

維萬心軟膠囊 (Vyndamax)

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	Vyndamax	成分	tafamidis
建議者	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
藥品許可證持有商	美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司		
含量規格劑型	每顆 61 毫克；軟膠囊		
主管機關許可適應症	用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變(transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)，以降低總死亡率和心血管疾病住院。		
建議健保給付之適應症內容	用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變(transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)，以降低總死亡率和心血管疾病住院。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，用於成人轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變治療部分： <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>限具有心臟或神經專科證書者處方。</u> 2. <u>須經事前審查核准後使用。</u> 3. <u>診斷為成人轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM)，且符合下列條件：</u> <ol style="list-style-type: none"> (1) <u>經心臟組織切片(cardiac biopsy)檢查確認或經心臟核醫掃描(例如診療項目代碼 26023B)大於或等於第二級(PYP scintigraphy scan visual score \geq Grade 2)。</u> (2) <u>若(1)只經心臟核醫掃描確診者，須排除為 Amyloid light chain (AL amyloidosis；輕鏈蛋白相關之類澱粉沉積症)。</u> (3) <u>依紐約心臟學會(NYHA)心衰竭功能分級第二至第三級(class 2 & 3)。</u> (4) <u>NT-proBNP \geq 600 pg/ml 或 BNP \geq 100 pg/ml (符合其中一項即可)。</u> (5) <u>心室中膈厚度 $>$ 12 mm (interventricular septal wall thickness)。</u> 4. <u>繼續使用條件：</u> <u>使用藥物治療達 1 年以上，且確定紐約心臟學會(NYHA)心衰竭功能分級未達第四級，方可繼續使用。</u> 5. <u>出現下列任一情況時停用 Tafamidis：</u> 		

	<u>接受心室輔助系統、心臟移植或肝臟移植治療。</u> <u>6. 劑量給予方式：每日限最多使用 1 粒。</u>
建議療程	建議劑量為 61 毫克，每日口服一次，持續使用。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品；但若審議認定本案藥品不屬於突破創新新藥，則本報告在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、及我國藥品適應症許可情形後，認為本案藥品無合適參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。

另摘述主要醫療科技評估組織評估報告中論及的臨床實務考量如後。

- (一)野生型 ATTR-CM 的盛行率未知，許多病人可能未被診斷出來(underdiagnosed)。若野生型 ATTR-CM 盛行率高於目前所認知，tafamidis 的財務影響將更為可觀。
- (二)在有效治療出現後，可能會刺激相關診斷檢測(如類澱粉蛋白檢測、閃爍掃描及基因檢測)的使用，將對健康系統資源帶來進一步的衝擊。
- (三)病人 NYHA 等級的分級僅能由臨床醫師評估與判定，沒有實驗室檢驗值或影像學標準可明確指出病人已從 NYHA 等級 III 進展到 NYHA 等級 IV。
- (四)ATTR-ACT 試驗納入有心衰竭病史，或目前有心衰竭臨床證據並需利尿劑治療的病人，故 tafamidis 用於不符合前述條件病人的效益是未知的。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

主要證據來自 1 項第三期、雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗 ATTR-ACT (試驗設計詳如內文表四，試驗結果詳如內文表五及附錄四^a)，以及其進行中的長期延伸研究(試驗設計詳如內文表六，試驗結果詳如內文表七)。

本報告於此摘述說明 ATTR-ACT 試驗資訊，其旨在探討「tafamidis 合併 ATTR-CM 症狀標準治療」相較於「單獨使用 ATTR-CM 症狀標準治療」對於野生型或遺傳性 ATTR-CM 成年病人的療效及安全性，主要療效指標為在第 30 個月，以 Finkelstein-Schoenfeld 方法接序分析總死亡率及心血管相關住院頻率。

^a 本案藥品為 tafamidis 61 mg，與試驗中的 tafamidis meglumine 80 mg 具生物相等性。
內文表五摘錄 tafamidis meglumine 80 mg 與 20 mg 組合併分析相比安慰劑組的結果，附錄四摘錄 tafamidis meglumine 80 mg 組相比安慰劑組的探索性分析結果。

受試族群	共納入 441 位病人，主要為男性及年長者，亞裔佔 4%，野生型/遺傳性 ATTR-CM 約分佔 75%/25% ^b ，NYHA 等級 I/II/III 約分佔 10%/60%/30%；兩組基期特性大致相當，惟安慰劑組病人的 NT-proBNP 值較高且較多病人為 NYHA 等級 III。		
相對療效	<p>(1)於治療意向族群中，tafamidis 相比安慰劑可顯著改善總死亡率及心血管相關住院，且可延緩活動能力(6MWT)與生活品質(KCCQ)的衰退。</p> <p>(2)於不同型態 ATTR-CM 及不同 NYHA 等級次族群中，可見 tafamidis 相較於安慰劑之效益有所不同：</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 在遺傳性 ATTR-CM 次族群中，tafamidis 相比安慰劑可減少心血管相關住院，但未達統計學上顯著差異。 ■ 在 NYHA 等級 III 的次族群中，tafamidis 相比安慰劑會增加住院且在存活方面無統計上顯著差異。 		
相對安全	(1)Tafamidis 常見的不良事件為心臟相關疾病(如心衰竭與心房顫動)、腸胃道相關疾病(如便秘、腹瀉、噁心)，多數不良事件的嚴重程度屬於輕微至中度。		
	(2)Tafamidis 相較於安慰劑的安全性資料相似，沒有具臨床意義的差異。		
	任何等級不良事件	嚴重不良事件	因不良事件退出試驗
	98.5% vs. 98.9%	75.4% vs. 79.1%	6.4% vs. 6.2%

四、醫療倫理：本案無系統性蒐集的相關資料可供參考；為彌補現有醫療倫理議題的不足之處，本報告於此摘述加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 之評估報告中蒐集的病友意見供作參考：類澱粉沉著症嚴重影響病人日常活動與生活品質，在 tafamidis 出現前無針對 ATTR-CM 之特定治療藥品，只有症狀相對應的治療藥品，故 ATTR-CM 病人對有效治療有高度未被滿足的需求。

五、成本效益

- (一) 加拿大 CADTH 於民國 109 年 2 月公告評估報告，有條件建議收載 tafamidis meglumine 用於治療成年野生型或遺傳性 ATTR-CM 病人；CADTH 推估 tafamidis meglumine 的 ICER 為加幣 443,694 元/QALY gained，需降價 92% 才符合成本效益。
- (二) 澳洲 PBAC 於民國 109 年 7 月公告評估報告，不建議收載 tafamidis 用於治療成年野生型或遺傳性的 ATTR-CM 病人；PBAC 認為 tafamidis 的 ICER 值超過澳幣 200,000/QALY gained，因此需重新推估並要能顯著降低 ICER 值。
- (三) 英國 NICE 於民國 109 年 10 月公告一份最後評議文件 (final appraisal document, FAD)^c，不建議收載 tafamidis 用於治療成年野生型或遺傳性的 ATTR-CM 病人，並認為 tafamidis 的 ICER 應超過英鎊 30,000/QALY gained，不具成本效益。

^b 遺傳性 ATTR-CM 病人最常見的 TTR 基因突變型態為 Val122Ile、Thr60Ala 與 Ile68Leu，未包含台灣盛行之 Ala97Ser。

^c 雖廠商仍可對 FAD 的內容提出申訴，但 FAD 將會是 NICE 正式評估報告之基礎。

六、財務衝擊

- (一) 建議者估計本案藥品未來五年新增使用人數約第一年 80 人至第五年 130 人，累積使用人數約第一年 80 人至第五年 400 人，年度藥費約第一年 3.71 億元至第五年 18.10 億元，扣除可減少的心臟移植及住院相關費用後，預估整體財務影響約第一年 3.60 億元至第五年 17.93 億元。
- (二) 本報告認為建議者財務影響推估架構應屬合理，但在目標族群人數推估上，可能會因交錯引用不同來源資料而有些許不確定性；另外，建議者並未考量新藥伴隨特定診療項目的花費。
- (三) 本報告另以 105 年至 109 年健保資料庫符合相關診斷的人數，並參考建議者推估的相關參數，預估未來五年本案藥品使用人數約第一年 90 人至第五年 140 人，累積使用人數約第一年 90 人至第五年 450 人，年度藥費約第一年 4.23 億元至第五年 20.33 億元，綜合考量其他醫療費用後，預估整體財務影響約第一年 4.12 億元至第五年 20.15 億元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Vyndamax	無合適參考品
主成分/含量	tafamidis ; 61 mg/cap	-
劑型/包裝	軟膠囊；鋁箔盒裝	-
WHO/ATC 碼	N07XX08	-
主管機關許可適應症	用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)，以降低總死亡率和心血管疾病住院。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為 61 mg，每日口服一次。 【膠囊應該整顆吞嚥，不可以壓碎或切開。可與	-

	食物併服，亦可不與食物併服。】	
療程	持續使用	-
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：		-
<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
CADTH/pCODR （加拿大）	<p>於民國 109 年 2 月公告，建議給付 tafamidis 用於治療成人野生型或遺傳性 ATTR-CM，以降低心血管死亡率和心血管疾病住院，惟須將價格調降並同時符合下列限制條件：</p> <p>1. <u>開始使用條件</u></p> <p>(1) 診斷為 ATTR-CM</p> <p>A. 診斷為野生型 ATTR-CM 須同時包含以下情況：</p> <p>(a) 沒有 TTR 基因突變</p> <p>(b) 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度 >12 mm</p> <p>(c) 組織切片顯示有類澱粉沉積（組織可為脂肪抽取物、唾液腺、神經結締組織鞘或心臟）</p> <p>(d) 經免疫組織化學染色法、閃爍掃描或質譜法證實形成類澱粉的前導蛋白質（precursor protein）為 TTR</p> <p>B. 診斷為遺傳性 ATTR-CM 須同時包含以下情況：</p>

	<p>(a) 具與心肌病變相關的 TTR 基因突變且呈現心肌病變的表現型</p> <p>(b) 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度 >12 mm</p> <p>(c) 組織切片顯示有類澱粉沉積 (組織可為脂肪抽取物、唾液腺、神經結締組織鞘或心臟)</p> <p>(2) 病人須具備以下所有特徵：</p> <p>A. 心衰竭 NYHA 等級 I 至 III</p> <p>B. 有心衰竭病史，定義為先前因心衰竭住院至少一次，或有心衰竭的臨床證據且需使用利尿劑治療</p> <p>C. 尚未接受心臟或肝臟移植</p> <p>D. 沒有植入心臟機械輔助裝置 (cardiac mechanical assist device, CMAD)</p> <p>E. 沒有使用其他針對 ATTR 疾病本身治療的藥品</p> <p>2. <u>停止使用條件</u></p> <p>當病人出現以下其中一種情況時，應停止 tafamidis 治療</p> <p>(1) 心衰竭惡化至 NYHA 等級 IV，或</p> <p>(2) 接受心臟或肝臟移植，或</p> <p>(3) 植入心臟機械輔助裝置</p> <p>3. <u>處方條件</u></p> <p>病人必須由對 ATTR-CM 具診斷與治療經驗的專家進行照顧</p> <p>【建議理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ ATTR-ACT 試驗結果顯示使用 tafamidis 治療相比安慰劑，經 30 個月後可降低死亡率與心血管疾病相關住院，且在健康相關生活品質(KCCQ)及 6 分鐘步行距離方面的測量結果亦偏好 tafamidis (兩組差異具臨床重要性)。 ■ ATTR-CM 無有效的替代治療，因此有未被滿足的醫療需求。 ■ 現無證據支持 tafamidis 用於 NYHA 等級 IV、曾接受心臟或肝臟移植、已植入 CMAD 的病人，亦無證據支持於 tafamidis 治療期間出現前述情況的病人持續接受治療。 ■ CADTH 推估 tafamidis 價格需調降 92% 以達成本效益。
PBAC (澳洲)	<p>於民國 109 年 7 月公告，不建議給付 tafamidis 用於治療 ATTR-CM。</p> <p>【不建議理由】</p> <p>Tafamidis 的臨床效果優於目前的標準治療(如針對心衰竭</p>

	和/或心律不整等症狀之治療藥品)。但 ICER 未被可靠的估計，且在廠商提出的價格下 ICER 高到不可接受，財務影響估算亦具高度不確定性且非常有可能被低估。
NICE (英國)	至民國 110 年 3 月 5 日止，尚查無科技評議指引(technology appraisal guidance)。 ^d 但本報告查詢到 1 份由 NICE 評議委員會 (appraisal committee) 於 109 年 10 月準備的最終評議文件(final appraisal document, FAD) 與 tafamidis 用於治療 ATTR-CM 相關，並已提交給 NICE，雖廠商仍可對 FAD 的內容提出申訴，但 FAD 將會是 NICE 正式評估報告之基礎。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

^d 但英國 NICE 已於民國 109 年 10 月公告最終評議文件(final appraisal document, FAD)，目前因廠商提出申訴，故評議流程尚未完成。以下摘述 FAD 內容作為參考。

FAD 的結論為**不建議給付** tafamidis 用於治療野生型或遺傳性 ATTR-CM 成年病人。

【不建議理由】

- 雖然對 ATTR-CM 認識已有改善，但準確的診斷 ATTR-CM 仍具挑戰且需要一段很長的時間。
- ATTR-CM 會導致心衰竭，但症狀治療與最佳支持性療法的選項均相當有限。Tafamidis 是第一個可以針對 ATTR-CM 疾病本身治療的藥品。
- 臨床試驗證據顯示 tafamidis 相比安慰劑可以減少死亡與心血管相關的住院，惟臨床效益在不同型態與期別的 ATTR-CM 病人有所不同，且用以評估 ATTR-CM 嚴重程度的方法有侷限性(NYHA 等級來自病人自述且每天都有所變化)，故難以清楚的辨識出可受益於 tafamidis 治療的病人以及評估治療是否應繼續。
- Tafamidis 的成本效果估計值高於 NICE 一般認為使用英國 NHS 資源可接受的範圍。

【維萬心軟膠囊】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 110 年 03 月 29 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

轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變（transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM）屬於一種心臟類澱粉沉著症（cardiac amyloidosis）。心臟類澱粉沉著症指蛋白質胞外沉積於心肌層進而導致限制性心肌病變，影響心臟舒張與收縮的功能；這些蛋白質因其結構相當不穩定，故會錯誤堆疊、聚集並以不可溶的類澱粉纖維形式沉積。超過 30 種蛋白質可在體內形成類澱粉纖維，因此，心臟類澱粉沉著症會根據類澱粉纖維是由何種蛋白質形成進行分類；絕大部分（超過 95%）的心臟類澱粉沉著症是由免疫球蛋白輕鏈（light chain amyloidosis, AL）與轉甲狀腺素蛋白（transthyretin amyloidosis, ATTR）錯誤堆疊所引起[1, 2]。

轉甲狀腺素蛋白（transthyretin, TTR）先前稱為 prealbumin，在正常情況下是一可溶的蛋白質四聚體（tetramer），主要由肝臟製造，但仍有少量由眼部的視網膜及腦部的脈絡叢產生，可作為甲狀腺素及視黃醇（retinol, vitamin A）血中運送的載體；當 TTR 基因發生致病性突變或 TTR 基因沒有發生突變但因老化或其他因素造成 TTR 錯誤堆疊，其蛋白質四聚體結構就容易解離（dissociate）為不

可溶的單元體 (monomer)，進而形成類澱粉纖維 (amyloid fibrils) 沉積於組織或器官中，沉積於心臟會造成 ATTR-CM、沉積於神經如周邊神經及自律神經會造成多發性神經病變 (transthyretin amyloid polyneuropathy, ATTR-PN)。ATTR 可依 TTR 基因是否發生突變分為遺傳性 (hereditary 又稱突變型 mutant) 與野生型 (wild type 舊稱衰老型 senile)，故 TTR 基因發生突變造成的 ATTR-CM 可稱遺傳性 ATTR-CM、TTR 基因未發生突變造成的 ATTR-CM 可稱野生型 ATTR-CM [1-3]。

不論是野生型或遺傳性 ATTR-CM，發病的年齡一般在 60 歲以上，多數超過 70 歲，未治療病人在確診後的中位數存活期為 2.5 至 3.5 年；當 ATTR 影響心臟時，病人會出現下肢水腫、頸靜脈壓升高、鬱血性肝病變、腹水、呼吸困難等因限制性心肌病變 (主要為右心衰竭) 造成的症狀，較嚴重病人會有心輸出量低下的情形，其他常見的症狀還有昏厥或快要昏厥 (syncope or presyncope)；當 ATTR 影響心臟外組織或器官時，病人常出現雙邊腕隧道症候群 (bilateral carpal tunnel syndrome)，此現象常為 ATTR-CM 病人的早期病徵，另外，病人也會有脊椎狹窄症 (spinal stenosis)、肱二頭肌肌腱斷裂及多發性神經病變等情形，值得注意的是，遺傳性 ATTR-CM 較野生型 ATTR-CM 容易出現多發性神經病變[1, 2]。

野生型 ATTR-CM 較遺傳性 ATTR-CM 更為常見，雖然其確切的盛行率目前不清楚，但有研究報告顯示在正常收縮分率心衰竭的病人中，ATTR-CM 的盛行率為 13%、在嚴重主動脈狹窄需接受經導管主動脈瓣膜植入術的病人中，ATTR-CM 的盛行率為 16%；遺傳性 ATTR-CM 相當罕見，現已發現超過 120 種 TTR 基因突變的形式，且在各地區盛行的突變有所不同，例如 Val30Met 突變盛行於葡萄牙、瑞典、日本、巴西與西班牙，而 Val122Ile 突變在美國非洲裔或非裔-加勒比海裔人的盛行率為 3.4% [2]；在日本，根據一項研究指出野生型 ATTR-CM 與遺傳性 ATTR-CM 的盛行率分別為每百萬人中有 155.8 至 191.1 人、每百萬人中有 3.2 至 5.1 人[4]。在台灣，野生型或遺傳性 ATTR-CM 目前均未列於我國衛生福利部國民健康署公告之罕見疾病名單中，且我國盛行的 TTR 基因突變形式為 Ala97Ser [5]。另值得注意的是，ATTR-CM 盛行率預期將隨著醫師對疾病更加瞭解、非侵入式診斷更普及、越來越多針對疾病可用的治療藥品而升高 [1, 2]。

在診斷 ATTR-CM 方面，首先會評估病人的過去病史、臨床線索^a、心電圖及心臟超聲波^b結果是否可能為心臟類澱粉沉著症，如無法排除是否為其他心臟

^a 心臟相關的臨床線索包括對降血壓或心衰竭治療藥物不耐受、左心室壁厚度與 QRS 電壓幅度不一致、無法解釋的左心室肥大等；非心臟相關的臨床線索包括腕隧道症候群、肱二頭肌肌腱斷裂、腰椎管狹窄症以及自律神經失調如出現姿勢性低血壓、胃輕癱、尿液滯留、性功能障礙等現象。

^b 心臟超聲波顯示 relative apical sparing of longitudinal strain 時，對心臟類澱粉沉著症的診斷具敏

侵犯像是肥厚性心肌症、縮窄性心包炎，則需以心臟核磁共振掃描 (cardiovascular magnetic resonance, CMR) 確認；接著會檢測是否存在免疫球蛋白輕鏈以排除為免疫球蛋白輕鏈引起的心臟類澱粉沉著症；再來可透過非侵入式的核子醫學心臟閃爍掃描 (cardiac scintigraphy)^c 或侵入式的心肌切片來確診 ATTR-CM，並可進一步進行基因檢測以區分野生型 ATTR-CM 與遺傳性 ATTR-CM，美國心臟學會 (American heart association, AHA) 建議的診斷流程如附錄一所示[1]。

ATTR-CM 可依 Mayo 系統或英國系統透過 troponin T、NT-proBNP 或 eGFR 等檢驗數值進行分期，不同期別的 ATTR-CM 有不同的預後，彙整 ATTR-CM 不同系統的分期方式及各期別的預後如表三[1]。

表三 ATTR-CM 分期及各期別預後

	Mayo 分期系統	英國分期系統
病人群	野生型 ATTR-CM	野生型與遺傳性 ATTR-CM
檢驗數值	1. troponin T ≤ 0.05 ng/mL 2. NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL	1. NT-proBNP ≤ 3000 pg/mL 2. eGFR ≥ 45 mL/min
中位數存活期		
第一期: 2 項檢驗數值均正常	66 個月	69.2 個月
第二期: 1 項檢驗數值不正常	40 個月	46.7 個月
第三期: 2 項檢驗數值均不正常	20 個月	24.1 個月
縮寫: ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate。		

ATTR-CM 的治療主要包括針對心衰竭以及針對疾病本身 (disease-specific)。ATTR-CM 病人的心衰竭治療方式包含藥物治療、心臟移植與心室輔助器 (ventricular assist device)；在藥物治療部分，最主要的藥物是環形利尿劑 (loop diuretics) 如 furosemide、bumetanide，未有證據顯示乙型阻斷劑 (β -blocker) 或血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 對 ATTR-CM 引起的心衰竭有幫助；在心臟移植部分，野生型 ATTR-CM 病人一般僅有心臟部分受到影響，為合適的心臟移植候選者，然而，多數病人被診斷出野生型 ATTR-CM 時已七十或八十歲，故會因年事過高而被排除，另外，由於遺傳性 ATTR-CM 病人發病年齡往往較野生型 ATTR-CM 年輕，因此，如果沒有或僅

感性與特异性。

^c 利用靜脈注射放射藥劑鎝-99m 焦磷酸鹽 (Tc-99m-pyrophosphate, Tc-99m-PYP) 被心臟吸收 (uptake) 顯影。Tc-99m-PYP 被心臟吸收顯影的程度可分為 0 至 3 共 4 級，第 0 級表示心臟沒有吸收，級數越高表示心臟吸收顯影程度越高。

有輕微的神經病變，可以為心臟移植候選者，但是，基於突變的 TTR 是由肝臟製造，導致遺傳性 ATTR-CM 病人同時需要肝臟移植以避免已移植的心臟復發；在心室輔助器部分，由於其用於限制性心肌病變病人有技術上困難且同時存在有 ATTR 影響心臟外器官，故心室輔助器鮮少用於 ATTR-CM 病人[6]。

針對 ATTR-CM 疾病本身的治療，本報告主要參考美國心臟學會（American Heart Association, AHA）於 2020 年發布之「心臟類澱粉沉著症：診斷與治療精進」[1]、歐洲心臟學會（European society of cardiology, ESC）於 2019 年發布之「心臟類澱粉沉著症：更新」[7]以及日本心臟學會（Japanese circulation society, JCS）於 2020 年發布之「心臟類澱粉沉著症診斷與治療指引」[8]。

AHA 建議應優先使用美國 FDA 核准的疾病本身治療藥品，並根據病人是否有心肌病變與多發性神經病變、屬於野生型或遺傳性 ATTR-CM 進行治療；針對主要以心臟疾病表現的野生型或遺傳性 ATTR-CM，建議使用 TTR 穩定劑 tafamidis 於心衰竭 NYHA 等級^dI 至 III 的病人；而 tafamidis 尚未發現對心衰竭 NYHA 等級 IV、嚴重主動脈瓣狹窄或腎功能不全（eGFR<25 mL/min/1.73m²）的 ATTR-CM 病人有益。當病人同時有遺傳性 ATTR-CM 與多發性神經病變，應考慮使用 TTR 靜默治療（transthyretin silencing therapy）藥品如 patisiran 或 inotersen，然而，前述兩項藥品目前並不建議用於遺傳性 ATTR-CM 且無多發性神經病變的病人以及野生型 ATTR-CM 病人。針對遺傳性 ATTR-CM 同時有多發性神經病變病人，選擇 TTR 穩定劑或 TTR 靜默治療應依據藥品可取得性與安全性資料[1]。

ESC 整理針對 ATTR-CM 疾病本身可能可使用的治療藥品包括抑制 TTR 合成的 patisiran、inotersen，穩定 TTR 四聚體的 tafamidis、AG10、diflunisal，破壞不可溶單元體形成之寡聚物的 EGCG（Epigallocatechin-3-gallate，為綠茶中常見的兒茶素成分），降解類澱粉的 doxycycline, TUDCA [tauroursodeoxycholic acid] 合併治療、抗纖維單株抗體等，並提及 tafamidis 將會是第一個核准用於 ATTR-CM 的藥品且為標準治療，特別是針對心衰竭 NYHA 等級 I 至 II 的 ATTR-CM 病人，其他疾病本身可用的治療藥品均尚未取得美國 FDA 或歐洲 EMA 許可用於 ATTR-CM [7]。

JCS 針對遺傳性 ATTR-CM 疾病本身建議的治療選項有肝臟移植與藥品 tafamidis；其中，肝臟移植建議用於早發、V30M 突變的病人（建議等級 I^e），

^d 紐約心臟協會(New York Heart Association, NYHA)心衰竭分級，等級 I 指病人沒有身體活動上的限制、等級 II 指病人身體活動受到輕度限制，休息時感到舒適但從事日常活動時有輕微症狀、等級 III 指病人身體活動明顯受到限制，休息時感到舒適但從事比日常更輕微之活動時有症狀、等級 IV 指病人無法舒適的執行任何活動，在休息狀態下就會出現症狀；其中，各等級之症狀包括呼吸困難、疲倦、胸悶、心悸或心絞痛。

^e 針對特定治療，建議等級 I 指證據和/或專家意見大致同意其有用有效、建議等級 II 指證據和/或專家意見對其效用與療效有衝突或分歧(IIa 指權衡證據與專家意見後偏好有用有效、IIb 指其效用與療效之證據和/或專家意見尚未被良好建立)。

tafamidis 則建議用於心衰竭 NYHA 等級 I/II (建議等級 IIa^e) 或 NYHA 等級 III (建議等級 IIb^e) 的病人；另外，若病人併有 ATTR-PN，建議擇一使用 tafamidis 或 patisiran 等兩項藥品 (建議等級 I^e)，選擇應考量治療藥品特性如 tafamidis^f 需每天口服一次、patisiran 需每三週靜脈注射一次以及病人疾病狀態如 TTR 基因突變型態、類澱粉沉著嚴重程度等。JCS 針對野生型 ATTR-CM 疾病本身建議的治療選項僅有 tafamidis (用於 NYHA 等級 I 或 II 之建議等級為 IIa、用於 NYHA 等級 III 之建議等級為 IIb) [8]。日本在給付 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人時設有給付條件，詳如附錄二[9, 10]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品「維萬心軟膠囊 61 毫克」之有效成分為 tafamidis，是 TTR 的選擇性穩定劑，對 TTR 具高度親和力，會結合至 TTR 的甲狀腺素 (thyroxine) 結合位，穩定 TTR 四聚體並減緩其解離成單元體，此為類澱粉生成過程的速率限制步驟。

本案藥品於 2020 年 7 月 31 日經主管機關許可之適應症為「用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)，以降低總死亡率和心血管疾病住院」。基於建議者此次申請納入全民健康保險 (以下簡稱健保) 給付之適應症及建議給付條件，本案藥品之目標病人群為「經心臟組織切片檢查或心臟核醫掃描 (PYP 顯影程度 ≥ 2 級) 確診為轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成心肌病變 (ATTR-CM) 之成年病人，且依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二至第三級者」，另須符合 NT-proBNP ≥ 600 pg/mL 或 BNP ≥ 100 pg/mL 以及心室中膈厚度 ≥ 12 mm 等條件，其中，若只經心臟核醫掃描確診者，須排除為輕鏈蛋白相關之類澱粉沉著症。依據建議者送審資料，本案藥品治療定位為單方使用於治療目標病人群。

本報告首先在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology) 頁面[10]，查得本案藥品 tafamidis 之 ATC 分類碼為 N07XX08，為其他神經系統藥物 (N07XX, other nervous system drugs)。ATC 分類碼屬於 N07XX 者共有 15 種成分，除本案藥品外，未有其他成分取得我國藥品許可適應症核准用於 ATTR-CM。

其次，在衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」網頁[11]，針對 ATTR-CM 以「transthyretin」作為適應症關鍵字進行搜尋，

^f Tafamidis 用於治療神經病變(PN)的劑量為 tafamidis meglumine 20 mg，用於治療心肌病變(CM)的劑量為 tafamidis meglumine 80 mg。

並限制許可證種類為「藥品」、註銷狀態為「未註銷」，共尋獲 2 筆資料，除本案藥品外，另一種成分之許可適應症涵括「transthyretin」的藥品為 patisiran，然其許可適應症為「適用於治療成人 TTR (transthyretin) 家族性澱粉樣多發性神經病變 (Familial Amyloidotic polyuropathy)。神經病變的疾病嚴重度限於第一、二期的病人。」，非用於 ATTR-CM。

接著，參考美國 AHA 與日本 JCS 於 2020 年發布之心臟類澱粉沉著症相關治療指引[1, 8]，在疾病本身的治療藥品方面，針對主要以心臟疾病表現 (心衰竭 NYHA 等級 I 至 III) 的野生型或遺傳性 ATTR-CM 病人，均建議使用 tafamidis。

綜合上述資料，本報告考量國外心臟類澱粉沉著症相關臨床治療指引，並參考我國許可適應症，目前未有針對 ATTR-CM 疾病本身治療、與本案藥品具相近治療地位可用於「經心臟組織切片檢查或心臟核醫掃描 (PYP 顯影程度 \geq 2 級) 確診為轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成心肌病變 (ATTR-CM) 之成年病人，且依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二至第三級者」之藥品。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

本報告主要參考 CADTH/pCODR、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
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 2 月 21 日公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	至 2021 年 3 月 5 日止，查詢到 1 份由 NICE 評議委員會 (appraisal committee) 於 2020 年 10 月準備的最終評議文件 (final appraisal document, FAD) 與 tafamidis 用於治療 ATTR-CM 相關，並已提交給 NICE，雖廠商仍可對 FAD 的內容提出申訴，但 FAD 將會是 NICE 正式評估報告之基礎。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2021 年 3 月 5 日止，查無相關報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	於 2021 年 2 月 9 日收訖。

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

(一)CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2020 年 2 月在經共同藥物審查 (common drug review, CDR) 後公告一份與本案相關之評估報告，相關重點整理於下[12]。

1. 委員會建議

建議給付 tafamidis[§]用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)，以降低心血管死亡率和心血管疾病住院，惟須同時符合下列限制條件：

(1) 開始使用條件

A. 診斷為轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (ATTR-CM)

(a) 診斷為野生型 ATTR-CM 須同時包含以下情況：

- I. 沒有 TTR 基因突變
- II. 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度>12 mm
- III. 組織切片顯示有類澱粉沉積 (組織可為脂肪抽取物、唾液腺、神經結締組織鞘或心臟)
- IV. 經免疫組織化學染色法、閃爍掃描或質譜法證實形成類澱粉的前導蛋白質 (precursor protein) 為 TTR

(b) 診斷為遺傳性 ATTR-CM 須同時包含以下情況：

- I. 具與心肌病變相關的 TTR 基因突變且呈現心肌病變的表現型
- II. 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度>12 mm
- III. 組織切片顯示有類澱粉沉積 (組織可為脂肪抽取物、唾液腺、神經結締組織鞘或心臟)

B. 病人須具備以下所有特徵：

(a) 心衰竭 NYHA 等級 I 至 III

[§] 加拿大核准的 tafamidis 是商品名為 Vyndaqel 的 tafamidis meglumine 20 mg 膠囊劑，許可適應症為治療成人野生型或遺傳性 ATTR-CM，以降低心血管死亡率和心血管疾病住院，建議的用法用量為每天 80 mg tafamidis meglumine，即一天一次給予 4 顆膠囊。

- (b) 有心衰竭病史，定義為先前因心衰竭住院至少一次，或有心衰竭的臨床證據且需使用利尿劑治療
- (c) 尚未接受心臟或肝臟移植
- (d) 沒有植入心臟機械輔助裝置 (cardiac mechanical assist device, CMAD)
- (e) 沒有使用其他針對 ATTR 疾病本身治療的藥品

(2) 停止使用條件

A. 當病人出現以下其中一種情況時，應停止 tafamidis 治療

- (a) 心衰竭惡化至 NYHA 等級 IV，或
- (b) 接受心臟或肝臟移植，或
- (c) 植入心臟機械輔助裝置

(3) 處方條件

病人必須由對 ATTR-CM 具診斷與治療經驗的專家進行照顧

(4) 價格條件

價格須調降

2. 建議理由

- (1) 在一項雙盲、第三期的臨床試驗 (ATTR-ACT 試驗) 中，針對野生型或遺傳性 ATTR-CM 病人，使用 tafamidis 80 mg 治療相比安慰劑，經 30 個月後可降低死亡率與心血管疾病相關住院；在第 30 個月時，tafamidis 80 mg 組相比安慰劑組有更多病人存活 (69.3% vs. 57.1%)，且在第 30 個月仍存活的病人中，安慰劑組比 tafamidis 80 mg 組有更多因心血管疾病住院 (平均每年 0.46 次 vs. 0.34 次)。另外，在第 30 個月時利用堪薩斯市心肌病變問卷 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) 整體分數量測病人健康相關生活品質以及利用 6 分鐘步行距離 (6-minute walk test, 6MWT) 量測病人失能程度的結果顯示，tafamidis 80 mg 組均較安慰劑組優，組間差異具臨床重要性 (KCCQ 整體分數組間最小平方平均差異為 13.5 分、6 分鐘步行距離最小平方平均變化在兩組分別為 -54.8 公尺與 -130.6 公尺)。
- (2) ATTR-CM 無有效的替代治療，因此有未被滿足的醫療需求；目前除 tafamidis 外，沒有其他治療選項經核准或有穩固證據支持可針對 ATTR-CM 疾病本身之致病機轉進行治療。

- (3) 在基期時屬心衰竭 NYHA 等級 IV 的病人，以及先前接受肝臟或心臟移植或植入心臟機械輔助裝置的病人被試驗排除，且在試驗中，若病人選擇接受捐贈器官移植或植入心臟機械輔助裝置，病人須退出試驗，因此，未有證據支持 tafamidis 用於上述這些病人。
- (4) 廠商提出的 tafamidis 價格為每一顆 20 mg tafamidis 膠囊 133.57 加幣，當每天使用 80 mg tafamidis 時，一天 tafamidis 的花費為 534 加幣、一年 tafamidis 的花費為 195,012 加幣。根據 CADTH 重新分析廠商提出的經濟模型，tafamidis 相較最佳支持療法的遞增成本效用比值 (incremental cost-utility ratio, ICUR) 顯示，每增加一單位 QALY 需花費 443,694 加幣，然而，此預估值受限於廠商提出的模型架構，具高度不確定性。依照 CADTH 的重新分析，tafamidis 價格需調降 92% 以上以達到 ICUR 每增加一單位 QALY 花費 50,000 加幣。

3. 治療地位

針對 ATTR-CM 疾病本身現有的治療選項非常有限。Diflunisal 為一種非類固醇消炎止痛藥 (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)，可做為 TTR 穩定劑，但其療效證據不充足且有許多副作用，在加拿大未被核准用於 ATTR-CM；心臟或心臟合併肝臟移植可用於遺傳性 ATTR-CM 年輕病人 (<50 歲)，然而，移植會受限於器官捐贈者稀少、需長期服用抗排斥藥物、年長者不適用等因素；試驗中的治療包括 doxycycline 合併 tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) 以及綠茶萃取物 (EGCG) 鮮少用於臨床治療。另外，針對 ATTR-CM 心臟疾病相關的支持治療包括心律不整與心衰竭的標準治療藥品，但其治療效果較用於一般心律不整或心衰竭差。

根據上述，tafamidis 將改變現有 ATTR-CM 之治療模式，成為唯一可治療 ATTR-CM 疾病本身的藥品；值得注意的是，若 ATTR-CM 病人尚未經過 tafamidis 治療，不適合建議其嘗試其他療法，因為其他療法並未有證據支持，但若病人有遺傳性 ATTR-PN，他們可能會先以 patisiran 或 inotersen 開始治療。

4. 委員會評估資料

委員會主要療效評估的證據引用自一項第三期、多中心、雙盲、隨機分派、安慰劑對照的臨床試驗 ATTR-ACT，針對遺傳性或野生型 ATTR-CM 病人，比較 tafamidis 與安慰劑在總死亡率與心血管疾病住院方面的療效。

對於 ATTR-ACT 試驗，委員會對其評述如下：

- (1) 在基期時，tafamidis 組與安慰劑組間在 NT-proBNP 值與 NYHA 等級 III 病人

比例稍微不平衡，其中，隨機分派至安慰劑組的病人有較高的 NT-proBNP 值且有較多 NYHA 等級 III 病人；顯示安慰劑組的部分病人可能有較嚴重的心肌病變，然而，組間些微的 NT-proBNP 值與 NYHA 等級 III 病人比例差異對死亡率結果無太大影響。

- (2) 安慰劑組、tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 80 mg 合併 20 mg 組分別有 48%、64% 與 65.5% 病人完成為期 30 個月的試驗，安慰劑組有較多病人退出試驗，主要原因為死亡（三組分別有 21.5%、14% 與 15%）；基於很多病人未完成試驗，導致關鍵次要療效指標與探索性療效指標有大量資料缺失，僅能在部分病人間進行比較；值得注意的是，若安慰劑組有較多病人退出試驗，在評估關鍵次要療效指標或探索性療效指標時，產生之偏誤預期會使安慰劑組有較佳的療效指標結果，基於其尚未退出試驗的病人應為較健康的病人，然而，兩項關鍵次要療效指標 KCCQ 與 6MWT 仍以 tafamidis 組較優。另外，在分析關鍵次要療效指標或探索性療效指標時，排除退出試驗的病人會破壞試驗原本隨機分派的特性。
- (3) 許多病人（安慰劑組有 6%、tafamidis 80 mg 組有 8%）於試驗期間有使用試驗規定的禁用藥物包括鈣離子阻斷劑、毛地黃素、diflunisal 及特定 NSAID，這些病人產出的資料仍納入療效與安全性分析，由於試驗僅規定發現病人使用禁用藥物時需停用禁用藥物，未要求病人退出試驗。
- (4) ATTR-ACT 試驗中的病人主要男性、白人與年長者，且納入 NYHA 等級 I 至 III 的病人，其中 NYHA 等級 I 僅有 10% 病人，NYHA 等級 II 與 III 則分別約有 60% 與 30% 病人；約 75% 病人為野生型 ATTR-CM、25% 病人為遺傳性 ATTR-CM，且遺傳性 ATTR-CM 病人最常見的 TTR 基因突變型態為 V142I 或 V122I。經諮詢臨床醫師表示 ATTR-ACT 試驗中的病人型態與其臨床上觀察到的相似，儘管臨床上有更高比例（接近 90%）的病人為野生型 ATTR-CM。
- (5) ATTR-ACT 試驗的主要療效指標分析是將 tafamidis 80 mg 合併 20 mg 組相比安慰劑組，然而，此次評估的重點放在加拿大衛生部（Health Canada）核准之 tafamidis 80 mg，但所有針對 tafamidis 80 mg 的分析均為探索性，由於試驗沒有直接針對 tafamidis 80 mg 的統計分析結論，僅有針對 tafamidis 80 mg 合併 20 mg 的結論。在 tafamidis 80 mg 合併 20 mg 組中，有三分之一的病人使用 tafamidis 20 mg，整體而言，主要療效指標分析結果在 tafamidis 80 mg 合併 20 mg 組與 tafamidis 80 mg 組間具一致性。

5. 其他考量要點

- (1) 遺傳性或野生型 ATTR-CM 的診斷需要專門的類澱粉蛋白檢測、閃爍掃描及

基因檢測，一般在較大型的教學醫院會有。

- (2) 病人 NYHA 等級的分級僅能由臨床醫師評估與判定，沒有實驗室檢驗值或影像學標準可明確指出病人已從 NYHA 等級 III 進展到 NYHA 等級 IV。
- (3) 野生型 ATTR-CM 的盛行率未知，且部分證據指出其可能被低估。Tafamidis 的財務影響可能非常可觀，由於藥品價格非常高昂。即使大幅調降藥價，CDEC 認為 tafamidis 的財務影響仍會因野生型 ATTR-CM 盛行率遠高於現在所認知而相當巨大。在有效治療出現後，可能會刺激相關診斷檢測的使用，進而影響健康系統資源。CDEC 也討論到針對症狀表現廣泛的限制性心肌病變病人，現行診斷方法的準確率未知。

6. 病人觀點

病人代表團體（加拿大罕見疾病組織，並由加拿大類澱粉沉著症支援網絡協助）表示，類澱粉沉著症使人衰弱，嚴重影響病人日常活動與生活品質，且 ATTR 會影響體內多個器官。在 tafamidis 出現以前，針對 ATTR-CM 無特定治療，幾乎所有（86%）病人均在器官如心臟、神經受影響時，使用相對應的藥物處理相關症狀，接近一半（50%至 54%）的病人現正使用心臟相關治療藥物如利尿劑、amiodarone、warfarin 等；三分之一的病人有使用 diflunisal；僅有 2 人表示有接受肝臟移植；然而，病人表示現有治療包括肝臟移植並無效果或效果很小。病人代表團體指出 tafamidis 帶來兩種益處，第一，可減緩症狀的影響，意即減少神經痛、增加力量與能量、促進食慾、改善行動能力；第二，可減緩或停止疾病惡化，上述兩益處可讓病人在日復一日的生活中，感到狀態越來越好、能越做越多。

(二) PBAC（澳洲）

澳洲衛生部（Department of Health）藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於 2020 年 7 月公告一份與本案相關之評估報告，摘要說明如下[13]：

1. 委員會建議

不建議給付 tafamidis 61 mg 膠囊^h用於治療 ATTR-CM。

^h 澳洲藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 核准的 tafamidis 包括商品名為 Vyndamax 的 tafamidis 61 mg (此次申請之藥品) 與商品名為 Vyndaqel 的 tafamidis meglumine 20mg，兩項藥品均許可用於治療成人野生型或遺傳性 ATTR-CM，其中，一顆 61 mg Vyndamax (tafamidis) 膠囊與四顆 20 mg Vandaqel 共 80 mg Vyndaqel (tafamidis meglumine) 膠囊具生物相

2. 建議理由

委員會同意 tafamidis 的臨床效果優於目前的標準治療（用於 ATTR-CM 症狀如心衰竭和/或心律不整之藥品）；然而，委員會考量遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）未被可靠的估計，且在廠商提出的價格下 ICER 高到不可接受，另外，委員會認為 tafamidis 的財務影響估算具高度不確定性且非常有可能被低估。

3. 參考品

- (1) 廠商提出的參考品為針對 ATTR-CM 症狀如心衰竭和/或心律不整之標準治療藥品，委員會考量 tafamidis 是第一個可以針對 ATTR-CM 疾病本身治療的藥品，目前沒有其他藥品可用以減少類澱粉形成或沉積以及延緩 ATTR-CM 疾病惡化，因此，認為針對 ATTR-CM 症狀之標準治療藥品為合適的參考品，但在 ATTR-CM 的臨床治療中，tafamidis 會與症狀標準治療藥品合併使用。
- (2) 廠商提出的 ATTR-CM 症狀標準治療藥品未明確定義，但預期應與治療限制性心肌病變的藥品一致，包括像是利尿劑、抗心律不整藥品等。
- (3) 廠商提及心臟移植可以是嚴重 ATTR-CM 病人針對疾病本身治療的方式，但由於器官捐贈者稀少，故心臟移植在澳洲臨床並不常見。委員會注意到機械心臟輔助裝置也是 ATTR-CM 潛在的治療方式，不論是作為橋接移植（bridge-to-transplant）或終極治療（destination therapy，指不再接受心臟移植，終生以此裝置取代其心臟輸出），但不是針對疾病本身的治療。綜合上述，委員會認為排除心臟移植或心臟機械輔助裝置於參考品外是合理的。

4. 委員會評估資料

廠商提出的療效證據包括一項以安慰劑為對照組的隨機分派臨床試驗 ATTR-ACT，針對經心臟超聲波顯示舒張末期心室中膈厚度 ≥ 12 mm、證實心臟受影響之 ATTR-CM 病人，比較 tafamidis meglumine 合併 ATTR-CM 症狀標準治療與單獨使用 ATTR-CM 症狀標準治療在總死亡率與心血管疾病住院方面的療效；以及一項病人在完成 ATTR-ACT 試驗後繼續以開放式作業評估其長期使用 tafamidis meglumine 20 mg 及 80 mg 安全性的研究 B3461045，然而，由於研究 B3461045 在送審資料中沒有足夠資訊也沒有已發表文獻，故該研究無法被評估。

等性。

對於 ATTR-ACT 試驗，委員會對其評述如下：

- (1) ATTR-ACT 試驗可能受到損耗性偏差影響，安慰劑組相比 tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組有較多人退出試驗，三組退出試驗的人數比例分別為 30.5%、21.6%與 15.9%；然而，在隨機分派後第 30 個月分析主要療效指標結果時，並沒有無法取得其資料的病人，故損耗性偏差是否影響主要療效指標結果分析未知。
- (2) ATTR-ACT 試驗納入以組織切片確診為野生型或遺傳性 ATTR-CM 的病人，委員會注意到試驗中並未使用閃爍掃描診斷 ATTR-CM 病人，但有證據支持閃爍掃描可用以診斷 ATTR-CM 病人。
- (3) ATTR-ACT 試驗可能有選擇性偏差，tafamidis 20 mg 組與 tafamidis 80 mg 組相比安慰劑組有較少比例的病人屬於 NYHA 等級 III 較嚴重之心衰竭，三組 NYHA 等級 III 的病人比例分別為 26.1%、31.3%與 35.6%；此可能導致試驗結果產生偏倚，有利於 tafamidis。
- (4) ATTR-ACT 試驗中顯示的效益應用在澳洲病人時基於下列幾點有不確定性：
 - A. 次族群分析顯示 NYHA 等級可能是治療的效應修正因子(effect modifier)，由於在 NYHA 等級 III 的次族群分析中，tafamidis 相比安慰劑會增加住院且在存活方面無顯著差異，然而，此現象未被良好解釋，因此，PBAC 認為臨床上有很大一部份病人屬於 NYHA 等級 III，應用此結果時須留意。
 - B. ATTR-ACT 試驗中病人 NYHA 等級的分布是否與現實臨床情況相符有很大的不確定性，特別是在當 ATTR-CM 診斷更為積極時，可能會有較多 NYHA 等級較低之早期病人。
 - C. PBAC 注意到病人本身的死亡風險明顯受到心衰竭 NYHA 等級與 TTR 基因型（野生型或遺傳性）影響，也不清楚遺傳性 ATTR-CM 病人在試驗中的表現型是否與澳洲情境相符，因此，tafamidis 的實質效益在澳洲病人群未知。

5. 其他考量要點

- (1) 委員會認為使用 tafamidis 的限制應更貼合於 ATTR-ACT 試驗的納入與排除條件，像是須證實過去或現在有心衰竭、NYHA 等級 I 至 III、舒張末期心室中膈厚度 ≥ 12 mm，並排除 eGFR < 25 mL/min/1.73m² 的病人，且當心衰竭進展到

NYHA 等級 IV、接受心臟或肝臟移植、植入心室輔助裝置時須停止使用。

- (2) ATTR-CM 新的診斷模式與可用的有效治療藥品出現，將會使先前未被確診或早期的 ATTR-CM 病人被診斷出來，可能導致有大量的病人符合使用 tafamidis，預期會大幅增加使用健保給付的心臟閃爍掃描。

6. 病人觀點

病人認為 ATTR-CM 目前的治療選項相當缺乏，對於有效治療有高度未被滿足的需求；並闡述其對疾病惡化導致慘澹的預後非常恐懼以及 ATTR-CM 產生的症狀如呼吸短促、疲倦會嚴重影響其生活品質及日常生活功能，並提及當基因檢測出具有遺傳性 ATTR-CM 時，心理有很大的壓力擔心何時疾病會發生或看著家族成員因此疾病逐漸失去生理功能。使用過 tafamidis 的 ATTR-CM 病人表示此藥品可帶來各種好處，包括改善生活品質。

(三) NICE (英國)

2021 年 3 月 5 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字「 tafamidis 」進行搜尋，NICE 尚未正式發布與本案相關之評估報告，但有一份由評議委員會 (appraisal committee) 於 2020 年 10 月準備的最終評議文件 (final appraisal document, FAD) 與 tafamidis 用於治療 ATTR-CM 相關，並已提交給 NICE，雖廠商仍可對 FAD 的內容提出申訴，但 FAD 將會是 NICE 正式評估報告之基礎，故本報告摘要其內容供參考 [14]：

1. 委員會建議

不建議給付 tafamidisⁱ 用於治療野生型或遺傳性 ATTR-CM 成年病人。

2. 建議理由

ATTR-CM 會導致心衰竭，但症狀治療與最佳支持性療法的選項均相當有限。雖然對 ATTR-CM 認識已有改善，但準確的診斷 ATTR-CM 仍具挑戰且需要一段很長的時間。

Tafamidis 是第一個可以針對 ATTR-CM 疾病本身治療的藥品。來自臨床試驗的證據顯示 tafamidis 相比安慰劑可以減少死亡與心血管相關的住院；然而，

ⁱ 根據英國藥品彙整電子資料庫 (electronic medicines compendium, emc)， tafamidis 在英國被核准的品項包括商品名為 Vyndaqel 20 mg 的 tafamidis meglumine (相當於 12.2 mg tafamidis) 以及商品名為 Vyndaqel 61 mg 的 tafamidis (相當於 tafamidis meglumine 80 mg)；其中， Vyndaqel 20 mg 的許可適應症為 ATTR-PN、Vyndaqel 61 mg 的許可適應症為 ATTR-CM (本次評估品項)。

臨床效益在不同型態與期別的 ATTR-CM 病人有所不同，而且，用以評估 ATTR-CM 嚴重程度的方法有侷限性，因此，難以清楚的辨識出誰會受益於 tafamidis 以及評估他們是否應繼續使用 tafamidis。

Tafamidis 的成本效果估計值高於 NICE 一般認為使用英國國民健康服務 (National Health Service, NHS) 資源可接受的範圍，由於沒有足夠的證據支持 tafamidis 可以減少診斷延誤，也不確定當停用 tafamidis 後其效果可以延續多久。

3. 參考品

委員會考量 ATTR-CM 病人合併有 PN 的比例很少，且 ATTR-PN 可用的藥品如 inotersen 與 patisiran 未在 ATTR-CM 病人進行評估，再加上心臟或肝臟移植僅能用於特定基因突變型態與早期的 ATTR-CM 病人導致接受移植的人非常少，故認為最佳支持性療法是合適的參考品。

4. 委員會評估資料

委員會評估 tafamidis 的療效證據來自兩項臨床研究，分別是為期 30 個月、第三期、雙盲的隨機對照試驗 ATTR-ACT 及其延伸試驗，ATTR-ACT 試驗評估成年野生型或遺傳性 ATTR-CM 且心衰竭 NYHA 等級 I 至 III 病人使用 tafamidis 的療效與安全性；ATTR-ACT 延伸試驗則是一項正在進行中、開放式作業的研究，納入 ATTR-ACT 試驗中的病人及未參與 ATTR-ACT 試驗的其他 ATTR-CM 病人。委員會對 ATTR-ACT 試驗的論述如下：

- (1) 根據試驗中的主要療效指標與次要療效指標結果，在第 30 個月時，tafamidis 相比安慰劑可顯著降低心血管相關死亡、心血管相關住院及活動能力減退(使用 6MWT 評估)，同意 tafamidis 較安慰劑更為有效。
- (2) 根據次族群分析結果，tafamidis 相比安慰劑在遺傳性 ATTR-CM 病人可減少心血管相關住院，但未達統計學上顯著差異；tafamidis 相比安慰劑在心衰竭 NYHA 等級 III 的 ATTR-CM 病人無法顯示可顯著的改善總死亡率與心血管相關住院，然而，雖次族群分析結果顯示 tafamidis 在某些族群的療效上可能具不確定性，但基於次族群分析因只包含少量樣本數而缺乏統計檢定力，委員會認為不適合以次族群分析結果來做給付建議的決定。
- (3) ATTR-ACT 試驗使用 KCCQ、EQ-5D-3L 及 EQ-5D 視覺類比量表等 3 種量表評估生活品質，委員會同意 tafamidis 相比安慰劑可減緩病人生活品質的衰退。
- (4) ATTR-ACT 試驗中出現不良事件的嚴重程度均屬輕微至中度，且 tafamidis 組有較少不良事件的發生，廠商強調嚴重不良事件發生比例在安慰劑組較高，委員會認為 tafamidis 一般來說是安全且可良好耐受的。

5. 其他考量要點

- (1) 由於 ATTR-CM 診斷不容易，尤其在 ATTR-CM 且 NYHA 等級 I 或甚至沒有心衰竭的病人，因此，不確定增加使用心臟閃爍掃描是否會使 ATTR-CM 確診病人增加。
- (2) 使用 NYHA 等級量測 ATTR-CM 病人疾病嚴重程度有所限制，由於 NYHA 等級來自病人自述且每天都有所變化，但其他可用以判斷 ATTR-CM 疾病期別或何種特性病人可受益於 tafamidis 的心臟指標未規律的在 ATTR-ACT 試驗中量測，故也沒有證據支持其他指標可替代 NYHA 等級量測 ATTR-CM 嚴重程度。
- (3) Tafamidis 被核准的適應症是用於 ATTR-CM 病人，沒有限制開始使用與停止使用的條件，在開始使用部分，開始使用 tafamidis 的時機仍有爭論，基於核准的 tafamidis 建議越早開始使用於 ATTR-CM 病人越好，但有臨床醫師表示若病人屬 NYHA 等級 I 無任何日常活動的限制，可能不會受益於 tafamidis；在停止使用部分，難以訂定停止使用 tafamidis 的條件，由於 ATTR-CM 病人的病情常在 NYHA 等級 III 及 IV 間反覆且 NYHA 等級 IV 的病人缺乏其他替代治療選項，綜合上述，委員會認為單純透過 NYHA 等級準確的定義誰可以使用 tafamidis 有所受限，故委員會不會考慮以 NYHA 等級作為設定 tafamidis 開始使用與停止使用的條件。

6. 病人觀點

病人團體認為 tafamidis 是 ATTR-CM 目前唯一的治療，應考慮納入健保給付，並提及給付 tafamidis 後可減少 ATTR-CM 被延誤診斷的時間，強調早期診斷並及早開始治療對 ATTR-CM 很重要。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2021 年 3 月 5 日於 SMC 網頁鍵入關鍵字「 tafamidis 」進行搜尋，沒有尋獲與本案相關之評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 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	轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (ATTR-CM)
Intervention	tafamidis
Comparator	未設限
Outcome	總死亡率(all-cause mortality)、心血管疾病死亡、心血管疾病住院、心臟相關評估量表、健康相關生活品質、安全性
Study design	系統性文獻回顧暨統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 3 月 10 日，以「tafamadis」及「transthyretin amyloid cardiomyopathy」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

本報告搜尋電子資料庫，透過上述關鍵字，於 Cochrane Library 尋獲 1 筆 Cochrane review，惟該篇回顧性研究旨在探討家族性類澱粉多發性神經病變 (familial amyloid polyneuropathies, FAP) 病人使用各項針對疾病本身治療藥品的療效、可接受性與耐受性，與本案評估範疇不符，故未納入本報告中；於 PubMed 與 Embase 分別尋獲 35 筆與 16 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合本案主題者，最終共納入 6 篇研究，其中 5 篇研究均來自 tafamidis 樞紐性臨床試驗 ATTR-ACT (1 篇) 及其相關分析 (4 篇)，另 1 篇為 ATTR-ACT 試驗的長期延伸研究 (long-term extension, LTE)。

以下將重點摘要納入之研究，並將 ATTR-ACT 試驗設計摘要整理如表四、研究結果整理如表五；將 ATTR-ACT 試驗長期延伸研究設計摘要整理如表六、初步研究結果整理如表七；另外，基於本案申請藥品為 tafamidis 61 mg，故將 ATTR-ACT 試驗中與本案申請藥品具生物相等性之 tafamidis meglumine 80 mg 組相比安慰劑組的研究結果整理於附錄四，值得注意的是，以下摘要內容中所稱之 tafamidis (包括 tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20 mg) 指的均為 tafamidis meglumine。

A. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-ACT 試驗) [15]

(a) 目的

評估遺傳性與野生型 ATTR-CM 病人使用 tafamidis 之療效與安全性。

(b) 病人族群與特性

共納入 441 位經組織切片證實有類澱粉沉積確診為遺傳性或野生型之 ATTR-CM 病人進行隨機分派，tafamidis 組有 264 人 (tafamidis 80 mg 為 176 人，tafamidis 20 mg 為 88 人)、安慰劑組有 177 人，兩組分別有 173 人 (65.5%) 與 85 人 (48%) 完成為期 30 個月的試驗^j。Tafamidis 組與安慰劑組病人的平均年齡分別為 74.5 歲及 74.1 歲；心衰竭 NYHA 等級 I 的病人比例在兩組分別為 9.1% 與 7.3%，均少於 10%，而心衰竭 NYHA 等級 II、III 的病人比例在 tafamidis 組為 61.4%、29.5%，在安慰劑組則為 57.1%、35.6%；納入的病人多數為男性、白種人，且 76% 的病人屬於野生型 ATTR-CM、24% 則屬於遺傳性 ATTR-CM。Tafamidis 組與安慰劑組間的基本特性大致平衡，但安慰劑組相比 tafamidis 組有較高的平均 NT-proBNP 值 (3161.0 pg/mL vs 2995.9 pg/mL)、較高比例的 NYHA 等級 III 病人 (35.6% vs 29.5%)。Tafamidis 組與安慰劑組病人在試驗期間內平均接受治療的期間分別為 24.0 個月與 22.0 個月、遵醫囑性 80% 以上的病人比例分別為 97.2% 與 97%。另外，納入的遺傳性 ATTR-CM 病人最常見的 TTR 基因突變包括 Val122Ile、Thr60Ala 與 Ile68Leu。

(c) 主要療效指標結果

在第 30 個月時，tafamidis 組有 186 人存活 (70.5%)、安慰劑組則有 101 人存活 (57.1%)，且在第 30 個月仍存活的病人中，tafamidis 組每人每年平均心血管相關住院次數較安慰劑組低 (0.3 次 vs 0.46 次)；根據 Finkelstein-Schoenfeld 主要分析^k顯示，tafamidis 組相比安慰劑組，在總死亡率與心血管相關住院等兩項療效指標的其中一個或兩者具統計學上顯著差異 ($p=0.0006$)，勝率 (win ratio，

^j 雖然有不少病人未完成試驗，但療效結果之治療意向 (intention-to-treat, ITT) 分析與安全性結果分析均納入所有經隨機分派的病人，所有經隨機分派的病人群皆接受至少一劑 tafamidis 或安慰劑，並接受至少一次基期後之療效評估，且可取得其存活狀態。

^k ATTR-ACT 試驗的主要分析透過階層的 Finkelstein-Schoenfeld 分析方法，此法將治療組與對照組的病人一一進行配對 (透過 TTR 基因是否有突變及 NYHA 等級屬 I/II 或 III 配對)，並先比較兩病人的死亡是否不同，如無法區分，則再進一步比較兩病人心血管相關住院是否不同；每一個配對勝出者賦予其 +1 的分數，落敗者賦予其 -1 的分數，例如，在第 30 個月時配對的兩病人中一人存活另一人死亡，則存活者分數為 +1、死亡者分數為 -1，若兩人都存活則較少住院者分數 +1、住院較多者分數 -1，最後將治療組與對照組各病人的分數加總進行統計分析。

指在接受 tafamidis 與接受安慰劑個別病人配對相比的結果中，接受 tafamidis 病人勝出的數量除以接受安慰劑病人勝出的數量）為 1.695（95% CI 1.255 至 2.289）。

根據 Cox 迴歸分析顯示，tafamidis 組總死亡率較安慰劑組低（hazard ratio=0.70, 95% CI 0.51 至 0.96）；泊松迴歸（poisson regression）分析顯示，tafamidis 組心血管相關住院率較低（relative risk ratio= 0.68, 95% CI 0.56 至 0.81）。

(d) 關鍵次要療效指標結果

在 6 分鐘步行距離方面，從基期至第 30 個月的變化，tafamidis 組與安慰劑組的平均距離均減少，但安慰劑組相比 tafamidis 組顯著減少較多（-89.7 公尺 vs. -30.6 公尺，組間最小平方平均差異 75.68 公尺¹, 95% CI 57.6 至 93.8）。

在堪薩斯市心肌病變問卷（Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ）整體分數方面，KCCQ 分數越低表示心衰竭症狀越惡化，從基期至第 30 個月的變化，tafamidis 組與安慰劑組的平均分數均減少，但安慰劑組相比 tafamidis 組顯著減少較多（-14.6 分 vs. -3.9 分，組間最小平方平均差異 13.65 分¹, 95% CI 9.5 至 17.8）。

(e) 其他療效指標結果

其他探索性的療效指標包括 NT-proBNP 值與一些心臟超聲波檢驗值。在 NT-proBNP 心臟生物標記方面，tafamidis 組與安慰劑組於第 30 個月的 NT-proBNP 值均較基期增加，然而，以 tafamidis 組增加較少（組間最小平方平均差異為 -2180.54, 95% CI -3326.14 至 -1034.95）；在心臟超聲波檢驗值方面，tafamidis 組相比安慰劑組在各項數值包括縱向變形（global longitudinal strain）、左心室舒張末期心室中膈厚度、左心室後壁厚度、左心室射出分率等，於基期至第 30 個月的變化幅度均較小。

(f) 主要療效指標之探索性次族群分析結果

針對野生型 ATTR-CM 病人，tafamidis 組相比安慰劑組在第 30 個月時有較多病人存活，且在第 30 個月仍存活的病人中，有較少的心血管相關住院（總死亡率與心血管相關住院合併分析之 Finkelstein-Schoenfeld [F-S] p 值=0.0009）；針對遺傳性 ATTR-CM 病人，tafamidis 組相比安慰劑組在第 30 個月時有較多病人

¹ 雖然 ATTR-CM 病人之 6MWT 與 KCCQ 整體分數的最小臨床重要差異 (minimum clinically important difference, MCID) 尚未被明確定義，但參考心衰竭病人 6MWT 與 KCCQ 整體分數之 MCID 分別為 43 公尺與 5.7 分，認為 tafamidis 與安慰劑組間 6MWT 與 KCCQ 整體分數差異分別為 75.68 公尺與 13.65 分具臨床重要差異，支持 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人的療效[10]。

存活，且在第 30 個月仍存活的病人中，有較少的心血管相關住院（總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.3001）。

針對使用 tafamidis 80 mg 的病人，tafamidis 80 mg 組相比安慰劑組相比安慰劑組在第 30 個月時有較多病人存活，且在第 30 個月仍存活的病人中，有較少的心血管相關住院（總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.003）；針對使用 tafamidis 20 mg 的病人，tafamidis 20 mg 組相比安慰劑組在第 30 個月時有較多病人存活，且在第 30 個月仍存活的病人中，有較少的心血管相關住院（總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.0048）。

針對於基期時 NYHA 等級 I/II 的病人，tafamidis 組相比安慰劑組在第 30 個月時有較多病人存活，且在第 30 個月仍存活的病人中，有較少的心血管相關住院（總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.0005）；針對於基期時 NYHA 等級 III 的病人，tafamidis 組相比安慰劑組在第 30 個月時有稍微較多病人存活，然而，卻有較多的心血管相關住院（兩組心血管相關住院人數比例分別為 76.9%與 58.7%，總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.7819）^m。

(g) 安全性結果

Tafamidis 與安慰劑的安全性資料相似，沒有具臨床意義的差異。幾乎所有病人均發生至少一次不良事件（tafamidis 98.5%，安慰劑 98.9%），最常見的不良事件依序為心臟相關疾病包括心衰竭與心房顫動、腸胃道相關疾病包括便秘、腹瀉、噁心等。因不良事件中斷治療的比例在 tafamidis 組與安慰劑組分別為 21.2%與 28.8%、因不良事件退出試驗的比例則分別為 6.4%與 6.2%，因不良事件調降劑量則相當不常見（tafamidis 組 2 人，安慰劑組 4 人）。特別關注的不良事件甲狀腺功能障礙在 tafamidis 組與安慰劑組發生的比例分別為 8.3%與 10.7%。

(h) 結論

針對 ATTR-CM 病人，tafamidis 相比安慰劑可以減少總死亡率與心血管相關住院，並可延緩功能性能力與生活品質的衰退。

B. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin

^m 歐洲藥物管理局公告之 tafamidis 公開分析報告(European public assessment report, EPAR)提及造成 tafamidis 組相比安慰劑組有顯著(Poisson 迴歸分析)較多心血管相關住院的可能原因是在 tafamidis 組存活較久且疾病狀態為 NYHA 等級 III 的情形下，導致病人較為頻繁的住院；另也提及 tafamidis 在 NYHA 等級 III 病人相比安慰劑有較多心血管相關死亡的趨勢(51.3% vs 49.2%)，故認為 NYHA 等級 III 的病人可能無法從使用 tafamidis 中獲得好處[16]。

Cardiomyopathy Clinical Trial [17]

(a) 目的

在 ATTR-ACT 試驗中的存活分析顯示，針對 ATTR-CM 病人，tafamidis 相比安慰劑可降低 30% 總死亡率風險；然而，兩組均尚未達到中位數整體存活期（在第 30 個月時，tafamidis 組與安慰劑組分別有 70.5% 與 57.1% 病人仍存活），限制了治療潛在效益的估算，因此，欲透過統計外推方法推算在為期 30 個月的 ATTR-ACT 試驗後，tafamidis 相比安慰劑的存活方面的效果。

(b) 結果

Gamma 分布被選為最適合用以外推的模型且 tafamidis 與安慰劑均適用，結果推算 tafamidis 組的中位數整體存活期為 52.63 個月、安慰劑組的中位數整體存活期為 35.16 個月（組間差異 17.48 個月）。

(c) 結論

此源自 ATTR-ACT 試驗的外推存活分析資料進一步支持 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人的療效，但由於此分析有其限制，因此解讀結果時須留意。

C. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial)[18]

(a) 目的

在 ATTR-ACT 試驗中，針對 ATTR-CM 病人，tafamidis 相比安慰劑可延緩 KCCQ 整體分數（KCCQ-overall summary score）的減少，然而 KCCQ 是由 6 個面向包括身體功能限制、全部症狀（頻率、困擾程度）、症狀穩定度、自我效能、生活品質與社會功能限制組成，因此，將依 KCCQ 各不同面向的分數進行分析，並分析其他在 ATTR-ACT 試驗中也有被量測之病人自述結果，探討 tafamidis 對 ATTR-CM 病人在各種量測健康狀態指標的效果。

(b) 結果

在第 30 個月時，tafamidis 相比安慰劑統計上顯著（ $p < 0.0001$ ）延緩 KCCQ 整體分數中 4 個子面向分數的下降，包括生活品質、全部症狀、社會功能限制與身體功能限制；然而，在自我效能與症狀穩定度子面向的延緩未達統計顯著（ p

值分別為 0.0658 與 0.2215)。

在第 30 個月時，tafamidis 相比安慰劑統計上顯著延緩 EQ-5D-3Lⁿ總分的減少 (組間最小平方平均差異為 0.09, 95% CI 0.05 至 0.12, p 值<0.0001); 也統計上顯著延緩 EQ-5D 視覺類比量表分數減少 (組間最小平方平均差異為 9.11, 95% CI 5.39 至 12.83, p 值<0.0001); 且 tafamidis 組有較多比例的病人表示其病人整體評估 (patient global assessment, PGA)^o有進步 (42.3% vs 23.8%)。

(c) 結論

Tafamidis 可有效延緩 ATTR-CM 病人自述結果的惡化，支持 tafamidis 對 ATTR-CM 病人健康相關生活品質方面的效果。

D. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT [19]

(a) 目的

利用 ATTR-ACT 試驗預先設定好的分析 (pre-specified analyses)，探討 tafamidis 用於遺傳性 ATTR-CM 或野生型 ATTR-CM 病人的療效是否不同。

(b) 病人族群與特性

ATTR-ACT 試驗納入 335 位野生型 ATTR-CM 病人，其中 201 位接受 tafamidis、134 位接受安慰劑，並納入 106 位遺傳性 ATTR-CM 病人，其中 63 位接受 tafamidis、43 位接受安慰劑，且遺傳性 ATTR-CM 病人之 TTR 基因突變型態主要為 Val221Ile (57.5%)、Ile68Leu (12.3%)、Thr60Ala (11.3%)、Val30Met (8.5%)^p；野生型相比遺傳性 ATTR-CM 病人在基期時疾病嚴重程度較輕 (分別有 27.8% 與 45.3% 病人 NYHA 等級為 III、6MWT 的距離分別為 367.1 與 302.8)。

(c) 結果

ⁿ EQ-5D-3L 問卷是由病人完成的健康狀態量測工具，包括兩部分，第一部分請病人以 5 個面向包括行動能力、自我照顧、日常活動、疼痛/不舒服與焦慮/沮喪評估其疾病狀態，第二部分請病人以視覺類比量表為其疾病狀態評分(100 分表示最佳狀態、0 分表示最差疾病狀態)。

^o 病人整體評估為分析病人對其心衰竭的感覺，在基期後的每次追蹤病人評估其健康狀態相比基期屬於從惡化非常非常多(very much worse)、惡化非常多(much worse)、稍微惡化(minimally worse)、沒有改變至稍微進步、進步非常多、進步非常非常多(very much improved)共 7 類。

^p ATTR-ACT 試驗納入的遺傳性 ATTR-CM 病人之 TTR 基因突變型態未包含台灣盛行之 Ala97Ser。

Tafamidis 相比安慰劑在減少總死亡率方面，於野生型 ATTR-CM 病人與遺傳性 ATTR-CM 病人並無不同，hazard ratio [95% CI]分別為 0.706 [0.474 至 1.052] 與 0.690 [0.408 至 1.167]；在延緩 6MWT 減退方面，野生型 ATTR-CM 病人也與遺傳性 ATTR-CM 病人相似，tafamidis 組與安慰劑組間差距[±SE]在兩病人群分別為 77.14 [10.78]與 79.61 [29.83]；在延緩 KCCQ 整體分數下降方面，野生型 ATTR-CM 病人也與遺傳性 ATTR-CM 病人相似，tafamidis 組與安慰劑組間差距 [±SE]在兩病人群分別為 12.72 [2.10]與 18.18 [7.75]。

(d) 結論

Tafamidis 減少總死亡率、延緩功能衰退的效果在野生型 ATTR-CM 病人與遺傳性 ATTR-CM 病人相似。

E. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (From the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT])[20]

(a) 目的

ATTR-ACT 試驗顯示 tafamidis 相比安慰劑顯著減少 ATTR-CM 病人的總死亡率與心血管相關住院，此研究分析 ATTR-ACT 試驗中病人心血管相關死亡與住院的原因，進一步瞭解 ATTR-CM 之疾病進展與 tafamidis 之療效。

(b) 結果

Tafamidis 相比安慰劑有較低的心血管相關死亡 (20.1% vs. 28.2%，hazard ratio=0.691，95% CI 0.488 至 0.980) 與心血管不相關死亡 (5.3% vs. 7.3%，hazard ratio=0.556，95% CI 0.301 至 1.029)，可不顯著的降低 30.2% 心衰竭造成死亡之風險 (hazard ratio=0.698，95% CI 0.450 至 1.081)。在 tafamidis 組與安慰劑組中，造成心血管相關死亡的各原因有相似比例，最常見的為心衰竭，其次為猝死。

Tafamidis 相比安慰劑可顯著降低 32.4% 心血管相關住院風險 (hazard ratio=0.676，95% CI 0.564 至 0.811) 並顯著降低 20.7% 總住院風險 (hazard ratio=0.793，95% CI 0.693 至 0.907)。病人總住院比例 (76.8% vs 72.0%) 以及心血管相關住院比例 (60.5% vs. 52.3%) 均以安慰劑較高。Tafamidis 相比安慰劑可顯著降低 35.1% 心衰竭造成住院風險 (hazard ratio=0.649，95% CI 0.521 至 0.808)，並可不顯著的降低 27.9% 心律不整造成住院之風險 (hazard ratio=0.721，95% CI 0.449 至 1.157)、不顯著的降低 30.6% 其他心血管原因造成住院之風險

(hazard ratio=0.694, 95% CI 0.428 至 1.126)。在 tafamidis 組與安慰劑組中，造成心血管相關住院的各原因有相似比例，最常見的原因為心衰竭，其次是其他心血管原因 (other CV causes) 與心律不整。

(c) 結論

在 ATTR-ACT 試驗中，心衰竭是造成 ATTR-CM 病人心血管相關住院與心血管相關死亡的最常見原因。

F. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study (ATTR-ACT 試驗及其延伸試驗) [21]

(a) 目的

ATTR-ACT 試驗並未針對 tafamidis 的劑量區分療效結果，此研究透過 ATTR-ACT 試驗及其延伸試驗分開比較 tafamidis 80 mg 與安慰劑以及 tafamidis 20 mg 與安慰劑間的療效與安全性；並更進一步直接比較 tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20 mg 間的存活資料，找出 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人最合適的劑量。

(b) 病人族群與特性

ATTR-ACT 試驗共納入 441 人以 2:1:2 隨機分派至 tafamidis 80 mg、tafamidis 20 mg 與安慰劑，故三組分別有 176、88 與 177 人，且三組分別有 113、60 與 85 人完成試驗；在第一個 TTR 處於穩定狀態的病人比例由高至低依序為 tafamidis 80 mg、tafamidis 20 mg 組與安慰劑組（分別為 87.8%、82.7% 與 3.5%）。接受 tafamidis 與安慰劑的病人分別有 170 人與 82 人在完成 ATTR-ACT 試驗後進入延伸試驗，其中，接受 tafamidis 的病人繼續使用其原有劑量的 tafamidis，安慰劑組病人則以 2:1 隨機分派至 tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20 mg，故 ATTR-ACT 試驗結合其延伸試驗，tafamidis 80 mg 組共有 230 人、tafamidis 20 mg 組共有 116 人；這兩組於基期時⁹的特性相似，平均年齡分別為 75.5 歲與 73.9 歲，病人心衰竭 NYHA 等級多屬 II 與 III，分析 ATTR-ACT 延伸試驗之存活結果時，中位數追蹤時間為 51 個月。

⁹ 在 ATTR-ACT 試驗中使用安慰劑的病人，進入延伸試驗開始使用 tafamidis 前為其基期，即進入 ATTR-ACT 試驗 30 個月後之狀態；在 ATTR-ACT 試驗中使用 tafamidis 的病人其基期為在進入 ATTR-ACT 試驗時之狀態。

(c) ATTR-ACT 試驗分開比較各治療組間的結果

以 Finkelstein-Schoenfeld 方法階層分析總死亡率與心血管相關住院頻率的結果顯示，tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組相比安慰劑組均可統計上顯著降低總死亡率與心血管相關住院（p 值分別為 0.0030 與 0.0048）。

Tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組相比安慰劑組均可統計上顯著延緩 6MWT 的衰退，兩組與安慰劑組間在第 30 個月 6MWT 減少之差異的最小平方平均分別為 75.77 公尺與 75.57 公尺（p 值均 < 0.0001）；也均可顯著延緩 KCCQ 整體分數的下降，兩組與安慰劑組間在第 30 個月 KCCQ 整體分數下降之差異的最小平方平均分別為 13.48 分與 13.99 分（p 值均 < 0.0001）。

Cox 迴歸分析顯示 tafamidis 80 mg 組相較安慰劑組統計上顯著降低總死亡率，hazard ratio = 0.690（95% CI 0.487 至 0.979）；tafamidis 20 mg 組相較安慰劑組有降低總死亡率的趨勢，hazard ratio = 0.715（95% CI 0.450 至 1.137）。

Tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組相比安慰劑組均可統計上顯著降低心血管相關住院，p 值分別為 0.0005 與 0.0017，三組每人每年平均心血管相關住院次數分別為 0.49、0.46 與 0.70。

Tafamidis 80 mg 組相比 tafamidis 20 mg 組在存活效果方面有較佳的趨勢，但未達顯著差異。

(d) ATTR-ACT 試驗及其延伸試驗合併分析之結果

在 ATTR-ACT 試驗結合其延伸試驗中，分析並比較 tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組的存活結果顯示，在中位數追蹤 51 個月期間，tafamidis 80 mg 相比 tafamidis 20 mg 可統計上顯著降低 30% 的死亡風險（hazard ratio = 0.700，95% CI 0.501 至 0.979，p 值為 0.0374）。

(e) 安全性結果

在 ATTR-ACT 試驗結合其延伸試驗的安全性結果分析顯示，於追蹤中位數 36 個月期間，tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組間有相似的安全性，兩組分別有 227 人與 115 人發生治療後出現的不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE），且停止治療的病人比例分別為 17.6% 與 20.0%。

(f) 結論

Tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20 mg 均可有效降低 ATTR-CM 病人之死亡率與心血管相關住院，考量 tafamidis 80 mg 有較佳的存活期且與 tafamidis 20 mg 有相

似的安全性，因此，tafamidis 80 mg 為治療 ATTR-CM 最合適的劑量。

表四 ATTR-ACT 試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	ATTR-ACT (2018)
試驗編號	NCT01994889
研究設計	第三期、隨機分派、雙盲、多國、多中心、安慰劑對照
試驗地點	80 個試驗中心；13 個國家 (亞洲地區包含日本，未包含台灣)
病人族群 (主要納入與排除條件)	<p><u>主要納入條件</u>：年齡 18 至 90 歲；經心臟或非心臟部位(脂肪抽取物、腸胃道、唾液腺或骨髓)組織切片證實有類澱粉沉積，確診為野生型或遺傳性轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變(ATTR-CM)；其中，若為野生型轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症，須經免疫組織化學染色法、閃爍掃描或質譜法證實形成類澱粉的前導蛋白質(precursor protein)為 TTR；經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度>12 mm；有心衰竭病史且先前歷經至少一次因心衰竭住院或臨床證據顯示有心衰竭而出現容積過度負荷、心內壓力升高等症狀與病癥並需利尿劑治療者</p> <p><u>主要排除條件</u>：NYHA 等級 IV；具免疫球蛋白輕鏈類澱粉沉著症；先前接受過肝臟或心臟移植或有植入心臟機械輔助裝置</p>
納入病人數	441 (81% 為白種人, 4% 為亞洲人)
試驗治療組 [†] (n=264, 平均 74.5 歲)	口服 tafamidis 80 mg 或 tafamidis 20 mg 一天一次，持續使用至試驗結束 30 個月；其中，176 人使用 tafamidis 80 mg、88 人使用 tafamidis 20 mg
對照組 (n=177, 平均 74.1 歲)	口服安慰劑一天一次，持續使用至試驗結束 30 個月
主要療效指標	在第 30 個月，以階層的方式合併總死亡率與心血管相關住院頻率進行分析，先比較總死亡率再比較心血管相關住院頻率*
關鍵次要療效指標	從基期至第 30 個月在 6MWT 距離的變化(評估功能能力)、從基期至第 30 個月在 KCCQ 整體分數的變化(評估生活品質)
探索性療效指標	NT-proBNP 值與心臟超聲波檢驗值
<p>縮寫：ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; TTR, transthyretin; NYHA, New York Heart Association; 6MWT, 6-minute walk test; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide。</p> <p>* 接受心臟移植、同時接受心臟與肝臟移植、植入心臟機械輔助裝置者被視為死亡。</p> <p>† 此處 tafamidis 均指 tafamidis meglumine，且為一顆 20 mg 的軟膠囊，故 tafamidis meglumine 80 mg 需口服 4 顆 tafamidis meglumine 20 mg 軟膠囊。</p>	

表五 ATTR-ACT 試驗結果整理

ATTR-ACT 試驗		
	Tafamidis* (n=264)	安慰劑 (n=177)
主要療效指標結果		
第 30 個月總死亡率合併心血管相關住院 (以 Finkelstein-Schoenfeld 分析)		
勝率 [†] (95% CI)	1.70 (1.26 至 2.29)	
p 值	0.0006	
第 30 個月存活病人數 [‡] (%)	186 (70.5)	101 (57.1)
第 30 個月存活病人每人每年平均心血管相關住院次數	0.30	0.46
死亡與住院相關分析		
第 30 個月總死亡人數 [‡] (%)	72 (27.3)	72 (40.7)
心血管相關死亡人數 (%)	53 (20.1)	50 (28.2)
非心血管相關死亡人數 (%)	14 (5.3)	13 (7.3)
無法判定人數 (%)	5 (1.9)	9 (5.1)
第 30 個月住院病人數 (%)	190 (72.0)	136 (76.8)
心血管相關住院人數 (%)	138 (52.3)	107 (60.5)
非心血管相關住院人數 (%)	125 (47.3)	80 (45.2)
無法判定人數 (%)	3 (1.1)	0
心臟移植人數 (%)	7 (2.7)	4 (2.3)
CMAD 植入人數 (%)	2 (0.8)	0
Cox 迴歸分析總死亡率 [†]		
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.51 至 0.96)	
p 值	0.0259	
Poisson 迴歸分析心血管相關住院率		
Relative risk ratio (95% CI)	0.68 (0.56 至 0.81)	
p 值	<0.0001	
關鍵次要療效指標結果		
從基期至第 30 個月在 6MWT 距離的變化 (針對第 30 個月可評估之病人，兩組分別有 155 人與 70 人)		
平均變化，公尺(±標準差)	-30.6 (87.9)	-89.7 (105.1)
組間差異 LS mean (95% CI)	75.68 (57.6 至 93.8)	
p 值	<0.001	
從基期至第 30 個月在 KCCQ 整體分數的變化 (針對第 30 個月可評估之病人，兩組分別有 170 人與 84 人)		
平均變化，分數(±標準差)	-3.9 (19.3)	-14.6 (21.4)
組間差異 LS mean (95% CI)	13.65 (9.5 至 17.8)	

	ATTR-ACT 試驗	
	Tafamidis* (n=264)	安慰劑 (n=177)
p 值	<0.001	
探索性療效指標結果		
第 30 個月 NT-proBNP 值變化之組間差異 LS mean (95% CI)	-2180.54 (-3326.14 至 -1034.95)	
p 值	0.0002	
第 30 個月左心室舒張末期中膈厚度變化之組間差異 LS mean (95% CI)	-0.44 (-1.11 至 0.23)	
第 30 個月 LVPW 變化之組間差異 LS mean (95% CI)	-0.27 (-1.55 至 1.01)	
第 30 個月 LVEF 變化之組間差異 LS mean (95% CI)	1.51 (-0.57 至 3.60)	
第 30 個月 LVSV 變化之組間差異 LS mean (95% CI)	6.28 (1.96 至 10.59)	
第 30 個月 GLS 縱向變形變化之組間差異 LS mean (95% CI)	-0.7 (-1.43 至 0.02)	
其他療效相關結果[†]		
NYHA 等級自基期的變化		
自 NYHA 等級 I 惡化, n (%)	12 (4.5)	5 (2.8)
NYHA 等級 I 惡化至 IV, n (%)	1 (0.4)	0
自 NYHA 等級 II 惡化, n (%)	35 (13.3)	26 (14.7)
NYHA 等級 II 惡化至 IV, n (%)	0	4 (2.3)
自 NYHA 等級 III 惡化, n (%)	2 (0.8)	2 (1.1)
自 NYHA 等級 II 進步, n (%)	14 (5.3)	3 (1.7)
自 NYHA 等級 III 進步, n (%)	9 (3.4)	5 (2.8)
安全性結果, n (%)		
不良事件 (任何等級)	260 (98.5)	175 (98.9)
嚴重不良事件	199 (75.4)	140 (79.1)
因不良事件調降劑量	2 (0.8)	4 (2.3)
因不良事件停止治療	56 (21.2)	51 (28.8)
因不良事件退出試驗	17 (6.4)	11 (6.2)
甲狀腺功能低下	17 (6.4)	10 (5.6)
搔癢	16 (6.4)	15 (8.5)
皮疹	9 (3.4)	12 (6.8)

	ATTR-ACT 試驗	
	Tafamidis* (n=264)	安慰劑 (n=177)
縮寫：CMAD, cardiac mechanical assist device; 6MWT, 6-minute walk test; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS mean, least square mean; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; LVPW, left ventricular posterior wall; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVSV, left ventricular stroke volume; GLS, global longitudinal strain; NYHA, New York Heart Association。		
* Tafamidis 組包含 tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20mg。		
† 針對合併總死亡率與心血管相關住院階層分析，在接受 tafamidis 與接受安慰劑個別病人配對相比的結果中，接受 tafamidis 病人勝出的數量除以接受安慰劑病人勝出的數量。		
‡ 在主要療效指標分析中，接受心臟移植、同時接受心臟與肝臟移植、植入心臟機械輔助裝置者被視為死亡；在死亡與住院相關分析中的死亡人數為實際死亡人數。		
Ⓙ Cox 迴歸分析將治療(tafamidis 或安慰劑)、TTR 基因型(遺傳性或野生型)、NYHA 等級(NYHA I/II 或 NYHA III)作為共變數(covariates)合併分析。		
Ⓜ 自 CADTH 臨床審查報告中節錄[12]。		

表六 ATTR-ACT 長期延伸試驗設計摘要

試驗 (發表年份)	ATTR-ACT 長期延伸試驗 (2020*)	
試驗編號	NCT02791230	
研究設計	第三期、開放式作業、多國、多中心、活性藥品對照	
試驗地點	86 個試驗中心；17 個國家 (亞洲地區包含日本、香港、台灣)	
病人族群 [†] (主要納入條件)	族群 A	完成為期 30 個月 ATTR-ACT 試驗的病人可進入長期延伸試驗，其中，接受 tafamidis 的病人繼續使用其原有劑量的 tafamidis，安慰劑組病人則以 2：1 隨機分派至 tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20 mg
	族群 B	先前未參與 ATTR-ACT 試驗但於特定國家診斷為 ATTR-CM 的病人
納入病人數 (族群 A)	346 人 (ATTR-ACT 試驗中使用安慰劑的病人有 82 人在完成試驗後進入長期延伸試驗開始使用 tafamidis，加上原本於 ATTR-ACT 試驗中使用 tafamidis 的人數為 264 人，故合併分析 ATTR-ACT 及其長期延伸試驗共 346 人使用 tafamidis)	
試驗治療組 (n=230, 平均 75.5 歲)	口服 tafamidis meglumine 80 mg 一天一次，持續使用； 2018 年 7 月 20 日計畫書修改，改為口服 tafamidis 61 mg [‡]	
活性藥品對照組 (n=116, 平均 73.9 歲)	口服 tafamidis meglumine 20 mg 一天一次，持續使用； 2018 年 7 月 20 日計畫書修改，改為口服 tafamidis 61 mg [‡]	
主要療效指標	在第 60 個月，分析總死亡率與治療出現不良事件的發生率	
其他療效指標	在第 60 個月，分析心血管相關死亡、總住院頻率、心血管相關住院頻率，並分析從基期至第 60 個月在 KCCQ 整體分數的變化、基期至第 60 個月在 NT-proBNP 值的變化、NYHA 等級分布	
縮寫：ATTR-CM, transthyretin amyloid cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide。		
* ATTR-ACT 長期延伸試驗仍在收案中，但於 2020 年 10 月有公開發表初步主要療效指標結果。		
† 在公開發表的初步結果中僅以族群 A 為研究分析對象，故納入病人群先以描述族群 A 為主。		
‡ 雖然在 2018 年 7 月 20 日開始，tafamidis meglumine 80 mg 組與 tafamidis meglumine 20 mg 組病人均轉為使用 tafamidis 61 mg，但在 2019 年 8 月 1 日分析比較時，仍以病人原本在 2018 年 7 月 20 日以前使用的 tafamidis meglumine 劑量組別進行分析。		

表七 ATTR-ACT 長期延伸試驗初步結果整理

ATTR-ACT 長期延伸試驗		
	Tafamidis 80 mg (n=230)	Tafamidis 20 mg (n=116)
主要療效指標結果 (分析時，中位數追蹤時間為 51 個月)		
總死亡率 (以 Cox 迴歸分析)		
HR (95% CI)	0.7 (0.501 至 0.979)	
p 值	0.0374	
經年齡校正之 HR (95% CI)	0.612 (0.433 至 0.865)	
p 值	0.0054	
經 NT-proBNP 校正之 HR (95% CI)	0.639 (0.455 至 0.898)	
p 值	0.0099	
經 6MWT 校正之 HR (95% CI)	0.701 (0.496 至 0.991)	
p 值	0.0444	
同時經年齡/NT-proBNP/6MWT 校正之 HR (95% CI)	0.571 (0.395 至 0.827)	
p 值	0.0030	
安全性結果 (分析時，中位數追蹤時間為 36 個月)		
不良事件, %	98.7	99.1
嚴重不良事件*	69.6	72.2
嚴重程度高的不良事件†	53.3	53.0
因不良事件停止治療	17.6	20.0
縮寫：HR, hazard ratio; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; 6MWT, 6-minute walk test。		
* Serious treatment-emergent adverse event，一般指危及生命的不良事件。		
† Severe treatment-emergent adverse event，一般指嚴重程度為等級三或等級四的不良事件。		

(五) 建議者提供之資料

本案為美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司之 Vyndamax[®]（tafamidis）維萬心軟膠囊 61 毫克申請案，建議者於其藥物納入健保給付建議書中自評本案藥品屬「突破創新新藥」。建議健保給付之適應症為用於「經心臟組織切片檢查或心臟核醫掃描（PYP 顯影程度 \geq 2 級）確診為轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成心肌病變（ATTR-CM）之成年病人，且依紐約心臟協會（NYHA）心衰竭功能分級為第二至第三級者」，另須符合 NT-proBNP \geq 600 pg/mL 或 BNP \geq 100 pg/mL 以及心室中膈厚度 \geq 12 mm 等條件，其中，若只經心臟核醫掃描確診者，須排除為輕鏈蛋白相關之類澱粉沉著症；並設定繼續使用條件為當使用 1 年 tafamidis 後，NYHA 等級未達第 IV 級，以及停止使用條件為接受心室輔助系統、心臟移植或肝臟移植治療。

在送審資料中與本案藥品療效評估較為相關者，包括附件五「新藥療效評估文獻」，內容為本案申請藥品相關療效文獻之中文摘要與英文全文，以及附件十三之「療效文獻全文影本」，內容為目前現有（本案藥品 tafamidis）與未來可能有可用於 ATTR-CM 病人之藥品的相關療效文獻英文全文；針對納入之文獻，建議者有於「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用（A1）」之執行摘要處附上其於 2019 年 5 月 9 日進行之文獻搜尋策略（PICOS 架構、納入/排除條件）、文獻篩選流程以及納入文獻（共 21 篇）之列表；值得注意的是，建議者在 PICOS 架構中的 intervention 部分設定為 tafamidis，但詳閱其納入之文獻，並非每一篇文獻均與 tafamidis 相關，但值得肯定的是納入之文獻均與 ATTR-CM 相關。

於建議者納入的文獻中與本案療效評估較為相關者為 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人之樞紐性試驗 ATTR-ACT，此試驗已於前揭內文整理，不再贅述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品「Vyndamax[®]（tafamidis）維萬心軟膠囊 61 毫克」之有效成分為 tafamidis，是 TTR 的選擇性穩定劑，目前於我國主管機關取得的許可適應症為「用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變（transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy），以降低總死亡率和心血管疾病住院」。

此次建議健保給付的適應症為在主管機關許可適應症下，進一步限制 tafamidis 之目標病人群為「經心臟組織切片檢查或心臟核醫掃描（PYP 顯影程度

≥2 級) 確診為轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成心肌病變 (ATTR-CM) 之成年病人, 且依紐約心臟協會 (NYHA) 心衰竭功能分級為第二至第三級者」, 另須符合 NT-proBNP ≥600 pg/mL 或 BNP ≥100 pg/mL 以及心室中膈厚度 ≥12 mm 等條件, 其中, 若只經心臟核醫掃描確診者, 須排除為輕鏈蛋白相關之類澱粉沉著症; 並設定繼續使用條件為當使用 1 年 tafamidis 後, NYHA 等級未達第 IV 級, 以及停止使用條件為接受心室輔助系統、心臟移植或肝臟移植治療。

參考美國 AHA 與日本 JCS 於 2020 年發布之心臟類澱粉沉著症相關治療指引, 在疾病本身的治療藥品方面, 針對主要以心臟疾病表現 (心衰竭 NYHA 等級 I 至 III) 的野生型或遺傳性 ATTR-CM 病人, 均建議使用 tafamidis。

目前在我國經主管機關核准可做為 ATTR-CM 病人疾病本身治療的藥品只有本案藥品 tafamidis。

綜合考量國際臨床指引建議及我國許可適應症, 本報告認為本案藥品現於我國無適當療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 於 2020 年 2 月公告的評估報告, 建議在限定的條件下給付 tafamidis 用於治療成人野生型或遺傳性 ATTR-CM, 以降低心血管死亡率和心血管疾病住院, 惟須將價格調降並同時符合下列限制條件:

(1) 開始使用條件

A. 診斷為轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (ATTR-CM)

(a) 診斷為野生型 ATTR-CM 須同時包含以下情況:

- I. 沒有 TTR 基因突變
- II. 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度 >12 mm
- III. 組織切片顯示有類澱粉沉積 (組織可為脂肪抽取物、唾液腺、神經結締組織鞘或心臟)
- IV. 經免疫組織化學染色法、閃爍掃描或質譜法證實形成類澱粉的前導蛋白質 (precursor protein) 為 TTR

(b) 診斷為遺傳性 ATTR-CM 須同時包含以下情況:

- I. 具與心肌病變相關的 TTR 基因突變且呈現心肌病變的表現型
- II. 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度 >12 mm
- III. 組織切片顯示有類澱粉沉積 (組織可為脂肪抽取物、唾液腺、神經結締組

織鞘或心臟)

B. 病人須具備以下所有特徵：

- (a) 心衰竭 NYHA 等級 I 至 III
- (b) 有心衰竭病史，定義為先前因心衰竭住院至少一次，或有心衰竭的臨床證據且需使用利尿劑治療
- (c) 尚未接受心臟或肝臟移植
- (d) 沒有植入心臟機械輔助裝置 (cardiac mechanical assist device, CMAD)
- (e) 沒有使用其他針對 ATTR 疾病本身治療的藥品

(2) 停止使用條件

A. 當病人出現以下其中一種情況時，應停止 tafamidis 治療

- (a) 心衰竭惡化至 NYHA 等級 IV，或
- (b) 接受心臟或肝臟移植，或
- (c) 植入心臟機械輔助裝置

(3) 處方條件

病人必須由對 ATTR-CM 具診斷與治療經驗的專家進行照顧

2. 澳洲 PBAC 於 2020 年 7 月公告之會議決議結果，不建議給付 tafamidis 用於治療 ATTR-CM，由於雖然委員會同意 tafamidis 的臨床效果優於目前的標準治療 (用於 ATTR-CM 症狀如心衰竭和/或心律不整之藥品)，但考量 ICER 未被可靠的估計，且在廠商提出的價格下 ICER 高到不可接受，也認為 tafamidis 的財務估算很可能被低估。另外，委員會認為 tafamidis 的使用限制應更貼合於 ATTR-ACT 試驗的納入與排除條件，並提及隨著 ATTR-CM 新診斷模式與可用有效治療藥品的出現，將會使先前未被確診或早期的 ATTR-CM 病人被診斷，可能導致有大量的病人符合使用 tafamidis。
3. 英國 NICE 尚未正式發布與本案相關之評估報告，但其於 2020 年 10 月準備的最終評議文件提及委員會目前不建議給付 tafamidis 用於治療野生型或遺傳性 ATTR-CM 成年病人，由於雖有臨床證據顯示 tafamidis 相比安慰劑可減少死少與心血管相關住院，但其臨床效益在不同型態與 NYHA 等級的 ATTR-CM 病人有所不同，且用以評估 ATTR-CM 嚴重程度的方法有侷限性 (NYHA 等級來自病人自述且每天都有所變化)，故難以清楚辨識出誰會受益於 tafamidis，並說明 tafamidis 的成本效果估計值高於 NICE 一般認為英國 NHS 資源可接受的範圍，另外，委員會提及由於 ATTR-CM 診斷不易，尤其

在 ATTR-CM 且 NYHA 等級 I 或甚至沒有心衰竭的病人，因此，不確定增加使用心臟閃爍掃描是否會使 ATTR-CM 確診病人增加。

(三) 相對療效與安全性

整體而言，針對 ATTR-CM 病人，tafamidis 作為疾病本身的治療藥品相比安慰劑，在第三期臨床試驗 ATTR-ACT 顯示可減少總死亡率與心血管相關住院，並可延緩功能性能力與生活品質的衰退；然而，值得注意的是，第一，ATTR-ACT 試驗納入的病人族群中，NYHA 等級 I 的病人比例非常少 (<10%)；第二，針對 ATTR-ACT 試驗中 NYHA 等級 III 的病人，tafamidis 組相比安慰劑組有較高的心血管相關住院 (76.9% vs 58.7%)，也有較多心血管相關死亡的趨勢 (51.3% vs 49.2%)；第三，ATTR-ACT 試驗的主要療效指標與關鍵次要療效指標分析均是將合併 tafamidis 80 mg、tafamidis 20 mg 之 tafamidis 組與安慰劑組進行比較，其中，多數病人使用 tafamidis 80 mg (176 人 vs 88 人)，並非直接將與本案申請藥品具生物相等性之 tafamidis 80 mg 與安慰劑進行比較；第四，ATTR-ACT 試驗中納入的遺傳性 ATTR-CM 病人占整體病人的 24%，且 TTR 基因突變型態主要為 Val221Ile、Ile68Leu、Thr60Ala、Val30Met，未包含台灣盛行之 Ala97Ser。在安全性部分，tafamidis 常見的不良事件為心臟相關疾病包括心衰竭與心房顫動、腸胃道相關疾病包括便秘、腹瀉、噁心等，多數不良事件的嚴重程度屬於輕微至中度，特別關注的甲狀腺功能障礙在 tafamidis 組與安慰劑組發生比例相似 (8.3% vs 10.6%)。

1. ATTR-ACT 試驗[15]

針對建議者申請健保給付的目標病人群「經心臟組織切片檢查或心臟核醫掃描 (PYP 顯影程度 ≥ 2 級) 確診為 ATTR-CM 之成年病人，且 NYHA 心衰竭功能分級屬第 II 或 III 者)，使用 tafamidis 的療效證據資料主要來自一項第三期、隨機分派、雙盲、多國多中心、安慰劑對照之 ATTR-ACT 試驗，惟試驗納入的 ATTR-CM 病人均為經心臟組織切片檢查且 NYHA 等級屬於 I 至 III。

ATTR-ACT 試驗結果顯示，tafamidis 組與安慰劑組在第 30 個月時分別有 186 人 (70.5%) 與 101 人 (57.1%) 存活，且在第 30 個月仍存活的病人中，tafamidis 組每人每年平均心血管相關住院次數較安慰劑組低 (0.3 次 vs 0.46 次)；根據 Finkelstein-Schoenfeld 主要療效分析顯示，tafamidis 組相比安慰劑組，在總死亡率與心血管相關住院等兩項療效指標的其中一個或兩者具統計學上顯著差異 ($p=0.0006$)，勝率 (win ratio, 指在接受 tafamidis 與接受安慰劑個別病人配對比較的結果中，接受 tafamidis 病人勝出的數量除以接受安慰劑病人勝出的數量) 為 1.695 (95% CI 1.255 至 2.289)。

根據 Cox 迴歸分析顯示，tafamidis 組總死亡率較安慰劑組低 (hazard ratio=

0.70, 95% CI 0.51 至 0.96); 泊松迴歸 (poisson regression) 分析顯示, tafamidis 組心血管相關住院率較低 (relative risk ratio= 0.68, 95% CI 0.56 至 0.81)。

在 6 分鐘步行距離方面, 從基期至第 30 個月的變化, tafamidis 組與安慰劑組的平均距離均減少, 但安慰劑組相比 tafamidis 組顯著減少較多 (-89.7 公尺 vs -30.6 公尺, 組間最小平方平均差異 75.68 公尺, 95% CI 57.6 至 93.8)。

在堪薩斯市心肌病變問卷 (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) 整體分數方面, KCCQ 分數越低表示心衰竭症狀越惡化, 從基期至第 30 個月的變化, tafamidis 組與安慰劑組的平均分數均減少, 但安慰劑組相比 tafamidis 組顯著減少較多 (-14.6 分 vs -3.9 分, 組間最小平方平均差異 13.65 分, 95% CI 9.5 至 17.8)。

在主要療效指標之探索性次族群分析結果顯示, 針對於基期時 NYHA 等級 I/II 的病人, tafamidis 組相比安慰劑組在第 30 個月時有較多病人存活, 且在第 30 個月仍存活的病人中, 有較少的心血管相關住院 (總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.0005); 針對於基期時 NYHA 等級 III 的病人, tafamidis 組相比安慰劑組在第 30 個月時有稍微較多病人存活, 然而, 卻有較多的心血管相關住院 (兩組心血管相關住院人數比例分別為 76.9% 與 58.7%, 總死亡率與心血管相關住院合併分析之 F-S p 值=0.7819)。

Tafamidis 與安慰劑的安全性資料相似, 最常見的不良事件依序為心臟相關疾病包括心衰竭與心房顫動、腸胃道相關疾病包括便秘、腹瀉、噁心等。因不良事件中斷治療的比例在 tafamidis 組與安慰劑組分別為 21.2% 與 28.8%、因不良事件退出試驗的比例則分別為 6.4% 與 6.2%。特別關注的不良事件甲狀腺功能障礙在 tafamidis 組與安慰劑組發生的比例分別為 8.3% 與 10.7%。

2. ATTR-ACT 長期延伸試驗[21]

ATTR-ACT 長期延伸試驗納入完成 ATTR-ACT 試驗的病人, 並將在 ATTR-ACT 試驗中使用安慰劑的病人隨機分派至使用 tafamidis 80 mg 或 tafamidis 20 mg, 進一步比較 tafamidis 80 mg 與 tafamidis 20 mg 間的存活資料, 找出 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人最合適的劑量。

ATTR-ACT 長期延伸試驗合併 ATTR-ACT 試驗分析並比較 tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組的存活結果顯示, 在中位數追蹤 51 個月期間, tafamidis 80 mg 相比 tafamidis 20 mg 可顯著降低 30% 的死亡風險 (hazard ratio = 0.700, 95% CI 0.501 至 0.979, p 值為 0.0374)。

在 ATTR-ACT 長期延伸試驗合併 ATTR-ACT 試驗的安全性結果分析顯示,

於追蹤中位數 36 個月期間，tafamidis 80 mg 組與 tafamidis 20 mg 組間有相似的安全性，兩組分別有 227 人與 115 人發生治療後出現的不良事件（treatment-emergent adverse event, TEAE），且停止治療的病人比例分別為 17.6% 與 20.0%。

（四）醫療倫理

本案雖無系統性收集之相關資訊可供參考，但已於主要醫療科技評估組織之評估報告重點摘要段落，呈現加拿大 CADTH 評估報告中的病人觀點，其認為類澱粉沉著症使人衰弱，會嚴重影響病人日常活動與生活品質，在 tafamidis 出現前無針對 ATTR-CM 之特定治療，只有症狀相對應的治療藥品，指出 tafamidis 帶來兩種益處，第一，可減緩症狀的影響，第二，可減緩或停止疾病惡化；也呈現澳洲 PBAC 評估報告中的病人觀點，其認為 ATTR-CM 目前的治療選項相當缺乏，對有效治療有高度未被滿足的需求；英國 NICE 最終評議文件中的病人觀點認為 tafamidis 是 ATTR-CM 目前唯一的治療，應考慮納入健保給付，並提及納入給付後可減少 ATTR-CM 被延誤診斷的時間，強調早期診斷、及早治療對 ATTR-CM 之重要性。

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2020 年 2 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2020 年 7 月公告。
NICE (英國)	於 2020 年 10 月公告 Final appraisal document。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。 至 2021 年 2 月 19 日止尚未公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [12]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2020 年 2 月公告相關評估報告，基於本品需調降價格的條件下，建議收載 tafamidis meglumine (Vyndaqel®)，用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM)。CADTH 建議品項與國內本次評估之 tafamidis (Vyndamax®) 成分略有不同，本報告摘要 CADTH 之評估報告如下。

廠商提交一份成本效用分析，採用多階段世代馬可夫模型 (multi-state cohort Markov model)，其中包含未心臟移植、心臟移植及死亡 3 個健康階段，評估時間為 30 年。廠商模型之比較策略為最佳支持性治療 (best supportive care, BSC)，

參數來源為本品ATTR-ACT臨床試驗，成本部分則考量藥品費用、就診費用、急診費用及與心血管疾病相關之住院費用等。

CADTH認為廠商模型有以下幾點限制，包括：

- (1) 以病人基礎值作為紐約心臟學會心臟功能分類（New York Heart Association, NYHA）^a，而非以病人目前NYHA狀態分級，此方法限制臨床上的效度，導致tafamidis的存活效益被高估。
- (2) 治療中斷與療效被分別模擬，導致30個月後治療花費減少，但長期療效是基於18至30個月的臨床試驗的治療意向（intention to treat, ITT）分析結果。
- (3) 模型循環週期為1個月，但在初始30個月中，心臟疾病的進展為每6個月1次，與實際臨床處置不合。
- (4) 採用特定治療的健康狀態效用值。
- (5) 採用的資料可能無法反應加拿大處置現況。
- (6) Tafamidis治療花費因低遵醫囑性的校正而減少。
- (7) Tafamidis的臨床長期療效不明，且缺乏用於NYHA第四級病人的臨床資料。

CADTH校正相關參數，包括採用同的存活曲線分布、治療中斷期最高設定在30個月、移除與治療相關的健康狀態效用值、基於目前的臨床處置進行校正並假設遵醫囑性為100%，重新估算後本品與BSC相較之ICER值為加幣443,694元/QALY。CADTH認為若要達到加幣50,000元/QALY的閾值，tafamidis meglumine需降價92%。

2. PBAC（澳洲）[13]

澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）於2020年7月公告一份評估報告，不建議收載 tafamidis 用於治療成人野生型或遺傳性的 ATTR-CM、併有心衰竭病史的病人，基於經濟模型具有不確定性且 ICER 值過高的結果，報告內容摘要如下。

廠商提交一份成本效用分析，模型架構摘要如後表：

項目	說明
分析類型	成本效益分析、成本效用分析
結果	生命年、QALY
評估期間	20年
方法	馬可夫狀態轉移模型

^a NYHA 分級：第一級（沒有身體活動上的限制，日常活動不會引起過度疲倦等）、第二級（身體活動受到輕度限制，於休息狀態下感到舒適等）、第三級（身體活動明顯受到限制，休息時會緩等）、第四級（無法舒適的執行任何活動，在休息狀態下就會出現呼吸困難等）

治療	Tafamidis vs. BSC
健康狀態	存活及死亡 2 種健康狀態
模型週期	6 個月（半循環調整法）
病人特徵	資料來自 ATTR-ACT 臨床試驗，採用病人 NYHA 基礎值分級
轉移機率及事件機率	<ol style="list-style-type: none"> 1. BSC 轉移機率：以 ATTR-ACT 臨床試驗的存活進行的 Gompertz 曲線擬合。 2. 心血管住院機率：來自 ATTR-ACT 臨床試驗的各 NYHA 分級治療組資料，並假設此機率於評估期間不變。 3. 中斷 tafamidis 治療機率：以 ATTR-ACT 臨床試驗的存活進行 Normal 曲線擬合。
健康相關生活品質	資料來自 ATTR-ACT 臨床試驗的 EQ-5D-3L 資料，採事後再分析（post-hoc reanalysis）
成本	<ol style="list-style-type: none"> 1. 診斷費：資料來自委託調查的專家建議。 2. 心血管疾病住院費：將 98 項與心血管相關之澳洲診斷關聯制度群（The Australian Refined Diagnosis Related Groups, AR-DRG）進行加權平均。 3. 疾病處理費：資料來自公開發表文獻的資料推估。 4. 臨終照護費：假設有一半的死亡導因於心血管相關的住院。
折現	對成本及效果進行 5% 年折現率
軟體	Microsoft Excel

PBAC 的經濟評估次委員會（Economics Sub Committee, ESC）認為經濟模型的架構具有不確定性，無法檢驗相關假設，包括假設 NYHA 為定值、個別進行存活、心血管住院及治療中斷的模擬等。PBAC 同意 ESC 的建議，認為本品的 ICER 值超過澳幣 200,000/QALY、且模型具有不確定性，PBAC 認為需要重新推估財務並顯著降低 ICER 值。

3. NICE（英國）[14]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）於2020年10月公告一份最後評議文件（final appraisal document, FAD）。於FAD中，不建議收載 tafamidis 用於治療成人野生型或遺傳性的 ATTR-CM 病人，基於在 NHS 資源下，經濟分析結果不具成本效益，報告內容摘要如下。

廠商提交一份5階段的世代馬可夫轉移狀態模型，包含 NYHA 分級第一級至第四級、死亡期；模型中疾病狀態可以在相鄰的 NYHA 分級間相互移轉。廠商模型之比較策略為 BSC，參數來源為本品 ATTR-ACT 臨床試驗，並以 NYHA 分級預測健康生活品質及存活。在提供商業協議的條件下（commercial arrangement），

廠商估算之ICER值小於英鎊30,000/QALY。

NICE委員會同意英國證據審查小組（Evidence Review Group, ERG）對於廠商模型進行以下幾點校正：

- (1) 假設在NYHA第一級至第三級病人持續以tafamidis治療，相關成本及治療效益在臨床試驗期後仍持續。
- (2) 利用Log-normal外推函數模擬整體存活期（overall survival, OS）。
- (3) 假設使用tafamidis治療不會減少延遲診斷，並將與早期診斷出ATTR-CM病人相關的成本節省與效益排除。
- (4) 在成本估算中包含藥品剩餘（drug wastage）成本。

ERG重新評估後，認為tafamidis與BSC相較，其ICER值應超過英鎊30,000/QALY，委員會同意ERG的假設與推算結果，委員會結論認為在NHS醫療資源下，以tafamidis用於治療ATTR-CM不具成本效益，故不建議收載。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至2021年2月19日止，查無相關評估報告。

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	transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM
Intervention	tafamidis
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2021 年 2 月 20 日，以 (ATTR-CM、tafamidis 及 cost-effectiveness analysis 等) 做為關鍵字進行搜尋，經標題、摘要閱讀後，查無與本案藥品成本效益方面的相關文獻，搜尋策略請見附錄五。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他成本效益研究資料。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變 (transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM) 可分為野生型 (wtATTR-CM) 或遺傳型 (hATTR-CM); wtATTR-CM 的機轉不明，而 hATTR-CM 主要為轉甲狀腺素 (transthyretin, TTR) 的基因突變。有關此病的流行病學資料有限，國外研究顯示 wtATTR-CM 好發於 60 歲以上，hATTR-CM 好發於 30-80 歲 (視何種突變基因); 另外，近年來流行病學資料顯示 wtATTR-CM 個案較 hATTR-CM 個案為多，且 10% 至 15% 的老年心臟衰竭可能與未診斷出的 wtATTR-CM 有關 [22]。

ATTR-CM 與家族性澱粉樣多發性神經病變 (familial amyloidotic polyneuropathy, FAP) 的致病原因相近，主要為相關基因突變 (如 TTR、Apolipoprotein A-1、Gelsolin)，造成澱粉樣蛋白堆積在神經、消化系統等不同組織中，導致身體的多重疾病。FAP 為國內公告之罕見疾病，但 ATTR-CM 未列入罕病名單中；根據衛生福利部國民健康署 2021 年 2 月之罕病統計資料顯示，國內 FAP 之個案數為 190 名、死亡數為 62 名。若依據 2016 年至 2020 年健保資料庫分析符合類澱粉病主次診斷碼 (ICD-9-CM: 277.3、ICD-10-CM: E85.4 或 E85.8)^b 的人數，每年平均約 2,300 人左右。

國內研究主要針對 hATTR-CM 為主，但有關 ATTR 對於心肌病變的影響及長期存活資料有限。若單純以心臟衰竭來看醫療費用的部分，根據 2019 年全民健康保險醫療統計年報顯示 [23]，因心臟衰竭 (ICD-10-CM: I50) 就醫人數約 24.4 萬人，平均每人每年就醫 5.3 次，主要就診年齡為 60 歲以上；2019 年因心臟衰竭的醫療支出約 24.7 億點，平均每人每年花費約 1 萬點。

^b ICD-9-CM 277.3: Amyloidosis; ICD-10-CM 85.4: Organ-limited amyloidosis; ICD-10-CM 85.4: Other amyloidosis。

(二) 核價參考品之建議

Vyndamax (tafamidis, 以下簡稱本品) 建議者循突破創新新藥申請收載, 若經審議認定本品屬於突破創新新藥, 則不需要核價參考品; 但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥, 則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準, 建議核價參考品之考量如下列說明。

本品在WHO ATC/DDD Index 2021編碼為N07XX08[10], 屬「N07XX: Other nervous system drugs」類, 經查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢》網頁[11], 目前同屬N07XX類且未註銷的藥品共計2成分4品項, 分別為核准用於治療肌萎縮脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 的 riluzole, 及用於治療亨汀頓舞蹈症之舞蹈症狀的 tetrabenazine。另以適應症「轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症」進一步查詢, 除本品外未搜尋到其他品項 (參見附錄六)。

建議者申請本品健保給付適用症為用於「成人轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變治療」, 查詢目前國內健保給付規定, 並無給付ATTR-CM適應症之藥品[24], 因此, 本報告認為本案藥品無合適之核價參考品。

(三) 財務影響

建議者認為本品為ATTR-CM病人的新治療選項, 推估本品若納入健保給付後, 未來五年 (2022年至2026年) 本品使用人數約第一年的80人至第五年的130人, 考量存活延長的年度累積使用人數約第一年的80人至第五年的400人; 本品年度藥費約第一年的3.71億元至第五年的18.10億元, 年度藥費等同健保藥費的財務影響。另外, 建議者考量使用本品後, 可減少心臟移植及住院相關費用, 若扣除被取代非藥品治療之費用, 則健保總額財務影響約第一年的3.60億元至第五年的17.93億元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下:

1. 臨床地位: 建議者認為本品將用於目前無其他治療方法的ATTR-CM病人, 臨床地位為新增關係。
2. 目標族群: 建議者依據國內公開資料 (內政部人口統計、國發會人口推估、醫療統計年報)、國內外文獻及臨床專家意見等, 並依據18-64歲及≥65歲兩種年齡層分別進行ATTR-CM的目標族群推估, 建議者預估符合本次給付規定之未來五年整體目標人數約第一年的230人至第五年的240人。建議者之推估流程及參數設定說明如下:

- (1) 根據2015年至2019年內政部人口統計, 及參考國發會15-17歲人口中推估約占

- 15-64歲的96%，進行後續18-64歲及≥65歲之人口推估。
- (2) 根據2016年至2018全民健康保險醫療統計，估算年18-64歲及≥65歲中心臟衰竭 (heart failure, HF、ICD-10-CM I50) 比例分別約0.5%及4%，並以複合成長率推估未來五年人數。
 - (3) 參考國外文獻設定ATTR-CM占HF之比例約0.12%。
 - (4) 參考國內文獻設定ATTR-CM中之HF狀態，包括心臟衰竭且合併射出分率減少 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 約14%、心臟衰竭無合併射出分率減少(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)約86%。
 - (5) 參考國內文獻設定HFrEF或HFpEF狀態中，紐約心臟學會心臟功能分類 (New York Heart Association, NYHA)^c的比例，HFrEF從第一級至第四級分別約0%、12%、50%及38%；HFpEF從第一級至第四級分別約16%、60%、21%及3%。
 - (6) 建議者申請本品健保給付之族群為NYHA第二級及第三級病人，根據上述推算加總後預估未來五年之目標人數。
3. 本品使用人數：依據建議者之市佔率設定，推估本品若納入健保給付後之未來五年使用人數約第一年的80人至第五年的130人。另外，建議者參考本品臨床試驗結果，設定第一年至第四年之年度存活率分別約86%、76%、64%及53%，推算年度累積使用人數約第一年的80人至第五年的400人。
 4. 本品年度藥費：建議者根據本品仿單用法用量（每日61 mg），推估未來五年本品年度藥費約第一年的3.71億元至第五年的18.10億元。
 5. 其他醫療費用：建議者認為本品若納入健保給付，可減少HF病人的住院費用及NYHA第三級病人的心室輔助器移植費用，建議者參考國內住院費用研究及醫療科技評估之心臟輔助系統報告，推估其他醫療費用為每人每年平均約41萬元。接續，建議者參考本品臨床試驗，設定使用本品後可以節省32%的相關費用，以此估算原情境與新情境的其他醫療費用；於原情境下約第一年的0.96億元至第五年的0.99億元、於新情境下約第一年的0.85億元至第五年的0.83億元。建議者之推估流程及參數設定說明如下：
- (1) 建議者針對所推估ATTR-CM病人中之HFrEF族群，依據年齡層（18-64歲及≥65歲）及NYHA分級（第二級及第三級）推估住院人數，預估約第一年的26人至第五年的27人。建議者參考國內住院費用研究估算每人每年住院費用，於18-64歲病人約25萬元、於≥65歲病人約35萬元^d。
 - (2) 建議者認為HFrEF族群中部份病人可能使用短效心室輔助器，設定18-64歲且NYHA第三級的病人為使用族群，預估約第一年的6人至第五年的6人。建議者考量相關特材及手術費用，並假設病人術後住院60天、而住院等待約120

^c NYHA 分級：第一級（沒有身體活動上的限制，日常活動不會引起過度疲倦等）、第二級（身體活動受到輕度限制，於休息狀態下感到舒適等）、第三級（身體活動明顯受到限制，休息時會緩等）、第四級（無法舒適的執行任何活動，在休息狀態下就會出現呼吸困難等）

^d 每年住院費用=每年每人住院次數*平均每日住院費用*平均每次住院天數。

天或約300天者約各占一半。最後，建議者參考醫療科技評估之心臟輔助系統報告，設定每天住院費用約1.3萬元，以此推估住院半年及1年的整體費用分別約282萬元及520萬元^o。

- (3) 建議者針對所推估ATTR-CM病人中之HFpEF族群推估住院人數，預估約第一年的210人至第五年的210人。接續，參考國內住院費用研究估算每人每年住院費用，於18-64歲病人約25萬元、於≥65歲病人約35萬元。
 - (4) 建議者綜合上述各族群之使用人數與年度費用，推估其他醫療費用為每人每年平均約41萬元。
6. 財務影響：建議者根據上述邏輯推估本品若納入健保給付，本品年度藥費等同健保藥費的財務影響，約第一年的3.71億元至第五年的18.10億元。建議者認為使用本品可節省非藥品治療之費用，預估對健保總額財務影響約第一年的3.60億元至第五年的17.93億元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

由於本土ATTR流行病學及其後續造成心肌病變族群的資料有限，本報告認為建議者已參採各項發表的文獻，並依據年齡層、NYHA分級進行目標族群推估，對於建議者的人數推估架構本報告沒有意見。本報告認為相關的住院費用及心室輔助器移植費用節省有限，另外，建議者並未考量新藥伴隨特定診療項目的花費，如心內膜切片或心肌梗塞攝影等檢驗費用。

1. 臨床地位：國內目前並無針對ATTR-CM治療之藥品，故本品臨床地位為新增關係合理。
2. 目標族群：本報告對於建議者的人數推估架構本報告沒有意見，基於建議者所估算之18-64歲及≥65歲兩個年齡分層族群人數是經由國內公開資料（內政部人口統計、國發會人口推估、醫療統計年報）交叉推估而來，具有些許不確定性，故本報告另外依據2016年至2020年健保資料庫，分析18-64歲及≥65歲符合心臟衰竭（ICD-9-CM：428、ICD-10-CM：I50）的病人數，並以複合成長率推估未來五年（2022年至2026年）的病人數。接續，參考建議者之推估流程及參數設定，預估符合本次給付規定之未來五年整體目標人數約第一年的265人至第五年的270人。
3. 本品使用人數：本報告認為在國內無其他藥品治療的情況下，本品市占率可能會較建議者設定的高，本報告暫依據建議者之市佔率設定，推估本品若納入健保給付後之未來五年使用人數約第一年的90人至第五年的140人。另外，

^o 短效心室輔助器移植費用=心室輔助裝置植入(診療代碼 68051B、91,656 點)+體外心肺循環(診療代碼 68052B、11,505 點)+短效心室輔助裝置(特材代碼 FHX03PMAG1T8、35 萬點)+術前等待住院費用(約 120 天或約 300 天、每日約 1.3 萬元)+術後住院費用(60 天、每日約 1.3 萬元)

參考建議者的本品臨床試驗結果，設定第一年至第四年之年度存活率分別約86%、76%、64%及53%，推算年度累積使用人數約第一年的90人至第五年的450人。

4. 本品年度藥費：根據本品仿單用法用量（每日61 mg），推估未來五年本品年度藥費約第一年的4.23億元至第五年的20.33億元。
5. 其他醫療費用：本報告認為建議者雖然有考量其他醫療費用的部分，但相關HF病人的住院費用及NYHA第三級病人的心室輔助器移植費用，可能只是暫緩或延後發生，對後續健保的節省應該有限。另外，建議者的財務影響並未考量新藥伴隨特定診療項目的花費，如心內膜切片（代碼68030B、健保支付6,050點）或心肌梗塞攝影（代碼26023B、健保支付1,997點）等檢驗費用。本報告考量上述費用後，估算於原情境下約第一年的1.11億元至第五年的1.12億元、於新情境下約第一年的1.00億元至第五年的0.95億元。本報告的推估設定說明如下：
 - (1) 住院及心室輔助器移植費用：參考建議者的推估邏輯與參數設定。
 - (2) 檢驗費用：本報告參考國內近年來診療項目醫令申報量[25]，主要以心內膜切片為主（約占90%以上），故以加權平均估算檢驗費用約5,600元，並先以保守的目標人數估算新藥伴隨特定診療項目的花費。
6. 財務影響：本報告預估本品若納入健保給付，年度藥費等同健保藥費的財務影響，約第一年的4.23億元至第五年的20.33億元；若考量其他醫療費用的部分，對健保總額財務影響約第一年的4.12億元至第五年的20.15億元。

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

1. 加拿大 CADTH 建議有條件收載 tafamidis meglumine (Vyndaqel[®])，用於治療成人野生型或遺傳性的轉甲狀腺素蛋白類澱粉沉著症造成之心肌病變，基於本品需調降價格的條件下。
2. 澳洲 PBAC 拒絕收載 tafamidis 用於治療成人野生型或遺傳性的 ATTR-CM、併有心衰竭病史的病人，基於經濟模型具有不確定性且 ICER 值過高的結果。
3. 英國 NICE 於 2020 年 10 月公告一份最後評議文件，不建議收載 tafamidis 用於治療成人野生型或遺傳性的 ATTR-CM 病人，基於在 NHS 資源下經濟分析結果不具成本效益。
4. 蘇格蘭 SMC 查無相關評估報告。

(二) 財務影響推估

1. 建議者估計本品若納入健保給付於 ATTR-CM 病人，未來五年(2022 年至 2026 年)本品使用人數約第一年的 80 人至第五年的 130 人，年度累積使用人數約第一年的 80 人至第五年的 400 人；本品年度藥費約第一年的 3.71 億元至第五年的 18.10 億元，年度藥費等同健保藥費的財務影響。考量使用本品後，可減少心臟移植及住院相關費用，對健保總額財務影響約第一年的 3.60 億元至第五年的 17.93 億元。
2. 本報告認為建議者已參採各項發表的文獻，並依據年齡層、NYHA 分級進行目標族群推估，對於建議者的人數推估架構本報告沒有意見。本報告認為相關的住院費用及心室輔助器移植費用節省有限，另外，建議者並未考量新藥伴隨特定診療項目的花費，如心內膜切片或心肌梗塞攝影等檢驗費用。
3. 本報告另外依據 2016 年至 2020 年健保資料庫，分析 18-64 歲及 ≥65 歲符合心臟衰竭 (ICD-9-CM：428、ICD-10-CM：I50) 的病人數，參考建議者推估邏輯及參數進行後續推估，並考量可能增加的檢驗費用。
4. 本報告估計本品若納入健保給付於 ATTR-CM 病人，未來五年(2022 年至 2026 年)本品使用人數約第一年的 90 人至第五年的 140 人，年度累積使用人數約第一年的 90 人至第五年的 450 人；本品年度藥費約第一年的 4.23 億元至第五年的 20.33 億元，年度藥費等同健保藥費的財務影響。考量使用本品後的其他醫療費用部分，對健保總額財務影響約第一年的 4.12 億元至第五年的 20.15 億元。

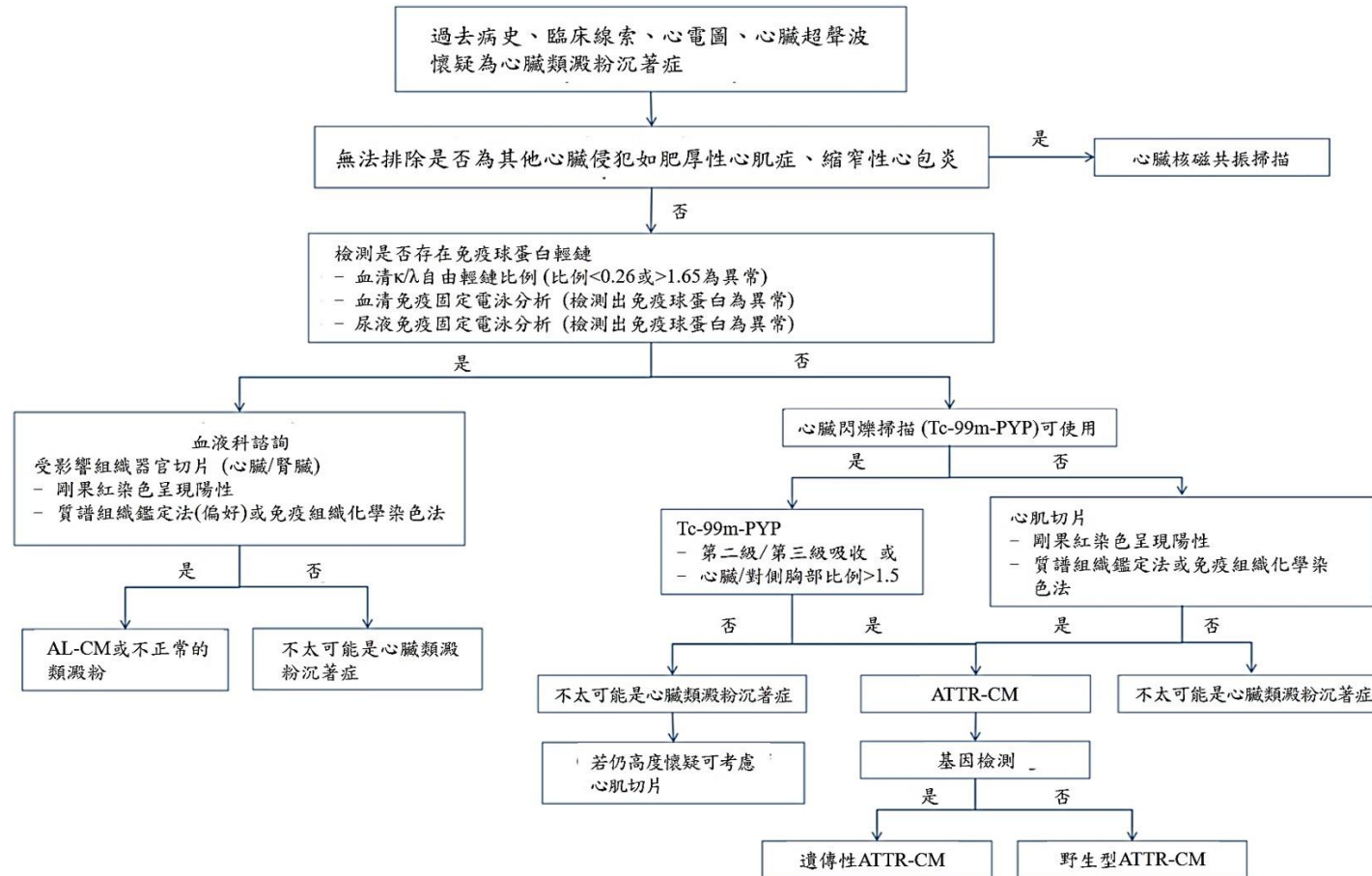
參考資料

1. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142(1): e7-e22.
2. Fontana M, Mancini D, Yeon S. Cardiac amyloidosis: clinical manifestations and diagnosis. UpToDate 2020: 1-16.
3. Gorevic PD, Schur P, Romain P. Overview of amyloidosis. Up to date 2011; 10(3).
4. Winburn I, Ishii T, Sumikawa T, Togo K, Yasunaga H. Estimating the prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in a large in-hospital database in Japan. *Cardiology and therapy* 2019; 8(2): 297-316.
5. Chao HC, Liao YC, Liu YT, et al. Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Annals of clinical and translational neurology* 2019; 6(5): 913-922.
6. Fontana M, McKenna WJ. Amyloid cardiomyopathy: Treatment and prognosis.
7. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *European Heart Journal* 2019; 40(45): 3699-3706.
8. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Circulation Journal* 2020; 84(9): 1610-1671.
9. Endo J, Sano M, Izumiya Y, et al. A statement on the appropriate administration of tafamidis in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Circulation Journal* 2019: CJ-19-0811.
10. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Mar 5th, 2021.
11. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Accessed Mar 5th, 2021.
12. tafamidis (Vyndaqel) - Recommendation and Reasons & Clinical Report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/tafamidis>. Published Feb 21st, 2020. Accessed Mar 5th, 2021.
13. Tafamidis: Capsule 61 mg; Vyndamax®. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files_batch_2/tafamidis-psd-july-2020.pdf. Published Jul, 2020. Accessed Mar 5th, 2021.
14. Tafamidis for treating transthyretin amyloid cardiomyopathy - Final Appraisal Document. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10451/documents>. Published Oct 16, 2020. Accessed Mar 5th, 2021.
15. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients

- with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine* 2018; 379(11): 1007-1016.
16. (CHMP) CfMPfHU. Vyndaqel - Public assessment report. European Medicines Agency (EMA).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-004-9-g-epar-assessment-report_en.pdf. Accessed Mar 5th, 2021.
 17. Li B, Alvir J, Stewart M. Extrapolation of Survival Benefits in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Receiving Tafamidis: Analysis of the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial. *Cardiology and therapy* 2020; 9(2): 535-540.
 18. Hanna M, Damy T, Grogan M, et al. Impact of Tafamidis on Health-Related Quality of Life in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial). *The American journal of cardiology* 2021; 141: 98-105.
 19. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Heart failure* 2021; 9(2): 115-123.
 20. Miller AB, Januzzi JL, O'Neill BJ, et al. Causes of Cardiovascular Hospitalization and Death in Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (From the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). *The American journal of cardiology* 2021. Mar 3:S0002-9149(21)00210-1. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.035. Epub ahead of print.
 21. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *European journal of heart failure* 2020. Oct 18. doi: 10.1002/ejhf.2027. Epub ahead of print.
 22. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; 73(22): 2872-2891.
 23. 衛生福利部統計處. 108 年度全民健康保險醫療統計年報.
<https://dep.mohw.gov.tw/dos/cp-5034-57477-113.html>. Published 2019. Accessed March 4, 2021.
 24. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2021. Accessed Jan 1, 2021.
 25. 衛生福利部中央健康保險署. 診療項目醫令申報量.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=8858783BC0803C2F&topn=23C660CAACAA159D. Published 2019. Accessed March 20, 2021.

附錄

附錄一 美國心臟學會建議 ATTR-CM 之診斷流程



附錄二 日本給付 tafamidis 用於 ATTR-CM 病人之給付條件

1. 野生型 ATTR-CM 病人，使用 tafamidis 須同時符合以下條件：
 - (1) 過去曾有因心衰竭住院病史或現在有心衰竭狀況且需利尿劑治療者
 - (2) 組織切片證實有類澱粉沉積(心臟或非心臟組織切片)
 - (3) 經免疫組織化學染色法證實形成類澱粉的前導蛋白質 (precursor protein) 為 TTR
 - (4) 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度>12 mm

2. 遺傳性 ATTR-CM 病人，使用 tafamidis 須同時符合以下條件：
 - (1) 有心肌病變臨床症狀且 TTR 基因突變與心肌病變有關
 - (2) 過去曾有因心衰竭住院病史或現在有心衰竭狀況且需利尿劑治療者
 - (3) 經心臟超聲波證實心臟受到影響且舒張末期心室中膈厚度>12 mm
 - (4) 組織切片證實有類澱粉沉積(心臟或非心臟組織切片)

其他應注意的事項包括：

1. NYHA 等級 III 的病人使用 tafamidis 的治療效果可能較 NYHA 等級 I/II 的病人差
2. Tafamidis 用於 NYHA 等級 IV 病人的療效與安全性尚未被建立
3. 在使用 tafamidis 前須完全瞭解 tafamidis 的作用機轉以及臨床試驗中顯示 NYHA 等級與療效間的關係，並將病人的臨床狀況納入考慮
4. 唯有在病人合適使用 tafamidis 的情況下才使用，並應由熟悉 ATTR-CM 診斷與治療的醫師監督

附錄三 療效評估文獻回顧搜尋策略

1. Cochrane Library

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2021/3/10	"tafamidis" (Title Abstract Keyword)	101
納入篇數：0			

2. PubMed

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2021/3/10	"tafamidis" [Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields]	263
#2	2021/3/10	"transthyretin amyloid cardiomyopathy" [tiab]	73
#3	2021/3/10	"transthyretin cardiomyopathy" [tiab]	22
#4	2021/3/10	#1 AND (#2 OR #3)	35
納入篇數：6			

3. Embase

	搜尋時間	搜尋策略	期刊篇數
#1	2021/3/10	'tafamidis'/exp	731
#2	2021/3/10	'transthyretin amyloid cardiomyopathy'	146
#3	2021/3/10	'transthyretin cardiomyopathy'	53
#4	2021/3/10	#1 AND (#2 OR #3)	67
#5	2021/3/10	#4 AND [article]/lim	16
納入篇數：5 (5 篇均與 PubMed 搜尋結果重複)			

附錄四 ATTR-ACT 試驗中 tafamidis meglumine 80 mg 相比安慰劑之分析結果

ATTR-ACT 試驗		
	Tafamidis 80 mg (n=176)	安慰劑 (n=177)
主要療效指標結果		
第 30 個月總死亡率合併心血管相關住院 (以 Finkelstein-Schoenfeld 分析)		
p 值	0.0030	
第 30 個月存活病人數* (%)	122 (69.3)	101 (57.1)
第 30 個月存活病人每人每年平均心血管相關住院次數	0.34	0.46
死亡與住院相關分析		
第 30 個月總死亡人數* (%)	49 (27.8)	72 (40.7)
心血管相關死亡人數 (%)	36 (20.5)	50 (28.2)
非心血管相關死亡人數 (%)	9 (5.1)	13 (7.3)
無法判定人數 (%)	4 (2.3)	9 (5.1)
第 30 個月住院病人數 (%)	125 (71.0)	136 (76.8)
心血管相關住院人數 (%)	96 (54.5)	107 (60.5)
非心血管相關住院人數 (%)	81 (46.0)	80 (45.2)
無法判定人數 (%)	2 (1.1)	0
心臟移植人數 (%)	6 (3.4)	4 (2.3)
CMAD 植入人數 (%)	2 (1.1)	0
Cox 迴歸分析總死亡率[†]		
Hazard ratio (95% CI)	0.69 (0.49 至 0.98)	
p 值	0.0378	
Poisson 迴歸分析心血管相關住院率		
Relative risk ratio (95% CI)	未報告 [‡]	
p 值	未報告 [‡]	
關鍵次要療效指標結果		
從基期至第 30 個月在 6MWT 距離的變化 (針對第 30 個月可評估之病人, 兩組分別有 101 人與 70 人)		
平均變化, 公尺(±標準差)	-31.2 (85.3)	-89.7 (105.1)
組間差異 LS mean (95% CI)	75.8 (56.0 至 95.6)	
從基期至第 30 個月在 KCCQ 整體分數的變化 (針對第 30 個月可評估之病人, 兩組分別有 110 人與 84 人)		
平均變化, 分數(±標準差)	-3.9 (19.3)	-14.6 (21.4)
組間差異 LS mean (95% CI)	13.5 (9.2 至 17.8)	
探索性療效指標結果		
第 30 個月 NT-proBNP 值變化	-2587.54 (570.248)	

	ATTR-ACT 試驗	
	Tafamidis 80 mg (n=176)	安慰劑 (n=177)
之組間差異 LS mean (SE)		
p 值	<0.0001	
安全性結果, n (%)		
不良事件 (任何等級)	173 (98.3)	175 (98.9)
嚴重不良事件	133 (75.6)	140 (79.1)
因不良事件停止治療	40 (22.7)	51 (28.8)
因不良事件退出試驗	12 (6.8)	11 (6.5)
甲狀腺功能低下	12 (6.8)	10 (5.6)
搔癢	12 (6.8)	15 (8.5)
皮疹	6 (3.4)	12 (6.8)
縮寫：CMAD, cardiac mechanical assist device; 6MWT, 6-minute walk test; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS mean, least square mean; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide		
* 在主要療效指標分析中，接受心臟移植、同時接受心臟與肝臟移植、植入心臟機械輔助裝置者被視為死亡；在死亡與住院相關分析中的死亡人數為實際死亡人數。		
† Cox 迴歸分析將治療(tafamidis 或安慰劑)、TTR 基因型(遺傳性或野生型)、NYHA 等級(NYHA I/II 或 NYHA III)作為共變數(covariates)合併分析。		
‡ 由 ATTR-ACT 試驗發表的文獻中之次族群分析 forest plot 可看出 tafamidis 80 mg 相比安慰劑之 relative risk ratio 以 tafamidis 80 mg 較佳且有顯著差異。		

附錄五 經濟評估之文獻資料庫搜尋策略與結果

資料庫	#	關鍵字 (查詢日期: 2021/02/20)	篇數
PubMed	1	(("prealbumin"[MeSH Terms] OR "prealbumin"[All Fields] OR "transthyretin"[All Fields] OR "transthyretins"[All Fields]) AND ("mediated"[All Fields] OR "mediational"[All Fields] OR "mediator"[All Fields] OR "mediator s"[All Fields] OR "mediators"[All Fields] OR "negotiating"[MeSH Terms] OR "negotiating"[All Fields] OR "mediate"[All Fields] OR "mediates"[All Fields] OR "mediating"[All Fields] OR "mediation"[All Fields] OR "mediations"[All Fields]) AND ("amyloid"[MeSH Terms] OR "amyloid"[All Fields] OR "amyloids"[All Fields] OR "amyloidal"[All Fields] OR "amyloidic"[All Fields]) AND ("cardiomyopathie"[All Fields] OR "cardiomyopathies"[MeSH Terms] OR "cardiomyopathies"[All Fields] OR "cardiomyopathy"[All Fields])) OR "ATTR-CM"[All Fields]	58
	2	"tafamidis"[Supplementary Concept] OR "tafamidis"[All Fields]	259
	3	"Cost-consequence analysis"[All Fields] OR "cost-benefit analysis"[All Fields] OR "cost-effectiveness analysis"[All Fields] OR "cost-utility analysis"[All Fields] OR "cost studies"[All Fields]	89,226
	4	#1 and #2 and #3	1
EMBASE	1	transthyretin mediated amyloid cardiomyopathy' OR 'attr cm'	99
	2	tafamidis'/exp OR tafamidis	719
	3	cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis'/exp OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost-utility analysis'/exp OR 'cost-utility analysis' OR 'cost studies'	239,681
	4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane Library	1	"transthyretin mediated amyloid cardiomyopathy" or ATTR-CM in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	31
	2	tafamidis in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
	3	"Cost-consequence analysis" or "cost-benefit analysis" or "cost-effectiveness analysis" or "cost-utility analysis" or "cost studies" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	63
	4		0

附錄六 西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢 (ATC 碼: N07XX)

序號	許可證字號	中文品名	英文品名	適應症
1	衛署藥製字第 044485 號	解凍膜衣錠 50 毫克	LAIDEC FC TABLETS 50MG	肌萎縮脊髓側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis)。
2	衛署藥輸字第 021905 號	銳力得膜衣 錠	RILUTEK 50MG FILM-COATED TABLETS	肌萎縮脊髓側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis)。
3	衛署罕藥輸字 第 000026 號	止蹈錠 25 毫克	Xenazine 25mg	治療亨汀頓舞蹈症之舞蹈 症狀。
4	衛署罕藥輸字 第 000027 號	止蹈錠 12.5 毫克	Xenazine 12.5mg	治療亨汀頓舞蹈症之舞蹈 症狀。
5 (本品)	衛部藥輸字第 027923 號	維萬心軟膠 囊 61 毫克	Vyndamax soft Capsules 61 mg	用於治療成人野生型或遺 傳性的轉甲狀腺素蛋白類 澱粉沉著症造成之心肌病 變 (Transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy)， 以降低總死亡率和心血管 疾病住院。