、ravulizumab、crovalimab 或 pegcetacoplan；而對於「曾接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群，且發生血管外溶血者」，除了本案藥品，另可接受 pegcetacoplan、danicopan, eculizumab 或合併 danicopan, ravulizumab。

本報告進一步查詢我國藥品許可適應症核准現況與罕藥名單，與本案藥品具相近治療地位者包含 eculizumab、ravulizumab、crovalimab 及 danicopan<sup>es</sup>。其中 eculizumab 及 ravulizumab 已收載為健保藥品給付品項，用於「陣發性夜間血紅素尿症」，且與本案藥品之 ATC 前五碼相同。另依據系統性文獻回顧結果，目前僅有「曾接受過補體抑制劑之 PNH 病人，仍有殘留貧血」，本案藥品與 eculizumab 及 ravulizumab 具有直接比較證據，但若為「未曾接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群」則尚無與本案藥品之直接比較或已經同儕審查之間接比較證據。

本報告綜合考量上述所有資訊，針對本案目標族群「陣發性夜間血紅素尿症」，eculizumab 及 ravulizumab 為合適的療效參考品。

## (二) 主要醫療科技評估之給付建議

截至 2025 年 2 月 19 日為止，本報告於澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 各查獲 1 份與本案藥品相關之正式公告醫療科技評估報告，加拿大 CDA-AMC 僅有評估報告草案。CDA-AMC、PBAC、NICE、SMC 皆建議給付 iptacopan，惟需注意各 HTA 組織建議給付之目標族群及條件略有不同，CDA-AMC 與 PBAC 均限縮給付於曾使用 C5 抑制劑且對其治療臨床反應不足者<sup>hh</sup>或無法耐受 C5 抑制劑者；且 CDA-AMC、PBAC、NICE、SMC 之參考品，均同時參酌我國未上市的 pegcetacoplan。彙整 CDA-AMC、PBAC、NICE 及 SMC 評估報告評估結論及參考品於表十二。

表十二 主要醫療科技評估組織建議給付狀態

HTA 組織	公告日期	評估結論	參考品
加拿大 CDA-AMC (草案)	2025 年 2 月	<p><b>建議有條件給付</b> iptacopan 用於具有溶血性貧血的 PNH 成人病人，須符合以下條件：</p> <p>(1) 接受 C5 抑制劑前須符合 C5 抑制劑（如 eculizumab 或 ravulizumab）的起始給付標準。</p> <p>(2) 須符合下列其中一項標準： A. 儘管已使用 C5 抑制劑治療，仍持續貧血 (Hb&lt;10 g/dL)，且已排除 EVH 以外的原因。</p>	<p>主要參考品為 pegcetacoplan，C5 抑制劑（eculizumab、ravulizumab）與 danicopan 亦被認為是相關的參考品。</p>

<sup>es</sup> Danicopan 需作為 ravulizumab 或 eculizumab 的附加藥物。

<sup>hh</sup> PBAC 給付目標族群不包含未曾使用補體抑制劑的 PNH 病人，因 PBAC 排除 iptacopan 作為 PNH 第一線治療的單臂 APPOINT-PNH 試驗，由於該試驗族群（未曾接受過補體抑制劑的 PNH 病人）不符合提議的藥品給付計畫（PBS）的適用族群。

HTA 組織	公告日期	評估結論	參考品
		B.無法耐受 C5 抑制劑治療產生的不良反應。	
澳洲 PBAC	2024 年 7 月	<b>建議給付</b> iptacopan 用於對 C5 抑制劑治療臨床反應不足的 PNH 成人病人，須符合下列條件： (1) 在過去 3 個月內，PNH 顆粒球 clone size 須 $\geq$ 10%。 (2) 須對 C5 抑制劑治療反應不佳，Hb 濃度 $<$ 105 g/L；或經醫師認定為不耐受 C5 抑制劑。 (3) 須在起始 iptacopan 前，使用過 1 種 C5 抑制劑至少 3 個月，或由於不耐受 C5 抑制劑而中斷其治療。	主要參考品為 pegcetacoplan，潛在的參考品為 danicopan。
英國 NICE	2024 年 9 月	<b>建議給付</b> iptacopan 作為治療具有溶血性貧血的 PNH 成年病人的治療選項。 英國廠商需根據商業協定提供 iptacopan。	Ravulizumab、pegcetacoplan。
蘇格蘭 SMC	2025 年 1 月	<b>建議限制性使用</b> iptacopan 作為有溶血性貧血的 PNH 成年病人的單一療法。	在未曾接受治療的 PNH 病人中為 C5 抑制劑 ravulizumab 和 eculizumab。 在接受過 C5 抑制劑治療的 PNH 病人中為 pegcetacoplan。

### (三) 相對臨床療效與安全性

本報告主要證據參酌 2 項多中心的第三期臨床試驗，分別為針對已接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群的隨機、開放式、具活性對照組的 APPLY-PNH 試驗，及針對未接受過補體抑制劑之 PNH 病人族群的單臂開放式作業 APPOINT-PNH 試驗。

#### 1. APPLY-PNH 試驗—曾接受過補體抑制劑之 PNH 病人之相對療效

納入曾使用 C5 抑制劑至少 6 個月但平均 Hb 濃度 <10 g/dL 的 PNH 病人，給予每天兩次、每次口服 iptacopan 200 毫克或繼續使用原有 C5 抑制劑。試驗結果顯示 iptacopan 在兩項主要指標「相較於基期，Hb 濃度上升  $\geq 2$  g/dL 的病人比例」、「達到 Hb 濃度  $\geq 12$  g/dL 的病人比例」均在統計上顯著較優於 C5 抑制劑，iptacopan 組約 82% 的受試者的 Hb 濃度相較於基期上升  $\geq 2$  g/dL，約 69% 的受試者 Hb 濃度達到  $\geq 12$  g/dL。

## 2. APPOINT-PNH 試驗—未接受過補體抑制劑之 PNH 病人之療效

納入先前未接受過補體抑制劑且平均 Hb 濃度 <10 g/dL、LDH >1.5 倍 ULN 的 PNH 病人，給予每天兩次、每次口服 iptacopan 200 毫克。試驗結果顯示約 92% 可評估的 iptacopan 受試者達到主要指標「Hb 濃度相較於基期上升  $\geq 2$  g/dL」，並超過預先設定的 15% 閾值。其他次要指標方面，約 63% 的受試者 Hb 濃度達到  $\geq 12$  g/dL。

## 3. 病人通報結果 (PROs)

曾接受與未曾接受過 C5 抑制劑之 PNH 病人在接受 iptacopan 治療後，評估疲勞的 FACIT-Fatigue 評分、評估 HRQoL 的 EORTC QLQ-C30 之 4 項子量表 (身體功能、角色功能、疲勞、呼吸短促) 和疾病相關症狀方面皆表現出有意義的改善，且與血液學指標的臨床改善相關。

## 4. 安全性

在 APPLY-PNH 試驗的 24 週主要治療期間內，iptacopan 組發生嚴重 TEAEs 比例約為 10%，C5 抑制劑組約為 14%；iptacopan 組常見 TEAEs 依序為頭痛、腹瀉、鼻咽炎、噁心，多於一週內緩解。在 APPOINT-PNH 試驗的 24 週主要治療期間內，iptacopan 受試者發生嚴重 TEAEs 比例約 10%；常見 TEAEs 依序為頭痛、新型冠狀病毒感染、上呼吸道感染。APPLY-PNH 試驗與 APPOINT-PNH 試驗的安全性資料大致具有一致性。

### (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、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC 蒐集病友及消費者之意見，簡要摘述如後：

1. PNH 的慢性疾病狀態對病友日常生活具重大影響。PNH 的症狀使病友感到疲憊、疼痛及面臨血栓相關死亡風險，經歷包括極度疲憊、吞嚥困難、勃起功能障礙、肌肉無力和腹痛等症狀，PNH 症狀不僅限制病友的日常功能，並對人際關係、家庭和就業產生影響，例如無法參加活動和旅行、感到與朋友

和家人隔離，以及對家庭規劃方面造成影響。

2. 在某些情況下（如罕見的基因多態性、劑量不足、對疫苗接種或感染的反應導致突破性溶血，或與抑制 C5 補體路徑相關的症狀性血管外溶血），C5 抑制劑可能無法完全控制 PNH。
3. 有效的 PNH 治療可能對照顧者或病友家人產生正向影響，因為照顧者或病友家人能夠重返工作。
4. 病友強調口服治療方式相較於目前的靜脈注射或皮下注射的標準治療具有優勢，例如在控制疾病方面具更多獨立性、更容易工作或旅行、不必處理尖銳的針頭回收，以及較少的住院就診次數。
5. 服用 iptacopan 的病友表示經歷較好的體力及更高的生活品質，遠離需要冷藏及需使用針頭的藥物，使病友能具更接近健康者的生活。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	於 2025 年 2 月公告評估報告草案 (draft recommendation)。
PBAC (澳洲)	於 2024 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2024 年 9 月公告。
SMC (蘇格蘭)	於 2025 年 1 月公告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關資料。

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

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

#### 1. CDA-AMC (加拿大) [19]

加拿大藥品及醫療科技評估機構(Canada's Drug Agency, CDA-AMC)於 2025 年 2 月公告一份評估報告草案 (draft recommendation)，有條件地建議給付 iptacopan 用於治療「有溶血性貧血的 PNH 成人病人」，惟須滿足特定條件：

使用條件	<p>須確認診斷為 PNH 病人，且符合以下標準：</p> <p>(1) 接受 C5 抑制劑前須符合 C5 抑制劑 (如 eculizumab 或 ravulizumab) 的起始給付標準。</p> <p>(2) 須符合下列其中一項標準：</p> <p>A. 儘管已使用 C5 抑制劑治療，仍持續貧血 (Hb&lt;10 g/dL)，且</p>
------	--

	已排除 EVH 以外的原因。 B. 無法耐受 C5 抑制劑治療產生的不良反應。
其他條件	(1) 續用 iptacopan 應基於公立藥品計畫 (public drug plan) 給付 pegcetacoplan 於 PNH 病人的條件。 (2) 停用 iptacopan 應基於公立藥品計畫給付 pegcetacoplan 於 PNH 病人的條件。 (3) Iptacopan 應由具有 PNH 治療經驗的血液科醫師開立或諮詢。 (4) Iptacopan 不應併用其他補體抑制劑。 (5) Iptacopan 的價格應經過協商，使其不超過 pegcetacoplan 的療程費用。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商使用半馬可夫模型 (semi-Markov model)，以加拿大醫療付費者觀點，評估 iptacopan 用於「對 C5 抑制劑反應不足或不耐受的 PNH 成人病人」的成本效益，比較策略包含 eculizumab、ravulizumab 及 pegcetacoplan，評估期間設定為終生 (59 年)。模型中相關參數的主要參考來源，在 iptacopan、eculizumab、ravulizumab 部分來自 APPLY-PNH 試驗，pegcetacoplan 部分則來自 PEGASUS 試驗<sup>ii</sup>。

委員會就廠商的經濟分析提出以下限制：(1) 由於 iptacopan 與 pegcetacoplan 之間的相對療效資料為來自匹配調整間接比較 (matching-adjusted indirect comparison, MAIC)，缺乏直接比較證據，故兩者間的相對療效具有不確定性；(2) 由於無法確認是否針對所有模型中的相關共變數進行調整，廠商用於推導 iptacopan 及 C5 抑制劑組健康狀態轉移機率的方法可能有偏差風險，且可能無法代表或外推到整體目標族群；(3) 臨床專家表示 iptacopan 與 pegcetacoplan 的全因停藥比例應相近，但廠商於模型中的假設顯示 pegcetacoplan 的停藥比例大於 iptacopan 四倍以上，且此參數為影響分析結果的重要因素，故委員會認為此部分對於分析結果具有高度不確定性；(4) 廠商的分析族群範圍小於其所申請的給付範圍，因此無法從其分析結果了解 iptacopan 用於二線治療以外的成本效益。

委員會盡可能維持 iptacopan 與 C5 抑制劑的相對療效資料來源為 APPLY-PNH 試驗，並主要將 iptacopan 與 pegcetacoplan 的健康狀態轉移機率及停藥比例假設調整為相同後，重新推估的結果顯示 iptacopan 相較於 ravulizumab 之 ICER 值為 62,272 加幣/QALY gained；在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，

<sup>ii</sup> 由於目前公告僅為評估報告草案，所呈現之資訊較為有限，未包含模型中其他相關假設細節及廠商分析結果等內容。

iptacopan 須降價 0.3% 才具有成本效益<sup>jj</sup>。另外，委員會表示由於缺乏穩健的證據證明 iptacopan 相較於 pegcetacoplan 有較佳的效益，因此建議 iptacopan 的療程費用不可超過 pegcetacoplan 的療程費用。

## 2. PBAC (澳洲) [20]

澳洲藥品給付諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2024 年 7 月公告一份公開摘要文件 (Public Summary Document)，最終建議收載 iptacopan 用於「對 C5 抑制劑治療臨床反應不足的 PNH 成人病人」。考量給付族群與本案不同，本報告僅簡單陳述評估結果如下：

廠商採用最低成本方法 (cost-minimisation approach)，比較 iptacopan 與 pegcetacoplan 的成本效益，結果顯示當 pegcetacoplan 及 ravulizumab<sup>kk</sup> 皆以公開價格計算時，iptacopan 每盒 (56 顆) 的價格為 38,657.22 澳幣。委員會表示雖然 iptacopan 相較於 pegcetacoplan 的相對療效及安全性缺乏直接比較，並具有不確定性，但考量 PNH 為罕見疾病，故認為廠商設定 iptacopan 不劣於 pegcetacoplan 並採用最低成本方法為合理。最終，基於當 iptacopan 與 pegcetacoplan 進行最低成本比較時，其成本效益是可接受的，PBAC 建議收載 iptacopan，並建議應納入現有的 PNH 風險分攤協議 (Risk Sharing Arrangement, RSA) 中。

## 3. NICE (英國) [21]

英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 於 2024 年 9 月發布一份科技評議指引 (Technology Appraisal Guidance)，建議給付 iptacopan 用於治療「有溶血性貧血的 PNH 成人病人」，惟廠商須依商業協議提供 iptacopan。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商提交一份採半馬可夫模型 (semi-Markov model) 之成本效用分析，建立之模型包括四種健康狀態 (無輸血且無貧血、無輸血但有貧血、有輸血及死亡)，研究族群分為 (1) 未曾接受 C5 抑制劑治療，以及 (2) 已接受 C5 抑制劑治療但仍貧血者，比較策略依據不同族群分別為 (1) eculizumab、ravulizumab，以及 (2) eculizumab、ravulizumab、pegcetacoplan，模型循環週期為 4 週，評估期間為終生。療效資料在 iptacopan 部分來自 APPOINT-PNH 及 APPLY-PNH 試驗，比較策略部分則來自 APPLY-PNH、PEGASUS 試驗及真實世界研究 APPEX study；

<sup>jj</sup> 評估報告草案中未呈現 iptacopan 相較於 eculizumab 及 pegcetacoplan 之分析結果。

<sup>kk</sup> 依據 pegcetacoplan 仿單，從 C5 抑制劑轉換至 pegcetacoplan 時，使用 pegcetacoplan 的前 4 週須同時使用 C5 抑制劑，廠商於此皆以 ravulizumab 代表 C5 抑制劑進行計算。

各健康狀態效用值為參考 APPOINT-PNH 及 APPLY-PNH 試驗的 24 週結果。

委員會就廠商的經濟分析提出以下看法：(1) 依據臨床專家意見，ravulizumab 為臨床上較為偏好使用的 C5 抑制劑，因此委員會認為 ravulizumab 及 pegcetacoplan 為最相關的參考品；(2) 廠商所採用的模型架構與先前 pegcetacoplan 評估報告一致，因此委員會認為合適；(3) 廠商依據 APPOINT-PNH 及 APPLY-PNH 試驗的 48 週結果假設模型中 iptacopan 組的轉移機率，但在比較策略的轉移機率卻採用 24 週的結果，委員會表示應採用一致且較為長期的結果較為合適，故建議應統一採用 48 週的結果；(4) 針對「已接受 C5 抑制劑治療但仍貧血」族群，廠商另依據 APPLY-PNH 及 PEGASUS 試驗中治療相關的全因停藥比例 (treatment-specific all-cause discontinuation)，假設使用 iptacopan 及 pegcetacoplan 每年轉為 ravulizumab 的停藥比例 (3.43% 及 16.13%)，外部評估小組 (external assessment group, EAG) 對於兩者比例差異很大具有疑慮，並表示 PEGASUS 試驗中的停藥比例包含其他與治療無相關的原因，可能有高估的情形，因此委員會依據臨床專家意見，建議調整為 10% 至 12% 較為合適；(5) 廠商於模型中採用治療相關效用值 (treatment-dependent utility values)，然 EAG 表示由於試驗中 iptacopan 和 C5 抑制劑組之間的觀察數目差異很大<sup>11</sup>，因此所採用的效用值具有不確定，且廠商所採用的模型架構與先前 pegcetacoplan 評估報告一致，而當時所採用的為與治療無關的效用值 (treatment-independent utility values)，因此委員會建議應調整為採用與治療無關的效用值 (treatment-independent utility values) 較為合適；(6) 由於模型中轉移機率的假設並未納入試驗中 eculizumab 轉為 pegcetacoplan 這段期間的結果，因此委員會建議可排除由 eculizumab 轉為 pegcetacoplan 所伴隨的額外成本。此外，委員會考量 iptacopan 分別在兩族群相較於 C5 抑制劑及 pegcetacoplan 的相對療效具有高度不確定性，將認為具成本效益的範圍設定為約 20,000 英鎊/QALY gained。

最終，廠商依據上述委員會之建議進行調整後，分析之 ICER 結果落於 NICE 認為具成本效益的範圍 (約 20,000 英鎊/QALY gained)，委員會認為 iptacopan 用於此族群具有成本效益，因此建議給付 iptacopan。

#### 4. SMC (蘇格蘭) [22]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 於 2025 年 1 月公布一份報告，建議收載 iptacopan 單獨使用於「有溶血性貧血的 PNH 成人病人」。此項建議是基於廠商能提供病人用藥可近性方案 (Patient Access Scheme, PAS)，或是在 PAS 價格與牌價為相同或更低的條件下所建議。

<sup>11</sup> 以無輸血且無貧血狀態為例，iptacopan 組的平均血紅素結果為依據 APPLY-PNH 試驗中 568 個觀察值進行計算，但 C5 抑制劑組的則為依據 8 個觀察值所計算。

以下針對經濟評估重點進行摘述：

廠商提交一份使用半馬可夫模型 (semi-Markov model) 之成本效用分析，建立之模型包括四種健康狀態(無輸血且無貧血、無輸血但有貧血、有輸血及死亡)，研究族群包括 (1) 未曾接受 C5 抑制劑治療且有溶血性貧血的 PNH 成人病人 (C5i-naïve)，以及 (2) 已接受 C5 抑制劑治療但仍有持續性溶血性貧血的 PNH 成人病人 (C5i-experienced)，比較策略則依不同族群分別為 (1) ravulizumab 為主，以及 (2) ravulizumab 及 pegcetacoplan 為主，評估期間為終生。

模型中療效參數部分，C5i-naïve 族群的 iptacopan 療效取自 APPOINT-PNH 試驗，ravulizumab 則取自真實世界研究 APPEX study；C5i-experienced 族群的 iptacopan 及 ravulizumab 療效取自 APPLY-PNH 試驗，pegcetacoplan 則取自 PEGASUS 試驗。各健康狀態效用值參考 APPOINT-PNH 及 APPLY-PNH 試驗之 EQ-5D-5L 結果，且依據不同藥品設定不同的效用值 (treatment-dependent utility values)。成本參數納入藥物相關費用、補體抑制劑治療相關的疫苗接種、抗生素費用，以及其他如輸血相關的醫療費用。

委員會針對廠商的經濟模型提出以下看法：(1) 缺乏相關的直接比較證據證明，在 C5i-naïve 族群中 iptacopan 相較於 C5 抑制劑有較佳的效益，以及在 C5i-experienced 族群中 iptacopan 相較於 pegcetacoplan 有較佳的效益；(2) 目前缺乏長期療效資料，但模型中假設有持續的治療效果，且廠商未針對治療效果的減弱進行敏感度分析；(3) 模型中所採用的 Hb 閾值與試驗中的納入條件不同，但廠商有進行敏感度分析，且結果顯示此調整對於結果的影響甚小。

最終，SMC 認為雖然廠商的分析模型具有不確定性，但部分限制已於先前評估 ravulizumab 及 pegcetacoplan 時被接受，另考量其他所有可獲得的資訊和證據後，SMC 仍建議於蘇格蘭國民健康服務體系收載 iptacopan。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件：陣發性夜間血紅素尿症病人
------------	-------------------

	排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	iptacopan
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-consequence analysis; cost-benefit analysis; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 6 日止，以“paroxysmal nocturnal haemoglobinuria”、“iptacopan”及“cost”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致之文獻及無法調閱全文之文獻後，共納入 1 篇相關成本效益分析研究，相關內容摘要如後。

### ● Cost-effectiveness of iptacopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [48]

作者	Satoko Ito 等人
國家	美國
研究族群	已接受 C5 抑制劑（eculizumab 或 ravulizumab）治療但反應不佳的 PNH 病人
介入策略	單用 iptacopan
比較策略	標準治療（standard-of-care, SOC）：繼續使用 eculizumab 或 ravulizumab
評估觀點	健康照護觀點、社會觀點
模型建立	Markov cohort model 包含 transfusion required、transfusion avoidant 及 death 三個健康狀態
分析期間	終生
療效參數	主要參考 APPLY-PNH 臨床試驗
成本參數	藥費、輸注費用及其他非醫療成本（如工資、曠職成本等）參考美國政府公開資料，輸注反應相關不良事件處理費用參考已發表文獻
效用參數	參考已發表文獻

分析結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在健康照護觀點下，單用 iptacopan 相較於 SOC 有較高的 QALY (12.6 及 10.8)，但有較低的成本 (952 萬美元及 1,340 萬美元)，因此單用 iptacopan 具有成本效益絕對優勢。</li> <li>• 在社會觀點下，單用 iptacopan 相較於 SOC 有較高的 QALY (12.6 及 10.8)，但有較低的成本 (952 萬美元及 1,350 萬美元)，因此單用 iptacopan 具有成本效益絕對優勢。另外，單用 iptacopan 相較於 SOC 可節省病人及護理人員終生約 730 (ravulizumab) 及 2,920 (eculizumab) 小時的時間成本。</li> </ul>
------	---

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關資料。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據衛生福利部國民健康署所公布之罕見疾病通報個案統計表[2]，截至 2024 年 12 月底，我國陣發性夜間血紅素尿症 (PNH) 累積個案數共 155 名、死亡個案共 29 名。

考量 PNH 病人目前主要的治療藥品為 eculizumab (SOLIRIS® 300MG)，參考衛生福利部中央健康保險署公告之 2023 年度的藥品申報量[49]，eculizumab 使用量為 5,201 劑，若依據其健保支付價格進行計算，則預估年度藥費約為 7.4 億元。

### (二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本案藥品 Fabhalta® (iptacopan，以下簡稱本品) 在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為 L04AJ08，屬「L04A：IMMUNOSUPPRESSANTS」的「L04AJ：Complement inhibitors」類。同屬此分類的藥品成分共有 11 項，而於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同的成分包括 eculizumab、ravulizumab 等 2 種，且兩者皆已取得我國健保給付。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可

證查詢網頁，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「陣發性夜間血紅素尿症」為適應症關鍵字進行查詢，亦僅尋獲 eculizumab、ravulizumab 兩種藥品成分。綜上，本報告認為 eculizumab、ravulizumab 為可能之核價參考品。

### (三) 財務影響

#### 1. 建議者之推估

建議者預估本品納入健保給付後，將取代 Soliris (eculizumab)，並推估未來五年 (2025 年至 2029 年) 本品使用人數為第一年 38 人至第五年 54 人，本品年度藥費為第一年 4.21 億元至第五年 6.08 億元，藥費財務影響為第一年 0.05 億元至第五年 0.07 億元。有關建議者之推估方式摘要如後：

##### (1) 臨床地位

建議者提出之建議給付條件比照現行 Soliris (eculizumab) 治療 PNH 之給付規定 (給付規定章節 8.2.10)，故認為本品若納入健保給付後，可取代 Soliris (eculizumab)。

##### (2) 目標族群人數

建議者參考 2021 年至 2024 年衛生福利部罕見疾病通報統計資料，將陣發性夜間血紅素尿症通報個案數扣除死亡數後，以複合成長率 (4.1%) 推估未來五年 (2025 年至 2029 年) PNH 病人數；再依據健保資料庫分析用藥人數，假設約 46% PNH 病人會用藥，據此推估目標族群人數為第一年 58 人至第五年 68 人。

##### (3) 本品使用人數

建議者依據公司內部假設未來五年本品市佔率為第一年 65% 至第五年 80%，據此推估本品使用人數為第一年 38 人至第五年 54 人。

##### (4) 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量 (每日兩次口服 200 mg) 以及建議給付價格，以每年使用 52 週、每週 7 天計算，估算本品每人每年藥費約為 1,119 萬元，故本品年度藥費為第一年 4.21 億元至第五年 6.08 億元。

##### (5) 被取代的年度藥費

建議者參考 Soliris (eculizumab) 仿單用法用量，依據其維持劑量 (每 2 週

給予 900 mg)<sup>mmm</sup>以及健保支付價格（每瓶 141,937 元），估算每人每年藥費約為 1,107 萬元，故被取代品年度藥費為第一年 4.17 億元至第五年 6.02 億元。

#### (6) 財務影響

綜合上述，建議者推估本品納入健保給付後，於未來五年（2025 年至 2029 年）之藥費財務影響約為第一年 0.05 億元至第五年 0.07 億元。

#### (7) 敏感度分析

建議者另外調高本品市占率為第一年 75%至第五年 85%進行敏感度分析，分析結果如後表所示：

項目	基礎分析	敏感度分析
本品市佔率	65%至 80%	75%至 85%
本品使用人數	38 人至 54 人	43 人至 58 人
本品年度藥費	4.21 億元至 6.08 億元	4.86 億元至 6.46 億元
取代藥費	4.17 億元至 6.02 億元	4.81 億元至 6.39 億元
財務影響	0.05 億元至 0.07 億元	0.05 億元至 0.07 億元

## 2. 本報告之評論與推估

建議者將評估年度設定為 2025 年至 2029 年，本報告考量案件審議時程，調整為 2026 年至 2030 年進行推估。本報告之評論與估算如下：

#### (1) 臨床地位

建議者認為本品若納入健保給付後，可取代 Soliris (eculizumab)；本報告參考現行健保給付規定[15]，在章節 8.2.10 部分，除 Soliris (eculizumab) 之外，另有 Ultomiris (ravulizumab) 已於 2025 年 2 月 1 日納入健保給付，因此本報告認為本品給付後，將部分取代 Soliris (eculizumab) 以及 Ultomiris (ravulizumab)。

#### (2) 目標族群人數

建議者參考衛生福利部罕見疾病通報統計資料，以陣發性夜間血紅素尿症通報個案數扣除死亡數，推估未來五年 PNH 病人數，再依據健保資料庫分析假設其中 46%病人用藥，據此推估目標族群人數。

本報告認為建議者之推估架構合理，惟在複合成長率部分有計算錯誤情形；

<sup>mmm</sup> 參考仿單用法用量，包含起始劑量及維持劑量：初次使用首 4 週每週給予劑量 600 mg、第 5 週劑量 900 mg，後續每 2 週給予劑量 900 mg。

本報告沿用建議者之推估架構，並依據最新公告之 2024 年 12 月罕見疾病通報個案統計表[2]更新 2024 年數據，另校正複合成長率 (6.6%)。在 PNH 病人治療比例部分，本報告透過健保資料庫分析 2019 年至 2024 年符合 PNH 診斷碼且用藥人數，計算治療比例平均約為 45%，與廠商之假設相近，故沿用廠商假設。據此，本報告推估目標族群人數為第一年 65 人至第五年 84 人。

### (3) 本品使用人數

建議者依據公司內部假設未來五年本品市佔率為第一年 65%至第五年 80%，本報告考量現有藥品 Soliris (eculizumab) 及 Ultomiris (ravulizumab) 皆為透過靜脈輸注方式給予，而本品為第一個口服劑型藥品，具有用藥方便性上的優勢，故市占率可能較高；然考量此部分具有較大的不確定性，本報告於基礎分析中暫先沿用建議者之假設，並另外調高市占率進行敏感度分析。在沿用建議者之市占率假設下，本報告推估本品使用人數為第一年 42 人至第五年 67 人。

### (4) 本品年度藥費

本報告同樣依據本品仿單用法用量 (每日兩次口服 200 mg) 以及廠商建議給付價格，估算本品每人每年藥費約為 1,119 萬元，故本品年度藥費為第一年 4.75 億元至第五年 7.55 億元。

### (5) 被取代的年度藥費

除 Soliris (eculizumab) 外，本報告亦納入 Ultomiris (ravulizumab) 之取代藥費，在兩者使用比例部分，本報告參考 Ultomiris (ravulizumab) 評估報告[50]假設 Ultomiris (ravulizumab) 為 80%至 100%，Soliris (eculizumab) 則為 20%至 0%。

在 Soliris (eculizumab) 藥費部分，參考仿單用法用量 (初次使用首 4 週每週給予劑量 600 mg、第 5 週劑量 900 mg，後續每 2 週給予劑量 900 mg) 包含起始劑量及維持劑量，故首年使用藥費與續用藥費不同，然考量兩者差異不大，對於整體推估結果影響有限，本報告認為建議者皆以續用藥費計算屬可接受範圍，並沿用其計算方式。另外，經查 Soliris (eculizumab) 已自 2025 年 2 月 1 日起調整健保支付價為每瓶 122,130 元，本報告更新價格後，估算每人每年藥費約為 953 萬元，年度藥費為第一年 0.80 億元至第五年 0 億元。

在 Ultomiris (ravulizumab) 藥費部分，本報告參考仿單用法用量 (投予起始劑量 2 週後開始以每 8 週間隔給予維持劑量，投予劑量依據病人體重如下表)，並依據 Ultomiris (ravulizumab) 評估報告[50]假設病人體重分布。而由於使用方式亦包含起始劑量及維持劑量，本報告經試算後認為首年藥費與續用藥費差異不

大，故同 Soliris (eculizumab) 部分皆以續用藥費進行計算。據此，本報告以 3 mL 品項健保支付價每瓶 133,233 元，估算每人每年藥費約為 984 萬元，年度藥費為第一年 3.34 億元至第五年 6.64 億元。

體重範圍 (公斤) 與分布		起始劑量 (mg)	維持劑量 (mg) 與用藥間隔	
≥5 ~ <10	-	600	300	每 4 週
≥10 ~ <20	-	600	600	
≥20 ~ <30	-	900	2,100	每 8 週
≥30 ~ <40	-	1,200	2,700	
≥40 ~ <60	45%	2,400	3,000	
≥60 ~ <100	55%	2,700	3,300	
≥100	-	3,000	3,600	

綜上，本報告合計 Soliris (eculizumab) 及 Ultomiris (ravulizumab) 藥費後，推估被取代的年度藥費為第一年 4.15 億元至第五年 6.64 億元。

#### (6) 財務影響

綜合上述，本報告推估本品納入健保給付後，於未來五年 (2026 年至 2030 年) 之藥費財務影響約為第一年 0.60 億元至第五年 0.91 億元。

#### (7) 敏感度分析

考量本品具有用藥方便性的優勢，市占率可能較高而具有不確定性，本報告參考建議者之假設，另外以 75%至 85%做為高推估進行敏感度分析，分析結果如後表所示：

項目	基礎分析	敏感度分析
本品市佔率	65%至 80%	75%至 85%
本品使用人數	42 人至 67 人	49 人至 72 人
本品年度藥費	4.75 億元至 7.55 億元	5.48 億元至 8.03 億元
取代藥費	4.15 億元至 6.64 億元	4.79 億元至 7.06 億元
財務影響	0.60 億元至 0.91 億元	0.69 億元至 0.97 億元

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估組織評估報告

加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 皆建議給付 iptacopan，然須留意各 HTA 組織所建議給付之族群皆與本案不完全相同。

加拿大 CDA-AMC 及澳洲 PBAC 為建議給付於「曾使用 C5 抑制劑且對其治療臨床反應不足或無法耐受者」，與本案建議給付族群不同；而英國 NICE 及蘇格蘭 SMC 則建議給付於「有溶血性貧血的 PNH 成人病人（包含未曾使用 C5 抑制劑以及曾使用 C5 抑制劑治療但仍貧血者）」，給付範圍大於本案建議給付族群。成本效益評估相關重點整理如下：

1. 加拿大 CDA-AMC 於 2025 年 2 月公告評估報告草案，CDA-AMC 調整相關假設和參數後，重新分析的結果顯示 iptacopan 相較於 ravulizumab 之 ICER 值為 62,272 加幣/QALY gained；在願付閾值為 50,000 加幣/QALY gained 下，iptacopan 須降價 0.3% 才具有成本效益。
2. 澳洲 PBAC 於 2024 年 11 月公告評估報告，PBAC 基於當 iptacopan 與 pegcetacoplan 進行最低成本比較時，其成本效益是可接受的，故建議收載 iptacopan，並納入現有的 PNH 風險分攤協議中。
3. 英國 NICE 於 2024 年 9 月公告評估報告，廠商依據 NICE 建議調整相關假設和參數後，分析之 ICER 結果落於 NICE 認為具成本效益的範圍（約 20,000 英鎊/QALY gained），委員會認為具有成本效益，因此建議給付 iptacopan。

### (二) 財務影響

1. 建議者預估本品納入健保給付後，將取代 Soliris (eculizumab)，並推估未來五年（2025 年至 2029 年）本品使用人數為第一年 38 人至第五年 54 人，本品年度藥費為第一年 4.21 億元至第五年 6.08 億元，藥費財務影響為第一年 0.05 億元至第五年 0.07 億元。
2. 本報告認為本品納入健保給付後，將取代 Soliris(eculizumab) 以及 Ultomiris (ravulizumab)，並調整評估年度為 2026 年至 2030 年；另依據最新資料更新 2024 年罕見疾病通報個案統計表數據以及 Soliris (eculizumab) 現行健保支付價後，本報告推估未來五年本品使用人數為第一年 42 人至第五年 67 人，本品年度藥費為第一年 4.75 億元至第五年 7.55 億元，藥費財務影響為第一年 0.60 億元至第五年 0.91 億元。

## 參考資料

1. Dingli D, Maciejewski JP, Larratt L, et al. Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2023; 102(7): 1637-1644.
2. 2024 年 12 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/List.aspx?nodeid=4810>. Published 2025. Accessed January 16, 2025.
3. Xie CB, Jane-Wit D, Poher JS. Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol* 2020; 190(6): 1138-1150.
4. Brodsky RA. Pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?search=paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&source=search\\_result&selectedTitle=3%7E80&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?search=paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&source=search_result&selectedTitle=3%7E80&usage_type=default&display_rank=3). Published 2023. Accessed January 16, 2025.
5. Brodsky RA. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?search=paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E80&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H677163740](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria?search=paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&source=search_result&selectedTitle=1%7E80&usage_type=default&display_rank=1#H677163740). Published 2024. Accessed January 16, 2025.
6. Chou WC, Huang WH, Wang MC, et al. Characteristics of Taiwanese patients of PNH in the international PNH registry. *Thromb J* 2016; 14(Suppl 1): 39.
7. Cançado RD, Araújo ADS, Sandes AF, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; 43(3): 341-348.
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019; 10: 1157.
9. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106(12): 3699-3709.
10. Schubert J. Onkopedia guidelines: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH)-Recommendations from the society for diagnosis and

- therapy of haematological and oncological diseases. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@@guideline/html/index.html>. Published 2024. Accessed January 17, 2025.
11. FABHALTA® (iptacopan) capsules, for oral use[package insert on the Internet]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/218276s001lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218276s001lbl.pdf). Published 2024. Accessed January 17, 2025.
  12. 罕見疾病藥物資料庫暨線上通報系統-預告「適用罕見疾病防治及藥物法之藥物品項」修正草案(2025.01.17). 衛生福利部食品藥物管理署. [https://www.orphan-drug.org/news\\_view.aspx?id=105](https://www.orphan-drug.org/news_view.aspx?id=105). Published 2025. Accessed February 6, 2025.
  13. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/). Accessed January 17, 2025.
  14. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed January 17, 2025.
  15. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed February 6, 2025.
  16. 最新版藥品給付規定內容-第八節免抑制劑(2025.1.24 更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Accessed February 6, 2025.
  17. 適用罕見疾病防治及藥物法之藥物(2024年12月2日整理). 衛生福利部食品藥物管理署. [https://www.orphan-drug.org/download/news/20241202-%E9%A3%9F%E8%97%A5%E7%BD%B2-%E7%BD%95%E8%97%A5%E5%90%8D%E5%96%AE\\_113%E5%B9%B412%E6%9C%882%E6%97%A5%E6%9B%B4%E6%96%B0\(PDF%E6%AA%94\).pdf](https://www.orphan-drug.org/download/news/20241202-%E9%A3%9F%E8%97%A5%E7%BD%B2-%E7%BD%95%E8%97%A5%E5%90%8D%E5%96%AE_113%E5%B9%B412%E6%9C%882%E6%97%A5%E6%9B%B4%E6%96%B0(PDF%E6%AA%94).pdf). Published 2024. Accessed January 16, 2025.
  18. 罕藥藥品品項表(2024年7月16日更新). 衛生福利部中央健康保險署. <https://info.nhi.gov.tw/IODE0000/IODE0000S09?id=691>. Accessed January 16, 2025.
  19. Draft Reimbursement Recommendation: iptacopan(Fabhalta). Canada's Drug Agency (CDA-AMC). [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0851\\_Fabhalta\\_Draft\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0851_Fabhalta_Draft_Recommendation.pdf). Published 2025. Accessed February 19, 2025.

20. Public Summary Document- Iptacopan(Fabhalta®)-July 2024 PBAC Meeting. Australian Government Department of Health. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/files/iptacopan-psd-july-2024.pdf>. Published 2024. Accessed January 16, 2025.
21. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [TA1000]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/resources/iptacopan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-2973528206577349>. Published 2024. Accessed January 16, 2025.
22. Medicines advice-iptacopan hard capsules (Fabhalta®) [SMC ID: SMC2676]. Scottish Medicines Consortium. <https://scottishmedicines.org.uk/media/8850/iptacopan-fabhalta-final-dec-2024-amended-061224-for-website.pdf>. Published 2025. Accessed January 16, 2025.
23. EMA Assessment report: Fabhalta(iptacopan). European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report_en.pdf). Published 2024. Accessed March 3, 2025.
24. de Latour R P, Scheinberg P, Spin P, et al. Indirect Treatment Comparison of Iptacopan Versus Eculizumab and Ravulizumab for Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Naive to C5 Inhibitors. In: ISPOR Europe 2024. Barcelona, Spain; 2024:S27-S28.
25. de Latour RP, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2024; 390(11): 994-1008.
26. Risitano AM, de Castro C, Han B, et al. Patient-Reported Improvements in Patients with PNH Treated with Iptacopan from Two Phase 3 Studies. *Blood advances* 2025.
27. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH). National Library of Medicine-ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918?term=NCT04558918&rank=1>. Accessed February 10, 2025.
28. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH). National Library of Medicine-ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530?term=NCT04820530&rank=1>. Accessed February 10, 2025.
29. Baek JH, Yalamanoglu A, Brown RP, Saylor DM, Malinauskas RA, Buehler

- PW. Renal Toxicodynamic Effects of Extracellular Hemoglobin After Acute Exposure. *Toxicol Sci* 2018; 166(1): 180-191.
30. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124(18): 2804-2811.
  31. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without GPI-anchor deficiency. *J Clin Invest* 2019; 129(12): 5074-5076.
  32. Jalink M, de Boer ECW, Evers D, et al. Halting targeted and collateral damage to red blood cells by the complement system. *Semin Immunopathol* 2021; 43(6): 799-816.
  33. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol* 2015; 6: 262.
  34. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 208-216.
  35. Risitano AM, Notaro R, Marando L, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009; 113(17): 4094-4100.
  36. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(16): 7926-7931.
  37. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol* 2020; 12: 497-508.
  38. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol* 2021; 107(2): 211-218.
  39. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2020; 99(7): 1505-1514.
  40. PNH - Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. AA MDS International Foundation. <https://www.aamds.org/diseases/pnh>. Accessed March 17, 2024.
  41. Körper S HB, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revisited: news on pathophysiology, clinical course and treatment.

- LaboratoriumsMedizin* 2015; 39(2): 87-96.
42. Hill A PP, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood* 2006; 108(11): 985.
  43. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Orphanet. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=447](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=447). Published 2017. Accessed January 20, 2021.
  44. Jalbert JJ CU, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World treatment patterns following an incident PNH diagnosis in the US. *Blood* 2019; 134(Supplement 1): 3407.
  45. Schubert J. Onkopedia guidelines: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH)-Recommendations from the society for diagnosis and therapy of haematological and oncological diseases. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>. Published 2024. Accessed February 13, 2025.
  46. Risitano AM, Röth A, Soret J, et al. Addition of iptacopan, an oral factor B inhibitor, to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and active haemolysis: an open-label, single-arm, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(5): e344-e354.
  47. Yenerel MN, Sicre de Fontbrune F, Piatek C, et al. Phase 3 Study of Subcutaneous Versus Intravenous Ravulizumab in Eculizumab-Experienced Adult Patients with PNH: Primary Analysis and 1-Year Follow-Up. *Adv Ther* 2023; 40(1): 211-232.
  48. Ito S, Chetlapalli K, Wang D, et al. Cost-effectiveness of iptacopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2025; 145(1): 127-140.
  49. 藥品申報量 . 衛生福利部中央健康保險署藥品申報量 . <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Published 2024. Accessed February 24, 2025.
  50. 妥立瑞輸注液 100 毫克/毫升 (Ultomiris concentrate for solution for infusion 100 mg/mL) 醫療科技評估報告. 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-17559-70e73-3614-1.html>. Published 2024. Accessed February 6, 2025.

## 附錄

附錄一 Eculizumab、ravulizumab 健保給付規定 (2025 年 1 月 24 日更新版本，僅列出與本案相關給付規定)

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

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

## 附錄二 療效評估搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
<b>PubMed (搜尋日期：2025年2月5日止)</b>		
#1	iptacopan	62
#2	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	4825
#3	"Hemoglobinuria, Paroxysmal"[Mesh]	3978
#4	#2 OR #3	4825
#5	#1 AND #4	32
<b>EMBASE (搜尋日期：2025年2月5日止)</b>		
#1	'iptacopan'/exp OR 'iptacopan'	282
#2	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp	7814
#3	#1 AND #2	118
<b>Cochrane Library (搜尋日期：2025年2月5日止)</b>		
#1	(iptacopan) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	68
#2	(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) :ti,ab,kw (Word variations have been searched)	389
#3	#1 AND #2	26

## 附錄三 經濟評估搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數	篩選後篇數	
CRD	2025/2/6	#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	8		
		#2	iptacopan	0		
		#3	cost	22,534		
		#1 AND #2 AND #3			0	0
INAHTA	2025/2/6	#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	20		
		#2	iptacopan	5		
		#3	cost	4,117		
		#1 AND #2 AND #3			0	0
Cochrane	2025/2/6	#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	398		
		#2	iptacopan	70		
		#3	cost	101,482		
		#1 AND #2 AND #3			0	0
Pubmed	2025/2/6	#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	4,974		
		#2	iptacopan	62		
		#3	cost	1,175,654		
		#1 AND #2 AND #3			3	1
Embase	2025/2/6	#1	paroxysmal nocturnal haemoglobinuria	1,112		
		#2	iptacopan	282		
		#3	cost	1,198,856		
		#1 AND #2 AND #3			1	0