



凡特凝皮下注射液 20 毫克、預充填注射筆 50 毫克 (QFITLIA Solution for subcutaneous injection 20 mg vial、50 mg pre-filled pen)^a

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	QFITLIA Solution for subcutaneous injection 20 mg vial、QFITLIA Solution for subcutaneous injection 50 mg prefilled pen	成分	Fitusiran
建議者	賽諾菲股份有限公司		
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	注射液；50 mg/0.5 mL 預充填注射筆、20 mg/0.2 mL 藥瓶		
主管機關許可適應症	本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證，此係依據建議者申請之適應症；正式適應症應以衛生福利部核准者為準。 建議者宣稱的適應症如後： ● 用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。 ● 用於帶有或未帶有第九凝血因子抗體之 B 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。		
建議健保給付之適應症內容	可用於下列12歲以上血友病病人的預防性治療： ● 重度且帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人 ● 重度且未帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人		
建議健保給付條件	☐ 無 ☒ 有， 【建議新增之健保給付條件】 1. 可用於下列12歲以上血友病病人的預防性治療 (1) 重度且帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人 (2) 重度且未帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人		

^a 目前尚未取得我國藥品許可證，關於報告內文的主管機關許可適應症、建議療程等資訊，皆摘錄自建議者提供之 fitusiran 中文仿單擬稿。

2. 在病人最初開始使用 fitusiran 治療的7天內，可以繼續使用原先的凝血因子或繞徑治療藥物預防性治療。在 fitusiran 開始治療7天後，則需要停用凝血因子或繞徑治療藥物預防性治療。
3. 使用 fitusiran 預防性治療下，若發生突破性出血或需要進行手術，所需使用的凝血因子或繞徑治療藥物劑量依仿單「突破性出血處置指引」中的建議劑量。
4. 開始使用 fitusiran 治療前應先檢測 antithrombin (AT)活性，接著至少每2個月檢測一次，為期6個月。當 fitusiran 給藥劑量調整後，應重新開始 AT 檢測。
5. 給藥劑量
 - (1) 針對初次使用 fitusiran 治療的病人，給藥劑量為每2個月(Q2M)皮下注射一次50 mg，並依照 AT 活性調整，使 AT 活性維持在15%~35%之間，若有需要可調整劑量。
 - (2) 可能的劑量調整選項包含：每個月(QM)皮下注射一次50 mg、每2個月(Q2M)皮下注射一次20 mg 或每個月(QM)皮下注射一次20 mg。

【建議修訂附表十八之五部分文字】

說明：考量 QFITLIA(fitusiran)使用劑量與體重無關，且給藥間隔至多可每兩個月注射一次，故建議修訂回診頻率為「至少每2個月回診一次」，並於預防注射處新增 fitusiran 給藥劑量。

現行給付規定	建議修訂給付規定
回診分類： ☐ 預防性注射 12 歲以上之病人，每 6 至 8 週應至少回診一次。 ☐ 有抗體之病人治療時(抗體最高歷史數值：BU/mL)，應該每 4 週至少回診一次。	回診分類： ☐ 預防性注射 12 歲以上之病人，<u>至少每 2 個月回診一次。</u> ☐ 有抗體之病人治療時(抗體最高歷史數值：BU/mL)，<u>至少每 2 個月回診一次。</u>
一、預防注射： 使用劑量：每公斤_____ (單位:IU/μg/mg) 使用頻次：每____週使用____次 共____次數 共____單位/月 ☐第八因子(藥名：_____) ☐第九因子(藥名：_____) ☐其他(藥名：_____)	一、預防注射： 使用劑量：每公 斤 (單位:IU/μg/mg) 使用頻次：每____週使用____次 共____次數 共____單位/月 ☐fitusiran 每____月____mg ☐第八因子(藥名：_____) ☐第九因子(藥名：_____) ☐其他(藥名：_____)

建議療程	起始劑量為 50 mg 每 2 個月一次(Q2M)。劑量應視需要調整，將抗凝血酶(AT)活性維持在 15 to 35%之間。
建議者自評是否屬 突破創新新藥	☒ 非突破創新新藥 ☐ 突破創新新藥
健保是否還有給付 其他同成分藥品	☒ 無同成分（複方）健保給付藥品 ☐ 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：本報告綜合考量國際最新臨床指引、我國許可適應症、WHO ATC code、健保收載情形及最新臨床實證後，認為第八、第九凝血因子製劑，及雙特異性單株抗體藥物皆為可能的參考品，但依據血友病 A 型或 B 型及是否有抗體，可能的參考品會有所不同，簡要彙整如後表。值得注意的是，本案藥品現僅有與繞徑治療藥物及凝血因子製劑具直接比較試驗，缺乏與 emicizumab 之直接比較實證可供參考。

	A 型血友病	B 型血友病
有抗體	- 繞徑治療藥物 - 雙特異性單株抗體藥物(emicizumab)	繞徑治療藥物
無抗體	- 第八凝血因子製劑 - 雙特異性單株抗體藥物(emicizumab)	第九凝血因子製劑

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：

截至民國 114 年 2 月 7 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆查無相關評估報告可供參考。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

針對本案目標族群「12 歲以上 A 型或 B 型血友病病人」，本報告主要是參考 3 項第 III 期臨床試驗，包含 2 項隨機對照試驗(ATLAS-INH 及 ATLAS-A/B)及 1 項非隨機對照試驗(ATLAS-PPX)。其中，ATLAS-INH 及 ATLAS-A/B 試驗分別為比較 fitusiran 作為預防性治療與繞徑治療藥物(bypassing agents, BPA)或凝血因子製劑(clotting factor concentrates, CFC)作為需求性治療之相對療效及安全性；ATLAS-PPX 試驗則為比較在接受 BPA 或 CFC 預防性治療 6 個月後，轉換至 fitusiran 預防性治療之相對療效及安全性。主要療效指標皆為療效期的每年出血率(annualized bleeding rate, ABR)。重點整理 3 項試驗如後表彙整。

	ATLAS-INH	ATLAS-A/B	ATLAS-PPX
試驗設計	第 III 期、多國多中心、隨機對照、開放式試驗	第 III 期、多國多中心、隨機對照、開放式試驗	第 III 期、多國多中心、非隨機對照、開放式試驗
試驗族群	有抗體的 A 或 B 型血友病	無抗體的 A 或 B 型血友病	無論有無抗體的 A 或 B 型血友病
試驗基期	年齡中位數約 27 歲、亞裔約佔 7 成，A 型病人約佔 8 成。	年齡平均約 34 歲、亞裔約佔 6 成，A 型病人約佔 8 成。	年齡平均約 25 歲、亞裔約佔 1 成，A 型病人約佔 8 成。
相對療效	納入評估的 3 項試驗結果皆指出，fitusiran 相較於 BPA/CFC，統計上皆可顯著降低主要療效指標「療效期的每年出血率(annualized Bleeding Rate, ABR)」，及次要療效指標(如每年自發性出血率、每年關節出血率)的發生率。		

		ATLAS-INH		ATLAS-A/B		ATLAS-PPX	
		Fitusiran (n = 38)	BPA (n = 19)	Fitusiran (n = 79)	CFC (n = 40)	Fitusiran (n = 65)	BPA/CFC (n = 65)
	主要療效指標 (療效期)						
	平均每年出血率	1.7%	18.1%	3.1%	31.0%	2.9%	7.5%
		P < 0.0001		P < 0.0001		P < 0.0008	
	次要療效指標 (療效期)						
	平均每年自發性出血率	0.9%	15.7%	1.8%	22.0%	2.2	5.0
		P < 0.0001		P < 0.0001		P = 0.0129	
平均每年關節出血率	1.3%	13.8%	2.3%	23.4%	2.6%	5.3%	
	P < 0.0001		P < 0.0001		P = 0.0242		
相對安全性	1. Fitusiran 相較於 BPA/CFC，雖有較高不良事件發生率，但並無病人於治療期間發生死亡事件。常見的不良事件包含 ALT 及 AST 濃度上升，多為輕度至中度。試驗中特別關注的不良事件如 ALT 或 AST 濃度上升至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、膽囊炎及膽結石等，皆以 fitusiran 發生率顯著高於 BPA/CFC。 2. 依據來自研討會摘要的長期追蹤之初步結果可觀察到以抗凝血酶活性為基礎的劑量調整給藥模式(Antithrombin-based Dose Regimen, AT-DR)給予 fitusiran 能顯著降低相關事件發生率。						
生活品質	Fitusiran 相較於 BPA/CFC，統計上可顯著改善病人治療期的健康相關生活品質。						
限制	目前關於本案目標族群的證據主要是來自於開放式試驗設計的結果，使得試驗結果存有偏差，尤其是病人自行通報的指標；此外，長期追蹤數據目前僅來自於尚未經過同儕審查的研討會摘要，因此長期療效及安全性仍具有不確定性。值得注意的是，目前本案藥品僅有與 BPA 及 CFC 的比較性證據，尚缺乏與 emicizumab 的比較性證據可供參考。						

四、醫療倫理：本案藥品無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考。

五、成本效益：本案無成本效益相關資訊可供參考。

六、財務衝擊：

- 建議者預期本品給付用於重度 A 型及 B 型血友病的預防性治療後，會部分取代第八和第九凝血因子、Hemlibra，並減少繞徑治療藥物。其以重大傷病統計資料及查驗中心研究報告推估血友病人數，並將病人區分為有/無抗體以及高/低抗體，再個別依市占率推估本品使用人數。藥費包含預防性治療、突破性出血/需求性治療、大型手術所需的凝血因子費用，建議者設定本品預防性治療有 85% 為每兩個月注射一次、15%每月注射一次，被取代品藥費則依男性體重 68.2 公斤、年出血率和各治療情境所需的單位劑量進行計算。
- 本報告認為建議者之財務影響推估架構為合宜，設定參數亦大多合理，僅略為調整 12 歲以上病人比例，並校正建議者計算時誤植之處。建議者與本報告未來五年（115 至 119 年）推估結果彙整如後表。

推估項目		建議者推估	查驗中心推估
A 型	本品使用人數	89 人至 195 人	82 人至 187 人
血友病	本品年度藥費	6.86 億元至 15.03 億元	6.32 億元至 14.41 億元

	整體財務影響	節省 0.31 億元至 節省 0.25 億元	節省 0.32 億元至 節省 0.32 億元
	無抗體族群 (取代第八 凝血因子、Hemlibra)	增加 0.19 億元至 增加 0.49 億元	增加 0.16 億元至 增加 0.40 億元
	高抗體族群 (取代 Hemlibra)	節省 0.10 億元至 節省 0.24 億元	節省 0.12 億元至 節省 0.29 億元
	低抗體族群 (減少繞徑治療)	節省 0.40 億元至 節省 0.50 億元	節省 0.36 億元至 節省 0.43 億元
B 型 血友病	本品使用人數	33 人至 65 人	33 人至 65 人
	本品年度藥費	2.54 億元至 5.01 億元	2.54 億元至 5.01 億元
	整體財務影響	節省 0.39 億元至 節省 0.52 億元	節省 0.38 億元至 節省 0.50 億元
	無抗體族群 (取代第九凝血因子)	增加 0.29 億元至 增加 0.58 億元	增加 0.30 億元至 增加 0.61 億元
	有抗體族群 (減少繞徑治療)	節省 0.68 億元至 節省 1.10 億元	節省 0.68 億元至 節省 1.10 億元
A+B 型血友 病	本品使用人數	122 人至 260 人	115 人至 252 人
	本品年度藥費	9.40 億元至 20.04 億元	8.86 億元至 19.42 億元
	整體財務影響	節省 0.70 億元至 節省 0.78 億元	節省 0.70 億元至 節省 0.82 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	參考品 3
商品名	1. QFITLIA Solution for subcutaneous injection 20 mg vial 2. QFITLIA Solution for subcutaneous injection 50 mg prefilled pen	Eloctate Powder for Injection	BeneFIX [rFIX] Coagulation Factor IX (Recombinant)	Hemlibra SC Injection
主成分/含量	1. Fitusiran / 20 mg / 0.2 mL 2. Fitusiran / 50 mg / 0.5 mL	Antihemophilic factor (recombinant)/ 250、500、1000、2000 IU ^{\$}	Nonacog alfa/ 250、500、1000、2000 IU	Emicizumab/ 30 mg/mL、150 mg/mL
劑型/包裝	注射液/預充填注射筆、藥瓶	凍晶注射劑/單劑量小瓶	凍晶注射劑/單次使用藥瓶	注射液劑/ 3 mL 第 1 型透明玻璃製小瓶
WHO/ATC 碼	尚查無 ATC 分類碼	B02BD02	B02BD04	B02BX06
主管機關許可適應症	目前尚未取得我國藥品許可證，建議者申請查驗登記宣稱之適應症如下： ● 用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。	治療與預防 A 型血友病患者（先天性第八凝血因子缺乏症）的出血。 說明：ELOCTATE 不適用於治療溫韋伯氏病 (von Willebrand disease)	● 控制與預防 B 型血友病（先天性第九凝血因子缺乏症，或稱聖誕節症）之出血，包括接受外科手術時的出血控制與預防出血。 ● 做為常規預防性治療於 B 型血友病患者（先天性第	適用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病（先天性第八凝血因子缺乏）病人之出血事件常規性預防。

	● 用於帶有或未帶有第九凝血因子抗體之 B 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。		九凝血因子缺乏症)之出血。	
健保給付條件	擬訂中	用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人： (2)預防性治療：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人，且與雙特異性單株抗體藥物(如 emicizumab)不得併用。 I.嚴重 A 型血友病病人。 詳見附錄二。	用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人： (2)預防性治療：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人，且與雙特異性單株抗體藥物(如 emicizumab)不得併用。 II.嚴重 B 型血友病病人。 詳見附錄二。	限用於 A 型血友病且有抗體病人及嚴重(FVIII 小於 1%)未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療。 詳見附錄三。
健保給付價	擬訂中	21.4 元/IU	19.6 元/IU	2,375 元/mg
仿單建議劑量與用法 [#]	目前尚未取得我國藥品許可證，以下資訊參考建議者提供之中文仿單擬稿： ● 病人在最初 7 天的治療中可繼續使用其原先的凝血因子製劑(CFC)或繞徑藥物(BPA)預防治療。最初 7 天的 QFITLIA 治療後，CFC 或 BPA 預防治療即必須停用。	常規預防： ● 建議起始劑量為每 4 天給予 50 IU/公斤的 ELOCTATE。依據個人反應來調整劑量，劑量範圍 25-65 IU/公斤，時間間隔 3-5 天。	例行預防性治療： ● 常規次級預防性治療的臨床試驗中，先前曾接受過治療之病人(PTP)的平均劑量為 40 IU/kg(範圍：13 到 78 IU/kg)，而給藥間隔為 3 到 4 天。	● 應於開始使用 Hemlibra 治療的前一天停止使用繞道治療劑(如 aPCC 與 rFVIIa)治療(包括常規性預防治療)。 ● 在使用 Hemlibra 治療的最初 7 天期間，可

	● QFITLIA 的起始劑量為 50 mg 每 2 個月一次(Q2M)。劑量應視需要調整，將抗凝血酶(AT)活性維持在 15 - 35%之間(如下表)。劑量調整選項包括 50 mg 每個月一次(QM)、20 mg Q2M 或 20 mg QM。AT(antithrombin)活性必須使用核准的特定 AT 活性檢定法測量。 <table><tr><td></td><td colspan="3">起始劑量 50 mg Q2M</td></tr><tr><td>AT 濃度</td><td>AT 濃度< 15%</td><td>AT 15 - 35% (AT 目標範圍)</td><td>6 個月後 AT > 35%</td></tr><tr><td>劑量調整</td><td>20 mg Q2M</td><td>無劑量調整</td><td>50 mg QM*</td></tr><tr><td></td><td colspan="3">劑量調整 20 mg Q2M</td></tr><tr><td>AT 濃度</td><td>AT 濃度< 15%</td><td>AT 15 - 35% (AT 目標範圍)</td><td>6 個月後 AT > 35%</td></tr><tr><td>劑量調整</td><td>停用 QFITLIA</td><td>無劑量調整</td><td>20 mg QM*</td></tr></table> *針對使用 50 mg QM 或 20 mg QM 而 AT 濃度> 35%的病患，根據充分出血控制進行臨床判斷，決定是否繼續治療。 ● 開始 QFITLIA 治療前應測量 AT 活性，接著在下一劑注射前每兩個月進行測量，為期 6 個月。劑量調整後，應重新開始 AT 測量。 ● QFITLIA 給藥停止後，不需進行例行性 AT 監測，除非病患有出血而需要以		起始劑量 50 mg Q2M			AT 濃度	AT 濃度< 15%	AT 15 - 35% (AT 目標範圍)	6 個月後 AT > 35%	劑量調整	20 mg Q2M	無劑量調整	50 mg QM*		劑量調整 20 mg Q2M			AT 濃度	AT 濃度< 15%	AT 15 - 35% (AT 目標範圍)	6 個月後 AT > 35%	劑量調整	停用 QFITLIA	無劑量調整	20 mg QM*	● 小於 6 歲的兒童建議起始劑量為每星期 2 次，每次給予 50 IU/公斤的 ELOCTATE。依據個人反應來調整劑量，劑量範圍 25-65 IU/公斤，時間間隔 3-5 天。可能需要更頻繁或更高的劑量(最高 80 IU/公斤)。	● 作為長期預防性治療出血，建議使用劑量為 100 IU/kg 每週一次。與青少年和成人相比，因兒童(< 12 歲)半衰期較短且廓清率較高(根據每公斤體重計算所得)，故在兒童中回復率較低。依據病人臨床反應調整給藥方式(劑量或頻率)。	繼續使用第八凝血因子(FVIII)做為預防性治療。 ● 建議劑量為於最初 4 週每週一次投予 3 mg/kg(負荷劑量)，之後從第 5 週開始改為每週一次 1.5 mg/kg、每 2 週一次 3 mg/kg 或每 4 週一次 6 mg/kg 的維持劑量，且所有劑量皆應皮下注射給藥。
	起始劑量 50 mg Q2M																											
AT 濃度	AT 濃度< 15%	AT 15 - 35% (AT 目標範圍)	6 個月後 AT > 35%																									
劑量調整	20 mg Q2M	無劑量調整	50 mg QM*																									
	劑量調整 20 mg Q2M																											
AT 濃度	AT 濃度< 15%	AT 15 - 35% (AT 目標範圍)	6 個月後 AT > 35%																									
劑量調整	停用 QFITLIA	無劑量調整	20 mg QM*																									

	CFC/BPA 治療。			
療程 [#]	常規性預防治療。	常規性預防治療。	常規次級預防性治療。 長期預防性治療出血。	長期預防性治療使用。
每療程 花費	擬訂中	以健保給付規定最大劑量 估算，假設每 5 天注射一 次，每次 65 IU/kg，每人 年約花費 6,906,259 元 (成人平均體重 68.2kg)	以健保給付規定最大劑量估 算，假設每週注射 2 次，每 次 50 IU/kg，每人年約花費 6,950,944 元 (成人平均體重 68.2kg)	以健保給付規定估算， 最初 4 週每週一次投予 3 mg/kg (負荷劑量)， 之後從第 5 週開始改為 每週一次 1.5 mg/kg， 每人年約花費 12,634,050 元 (成人平 均體重 68.2kg)
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		V	V	
目前臨床治療指引建議的首選				
其他考量因素，請說明：				V (建議給藥間隔與本案 藥品較為相近)
註 1：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。 註 2：與本案藥品相近治療地位之藥品繁多，此處表格僅呈現近年來 A 型、B 型血友病近年來使用人數最多及用法與本案藥品較相似的藥品。				

[#]此處僅呈現藥品作為預防性治療之建議用法及療程。

^{\$}仿單中提及 Eloctate 每瓶含有標稱效價 250、500、750、1000、1500、2000 或 3000 IU，然經查詢我國藥品許可證僅查獲 250、500、1000 和 2000 IU 劑量之商品名。



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)	截至民國 114 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	截至民國 114 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。
NICE (英國)	截至民國 114 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。

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

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

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

【凡特凝皮下注射液 20 毫克、預充填注射筆 50 毫克】

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 28 日

前言：

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

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

一、疾病治療現況

血友病(hemophilia)通常為第 VIII 凝血因子、第 IX 凝血因子或第 XI 凝血因子缺乏所引起的遺傳性疾病，所有型別^a中較常見的為 A 型(約 85%)和 B 型(約 15%)，分別源於凝血因子 VIII 和 IX 蛋白缺陷或功能失調^b，故其致病原因主要為凝血因子基因缺陷或突變。過去研究在凝血因子 VIII 和 IX 的編碼基因發現超過 1,000 個突變，相關編碼基因在 X 染色體的長臂上，屬性聯隱性遺傳，因此，男性發生率較高；而血友病於各地盛行率相似，約佔活產嬰兒 1/10,000 [1, 2]。

血友病之症狀常於兒童早期即出現，包含受傷、手術或拔牙後長時間出血、容易瘀傷、關節疼痛、僵硬和腫脹等[3]。根據世界血友病聯盟(World federation of

^a 其他型別尚包含 C 型血友病和後天性血友病等。

^b 血塊形成過程涉及兩種途徑的活化—外在或組織因子(extrinsic or tissue factor, TF)途徑和內在或接觸途徑。兩種途徑均由一系列級聯酶活化事件組成，透過纖維蛋白單體的交聯和血小板的活化導致血塊的形成和穩定，當凝血因子缺乏或功能失調時，凝血級聯的內在途徑無法正常激活，導致血塊形成過程出現缺陷。

hemophilia, WFH)於 2020 年發表的血友病處置指引(第三版)[4]，血友病之診斷主要透過病人症狀(容易瘀青、「自發性」出血、創傷或手術後出血過多、幼兒時期出現關節出血等)、家族異常出血史(兄弟姐妹或母系男性親屬)、凝血功能檢測(檢驗凝血酶原時間(prothrombin time, PT)、部份凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板功能測試等)，及基因檢測(F8 或 F9 基因的關鍵區域)來確立。

WFH 血友病處置指引(第三版)指出，血友病的嚴重程度與體內的凝血因子缺乏程度有關，嚴重程度分為輕度、中度及重度，相關定義如後表說明[4]：

嚴重程度	凝血因子活性或濃度	出血症狀
輕度	5 至 40 IU/dL 或 5 至< 40%正常濃度	自發性出血較罕見，嚴重外傷或手術時才會有嚴重出血情況
中度	1 至 5 IU/dL 或 1 至 5%正常濃度	偶爾自發性出血；輕微外傷或手術時會出現較長時間出血
重度	< 1 IU/dL 或 < 1%正常濃度	自發性關節或肌肉出血情況

本報告針對「重度 A 型和 B 型血友病」搜尋相關治療策略，此處主要彙整 WFH 血友病處置指引(第三版)(2020 年發表)[4]，及國際血栓形成和止血學會(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)先天性 A 型和 B 型血友病治療臨床實務指引(2024 年發表)[5]中提出之相關治療建議，並輔以美國國家出血性疾病基金會(National Bleeding Disorders Foundation)有關出血性疾病之治療選擇建議[6]，相關建議內容如下：

血友病治療主要可分為因子替代療法(factor replacement therapy)、非替代療法或基因治療，相關藥品分類如下[6]：

- 1. 替代療法：將病人體內缺乏的凝血因子補充至一定濃度以防止出血。
 - 包含凝血因子製劑(clotting factor concentrates, CFC)：如標準半衰期(standard half-life)治療、延長半衰期(extended half-life)治療、血漿衍生(plasma-derived)治療、繞徑治療(bypassing agents, BPA)等。
- 2. 非替代療法：以非補充凝血因子的方式治療或預防出血。
 - 包含非特異性抗體：如 emicizumab、desmopressin (DDAVP)、本案藥品 fitusiran 等。
- 3. 基因治療
 - 包含 fidanacogene elaparvovec 等。

血友病治療依治療時機分為需求性治療(episodic/on-demand treatment)及預防性治療(prophylactic treatment) [4]：

1. 需求性治療：
- 使用時機：僅在出血時輸注凝血因子製劑(clotting factor concentrates)。
2. 預防性治療：規律使用藥品。
- 讓重度血友病病人的凝血因子濃度維持在 1 IU/dL (1%正常濃度)以上，減輕疾病嚴重程度、預防關節出血及維持肌肉骨骼的健康。長效性凝血因子製劑可讓病人的凝血因子濃度相當比例時間(substantial proportion of time)達到非血友病範圍> 40 IU/dL (40%正常濃度)。
- WFH 指引中提及預防性治療依起始時間分為初級、次級及三級，詳如後表說明：

初級預防性治療	在沒有經身體檢查及/或影像學判定的關節疾病，且在第 2 次有臨床症狀的關節出血之前及 3 歲之前時，開始定期的持續性預防性治療。
次級預防性治療	在 2 次以上的關節出血後、但尚未有關節疾病發作時，開始定期的持續性預防性治療；通常是在 3 歲以上。
三級預防性治療	在證實關節疾病發作之後，開始定期的持續性預防性治療。三級預防特定適用於成年時期開始的預防性治療。

2024 年 ISTH 指引進一步針對 A 型血友病無抗體(without inhibitor)、A 型血友病有抗體(with inhibitor)及 B 型血友病無抗體的族群，綜整相關文獻證據，提供不同次族群使用情境下的治療選擇建議。其中，針對重度 A 型和 B 型血友病人皆較建議使用預防性治療，而非需求性治療，相關內容彙整如表三[5]。

表三 ISTH 指引針對血友病治療選擇之建議

	族群	建議內容	建議強度	證據等級
A 型血友病無抗體	中度嚴重至重度	預防性治療優於需求性治療	強烈建議	中
	中度嚴重至重度	使用 emicizumab 或 FVIII 製劑進行預防性治療	有條件建議	非常低
	中度嚴重至重度	使用標準或延長半衰期的重組 FVIII 製劑	有條件建議	非常低
	在資源有限的環境中，無法使用標準劑量預防治療者	使用低劑量 FVIII 製劑進行預防優於需求性治療出血事件	有條件建議	非常低
	先前未接受過治療之重度且需要開始使用血漿衍生或標準半衰期重組 FVIII	使用血漿衍生 FVIII 進行初始預防優於使用標準半衰期重組 FVIII 製劑	有條件建議	非常低

	族群	建議內容	建議強度	證據等級
	製劑進行預防治療者			
	中度嚴重至重度且需接受重大侵入性手術者	持續或快速輸注血漿衍生或標準半衰期重組 FVIII 製劑	有條件建議	非常低
A 型血友病有抗體	重度	預防性治療優於需求性治療	有條件建議	低
	重度	使用 emicizumab 進行預防性治療優於繞徑治療	有條件建議	非常低
	重度、具有高反應性抑制劑且將開始免疫耐受誘導者	使用低劑量或高劑量 FVIII 製劑誘導免疫耐受	有條件建議	非常低
	重度且接受侵入性手術，需要繞徑治療者	使用重組 FVII 活化物 (FVIIa；eptacog alfa) 或活化的凝血酶原複合物濃縮劑	有條件建議	非常低
	重度且出現關節出血，將接受重組 FVIIa (eptacog alfa) 治療者	使用 3 劑，每劑間隔 3 小時，每次 90 µg/kg；或單次劑量 270 µg/kg	有條件建議	非常低
B 型血友病無抗體	中度嚴重至重度	預防性治療優於需求性治療	強烈建議	中
	中度嚴重至重度	使用純化的血漿衍生 FIX 或標準或延長半衰期的重組 FIX 製劑進行預防性治療	有條件建議	非常低

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 QFITLIA 之主成分為 fitusiran。參考建議者提供之草擬之中文仿單指出，本案藥品是一種雙股小分子干擾核糖核酸(small interfering RNA, siRNA)-GalNAc 共軛物，使用稱為 RNA 干擾(RNAi)的天然路徑，專一性標靶抗凝血酶信使 RNA (mRNA) 的降解，使血漿抗凝血酶濃度降低[°]。

[°] 因尚無衛生福利部核定仿單，此處係參考建議者檢附之仿單擬稿。

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology)之網頁[7]，尚查無 fitusiran 相關 ATC 分類碼(查詢日期截至 2025 年 2 月 20 日止)。

於衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)《西藥許可證查詢》網頁[8]以「血友病」、「第八凝血因子」或「第九凝血因子」為適應症關鍵字搜索，另限縮可用於重度 A 型或 B 型血友病且註銷狀態為「未註銷」之藥品成分，查獲可用於 A 型或 B 型血友病之 2 項繞徑治療藥品，包含 Feiba (活化的凝血酶原複合物濃縮劑)及 NovoSeven(活化的第七因子 rVIIa)；僅可用於 A 型血友病之藥品共 14 項第八凝血因子相關製劑^d，1 項雙特異性抗體藥物(emicizumab)及 1 項基因治療(valoctocogene roxaparvovec)；僅可用於 B 型血友病之藥品，共 1 項第二/七/九/十凝血因子相關製劑(Profilnine)、7 項第九凝血因子相關製劑^e，及 1 項基因治療(fidanacogene elaparvovec)。

於健保署所公告之最新版本的「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」藥品給付規定(2025 年 2 月 24 日更新)[9]，以「血友病」、「第八凝血因子」或「第九凝血因子」作為關鍵字查詢，並限縮血友病型別於 A 型或 B 型，則查有繞徑治療藥物(如 NovoSeven、Feiba)，第八、第九凝血因子製劑^f、雙特異性單株抗體(emicizumab)。另於健保署《健保用藥品項網路查詢服務》網頁[10]搜索其他已取得 A 型或 B 型血友病藥品許可適應症之成分，得前述以取得藥品許可證之凝血因子相關製劑及雙特異性抗體(emicizumab)皆已收載於健保，而 2 項基因治療 valoctocogene roxaparvovec 及 fidanacogene elaparvovec 則尚未經收載。

本報告綜合臨床治療指引建議、WHO ATC code、我國主管機關核准許可證，及我國健保收載情況，考量建議者宣稱本案藥品可用於 A 型及 B 型血友病，故本報告認為與之治療地位相近的藥品應包含第八及第九凝血因子相關製劑、繞徑治療及雙特異性抗體(emicizumab)，惟於凝血因子製劑方面，須留意各項藥品之半衰期及建議療程不同，相關藥品資訊彙整於表四。此外，未來亦需持續追蹤血友病相關基因治療或其他新興治療之上市及收載情形。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
A 型和 B 型血友病				

^d 包含 Koate-dvi、Kovaltry、Adynovate、Advate、Afstyla、Eloctate、Esperoct、NovoEight、Jivi、Nuwiq、Xyntha、Altuviiio、國血製劑益康及 Alphanate。

^e 包含 Rixubis、BeneFIX、Alprolix、Refixia、Idelvion、Alphanine 及國血製劑益康。

^f 如 Eloctate、Adynovate、Kovaltry、Afstyla、Nuwiq、Jivi、Esperoct、Altuviiio、Idelvion、Alprolix、Refixia 等。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
尚無 ATC 分類碼 Fitusiran (Qfitlia; 本案藥品)	尚未取得藥品許可適應症，建議者申請查驗登記宣稱之適應症如下： ● 用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。 ● 用於帶有或未帶有第九凝血因子抗體之 B 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。	注射液	50 mg/ 0.5 mL 預充填注射筆；20 mg/ 0.2 mL 藥瓶	建議收 載中
B02BD03 Factor VIII Inhibitor Bypassing Activity (Feiba)	● 治療帶有抑制子之 A 型血友病患者的出血。 ● 治療帶有抑制子之 B 型血友病患者的出血。 ● 治療有後天性第八因子抗體之非血友病患者的出血。 ● 預防曾有嚴重出血或具高度重大出血風險之帶有抑制子 A 型血友病患者的出血。	凍晶 注射 劑	25/ 50 U/mL	給付規 定 4.2.2， 詳見附 錄一
B02BD08 Eptacog alfa (NovoSeven)	1. A 型及 B 型血友病發生抗第八及第九因子抗體者、後天性血友病(發生抗第八型及第九因子抗體者)、缺乏第七因子者、Glanzmanns Thrombasthenia。 2. 產後嚴重出血：用於子宮收縮劑不足以達到	凍晶 注射 劑	50/ 100/ 250/ 400 IU	給付規 定 4.2.2， 詳見附 錄一

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
	止血效果時的產後嚴重出血。			
A 型血友病				
B02BD02 FACTOR VIII (Koate-dvi)	治療及預防血友病 A	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二
B02BD02 Antihemophilic factor (recombinant) (Kovaltry)	● 控制及預防成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件； ● 成人及兒童 A 型血友病病人手術前中後之處置； ● 作為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件發生率。 本品不適用於治療 vonWillebrand 疾病。	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二
B02BD02 Antihemophilic factor (recombinant) PEGylated (Adynovate)	● 控制及預防 A 型血友病病人之出血事件。 ● A 型血友病病人手術前中後之處置。 ● 作為例行預防，預防或降低 A 型血友病病人之出血事件發生率。	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000/ 2000/ 3000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二
B02BD02 Octocog alfa (Advate)	● 控制及預防成人及兒童 A 型血友病患者之出血事件。 ● 成人及兒童 A 型血友病患者手術前中後之處置。 ● 做為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病患者之出血事	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
	件發生率。 本品不能做為 von willebrand 氏疾病之治 療。			
B02BD02 Lonoctocog alfa (Afstyla)	罹患 A 型血友病(先天性 第八凝血因子缺乏症)病 人的出血治療及預防。	凍晶 乾燥 注射 劑	250/ 500/ 1000/ 2000 IU	給付規 定 4.2.3， 詳見附 錄二
B02BD02 Antihemophilic factor (recombinant) (Eloctate)	治療與預防 A 型血友病 患者(先天性第八凝血因 子缺乏症)的出血。 不適用於治療溫韋伯氏 病 (von Willebrand disease)	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000/ 2000 IU	給付規 定 4.2.3， 詳見附 錄二
B02BD02 Turoctocog alfa pegol (Esperoct)	針對罹患 A 型血友病的 成人和兒童，用於： ● 需要時治療及控制出 血事件。 ● 手術前中後之處置。 ● 作為例行預防，以降低 出血事件的頻率。	凍晶 注射 劑	500/ 1000/ 1500/ 2000/ 3000 IU	給付規 定 4.2.3， 詳見附 錄二
B02BD02 Turoctocog alfa (NovoEight)	● 控制及預防成人及兒 童 A 型血友病患者之 出血事件。 ● 成人及兒童 A 型血友 病患者手術前中後之 處置。 ● 作為例行預防，預防或 降低成人及兒童 A 型 血友病患者之出血事 件發生率。 本品不適用於治療 von Willebrand disease。	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000 IU	給付規 定 4.2.3， 詳見附 錄二
B02BD02 Damoctocog alfa	用於 12 歲（含）以上曾 接受治療的 A 型血友病	凍晶 乾燥	250/ 500/ 1000/ 2000	給付規 定 4.2.3，

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
pegol (Jivi)	病人的下列狀況： ● 治療及控制出血事件。 ● 手術前中後之出血處置。 ● 作為例行預防，以降低病人之出血事件發生率。	注射劑	IU	詳見附錄二
B02BD02 Simoctocog alfa (Nuwiq)	治療與預防 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人的出血。	凍晶注射劑	250/ 500/ 1000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二
B02BD02 Moroctocog alfa (Xyntha)	治療和預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。	凍晶注射劑	500/ 1000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二
B02BD02 Efanesoctocog alfa (Altuviiio)	適用於 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病人，可用於： 1. 常規預防以減少出血頻率。 2. 需要時治療及控制出血事件。 3. 手術療程處置。 使用限制：本品不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)。	凍晶注射劑	250/ 500/ 1000/ 2000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二
B02BD02 FACTOR VIII、von Willebrand factor (國血製劑益康)	1. 當 von Willebrand disease 病人使用 desmopressin (DDAVP) 治療無效時或為其禁忌時，預防和治療病人非手術與手術造成的出血。 2. 預防和治療因 A 型血友病而引起缺乏第八	凍晶乾燥注射劑	50 IU FVIII / mL，100 IU VWF / mL	給付規定 4.2.3， 詳見附錄二

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
	凝血因子相關之非手術與手術造成的出血。			
B02BD06 Antihemophilic factor human (Alphanate)	● A 型血友病。 ● DDAVP 治療無效或禁忌之 vWD 病人在實施手術及/或侵入性治療時使用，但不適合使用於進行重度手術的 type 3 病患。	凍晶 注射 劑	250/ 500/ 1000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附 錄二
B02BX06 Emicizumab (Hemlibra)	適用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人之出血事件常規性預防。	注射 液劑	30/ 150 mg/mL	給付規定 4.2.7， 詳見附 錄三
B02BD15 Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian)	適用於治療嚴重 A 型血友病(先天第八凝血因子缺乏)之成人病人，必須沒有第八凝血因子抗體病史，且沒有可偵測到的第 5 血清型腺相關病毒(AAV5)抗體。	注射 液劑	每 8 mL 小瓶 含有 2×10^{13} vg	健保尚 未收載
B 型血友病				
B02BD01 FACTOR II、VII、 IX、X (Profilnine)	預防及治療乙型血友病及缺乏第九凝血因子。	凍晶 注射 劑	每 100 IU FIX 含不超 過 150 IU FII、35 IU FVII 及 100 IU FX	給付規定 4.2.5， 詳見附 錄四
B02BD Antithrombin III、 FACTOR IX (國血製劑益康)	用以治療和預防，因缺乏第九凝血因子而引起之 B 型血友病相關的出血病症。	凍晶 乾燥 注射 劑	500 IU FIX， 12.5 IU Antithrombin III	給付規定 4.2.3， 詳見附 錄二
B02BD04 Nonacog gamma (Rixubis)	適用於成人及兒童 B 型血友病患：控制和預防出血事件，手術療程	凍晶 注射 劑	500/ 1000/ 2000 IU	給付規定 4.2.3， 詳見附

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
	(perioperative)處置，及常規性預防處置。 不適用於對 B 型血友病患者進行免疫耐受性的誘導。			錄二
B02BD04 Nonacog alfa (BeneFIX)	● 控制與預防 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏症，或稱聖誕節症)之出血，包括接受外科手術時的出血控制與預防出血。 ● 做為常規預防性治療於 B 型血友病患者(先天性第九凝血因子缺乏症)之出血。	凍晶注射劑	250/ 500/ 1000/ 2000 IU	給付規定 4.2.3，詳見附錄二
B02BD04 Eftrenonacog alfa (Alprolix)	適用於成人和兒童 B 型血友病患者之：控制和預防出血、手術療程處置(perioperative management)、常規的預防或減少出血頻率。	凍晶注射劑	250/ 500/ 1000/ 3000 IU	給付規定 4.2.3，詳見附錄二
B02BD04 Nonacog beta pegol (Refixia)	B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人的出血治療及預防。 使用限制：不適用於對 B 型血友病患者進行免疫耐受性的誘導(immune tolerance induction, ITI)。	凍晶注射劑	500/ 1000/ 2000 IU	給付規定 4.2.3，詳見附錄二
B02BD04 Albutrepenonacog alfa (Idelvion)	適用於預防及治療 B 型血友病患者(先天性第九凝血因子缺乏症)之出血，包括接受外科手術時出血的控制與預防。	凍晶注射劑	250/ 500/ 1000/ 2000 IU	給付規定 4.2.3，詳見附錄二
B02BD04 FACTOR IX	預防及治療乙型血友病及缺乏第九凝血因子。	凍晶注射	每公克蛋白質至少含有	給付規定 4.2.3，

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現 行給付 條件
(Alphanine)		劑	150 IU FIX	詳見附 錄二
B02BD17 Fidanacogene elaparvovec (Beqvez)	適用於治療年齡 18 歲以上且須使用第九凝血因子預防性療法的中重度至重度 B 型血友病病人，必須沒有第九凝血因子抑制因子病史，且沒有可檢測到的 AAVRh74var 中和抗體。	注射 液劑	每 1 mL 小瓶 含有 1×10^{13} vg	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 Library/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)	截至 2025 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	截至 2025 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。
NICE (英國)	截至 2025 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：截至 2025 年 2 月 7 日為止，查無相關資料。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 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) [11]

截至 2025 年 2 月 7 日為止，於加拿大 CDA-AMC 公開網頁查詢 fitusiran

(QFITLIA)，尚查無相關醫療科技評估報告資料。

(二) PBAC（澳洲）[12]

截至 2025 年 2 月 7 日為止，於 PBAC 公開網頁查詢 fitusiran (QFITLIA)，尚查無相關醫療科技評估報告資料。

(三) NICE（英國）[13]

截至 2025 年 2 月 7 日為止，於 NICE 公開網頁查詢 fitusiran (QFITLIA)，尚查無相關醫療科技評估報告資料。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）[14]

截至 2025 年 2 月 7 日為止，於 SMC 公開網頁查詢 fitusiran (QFITLIA)，尚查無相關醫療科技評估報告資料。

2. 歐美法規審查單位

(1) EMA（歐洲藥品管理局）審查資料[15]

於 2025 年 3 月 5 日止，以關鍵字“fitusiran”查詢歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)公開網頁，查無與本品相關許可適應症內容。

(2) U.S. FDA（美國食品藥物管理局）審查資料[16]

於 2025 年 3 月 5 日止，以關鍵字“fitusiran”查詢美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)公開網頁，查無與本品相關許可適應症內容。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/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	納入條件： (1) A 型血友病或 B 型血友病 (2) 12 歲以上青少年及成人 排除條件：未設限
Intervention	Fitusiran (作為常規性預防治療)
Comparator	未設限
Outcome	療效、生活品質及安全性指標
Study design	系統性文獻回顧(systematic review)、統合分析(meta-analysis)、隨機對照試驗(randomized controlled trial)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library /PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 17 日止，以「hemophilia」及「fitusiran」等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄五。

(2) 搜尋結果

透過《附錄五》搜索策略，於 PubMed 共尋獲 7 筆資料，於 Embase 共尋獲得 35 筆資料，於 Cochrane Library 共尋獲 28 筆資料。經逐筆檢視標題與摘要，排除內容重複^g、不符合本案主題^h，或尚查無試驗結果ⁱ者。最終，共納入 2 項第 III 期隨機對照試驗(ATLAS-INH [30]; ATLAS-A/B [31])，及 1 筆 Olasupo (2024 年)針對非凝血因子療法用於 A 型或 B 型先天性血友病預防治療的系統性文獻回顧[32]；此外，本報告另輔以參考 1 項和前 2 項試驗同為與 BPA 或 CFC 進行比較的非隨機對照之第 III 期 ATLAS-PPX 試驗[33]，及前述 3 項試驗之延伸性試驗 ATLAS-OLE 供參考[34]。前述臨床試驗及系統性文獻回顧內容摘述如後。

^g 部分文獻為主要文獻發表前報告之初步分析、探索性指標結果、研討會摘要等，於本報告將不逐一摘述相關內容[17-28]。

^h 此處排除第 I/II 期劑量探索或劑量擴增試驗。

ⁱ 一項試驗 ATLAS-NEO (NCT05662319)旨在進一步評估 fitusiran 的有效性和安全性，並調整劑量和給藥方案(將抗凝血酶(AT)活性濃度控制在 15 至 35%之間，並強化 fitusiran 的效益風險(benefit-risk)狀況(Primary Completion (Estimated)：2026-09-12)[29]。

A. 本案相關第 III 期臨床試驗及其相關延伸性試驗

(a) 試驗目的及設計[30, 31, 33, 34]

與本案主題相關之 3 項第 III 期臨床試驗(ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX)皆主要探討 fitusiran 作為嚴重 A 或 B 型血友病病人預防性治療之相對療效和安全性，惟試驗間於病人凝血因子抗體有無、出血事件的需求性治療選擇不同；參與上述 3 項試驗病人後續可再參與延伸性試驗 ATLAS-OLE。

3 項第 III 期臨床試驗皆納入嚴重 A 或 B 型 12 歲以上之血友病男性病人；各試驗不同之處在於，病人可能有或無凝血因子抗體，接受的出血事件需求性治療選擇可能為 BPA 或 CFC，而於延伸性試驗階段病人不得接受 BPA 或 CFC 治療。

介入方式方面，ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B 試驗以 2：1 方式分派至使用 fitusiran 80 mg 每月一次或僅在出血事件時給予 BPA 或 CFC 需求性治療；ATLAS-PPX 試驗主要是先用原本療法 BPA 或 CFC 預防性治療 6 個月，再轉換至 fitusiran 80 mg 預防性治療；而延伸性試驗是以抗凝血酶活性維持在 15%至 35%之間為目標調整 fitusiran 治療方案(Antithrombin-based Dose Regimen, AT-DR)，以減少不良事件的發生。

試驗探討之指標方面，3 項第 III 期臨床試驗之主要療效指標皆為療效期的每年出血率(annualized bleeding rate, ABR)^j，而預先定義的次族群分析為血友病型別(A 或 B)、篩選前 6 個月內的出血事件數(≤ 10 或 > 10)、年齡(< 18 或 18 至 64 或 ≥ 65)；次要療效指標包含 ABR-治療期、Haem-A-QoL^k生理健康和整體分數改變量-治療期、每年自發性出血率-療效期(efficacy period)、每年關節出血率-療效期，及 ABR-起效期(onset period)等。安全性指標則主要探討不良事件的發生率、嚴重程度、嚴重性和相關性；另外，試驗中提及治療過程中出現的特別值得關注的不良事件(treatment-emergent adverse events of special interest, TEAE-SI)，包含 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、嚴重(serious)或強烈(severe)注射部位反應、全身注射相關反應、膽囊炎及膽結石等。於延伸性試驗中，以安全性做為主要療效指標。考量各項研究之設計略有差異，於表五綜整呈現 4 項試驗之試驗資訊。

^j 年出血率定義為符合條件的出血事件數除以療效期內的總天數，再乘以 365.25。

^k 成人血友病生活品質問卷(The Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults, Haem-A-QoL)是一項經過驗證的評估方法，旨在評估 ≥ 17 歲的血友病 A 型病人的健康相關生活品質。該問卷包含 46 個項目，涵蓋 10 個領域：「生理健康」、「感覺」、「自我觀點」、「運動和休閒」、「工作和學校」、「應對血友病」、「治療」、「未來」、「家庭計劃」和「伴侶和性」。每項自我報告分數是基於 5-point Likert scale，總轉換分數範圍為 0 至 100，分數越低，生活品質越高。有報告稱，整體和身體健康領域評分分別降低 7 分和 10 分為具有臨床意義的改善[30]。

表五 本案相關第 III 期臨床試驗及其相關延伸性試驗之試驗資訊

試驗名稱	ATLAS-INH [30] (NCT03417102)	ATLAS-A/B [31] (NCT03417245)	ATLAS-PPX [33] (NCT03549871)	ATLAS-OLE ^{註1} [34, 35] (NCT03754790)
試驗目的	評估 fitusiran 作為預防性治療與以 BPA 作為需求性治療對於有抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估 fitusiran 作為預防性治療與以 CFC 作為需求性治療對於無抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估自 BPA/CFC 轉換至 fitusiran 與以 BPA/CFC 作為預防性治療於無論有無抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估 fitusiran 用於 12 歲以上重度 A/B 型血友病(無論有無抗體)作為預防性治療的長期療效與安全性
試驗設計	第 III 期、多國(12 國；含台灣)多中心(26 中心)、隨機、開放式作業	第 III 期、多國(17 國；含台灣)多中心(45 中心)、隨機、開放式作業	第 III 期、多國(15 國)多中心(35 中心)、開放式作業	延伸性試驗、多國(含台灣)多中心、開放式作業
主要納入條件	● 男性 ● 12 歲以上 ● 嚴重 A 型(篩選時第八凝血因子< 1%)或嚴重 B 型血友病(篩選時第九凝血因子≤ 2%)			完成 fitusiran 第 III 期試驗(ATLAS-INH、ATLAS-A/B、ATLAS-PPX)者： ● 目前不得接受凝血因子或繞徑藥物治療 ● 未曾接受過 fitusiran 的病人，ALT 或 AST 不得高於 1.5 倍上限值；曾於母試驗接受過 fitusiran 的病人，ALT 或 AST 不得高於 5 倍上限值
	● 有抗體(篩選時 Nijmegen 改良 Bethesda 法抗體效價 ≥ 0.6 BU/mL) ● 6 個月內至少發生 6 次 BPA 需求性治療的出血事件	● 無抗體(篩選時 Nijmegen 改良 Bethesda 法抗體效價 < 0.6 BU/mL) ● 6 個月內至少發生 6 次需 CFC 需求性治療的出血事件	● Cohort A：有抗體，6 個月內至少發生 2 次 BPA 需求性治療的出血事件(次族群含對 BPA 反應不佳的病人(ABR ≥ 20))(n = 30) ● Cohort B：無抗體，12 個月內至少發生 1 次 CFC 需求性治療的出血事件(n = 50)	

試驗名稱	ATLAS-INH [30] (NCT03417102)	ATLAS-A/B [31] (NCT03417245)	ATLAS-PPX [33] (NCT03549871)	ATLAS-OLE ^{註1} [34, 35] (NCT03754790)
主要排除條件	● 已知除 A 型或 B 型血友病外的其他出血性疾病； ● 篩選時抗凝血酶活性低於 60%； ● 同時存在血栓形成傾向性疾病(thrombophilic)； ● 動脈或靜脈血栓栓塞、心房顫動、臨床顯著的瓣膜疾病、心肌梗塞、心絞痛、短暫性腦缺血發作或中風的病史。			
隨機分派分層方式	● 隨機分派依篩選前 6 個月內出血事件數(≤ 10 或 > 10)分層		N/A	N/A
介入方式	● Fitusiran 80 mg 每月一次，有突破性出血事件時以 BPA 需求性治療(治療期 9 個月：起效期 1 個月+療效期 8 個月)：n = 38 ● BPA 需求性治療(治療期 9 個月)：n = 19 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	● Fitusiran 80 mg 每月一次，有突破性出血事件時以 CFC 需求性治療(治療期 9 個月：起效期 1 個月+療效期 8 個月)：n = 80 ● CFC 需求性治療(治療期 9 個月)：n = 40 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	● 先用原療法 BPA/CFC 6 個月 (n = 78)，再轉換至 fitusiran 80 mg (n = 65) (治療期 7 個月：起效期 1 個月+療效期 6 個月) ■ Cohort A 中對 BPA 反應不佳的病人，直接使用 fitusiran 80 mg 預防性治療：n = 2 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	● 以 AT 活性維持在 15%至 35%為目標調整劑量的方式(AT-DR)給予 fitusiran 治療^{註2}，為期 48 個月。 ● 在 AT-DR 下，病人接受的 fitusiran 劑量會因為體內 AT 濃度有所差異，可能使用 50 mg 或 20 mg 劑量，頻率為 Q2M 或 QM。
主要療效指標	● 每年出血率-療效期 ■ 預先定義的次族群分析為血友病型別(A 或 B)、篩選前 6 個月^{註3}內的出血事件數(≤ 10 或 > 10)、年齡(< 18 或 18 歲至 64 或 ≥ 65 歲)。			● TEAE 的發生情形

試驗名稱	ATLAS-INH [30] (NCT03417102)	ATLAS-A/B [31] (NCT03417245)	ATLAS-PPX [33] (NCT03549871)	ATLAS-OLE ^{註 1} [34, 35] (NCT03754790)
次要療效 指標	● 每年出血率-治療期； ● Haem-A-QoL 生理健康和整體分數改變量-治療期。			
	● 每年自發性出血率-療效期； ● 每年關節出血率-療效期； ● ABR-起效期。			● 年自發出血率-治療期 ● 年關節出血率-治療期
	-		● 年化體重校正(annualized weight-adjusted) CFC 或 BPA 攝取量	-
安全性指 標	● 不良事件的發生率、嚴重程度、嚴重性和相關性			
	● TEAE-SI 被定義為 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、嚴重(serious)或強烈(severe)注射部位反應及全身注射相關反應		● TEAE-SI 被定義為 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、注射部位反應、膽囊炎、膽結石	-

註 1：有關 ATLAS-OLE 試驗之相關試驗設計，考量目前已發表之公開文獻僅查有研討會摘要，故此處輔以 ClinicalTrials.gov 臨床試驗網頁公開資訊 (ClinicalTrials.gov ID：NCT03754790)。建議者於送審資料中另有提供 ATLAS-OLE 試驗相關 EAHAD 2024 及 ISTH 2024 研討會簡報資料，惟截至本報告搜尋日期尚未於公開網頁查得相關簡報內容，故於此不另行呈現其中資訊。

註 2：此處劑量給予方式除研討會摘要外，亦參考於 Sanofi 廠商公開網頁於 2024 年 6 月公告之新聞稿資訊[35]及 ClinicalTrials.gov 臨床試驗網頁公開資訊。

註 3：於 ATLAS-PPX 試驗中為 6 個月或 12 個月。

(b) 病人族群基期特性(如表六)[30, 31, 33, 34]

3 項主要試驗病人納入期間大致為 2018 年至 2022 年，而延伸性試驗之證據目前僅有研討會摘要可供參考，本報告查得之公開數據截至 2023 年 6 月。

於 ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B 試驗中，病人以 2：1 接受 fitusiran 預防性治療及僅接受 BPA 或 CFC 需求性治療，共計納入 120 人使用 fitusiran 及 59 人使用 BPA 或 CFC；於 ATLAS-PPX 試驗中，病人先接受 BPA/CFC 預防性治療 6 個月，再轉換至使用 fitusiran 80 mg，共計有 65 人納入後續分析；參與前述 3 項試驗的病人後續有參與 ATLAS-OLE 試驗者共 227 人。

整體而言，病人接受試驗治療的平均年齡為 30 歲前後；A 型血友病佔近 8 成；亞裔比例於各項試驗中不同，而於延伸性試驗中大約佔 5 成；於有抗體的病人中，9 成病人之抗體效價 ≥ 5 BU/mL；ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B 試驗中病人過去 6 個月發生出血事件的中位數為 10 次，中位數目標關節數(target joint)¹為 1 個。

¹ 此處「target joint」定義為連續 6 個月內單一關節發生 3 次以上自發性出血。如果連續 12 個月內該關節發生出血事件 ≤ 2 次，則該關節不再被視為目標關節。

表六 本案相關第 III 期臨床試驗之病人基期資訊

		ATLAS-INH[30]		ATLAS-A/B[31]		ATLAS-PPX[33]	
		BPA (n = 19)	Fitusiran (n = 41)	CFC (n = 40)	Fitusiran (n = 80)	有抗體 (n = 19)	無抗體 (n = 46)
病人納入時間		2018 年 2 月 14 日至 2021 年 6 月 23 日		2018 年 3 月 1 日至 2021 年 7 月 14 日		2018 年 7 月 25 日至 2022 年 3 月 25 日	
年齡，歲		28.0 (23.0 to 36.0)	26.0 (17.0 to 32.0)	33.6±13.6	33.9±14.6	27.8±17.1	23.5±7.3
體重，kg		70.2±18	66.1±18.5	75.3±17.3	73.0 ±19.1	68.2±16.2	71.7±15.3
種族，人(%)	白人	6 (32)	10 (24)	12 (30)	33 (41)	15 (79)	27 (59)
	亞裔	13 (68)	29 (71)	28 (70)	43 (54)	3 (16)	17 (7)
	其他	0	1 (2)	0	2 (3)	1 (5)	0
	多種族	0	1 (2)	0	2 (3)	0	2 (4)
血友病型別，人(%)	A 型	16 (84)	32 (78)	31 (78)	62 (78)	14 (74)	36 (78)
	B 型	3 (16)	9 (22)	9 (23)	18 (23)	5 (26)	10 (22)
抗體效價，人(%)	< 5 BU/mL	1 (5)	6 (15)	-	-	1 (5)	-
	≥ 5 BU/mL	18 (95)	35 (85)	-	-	18 (95)	-
過去 6 個月出血事件數		10.0 (7.0 to 15.0)	10.0 (7.0 to 16.0)	10.0 (7.0 to 14.5)	10.0 (8.0 to 16.5)	4.6±2.6	- (12 個月為 4.0±5.2)
目標關節數		1.0 (0 to 3.0)	1.0 (0 to 2.0)	1.0 (0 to 2.0)	1.0 (0 to 2.0)	0 (0 to 1.0)	0 (0 to 0)

註：數值以 n (%)；平均值±標準差 SD；中位數(四分位距 IQR)呈現。

(c) 療效指標結果[30, 31, 33, 34]

於各試驗中訂有明確治療期、起效期及療效期的時間，3 項第 III 期試驗結果皆顯示主要療效指標「ABR-療效期」於 fitusiran 組統計上顯著低於 BPA 或 CFC 組，且 fitusiran 組統計上亦有顯著較高的無出血病人比例。其中，ATLAS-INH 試驗，fitusiran 組相較於 BPA 組，不論是統計上或臨床上可顯著降低 90.8%(95% CI 80.8 至 95.6)的平均出血率(以 negative binomial model 估計)；ATLAS-A/B 試驗，fitusiran 組相較於 CFC 組，統計上可顯著降低 90%的平均出血率(RR=0.101, 95% CI 0.064 至 0.159, $p < 0.0001$)；ATLAS-PPX 試驗，fitusiran 組相較於 BPA/CFC 組，統計上可顯著降低 61.1%(95% CI 32.5 至 77.6, $p = 0.0008$)的平均出血率。

次要療效指標中其他出血相關指標觀察到的趨勢與主要指標相似，相關結果詳見表七。而於 ATLAS-PPX 試驗中呈現的病人年化體重校正(annualized weight-adjusted) 之 CFC 或 BPA 攝取量，fitusiran 組低於 CFC/BPA 組，相關數據如表八。

本案藥品臨床試驗之病人報告結果包含於次要療效指標中，治療期的 Haem-A-QoL 20 轉換分數改變量顯示病人使用 fitusiran 後，於此問卷的生理健康評分及整體評分均下降，且下降幅度統計上顯著優於使用 BPA 或 CFC，顯示病人之健康相關生活品質得到改善，相關結果詳見表七。

另外，ATLAS-INH 試驗中發現每月一次的 fitusiran 預防性治療可持續降低抗凝血酶活性，從基期的平均($104\% \pm 10.5$)，第 15 天降低約 77%，第 29 天則降低約 84%，至試驗結束期間保持下降 84 至 90%；而 BPA 組，則未觀察到對抗凝血酶活性的影響。類似的抗凝血酶活性下降趨勢在 ATLAS-A/B 試驗的 fitusiran 組中也得以觀察到。

最後，依據延伸性試驗 ATLAS-OLE ($n = 227$)之研討會數據結果，病人平均 AT 活性為(23.5 ± 4.6)，38%病人不需劑量調整即能達到 AT 目標，56%病人需一次劑量調整。病人中位數 ABR-療效期為 3.7%；有抗體者為 1.9%，無抗體者為 3.8%。與 BPA/CFC 需求性治療相比，無論有無抗體，fitusiran 出血控制效果均較佳(分別減少 73% 和 71%， $p < 0.0006$ 和 $p < 0.0001$)；與 BPA 預防性治療相比，出血率降低 70% ($p = 0.0002$)，而與 CFC 預防性治療相當($p = 0.6$)。整體來說，就現有證據顯示長期使用 fitusiran 於控制出血的效果得以維持，惟相關數據來自研討會摘要^m，尚未查有經同儕審查發表之完整文獻可供參考，故於解讀時尚需保留不確定性，未來仍需持續追蹤相關試驗結果。

^m 建議者於送審資料中另有提供 ATLAS-OLE 試驗相關 EAHAD 2024 及 ISTH 2024 研討會簡報資料，惟截至本報告搜尋日期尚未於公開網頁查得相關簡報內容，故於此不另行呈現其中資訊。

表七 本案相關第 III 期臨床試驗之主要及次要療效指標結果

	ATLAS-INH			ATLAS-A/B			ATLAS-PPX		
	BPA (n = 19)	Fitusiran (n = 38)	p value	CFC (n = 40)	Fitusiran (n = 79)	p value	BPA/CFC (n = 65)	Fitusiran (n = 65)	p value
中位數追蹤時間	-	-	-	7.8 月	7.8 月	-	-	-	-
中位數治療時間	-	252 天	-	-	-	-	-	-	-
主要療效指標									
每年出血率(ABR)-療效期									
平均 ABR (以 negative binomial model 估計)	18.1 (10.6 to 30.8)	1.7 (1.0 to 2.7)	< 0.0001	31.0 (21.1 to 45.5)	3.1 (2.3 to 4.3)	< 0.0001	7.5 (5.5 to 10.1)	2.9 (1.7 to 4.9)	0.0008
中位數 ABR (觀察)	16.8 (6.7 to 23.5)	0.0 (0.0 to 1.7)	NR	21.8 (8.4 to 41.0)	0.0 (0.0 to 3.4)	NR	4.4 (2.2 to 10.9)	0.0 (0.0 to 2.3)	NR
無出血, n	1 (5%)	25 (66%)	NR	5%	51%	NR	11 (16.9%)	41 (63.1%)	NR
次要療效指標									
每年出血率(ABR)-治療期									
平均 ABR (以 negative binomial model 估計)	18.8 (11.5 to 30.7)	2.0 (1.3 to 3.1)	< 0.0001	31.4 (23.4 to 43.0)	4.1 (3.1 to 5.3)	< 0.0001	7.5 (5.5 to 10.2)	3.3 (2.1 to 5.2)	0.0011
中位數 ABR (觀察)	16.3 (5.9 to 23.8)	0.0 (0.0 to 1.6)	NR	25.2 (11.9 to 43.8)	1.8 (0.0 to 4.5)	NR	4.4 (2.2 to 10.9)	0.0 (0.0 to 3.8)	NR
無出血, n	1 (5%)	20 (53%)	NR	-	-	-	-	-	-
每年自發性出血率-療效期									
平均自發性 ABR (以 negative binomial model 估計)	15.7 (9.3 to 26.5)	0.9 (0.5 to 1.6)	< 0.0001	22.0 (14.2 to 34.3)	1.8 (1.2 to 2.7)	< 0.0001	5.0 (3.4 to 7.3)	2.2 (1.2 to 4.2)	0.0129

	ATLAS-INH			ATLAS-A/B			ATLAS-PPX		
	BPA (n = 19)	Fitusiran (n = 38)	p value	CFC (n = 40)	Fitusiran (n = 79)	p value	BPA/CFC (n = 65)	Fitusiran (n = 65)	p value
中位數自發性 ABR(觀察)	13.4 (3.4 to 21.8)	0.0 (0.0 to 0.0)	NR	16.1 (3.4 to 27.6)	0.0 (0.0 to 1.7)	NR	2.2 (0.0 to 6.5)	0.0 (0.0 to 2.3)	NR
無自發性出血，n	2 (11%)	29 (76%)	NR	13%	63%	NR	23 (35.4%)	46 (70.8%)	NR
年關節出血率-療效期									
平均關節 ABR (以 negative binomial model 估計)	13.8 (8.0 to 23.8)	1.3 (0.8 to 2.3)	< 0.0001	23.4 (15.4 to 35.7)	2.3 (1.6 to 3.3)	< 0.0001	5.3 (3.6 to 7.7)	2.6 (1.4 to 4.6)	0.0242
中位數關節 ABR(觀察)	11.7 (3.4 to 16.8)	0.0 (0.0 to 1.7)	NR	15.9 (4.2 to 33.5)	0.0 (0.0 to 3.4)	NR	2.2 (0.0 to 6.5)	0.0 (0.0 to 2.3)	NR
無關節出血，n	1 (5%)	27 (71%)	NR	13%	58%	NR	22 (33.8%)	44 (67.7%)	NR
ABR-起效期									
平均 ABR (以 negative binomial model 估計)	-	-	-	33.4 (25.6 to 43.5)	10.8 (8.1 to 14.3)	< 0.0001	-	5.4 (3.7 to 7.9)	-
中位數 ABR (觀 察)	13.0 (0.0 to 39.1)	0.0 (0.0 to 13.0)	NR	-	-	-	-	0.0 (0.0 to 13.0)	-
Haem-A-QoL 20 轉換分數改變量-治療期									
生理健康，LSM (95% CI)	-1.9 (-10.3 to 6.4)	-30.7 (-36.9 to 24.4)	< 0.0001	-3.3 (-9.7 to 3.0)	-23.1 (-28.0 to -18.1)	<0.001	-6.0 (-10.2 to -1.8)	-9.6 (-15.4 to -3.8)	0.3008
整體，LSM (95% CI)	-0.4 (-5.7 to 4.8)	-15.3 (-19.3 to -11.2)	< 0.0001	-2.6 (-6.3 to 1.0)	-9.7 (-12.5 to -6.9)	0.0011	-3.1 (-5.6 to -0.6)	-7.6 (-10.3 to -5.0)	0.0039

註：數值以 n (%)；平均值(95% CI)；中位數(四分位距 IQR)呈現。

縮寫：Haem-A-QoL, Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults；LSM, least-squares mean；NR, not reported。

表八 ATLAS-PPX 試驗之次要療效指標：突破性出血之 CFC 或 BPA 攝取量

	有抗體				無抗體			
	BPA (n = 19)		Fitusiran (n = 19)		CFC (n = 46)		Fitusiran (n = 46)	
	aPCC (U/kg)	rFVIIa (μg/kg)	aPCC (U/kg)	rFVIIa (μg/kg)	FVIII (IU/kg)	FIX (IU/kg)	FVIII (IU/kg)	FIX (IU/kg)
平均攝取量*, unit	2353.0 ± 4317.0	7468.7 ± 5756.6	25.6 ± 82.6	236.4 ± 327.0	294.5 ± 366.6	288.6 ± 402.9	60.7 ± 148.3	17.8 ± 56.1
總注射數, n	260	159	7	19	159	30	56	3
總治療出血數, n	77	24	5	13	108	18	51	3

縮寫：aPCC, prothrombin complex concentrate；rFVIIa, recombinant activated factor VII。

*體重校正(weight-adjusted)年平均值。

在次族群分析方面，試驗中預先定義的指標為主要療效指標「ABR-療效期」依據病人基期特徵進行次族群分析，包含血友病型別(A 或 B)、篩選前 6 個月內的出血事件數(≤ 10 或 > 10)及年齡(< 18 或 18 至 64 或 ≥ 65)，結果顯示於 ATLAS-INH 及 ATLAS-A/B 試驗中，fitusiran 不論是與 BPA 或 CFC 相比，皆有統計上顯著較好的療效期 ABR，且於上述 3 項次族群分析方式皆可觀察到類似趨勢，相關數據詳見表九。

表九 ATLAS-INH 及 ATLAS-A/B 之主要療效指標次族群分析結果：ABR-療效期

次族群		ATLAS-INH	ATLAS-A/B
		Fitusiran vs. BPA RR (95%CI)	Fitusiran vs. CFC RR (95%CI)
血友病型別	A 型	0.073 (0.030 to 0.180)	0.095 (0.054 to 0.167)
	B 型	NA	0.126 (0.064 to 0.246)
篩選前 6 個月內的出血事件數	≤ 10	0.133 (0.046 to 0.380)	0.116 (0.057 to 0.237)
	> 10	0.058 (0.023 to 0.143)	0.087 (0.049 to 0.155)
年齡	< 18	NA	0.272 (0.113 to 0.653)
	18 至 64	0.082 (0.034 to 0.199)	0.098 (0.060 to 0.159)
	≥ 65	NA	NA

縮寫：RR, rate ratio；NA, Not applicable。

(d) 安全性結果[30, 31, 33, 34]

於 3 項第 III 期臨床試驗的治療期中，皆可觀察到 fitusiran 組不良事件發生率高於 BPA 或 CFC 組，所有試驗中皆未觀察到治療過程中出現的不良事件 (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE)相關的死亡案例。值得注意的是，研究

者提及大多數的 TEAE 發生於 fitusiran 開始治療的 60 天內。所有不良事件中，以 ALT 上升、AST 上升、鼻咽炎、上呼吸道感染、關節痛及頭痛等較為常見；當地研究者評估為非嚴重且嚴重程度為輕度至中度。

有關試驗中特別關注的不良事件(TEAE-SI)，如 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、膽囊炎及膽結石等，均在 fitusiran 組較有觀察到。而延伸性試驗顯示，以 AT-DR 給藥劑量(n = 286)中總暴露人年為 486.0，暴露≥12 個月者共 238 人，而原始劑量(80 mg QM)(n=270)中總暴露人年為 306.8，暴露≥12 個月者共 101 人，其中，TEAE-SI 如肝功能異常(2.26 vs. 16.62/100 人)、膽囊炎/膽石症(2.26 vs. 14.67/100 人)與血栓(0.82 vs. 2.28/100 人)事件，在 AT-DR 給藥劑量的發生率皆比原始劑量低，惟相關數據來自研討會摘要ⁿ，尚未查有經同儕審查發表之完整文獻可供參考，故於解讀時尚需保留不確定性，未來仍需持續追蹤相關試驗結果。

相關不良事件發生情形詳請參見表十。

表十 本案相關第 III 期臨床試驗之不良事件發生情形

	ATLAS-INH		ATLAS-A/B		ATLAS-PPX	
	BPA (n = 19)	Fitusiran (n = 41)	CFC (n = 40)	Fitusiran (n = 79)	BPA/CFC (n = 65)	Fitusiran (n = 67)
任何 TEAE	11 (58)	38 (93)	18 (45)	62 (79)	22 (34)	48 (72)
ALT 上升	0	13 (32)	1 (3)	18 (23)	1 (2)	18 (27)
AST 上升	0	8 (20)	2 (5)	6 (8)	1 (2)	4 (6)
鼻咽炎	0	3 (7)	3 (8)	7 (9)	1 (2)	8 (12)
上呼吸道感染	1 (5)	6 (15)	0	9 (11)	4 (6)	6 (9)
關節痛	0	6 (15)	1 (3)	5 (6)	4 (6)	5 (8)
頭痛	0	6 (15)	0	5 (6)	-	-
腹痛	-	-	1 (3)	6 (8)	-	-
上腹痛	0	6 (15)	0	4 (5)	-	-
咳嗽	-	-	0	6 (8)	0	4 (6)
氣喘	-	-	0	5 (6)	-	-
任何 TESAE	5 (26)	7 (17)	5 (13)	5 (6)	5 (8)	9 (13)
腦血管事件	-	-	-	-	NA	3 (5)
急性胰臟炎	-	-	-	-	NA	1 (2)
膽結石	-	-	0	2 (3)	NA	1 (2)
膽囊炎	-	-	0	1 (1)	-	-

ⁿ 建議者於送審資料中另有提供 ATLAS-OLE 試驗相關 EAHAD 2024 及 ISTH 2024 研討會簡報資料，惟截至本報告搜尋日期尚未於公開網頁查得相關簡報內容，故於此不另行呈現其中資訊。

	ATLAS-INH		ATLAS-A/B		ATLAS-PPX	
	BPA (n = 19)	Fitusiran (n = 41)	CFC (n = 40)	Fitusiran (n = 79)	BPA/CFC (n = 65)	Fitusiran (n = 67)
血友病性關節病	-	-	-	-	2 (3)	2 (3)
任何 severe TEAE	-	-	3 (8)	2 (3) (膽結石； 搔癢)	-	-
TEAE 導致終止試驗 治療	0	1 (2) (脊髓血管 疾病和血 栓形成)	NA	2 (3) (膽囊炎； ALT 升高)	NA	2 (3)
TEAE 導致退出試驗	0	0	1 (3) (自殺傾向)	0	0	2 (3)
TEAE 導致死亡	0	0	0	0	0	0
TEAE-SI	-	-	-	-	2 (3)	22 (33)
ALT 或 AST 濃度升 高至正常上限的 3 倍 以上	0	10 (24)	-	-	2 (3)	17 (25)
疑似或確診血栓形成	0	2 (5)	-	-	0	2 (3)
嚴重的注射部位反應	0	0	-	-	-	-
全身注射相關反應	0	0	-	-	-	-
膽囊炎	-	-	-	-	0	5 (8)
膽結石	-	-	-	-	0	5 (8)

縮寫：TESAE, treatment-emergent serious adverse event 治療過程中出現的嚴重不良事件。

註：數值以 n (%) 呈現。有關 TEAE 項目此表僅呈現常見或與本品治療較為相關者。

(e) 研究限制與結論

綜整此 4 項試驗結論，文獻作者表示以 fitusiran 作為預防性治療有益於控制 A 型或 B 型血友病病人之出血，且不論病人是否有凝血因子抗體均能對 fitusiran 產生反應，惟作者亦提及相關試驗仍有部分限制，如未與 emicizumab 等新興治療藥品進行比較、開放式作業之試驗設計可能存在潛在風險偏誤(尤其於病人報告結果)、於部分組別中樣本數少等，故於解讀時仍需留意。最後，值得注意的是，此系列試驗由 Sanofi 廠商贊助。

B. Cochrane Database of Systematic reviews - Olasupo (2024)[32]

該系統性文獻回顧評估 A 型或 B 型先天性血友病病人接受非凝血因子療法(包含 emicizumab、concizumab、marstacimab 及 fitusiran)相較於凝血因子療法、

繞徑治療、安慰劑或無預防措施，對於出血預防及出血相關併發症方面的影響(包含臨床、經濟、病人報告結果和不良事件)。

作者於 Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register、電子資料庫、研討會會議記錄、相關文獻和回顧的參考資料；搜索截至 2023 年 8 月 16 日的資料。文獻納入標準為評估 A 型或 B 型先天性血友病病人(不論有或無抗體)接受非凝血因子療法治療以預防出血之相關 RCT。資料收集與分析流程遵守 Cochrane reviews 標準，且以 GRADE 評估證據的確定性(certainty of the evidence)。

最終，該文獻回顧共納入 6 筆 RCTs (38 個國家)，包含 fitusiran 相關試驗(ATLAS-A/B 和 ATLAS-INH)、concizumab 相關試驗(EXPLORER 4 和 EXPLORER 7)，及 emicizumab 相關試驗(HAVEN 1 和 HAVEN 3)。納入的 397 位病人均為男性，年齡介於 12 至 75 歲；其中，有 90%以上病人屬於嚴重疾病。

以下就有抗體及無抗體病人分述相關治療比較結果：

(a) 有抗體的病人

- 4 項試驗(n = 189)探討 emicizumab、fitusiran 和 concizumab 作為預防性治療與需求性治療比較。
- 試驗中大多評估整體年出血率減少、治療出血、自發性出血及關節出血等指標。
- 相對療效方面，emicizumab (3 mg/kg/week 四週後，維持劑量 1.5 mg/kg/week)、fitusiran (80 mg/month 九個月)及 concizumab (起始劑量 0.15 mg/kg，後續 0.20 或 0.25 mg/kg)相較於需求性治療，分別可增加 11.31、12.5 及 1.59 倍無出血的病人比例。
- 安全性方面，非凝血因子療法相較於需求性治療，有較高非嚴重不良事件發生率比更高；其中，注射部位反應是最常見的報告不良事件。此外，研究顯示，fitusiran 和 concizumab 存在暫時性抗藥性抗體(transient antidrug antibodies)。
- 成人血友病生活品質問卷(Haem-A-QoL)評估顯示，emicizumab、fitusiran 和 concizumab 作為預防治療，相較於需求性治療，可改善病人健康相關生活品質(health-related quality of life, HRQoL)生理和整體健康評分(低確定性證據)。

<無抗體的病人>

- 2 項試驗(n = 208)探討 emicizumab 和 fitusiran 作為預防性治療與需求性治療比較。
- 試驗中大多評估整體年出血率減少、治療出血、自發性出血及關節出血等指

標。

- 相對療效結果顯示，emicizumab (1.5 mg/kg/week)、emicizumab (3.0 mg/kg bi-weekly)和 fitusiran (80 mg/month)無出血病人比例皆高於需求性治療。
- 安全性方面，emicizumab 或 fitusiran 發生嚴重不良事件的風險與需求性治療沒有差異(中等確定性證據)。此外，4%使用 fitusiran 的病人出現暫時性抗藥性抗體，但未觀察到抗凝血酶降低。
- Haem-A-QoL 評估顯示，fitusiran 能改善 HRQoL 生理和整體健康評分(低確定性證據)；emicizumab (1.5 mg/kg/week)與需求性治療相比沒有改善生理和整體健康評分(低確定性證據)；emicizumab (3.0 mg/kg bi-weekly)能改善 HRQoL 生理評分(低確定性證據)。

(五) 建議者提供之資料

賽諾菲股份有限公司建議將 QFITLIA (fitusiran 20 mg、fitusiran 50mg)納入健保給付，本次建議者申請之藥品規格包含 50 mg/0.5 mL 預充填注射筆及 20 mg/0.2 mL 兩品項，該成分尚未取得我國藥品許可證，建議者申請查驗登記宣稱之適應症包含「用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率」及「用於帶有或未帶有第九凝血因子抗體之 B 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率」。本案建議者建議給付的適應症範圍涵蓋以本品作為預防性治療用於重度且帶有抗體或未帶有抗體的 12 歲以上 A 型或 B 型血友病患者，本次申請擬一併修訂藥品給付規定附表十八之五重型血友病患「醫療評估追蹤紀錄表」之內容，相關給付規定詳如本報告摘述之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

本案建議者於送審資料中提及與本案相關之 3 項第 III 期臨床試驗文獻 (ATLAS-INH [30]、ATLAS-A/B [31]、ATLAS-PPX [33])及其相關延伸性試驗 ATLAS-OLE [34]相關研討會簡報，並提供上述試驗之東亞次族群及台灣族群之臨床試驗報告書(clinical study report, CSR)(此為廠商內部機敏資料)。此外，建議者亦提供了自行執行與本案相關的 3 項綜合療效分析(integrated efficacy analysis)結果及 1 項於手術時使用本品的研討會簡報[36]。其中，有關 3 項第 III 期臨床試驗文獻及延伸性試驗之內容已於《(四)2.電子資料庫相關文獻》摘述，於此不另行贅述，以下就建議者提及之其他資料進行簡要描述。

有關 fitusiran 20 mg、fitusiran 50mg 於東亞次族群及台灣族群療效及安全性，建議者提供第 III 期臨床試驗報告書內容供本報告評估參考，惟考量相關資訊尚無法於公開網站取得，於此不多做說明。值得注意的是，該研究結果顯示東亞族群(含台灣、韓國、日本及中國)與全體受試者之 fitusiran 20 mg、fitusiran 50mg 給

藥劑量相近，而台灣療效可評估之受試者資訊主要來自 ATLAS-A/B，然考量相關受試人數尚少，暫無法就相關數據得到穩健的比較性結果。

建議者執行之 3 項綜合療效分析主要透過 ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX 試驗對照組與 ATLAS-OLE fitusiran AT-DR 治療組進行療效比較，建議者提及於缺失資料採取多重差補法。結果顯示，fitusiran AT-DR 預防性治療於 ABR 發生率低於 BPA 或 CFC 需求性治療，考量相關分析結果僅以研討會簡報方式呈現，針對研究設計及分析結果的解讀仍需保留不確定性。

有關手術時使用 fitusiran 的證據，建議者提供之研討會簡報結果顯示，於骨科、牙科及腹部手術中出血控制情形良好，且約 8 成手術個案有依照 fitusiran 出血控制指引的建議給藥，未來仍需持續追蹤相關實證。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 QFITLIA (fitusiran 20 mg、fitusiran 50mg)現於我國尚未取得主管機關許可適應症，本次建議者建議給付範圍涵蓋以本品作為預防性治療用於重度且帶有抗體或未帶有抗體的 12 歲以上 A 型或 B 型血友病病人，並且，擬一併修訂藥品給付規定附表十八之五重型血友病患「醫療評估追蹤紀錄表」之內容，詳細內容詳如本報告摘述之「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要表。

依據臨床治療指引建議，血友病治療依治療時機可分為需求性治療及預防性治療，而治療選擇包含替代療法、非替代療法及基因治療等，經綜合參考我國健保收載情況，本報告綜合考量臨床治療指引、我國許可適應症及健保收載情形後，認為目前與本品具相近治療地位的藥品應包含第八及第九凝血因子相關製劑、繞徑治療及雙特異性抗體 emicizumab，且相關藥品亦可作為潛在療效參考品，但仍需注意各項凝血因子製劑之半衰期及建議療程不同，且未來仍需持續追蹤血友病相關基因治療或其他新興治療之上市及收載情形。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2025 年 2 月 7 日為止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 公開網頁，皆尚查無與本案相關之醫療科技評估報告可供參考。

(三) 相對療效與安全性

本報告主要參考 3 項第 III 期臨床試驗(ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX)，試驗中嚴重 A 或 B 型血友病病人接受 fitusiran 作為預防性治療或 BPA/CFC，依不同試驗病人可能有或無凝血因子抗體，參與上述 3 項試驗病人於試驗治療期結束後，可再參與延伸性試驗 ATLAS-OLE，改以 AT-DR 方式給予 fitusiran。考量於我國本品之合適參考品包含 BPA 及 CFC 等治療，上述試驗結果應具參考性。

相對療效方面，3 項試驗皆以療效期的 ABR 作為主要療效指標，結果顯示，fitusiran 組於出血控制統計上顯著優於 BPA 或 CFC 組，且 fitusiran 組亦呈現統計上顯著較高的無出血病人比例。

相對安全性方面，fitusiran 組不良事件發生率高於 BPA 或 CFC 組，所有試驗中皆未觀察到與 TEAE 相關的死亡案例，多數不良事件於治療 60 天內發生，常見的不良事件包含發 ALT 上升、AST 上升、鼻咽炎及上呼吸道感染等。TEAE-SI 於 fitusiran 組中發生率較高，然於延伸試驗中可觀察到相關指標在 AT-DR 給藥劑量的發生率皆比原始劑量(80 mg QM)低。

考量現有試驗未將本案藥品與 emicizumab 等新興治療藥品進行比較，且放式作業之試驗設計可能存在潛在風險偏誤等侷限性，未來應持續追蹤病人相關及安全性結果。

(四) 醫療倫理

本案藥品無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考。

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)	至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2025 年 2 月 13 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者未提供相關文獻

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)

至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。

3. NICE (英國)

至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2025 年 2 月 13 日止，查無相關資料。

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	A 型血友病、B 型血友病
Intervention	fitusiran
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 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 2 月 13 日止，以”haemophilia A”、”haemophilia B”、”fitusiran”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄六。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane、CRD 以及 Embase 等資料庫進行蒐尋，並經標題及摘要閱讀後，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻，未能查獲相關文獻。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供相關成本效益的文獻

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔

依據全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表顯示，截至 2024 年 12 月，先天性凝血因子異常（血友病）重大傷病卡有效領證人數共有 1,878 名（含遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症、遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症、遺傳性第 XI 凝血因子缺乏症及其他遺傳性凝血因子缺乏症），其中遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症佔 1,067 位、遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症佔 199 位[37]。

(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。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2025 編碼為「B02BX12」，屬「B02B：VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS」的「B02BX：Other systemic hemostatics」類，「類」。同屬此分類的其他藥品成分共有 11 項，其中取得我國健保給付且與本品具相似適應症「A 型血友病且有抗體病人及嚴重未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療」的有 Hemlibra®(emicizumab)。

本報告於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材許可證查詢網頁，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「A 型血友病、預防性治療」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的藥品還包括活化的凝血酶原複合物濃縮劑（activated prothrombin complex concentrate, APCC）Feiba®；活化第七因子（recombinant activated factor VII, rVIIa）Novoseven®；第八凝血因子製劑（factor VIII preparation）Advate®、Xyntha®、NovoEight®、Eloctate®、Kovaltry®、Nuwiq®、Adynovate®、Afstyle®、Jivi®、Esperoct®、Altuviiio®；人類血漿製劑 TBSF®（國血製劑益康）、Haemate P®、Koate-dvi®。前述藥品均已獲健保收載用於嚴重 A 型血友病病人作為預防性治療。而基因療法 Roctavian®雖取得相關適應症，但尚未獲健保收載。

另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材許可證查詢網頁，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「B 型血友病、預防性治療」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的藥品包括 BeneFIX®(rFIX,Nonacog alfa)、Alprolix®

(rFIXFc, eftrenonacog alfa)、Refixia® (rFIX, nonacog betapegol)、Idelvion® (rIX-FP, albutrepenonacog alfa)、Rixubis® (rFIX, Coagulation Factor IX)、“基立福”干燥第九凝血因子注射液以及“國血製劑益康”高純度第九凝血因子注射劑，上述藥品皆已納入健保給付。而基因療法 Beqvez®雖取得相關許可適應症，但尚未獲健保收載。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、健保給付規定、臨床治療指引建議之選取原則，認為核價參考品應包含第八及第九凝血因子相關製劑、繞徑治療藥物及雙特異性抗體 Hemlibra®(emicizumab)。

(三) 財務影響

建議者建議本品之健保給付範圍涉及以下兩個族群：

1. 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 A 型血友病病人的預防性治療。
2. 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 B 型血友病病人的預防性治療。

建議者預估若本品納入健保給付，未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數為第一年 122 人至第五年 260 人，藥費財務影響約為第一年節省 0.68 億元至第五年 0.74 億元，整體財務影響約為第一年節省 0.70 億元至第五年 0.78 億元。有關就兩個族群所推估之財務影響相關假設，本報告分述如後：

1. 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 A 型血友病病人的預防性治療

建議者推估

建議者申請本品用於重度 12 歲以上 A 型血友病預防性治療，預估本品使用人數為第一年 89 人至第五年 195 人，藥費財務影響約為第一年節省 0.30 億元至第五年節省 0.24 億元，整體財務影響約為第一年節省 0.31 億元至第五年節省 0.25 億元。主要假設及理由如後：

(1) 臨床地位

建議者認為本品用於 12 歲以上重度 A 型血友病病人的預防性治療，將取代第八凝血因子、繞徑治療藥物以及 Hemlibra®用於預防性治療之部分市場。臨床地位為取代關係，並依據患者有無抗體，設定本品取代之藥品如下所述：

- A. 重度且無抗體：第八凝血因子 (Altuviiiio®、Eloctate®、Nuwiq®、Afstyla®、Kovaltry®、Adynovate®、Jivi®、Esperoct®)、Hemlibra®
- B. 重度且有抗體（高抗體）：Hemlibra®

C. 重度且有抗體（低抗體）：繞徑治療藥物（Feiba[®]、Novoseven[®]）

(2) 目標族群推估（表十一）

建議者根據 2021 年至 2024 年每年 6 月「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[37]之 A 型血友病人數，以平均每年成長人數進行推估，並參考本中心 2021 年血友病相關研究報告[38]，實際 A 型血友病人數是領證人數之 1.08 倍，依此比例放大推估實際 A 型血友病人數約為 1,182 人至 1,255 人。建議者依據 A 型血友病人嚴重度、有無抗體、治療型態及年齡佔比之設定，推估目標人數第一年約為 432 人至第五年 458 人，相關推估流程及參數設定說明如後：

- A. **重度、無抗體、預防性治療**：建議者參考本中心血友病相關研究報告，重度無抗體 A 型血友病比例為 36.4%；接受治療比例為 98.3%，建議者採高推估假設接受治療比例為 100%；預防性治療比例為 90.3%，建議者考量近年重度病人治療趨勢為預防性治療，採高推估假設預防性治療比例為 95%。
- B. **輕中度、無抗體、需求性治療**：建議者參考本中心血友病相關研究報告，輕中度無抗體 A 型血友病比例為 54.1%；接受治療比例為 29.6%；依據健保給付規定，僅重度血友病人可接受預防性治療，故建議者設定輕中度病人均使用需求性治療。
- C. **重度、有抗體(高抗體)、預防性治療**：建議者以實際 A 型血友病人數扣除上述無抗體病人數後，考量有抗體病人疾病嚴重度較無抗體高，假設接受治療比例為 100%；再參考本中心血友病相關研究報告，有抗體病人之中「重度」比例為 77.2%；考量目前重度有抗體 A 型血友病預防性治療選項僅有 Hemlibra，且 Hemlibra 給付條件限制病人須為高抗體^o，故參考 2022 年 12 月 Hemlibra 評估報告[39]估計之 2023 年至 2027 年有抗體病人數，假設人數均勻成長，每年新增 1.5 人進行推估。
- D. **重度、有抗體(低抗體)、需求性治療**：建議者以重度有抗體之病人數扣除預防性治療人數(C)後，即為需求性治療人數。
- E. **A 型血友病病人 12 歲以上比例**：建議者參考本中心血友病相關研究報告，無抗體重度 A 型血友病病人 12 歲以上占 87.1%。

表十一、建議者推估之各分類目標族群人數

分類	12 歲以上人數 (第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	356 人至 378 人
重度、高抗體、預防性治療	39 人至 46 人
重度、低抗體、需求性治療	37 人至 34 人
目標族群	432 人至 458 人

^o 經 Bethesda 分析法不只一次證實帶有第八凝血因子抑制性抗體 5.0BU。

(3) 市占率假設

A. 原情境市占率假設

a. 重度 A 型無抗體

由於重度無抗體 A 型血友病預防性治療近期市場變化大^P，無法以健保申報資料推估未來市占率，故建議者採用 2023 年 10 月 Altuviio 評估報告[40]估計之 2024 年至 2028 年重度無抗體 A 型血友病預防性治療藥物新情境市占率，並考量 Altuviio 於 2024 年 10 月起才有申報量，故起始年調整為 2025 年，並假設後續年度維持相同市占率，各取代品市佔率如後表：

建議者參考資料	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Altuviio	52.8%	61.1%	64.5%	64.5%	64.5%	64.5%
Eloctate	18%	6.8%	2.9%	2.9%	2.9%	2.9%
Adynovate	3.6%	1.4%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%
Jivi	2%	0.8%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
Nuwiq/Kovaltry/Afstyla	5.6%	2%	0.9%	0.9%	0.9%	0.9%
Hemlibra	16.8%	27.3%	30.6%	30.6%	30.6%	30.6%
Esperoct	1.2%	0.6%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%

建議者考量上述市占率之假設背景為 Hemlibra 剛納入給付於 A 型無抗體血友病族群，尚無實際申報資料可參考，故建議者分析目前市場現況，Hemlibra 因 12 歲以上病人給付條件限制，市占率僅約 10%-15%且無明顯成長趨勢，故將 Hemlibra 調至 20%市占率以符合市場現況。各取代品再依比例重新分配市占率，結果如後表：

預防性治療原情境市占率	2026	2027	2028	2029	2030
Altuviio	67.2%	74.4%	74.4%	74.4%	74.4%
Eloctate	7.5%	3.3%	3.3%	3.3%	3.3%
Adynovate	1.5%	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%
Jivi	0.9%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%
Nuwiq/Kovaltry/Afstyla	2.2%	1%	1%	1%	1%
Hemlibra	20%	20%	20%	20%	20%
Esperoct	0.7%	0.3%	0.3%	0.3%	0.3%

b. 重度 A 型有抗體（高抗體）

^P 2023 年 7 月 Hemlibra 可用於部分無抗體病人、2024 年 7 月 Altuviio 納入給付。

此類病人可使用 Hemlibra 做為預防性治療，建議者認為 Hemlibra 為皮下注射藥物，對病人來說相對方便，故假設 Hemlibra 於此類病人群市占率為 100%。

c. 重度 A 型有抗體（低抗體）

此類病人不符合 Hemlibra 給付規定，僅能使用繞徑藥物(Novoseven 與 Feiba)需求性治療。由於繞徑藥物適用對象族群廣泛，不易由健保使用量申報資料推估市占率，故建議者綜合臨床醫師經驗與內部市場分析結果，設定 70%使用 Novoseven、30%使用 Feiba。

B. 新情境市占率假設

a. 重度 A 型無抗體

建議者委託顧問公司執行血友病病人調查研究，結果發現靜脈注射凝血因子的病人有 59%對現行治療不滿意，其中 66%病人不滿意因素為「施打方式不方便」與「治療頻率高」。因此，考量治療方便性，建議者認為非凝血因子在未來市占率應可達 60%。考慮到本品與 Hemlibra 方便性差異不大，預期有 5%至 10%從 Hemlibra 轉換至本品、20%至 50%從第八凝血因子轉換至本品，各取代品再依比例重新分配市占率，新情境市占率如後表。

預防性治療新情境市占率	2026	2027	2028	2029	2030
Qfitlia（本品）	17%	32%	38%	42%	42%
Altuviiio	53.8%	46.1%	40.9%	37.2%	37.2%
Eloctate	6%	2%	1.8%	1.7%	1.7%
Adynovate	1.2%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
Jivi	0.7%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
Nuwiq/Kovaltry/Afstyla	1.8%	0.6%	0.6%	0.5%	0.5%
Hemlibra	19%	18.4%	18%	18%	18%
Esperoct	0.6%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%

b. 重度 A 型有抗體（高抗體）

本品與 Hemlibra 皆為皮下注射藥品，Hemlibra 注射頻率最長可達每月一次。建議者考量本品 85%病人可以每兩個月注射一次，有其方便性，故假設本品未來五年市占率為 5%至 10%。

c. 重度 A 型有抗體（低抗體）

建議者預期本品納入給付後，因本品為每兩個月皮下注射一次，方便性大幅

提升，且本品預防性治療相較繞徑藥物需求性治療可顯著降低出血次數，故假設本品未來五年市占率為 70%至 90%。

(4) 病人年度藥費計算之相關假設(附錄七)

- A. 預防性治療藥費：係以平時預防性治療藥費加上突破出血時止血藥費。
- B. 需求性治療藥費：係為突破出血時之止血藥費。A 型重度有抗體(低抗體)族群依現行給付規定僅能使用繞徑藥物進行需求性治療，建議者參考本中心血友病相關研究案 A 型有抗體血友病病人 ABR 平均值，假設此類病人每年因需求性治療注射 12.6 次。
- C. 大型手術藥費：係以該藥品接受預防性治療及需求性治療的人數，結合大型手術每人年藥費進行估算。建議者參考文獻[41, 42]假設 A 型與 B 型血友病患者執行手術的機率相等(log-rank test $p=0.787$)，血友病病人追蹤 10718.8 人年，會發生 142 次關節置換，而關節置換佔大型手術的 62.5%，推算出大型手術次數為 227.2 次，故假設每人年進行 0.021 次大型手術。
- D. 體重：考量血友病人幾乎皆為男性，建議者根據衛生福利部統計處 2017-2020 年「身高、體重、身體質量指數」統計表[43]，12 歲以上男性平均體重為 68.2 公斤，以此進行藥品劑量及藥費之估算。

(5) 本品使用人數

依照本品市占率推估，未來五年本品使用人數為第一年 89 人至第五年 195 人，其中無抗體為第一年 61 人至第五年 159 人；有抗體(高抗體)為第一年 2 人至第五年 5 人；有抗體(低抗體)為第一年 26 人至第五年 31 人。

(6) 本品年度藥費

根據本品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，估算本品用於預防性治療年藥費約為 771 萬元。推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 6.86 億元至第五年 15.03 億元。

針對使用本品預防性治療者，本品預防性治療加上使用其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費，約為第一年 7 億元至第五年 15.28 億元，其中無抗體約為第一年 4.78 億元至第五年 12.45 億元、有抗體(高抗體)約為第一年 0.16 億元至第五年 0.39 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 2.04 億元至第五年 2.43 億元。

(7) 被取代的年度藥費（含預防性治療、突破性/需求性治療）

根據各藥品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的

年度藥費約為第一年節省 7.27 億元至第五年節省 15.51 億元，其中無抗體約為第一年節省 4.58 億元至第五年節省 11.96 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.25 億元至第五年節省 0.63 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 2.44 億元至第五年節省 2.93 億元。

(8) 其他醫療費用改變（大型手術所需之凝血因子費用）

建議者依據仿單「突破性出血處置指引」，使用本品預防性治療時，可節省病人於大型手術時所需要的凝血因子劑量。根據藥品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，估算用於大型手術的各藥品每人年藥費。推估未來五年其他醫療費用第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 億元，其中無抗體約為第一年節省 28.7 萬元至第五年節省 66.4 萬元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 13.3 萬元至第五年節省 33.2 萬元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 54.6 萬元至第五年節省 61.5 萬元。

(9) 財務影響

建議者推估未來五年，在預防性治療、突破性/需求性治療的財務影響約為第一年節省 0.30 億元至第五年節省 0.24 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.20 億元至第五年增加 0.49 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.24 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.40 億元至第五年節省 0.49 億元。

考量大型手術所需之凝血因子費用後，建議者推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.31 億元至第五年節省 0.25 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.19 億元至第五年增加 0.49 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.24 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.40 億元至第五年節省 0.50 億元。

查驗中心評論與推估

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，惟針對目標人數、本品年度藥費以及被取代品藥費略進行調整，說明如下：

(1) 臨床地位

本報告檢視健保給付規定，12 歲以上重度 A 型血友病病人的預防性治療藥物，包含第八凝血因子製劑、繞徑治療藥物以及 Hemlibra®。依據患者有無抗體，可取代之藥物如下所述，故本報告認為建議者對於取代品之設定應屬合理。

A. 重度且無抗體：第八凝血因子(Altuviiio®、Eloctate®、Nuwiq®、Afstyl®、

Kovaltry[®]、Adynovate[®]、Jivi[®]、Esperoct[®])、Hemlibra[®]

B. 重度且有抗體（高抗體）：Hemlibra[®]

C. 重度且有抗體（低抗體）：繞徑治療藥物（Feiba[®]、Novoseven[®]）

(2) 目標族群（表十二）

建議者根據全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表、血友病研究報告以及 Hemlibra 評估報告，推估目標族群人數。本報告透過健保資料庫分析 2020 年至 2024 年遺傳性第八凝血因子缺乏症（ICD-10：D66）人數及檢視建議者之參數來源後認為尚屬合理，惟在重度有抗體(高抗體)預防性治療族群，考量 Hemlibra 於 2019 年 11 月以及 2023 年 7 月分別給付於重度有抗體(高抗體)預防性治療以及部分重度無抗體預防性治療，故本報告以健保資料庫分析 2020 年至 2022 年 Hemlibra 使用人數，並以對數推估未來五年重度有抗體(高抗體)預防性治療族群人數。在 A 型血友病病人 12 歲以上比例，建議者參考本中心血友病相關研究報告，以無抗體重度 A 型血友病 12 歲以上比例 87.1%計算，考量各類型 A 型血友病 12 歲以上病人比例不同，本報告改以有治療的重度 A 型病人 12 歲以上比例 85.99%計算，推估目標族群人數約為第一年 426 人至第五年 452 人。

表十二、查驗中心推估之各分類目標族群人數

分類	12 歲以上人數（第一年至第五年）
重度、無抗體、預防性治療	351 人至 373 人
重度、高抗體、預防性治療	47 人至 51 人
重度、低抗體、需求性治療	28 人至 28 人
目標族群	426 人至 452 人

(3) 市佔率假設

A. 原情境市佔率假設：

- 重度 A 型無抗體：建議者以 Altuviiio 評估報告[40]中新情境市佔率為基礎，調低 Hemlibra 市佔率並按比例重新分配至各取代藥品，以此估算原情境各藥品市佔率。本報告認為建議者對於各藥品轉換使用本品比例之設定大致合理，並以健保資料庫分析 Hemlibra 使用比例進行驗證，結果與建議者所設之市佔率相似，故沿用建議者之設定。
- 重度 A 型有抗體（高抗體）：本報告檢視健保給付規定，重度 A 型有抗體病人若為高抗體可使用 Hemlibra 做為預防性治療，故沿用建議者之設定。
- 重度 A 型有抗體（低抗體）：本報告檢視健保給付規定，沿用建議者建議者之設定。

B. 新情境市占率假設：

- a. 重度 A 型無抗體：建議者對於各藥品轉換使用本品比例之設定大致合理，故沿用建議者之設定。
- b. 重度 A 型有抗體（高抗體）：本報告檢視建議者委託顧問公司執行血友病病人調查研究，預防性治療使用皮下注射相較於靜脈注射之族群，不滿意因素為「施打方式不方便」或「治療頻率高」比例大幅下降，故本報告沿用建議者之設定。
- c. 重度 A 型有抗體（低抗體）：本報告檢視相關文獻[30]，使用本品預防治療相較使用繞經藥物需求性治療可顯著降低出血次數，故沿用建議者建議者之設定。

(4) 病人年度藥費之相關假設

建議者對於病人年度藥費之相關假設，本報告經檢視各藥品之仿單資訊、臨床試驗及相關文獻後，認為應屬合理。

(5) 本品使用人數

依照本品市占率推估，未來五年本品使用人數為第一年 82 人至第五年 187 人，其中無抗體為第一年 60 人至第五年 157 人；有抗體(高抗體)為第一年 2 人至第五年 5 人；有抗體(低抗體)為第一年 20 人至第五年 25 人。

(6) 本品年度藥費

根據本品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於本品各治療型態參數設定應屬合理，本報告推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 6.32 億元至第五年 14.41 億元。

另本報告發現，建議者於重度有抗體(低抗體)族群之使用本品者的大型手術費用公式計算錯誤，本報告校正後，推估針對使用本品預防性治療者，本品預防性治療加上使用其他凝血因子做為突破性治療及大型手術費用治療的年度藥費，約為第一年 6.43 億元至第五年 14.67 億元，其中無抗體約為第一年 4.70 億元至第五年 12.3 億元，有抗體(高抗體)約為第一年 0.16 億元至第五年 0.39 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 1.58 億元至第五年 1.97 億元。

(7) 被取代年度藥費

根據各藥品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於各藥品不同治療型態參數設定應屬合理，惟在 Hemlibra 預防性治療年藥費部分，建議者以 1.5 每週 mg/kg 計算，本報告參考 Hemlibra 仿單用法用量，改以最初 4 週以每週 3mg/kg 負荷劑

量計算。接續再依照各藥品市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 6.75 億元至第五年 14.98 億元，其中無抗體約為第一年 4.55 億元至第五年 11.9 億元，有抗體(高抗體)約為第一年 0.27 億元至第五年 0.68 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 1.94 億元至第五年 2.4 億元。

(8) 財務影響（含預防性治療、突破性/需求性治療、大型手術治療）

未來五年財務影響約為第一年節省 0.32 億元至第五年節省 0.32 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.16 億元至第五年增加 0.40 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.29 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.36 億元至第五年節省 0.43 億元。

2. 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 B 型血友病病人的預防性治療

建議者推估

建議者申請本品用於重度 12 歲以上 B 型血友病預防性治療，預估本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，藥費財務影響約為第一年節省 0.38 億元至第五年節省 0.50 億元，整體財務影響約為第一年節省 0.39 億元至第五年節省 0.52 億元。主要假設及理由如後：

(1) 臨床地位

建議者認為本品用於 12 歲以上重度 B 型血友病病人的預防性治療，將取代第九凝血因子以及繞徑治療藥物用於之部分市場。臨床地位為取代關係，並依據患者有無抗體，設定本品取代之藥品如下所述：

- A. 重度且無抗體：第九凝血因子 (Idelvion®、Alprolix®、Refixia®、BeneFix®、Rixubis®)
- B. 重度且有抗體：繞徑治療藥物 (Feiba®、Novoseven®)

(2) 目標族群推估

建議者根據 2021 年 6 月至 2024 年 6 月「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[37]之 B 型血友病人數，以平均每年成長人數進行推估，並參考本中心 2021 年血友病相關研究報告[38]，實際 B 型血友病人數是領證人數之 1.08 倍，依此比例放大推估實際 B 型血友病人數約為 218 人至 231 人。建議者依據 B 型血友病人嚴重度、有無抗體、治療型態及年齡佔比之設定，推估目標人數第一年約為 95 人至第五年 101 人 (表十三)，相關推估流程及參數設定說明如後：

- A. **重度、無抗體、預防性治療**：建議者參考本中心血友病相關研究報告，重度無抗體 B 型血友病比例為 42.9%；接受治療比例為 100%；預防性治療比例為 90.4%，建議者考量近年重度病人治療趨勢為預防性治療，採高推估假設預防性治療比例為 95%。
- B. **輕中度、無抗體、需求性治療**：建議者參考本中心血友病相關研究報告，輕中度無抗體 B 型血友病比例為 48%；接受治療比例為 34.2%；依據健保給付規定，僅重度血友病人可接受預防性治療，故建議者設定輕中度病人均使用需求性治療。
- C. **重度、有抗體、需求性治療**：建議者以實際 B 型血友病人數扣除上述無抗體病人數後，考量有抗體病人疾病嚴重度較無抗體高，假設接受治療比例為 100%；再參考本中心血友病相關研究報告，有抗體病人之中「重度」比例為 70%；考量重度有抗體 B 型血友病人目前於現行給付規定

不能使用繞徑藥物做為常規預防性治療，僅能在特殊狀況下做為短期預防，故建議者設定重度 B 型有抗體病人皆採需求性治療。

- D. **B 型血友病病人 12 歲以上比例：**建議者參考本中心血友病相關研究報告，無抗體重度 B 型血友病病人 12 歲以上占 92.6%。

表十三、建議者推估之各分類目標族群人數

分類	12 歲以上人數 (第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	83 人至 87 人
重度、有抗體、需求性治療	12 人至 14 人
目標族群	95 人至 101 人

(3) 市占率假設

A. 原情境市占率假設

a. 重度 B 型無抗體

建議者考量健保使用量不易區分預防性或需求性治療，故依據內部市場分析假設第九凝血因子市占率，再以 2023 年健保藥品使用量分析[44]驗證^c，驗證結果與建議者內部市場分析結果相近，故採用內部市場分析結果。另考量第九凝血因子市場狀態相對穩定，故後續年度維持相同市占率，各取代品市佔率如後表：

預防性治療原情境市占率	2026	2027	2028	2029	2030
Benefix/Rixubis	36%	36%	36%	36%	36%
Alprolix	36%	36%	36%	36%	36%
Idelvion	15%	15%	15%	15%	15%
Refixia	13%	13%	13%	13%	13%

b. 重度 B 型有抗體

建議者諮詢專家表示，此類病人使用 Feiba 止血效果較差且有嚴重過敏反應之風險，故設定此類病人皆使用 Novoseven。

B. 新情境市占率假設

a. 重度 B 型無抗體

建議者同重度 A 型無抗體新情境市占率假設，認為非凝血因子在未來市占

^c 考量臨床上多開立給付規定中的最大劑量，依各藥品每週最大劑量推估使用人數比例結果 Benefix/Rixubis(35%)、Alprolix(31%)、Idelvion(19%)、Refixia (14%)。

率應可達 60%。考慮到現行此類病人無皮下注射產品，故設定轉換率為 30%至 60%，從第九凝血因子轉換至本品，各取代品再依比例重新分配市占率，新情境市占率如後表。

預防性治療新情境市占率	2026	2027	2028	2029	2030
Qfitlia	30%	48%	55%	60%	60%
Benefix/Rixubis	25.2%	18.7%	16.2%	14.4%	14.4%
Alprolix	25.2%	18.7%	16.2%	14.4%	14.4%
Idelvion	10.5%	7.8%	6.8%	6%	6%
Refixia	9.1%	6.8%	5.9%	5.2%	5.2%

b. 重度 B 型有抗體

建議者預期本品納入給付後，因本品為每兩個月皮下注射一次，方便性大幅提升，且本品預防性治療相較繞徑藥物需求性治療可顯著降低出血次數，故假設本品未來五年市占率為 70%至 90%。

(4) 病人年度藥費計算之相關假設(附錄七)

預防性治療藥費、需求性治療藥費、大型手術藥費與體重參數設定同上述 A 型血友病病人年度藥費計算之相關假設邏輯。

(5) 本品使用人數

依照本品市占率推估，未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，其中無抗體為第一年 25 人至第五年 52 人；有抗體為第一年 8 人至第五年 13 人。

(6) 本品年度藥費

根據本品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，估算本品用於預防性治療人年藥費約為 771 萬元。推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 2.54 億元至第五年 5.01 億元。

針對使用本品預防性治療者，本品預防性治療加上使用其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費，約為第一年 2.61 億元至第五年 5.14 億元，其中無抗體約為第一年 1.97 億元至第五年 4.1 億元、有抗體約為第一年 0.64 億元至第五年 1.04 億元。

(7) 被取代的年度藥費（含預防性治療、突破性/需求性治療）

根據各藥品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，接續再依照原情境

及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年節省 2.99 億元至第五年節省 5.64 億元，其中無抗體約為第一年節省 1.68 億元至第五年節省 3.51 億元、有抗體約為第一年節省 1.32 億元至第五年節省 2.14 億元。

(8) 其他醫療費用改變（大型手術所需之凝血因子費用）

建議者同上述 A 型血友病估算大型手術時所需要的凝血因子劑量之節省費用，並同上述相關假設邏輯。推估未來五年其他醫療費用第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 億元，其中無抗體約為第一年節省 77.1 萬元至第五年節省 158.6 萬元、有抗體約為第一年節省 50.2 萬元至第五年節省 81.5 萬元。

(9) 財務影響

建議者推估未來五年，預防性治療、突破性/需求性治療的財務影響約為第一年節省 0.38 億元至第五年節省 0.50 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.29 億元至第五年增加 0.60 億元、有抗體約為第一年節省 0.67 億元至第五年節省 1.09 億元。

考量大型手術所需之凝血因子費用後，建議者推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.39 億元至第五年節省 0.52 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.29 億元至第五年增加 0.58 億元、有抗體約為第一年節省 0.68 億元至第五年節省 1.10 億元。

(10) 敏感度分析

建議者針對本品於新情境市佔率進行敏感度分析，分別降低第八、第九凝血因子轉換為本品之比例以及降低 Hemlibra 轉換為本品之比例，相關設定與未來五年財務影響如後表。

項目	自凝血因子轉換率	自 Hemlibra 轉換率	財務影響 (A 型+B 型)
基礎分析	第八凝血因子：20%~50% 第九凝血因子：30%~60%	5%~10%	第一年節省 0.70 億元至第五年節省 0.78 億元
敏感度分析 1 降低自凝血因子轉換率	第八凝血因子：10%~40% 第九凝血因子：20%~50%	5%~10%	第一年節省 0.96 億元至第五年節省 1.04 億元
敏感度分析 2 降低自 Hemlibra	第八凝血因子：20%~50% 第九凝血因子：30%~60%	0%	第一年節省 0.47 億元至第五年節省

轉換率			省 0.15 億元
敏感度分析 3 合併 1+2	第八凝血因子：20%~50% 第九凝血因子：30%~60%	0%	第一年節省 0.73 億元至第五年節 省 0.42 億元

查驗中心評論與推估

本報告認為建議者提出之財務影響分析架構清楚，假設及估算方式大致合理，針對「其他醫療費用改變」同上述 A 型血友病調整，並針對目標人數進行調整，說明如下：

(1) 臨床地位

本報告檢視健保給付規定，12 歲以上重度 B 型血友病病人的預防性治療藥物，包含第九凝血因子製劑以及繞徑治療藥物。依據患者有無抗體，可取代之藥物如下所述，故本報告認為建議者對於取代品之設定應屬合理。

- A. 重度但無抗體：第九凝血因子 (Idelvion®、Alprolix®、Refixia®、BeneFix®、Rixubis®)
- B. 重度但有抗體：繞徑治療藥物 (Feiba®、Novoseven®)

(2) 目標族群

建議者根據全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表、血友病研究報告以及健保給付規定，推估目標族群人數。本報告透過健保資料庫分析 2019 年至 2023 年遺傳性第九凝血因子缺乏症 (ICD-10：D67) 人數及檢視建議者之參數來源後認為尚屬合理，惟在 B 型血友病病人 12 歲以上比例，建議者參考本中心血友病相關研究報告，以無抗體重度 B 型血友病 12 歲以上比例 92.6% 計算，考量各類型 B 型血友病 12 歲以上病人比例不同，本報告改以有治療的重度 B 型病人 12 歲以上比例 91.7% 計算，推估目標族群人數約為第一年 94 人至第五年 100 人(表十四)。

表十四、查驗中心推估之各分類目標族群人數

分類	12 歲以上人數 (第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	82 人至 86 人
重度、有抗體、需求性治療	12 人至 14 人
目標族群	94 人至 100 人

(3) 市占率假設

A. 原情境市佔率假設：

- a. 重度 B 型無抗體：建議者以內部市場分析假設第九凝血因子原情境市佔率，本報告以健保資料庫分析第九凝血因子使用比例進行驗證，結果 Benefix/Rixubis 市佔率約 52%、Alprolix 約 20%、Idelvion 約 12%以及 Refixia 約 13%，雖與建議者預估有差距，但考量 Benefix/Rixubis 市佔率逐年下降、Alprolix 市佔率逐年上升，建議者推估未來五年市佔率屬可接受，故沿用建議者之設定。
- b. 重度 B 型有抗體：建議者考量此類病人使用 Feiba 止血效果較差且有嚴重過敏反應之風險，故設定此類病人皆使用 Novoseven。本報告經查世界血友病聯盟 2020 年第三版血友病治療指引[4]，有抗體血友病 B 型的患者應避免使用 aPCC (Feiba[®])，以避免增加過敏反應的風險，據此本報告認為建議者假設應屬合理。

B. 新情境市佔率假設：

- a. 重度 B 型無抗體：建議者考量重度 B 型無抗體病人，現行無皮下注射產品，故設定各藥品轉換使用本品比例，假設本品市佔率第一年 30%至第五年 60%，本報告認為對於各藥品轉換使用本品比例之設定大致合理，故沿用建議者之設定。
- b. 重度 B 型有抗體：本報告檢視相關文獻[30]，B 型患者樣本數小，本品預防治療相較使用繞徑藥物需求性治療在降低出血次數方面尚有不確定性，惟考量本品為皮下注射，方便性大幅提升，故基礎分析沿用建議者之設定，並於後續進行市佔率敏感度分析。

(4) 病人年度藥費之相關假設

建議者對於病人年度藥費之相關假設，本報告經檢視各藥品之仿單資訊、臨床試驗及相關文獻後，認為應屬合理。

(5) 本品使用人數

依照本品市佔率推估，未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，其中無抗體為第一年 25 人至第五年 52 人；有抗體為第一年 8 人至第五年 13 人。

(6) 本品年度藥費

根據本品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於本品各治療型態參數設定應屬合理，故依據建議者假設估算本品預防性治療之年度藥費約為第一年 2.54 億元至第五年 5.01 億元。

針對使用本品預防性治療者，本品預防性治療加上使用其他凝血因子做為突破性治療及大型手術費用治療的年度藥費，約為第一年 2.62 億元至第五年 5.15 億元，其中無抗體約為第一年 1.97 億元至第五年 4.1 億元，有抗體約為第一年 0.64 億元至第五年 1.05 億元。

(7) 被取代年度藥費

根據各藥品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於各藥品不同治療型態參數設定應屬合理，推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 3 億元至第五年 5.65 億元，其中無抗體約為第一年 1.67 億元至第五年 3.5 億元，有抗體約為第一年 1.32 億元至第五年 2.15 億元。

(8) 財務影響

未來五年財務影響約為第一年節省 0.38 億元至第五年節省 0.5 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.3 億元至第五年增加 0.61 億元、有抗體約為第一年節省 0.68 億元至第五年節省 1.1 億元。

(9) 敏感度分析

本報告考量重度 B 型有抗體族群使用本品預防治療相較使用繞徑藥物需求性治療在降低出血次數方面尚有不確定性，故以本品市佔率-10%進行敏感度分析。

項目	B 型有抗體族群之本品市佔率	財務影響(A 型+B 型)
基礎分析	70%~90%	第一年節省 0.70 億元至 第五年節省 0.78 億元
敏感度分析	60%~80%	第一年節省 0.61 億元至 第五年節省 0.65 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

至 2025 年 2 月 13 日止，並未於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 網頁查詢到相關經濟評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者將 12 歲以上 A 型與 B 型血友病人依據疾病嚴重度及治療型態進行財務影響分析，依據健保重大傷病領證統計表、臨床試驗、文獻研究及專家意見等資料設定各種條件，進行估算各藥品之市佔率、年度藥費，以推估未來五年(2026 年至 2030 年)本品使用人數約為第一年 122 人至第五年 260 人，本品年度藥費約為第一年 9.40 億元至第五年 20.04 億元，進一步考量使用本品預防性治療時，可節省病人於大型手術時所需要的凝血因子劑量，整體財務影響為第一年節省 0.70 億元至第五年節省 0.78 億元。
2. 本報告認為建議者的臨床地位設定、財務影響分析架構與使用參數應屬合理，惟針對目標人數、被取代品藥費相關參數略為調整後，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 115 人至第五年 252 人，本品年度藥費約為第一年 8.86 億元至第五年 19.42 億元，藥費財務影響為第一年節省 0.70 億元至第五年節省 0.82 億元。

參考資料

1. Types of hemophilia. Bionews, Inc. <https://hemophilianewstoday.com/types-of-hemophilia/>. Accessed Feb 17, 2025.
2. Mehta P, Reddivari AKR. Hemophilia. 2019.
3. Haemophilia. NHS website for England. <https://www.nhs.uk/conditions/haemophilia/>. Accessed Feb 17, 2025.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2020; 26: 1-158.
5. Rezende SM, Neumann I, Angchaisuksiri P, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2024; 22(9): 2629-2652.
6. Treatment Options for Bleeding Disorders. National Bleeding Disorders Foundation. <https://www.bleeding.org/bleeding-disorders-a-z/treatment/current-treatments>. Accessed Feb 17, 2025.
7. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Accessed Feb 18, 2025.
8. 西藥許可證查詢。衛生福利部食品藥物管理署。 <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/DRPIQ/DRPIQLicSearch>. Accessed Feb 18, 2025.
9. 最新版藥品給付規定內容(整份帶走)-114.02.24 更新。衛生福利部中央健康保險署。 <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-13108-67ddf-2508-1.html>. Accessed Feb 26, 2025.
10. 健保用藥品項網路查詢服務。 <https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>. Accessed Feb 26, 2025.
11. Search : fitusiran. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/search?s=fitusiran>. Accessed Feb 7, 2025.
12. Search the Medicine Status : fitusiran. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=fitusiran&sort=&search-submit=>. Accessed Feb 7, 2025.
13. Search NICE : fitusiran. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=fitusiran>. Accessed Feb 7, 2025.
14. Search Results : fitusiran. Scottish Medicines Consortium.

- <https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=fitusiran>. Accessed Feb 7, 2025.
15. Medicines Search: fitusiran. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=fitusiran&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument. Accessed Mar 5, 2025.
 16. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>. Accessed Mar 5, 2025.
 17. NI O. ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in patients with hemophilia A and B with inhibitory antibodies to factor VIII or IX previously receiving bypassing agent prophylaxis. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON46351> 2018.
 18. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran, an Investigational siRNA Therapeutic Targeting Antithrombin for the Treatment of Hemophilia: First Results from a Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety in People with Hemophilia a or B without Inhibitors (ATLAS-A/B). *Blood* 2021; 138(SUPPL 2).
 19. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis, an siRNA Therapeutic, in a Multicenter Phase 3 Study (ATLAS-INH) in People with Hemophilia A or B, with Inhibitors (PwHI). *Blood* 2021; 138: 4.
 20. Kenet G, Nolan B, Matsushita T, et al. Fitusiran Prophylaxis Improves Health-Related Quality of Life in People with Hemophilia a or B, with or without Inhibitors: Results of ATLAS-PPX Study. *Blood* 2022; 140: 7977-7978.
 21. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. A Phase 3 study (ATLAS-PPX) to evaluate efficacy and safety of fitusiran, an siRNA therapeutic, in people with haemophilia A or B who have switched from prior factor or bypassing agent prophylaxis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2022; 6.
 22. Negrier C, Young G, Sun J, et al. HEALTH-RELATED QUALITY of LIFE (HRQOL) IMPROVES in PEOPLE with HEMOPHILIA A or B (PWA/B) with INHIBITORS RECEIVING FITUSIRAN PROPHYLAXIS: RESULTS of PHASE 3 ATLAS-INH. *Haemophilia* 2022; 28(SUPPL 1): 57-58.
 23. Pipe S, Srivastava A, Klamroth R, et al. Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic targeting antithrombin: analysis of antithrombin levels and thrombin generation from a phase 3 study in people with hemophilia A or B without inhibitors. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2022;

- 6.
24. Rangarajan S, Srivastava A, Zulfikar B, et al. Fitusiran, an investigational siRNA therapeutic targeting antithrombin: Analysis of antithrombin levels and thrombin generation from a phase 3 study in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2022; 6.
25. Kenet G, Srivastava A, Young G, et al. SUBGROUP ANALYSIS OF FITUSIRAN EFFICACY AND SAFETY IN ADOLESCENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B, WITH OR WITHOUT INHIBITORS, FROM THREE PHASE 3 TRIALS. *Haemophilia* 2023; 29: 85-86.
26. Pipe SW, Srivastava A, Young G, et al. Fitusiran prophylaxis demonstrates sustained bleed protection in people with hemophilia A or B: an exploratory analysis of antithrombin levels and peak thrombin generation from three phase 3 trials. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2023; 7.
27. Srivastava A, Wu R, You C, et al. Consumption of on-demand factor concentrates and bypassing agents for management of breakthrough bleeds with fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or B: An analysis of two phase 3 studies. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2022; 6.
28. Srivastava A, Rangarajan S, Ross C, et al. Fitusiran Reaches People's with Hemophilia and Their Caregivers' Treatment Expectations: qualitative Semi-Structured Interviews of Participants of ATLAS-OLE Trial (Interim analysis). *Blood* 2022; 140: 7989-7990.
29. Sussebach C, Kittner B, Chi J, Afonso M, Andersson S. A Phase 3, Single-Arm, Multicenter, Open-Label, One-Way Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran Prophylaxis in People with Severe Hemophilia A or B, with or without Inhibitors. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2023; 7.
30. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (london, england)* 2023; 401(10386): 1427-1437.
31. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2023; 10(5): e322-e332.
32. Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Matino D. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital

- hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 2(2): Cd014544.
33. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood* 2024; 143(22): 2256-2269.
 34. Guy Y, Kaan K, W-Pipe S, et al. SAFETY AND EFFICACY OF THE FITUSIRAN REVISED ANTITHROMBIN-BASED DOSE REGIMEN IN PEOPLE WITH HAEMOPHILIA A OR B, WITH OR WITHOUT INHIBITORS (ATLAS-OLE). *Hematology, transfusion and cell therapy* 2024; 46: S564-S565.
 35. Press Release: ISTH: Sanofi advances leadership in hemophilia with new data for ALTUVIIIO and fitusiran. Sanofi. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/2024-06-21-05-00-00-2902104>. Accessed Mar 5, 2025.
 36. V-Ragni M, A-Menapace L, W-Pipe S. SURGICAL EXPERIENCE IN PEOPLE WITH HEMOPHILIA A OR B WITH AND WITHOUT INHIBITORS RECEIVING FITUSIRAN. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy* 2024; 46: S565-S566.
 37. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表。衛生福利部中央健康保險署。 <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Accessed March 3, 2025.
 38. 血友病各類治療型態之治療效益分析 財團法人醫藥品查驗中心。 <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16533/simpleList>. Accessed March 3, 2025.
 39. Hemlibra SC Injection 30mg/mL、150mg/mL. 財團法人醫藥品查驗中心。 <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>. Accessed March 3, 2025.
 40. 奧妥凝凍晶注射劑 (Altuviiio Lyophilized powder for solution for intravenous injection 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU) 財團法人醫藥品查驗中心。 <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>. Accessed March 3, 2025.
 41. Lin WY, Wang JD, Tsan YT, et al. Comparison of Total Joint Replacement Rate Between Patients With Hemophilia A and Patients With Hemophilia B: A Population-Based and Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(9_suppl): 163s-170s.
 42. Chiang CC, Chen PQ, Shen MC, Tsai W. Total knee arthroplasty for severe haemophilic arthropathy: long-term experience in Taiwan. *Haemophilia* 2008; 14(4): 828-834.
 43. 身高、體重、身體質量指數。衛生福利部統計處。

- <https://dep.mohw.gov.tw/DOS/cp-5339-59467-113.html>. Accessed March 3, 2025.
44. 藥品申報量 . 衛生福利部中央健康保險署 .
<https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-2297-94173-2514-1.html>. Accessed March 3, 2025.

附錄

附錄一 繞徑治療藥物現行給付規定

4.2.2.繞徑治療藥物(活化的第七因子 rVIIa, 如 NovoSeven 和活化的凝血酶原複合物濃縮劑 APCC, 如 Feiba): (88/6/1、93/7/1、94/2/1、98/8/1、103/4/1、105/2/1、105/8/1、108/10/1、109/12/1)

1.門診之血友病人得攜回二~三劑量繞徑治療藥物備用(施打 rVIIa 270μg/kg IV 單次注射劑量除外), 繼續治療時, 比照化療以「療程」方式處理, 並查驗上次治療紀錄(如附表十八之二—全民健康保險血友病患者使用「繞徑治療藥物」在家治療紀錄)及登錄醫療評估追蹤紀錄表(附表十八之五)。醫療機構、醫師開立使用血液製劑時, 應依血液製劑條例之規定辦理。(103/4/1、108/10/1、109/12/1)

2.缺乏第七凝血因子之病患:

可以使用 rVIIa 10~20μg/kg IV, q 2~3 hr, 1~3 劑至止血為止。

3.發生第八因子抗體之 A 型血友病患者:

(1)低反應者 (low responder) –指第八因子抗體力價平常 ≤ 5 BU/mL 以下, 再注射第八因子後不會有記憶性反應。使用平常治療沒有抗體病人出血時兩倍劑量的第八因子, 可以加上適當的抗纖維蛋白溶解劑。如無效可以改用下述(2)之方法。

(2)高反應者 (high responder) –指第八因子抗體力價平常 >5 BU/mL 以上, 即使降到 <5 BU/mL 以下, 如再注射第八因子都會有記憶性反應。

I. 出血時抗體 ≤ 5 BU/mL:

i. 輕度出血時: 使用 rVIIa 70~90μg/kg IV, q 2 hr, 1~3 劑或 rVIIa 270μg/kg IV 單次注射劑量(注射間隔至少 6 小時以上)或 APCC 50~100 U/kg IV, q6-12h, 1~4 劑量。(98/8/1、108/10/1)。

無效時改用下述 ii 之方法。

ii. 嚴重出血時: 使用第八因子 100 U/kg IV bolus, 然後第八因子 5~10 U/kg/hr IV inf. 或第八因子 100 U/kg IV q8-12 hr 至 5 天, 可以加上適當的抗纖維蛋白溶解劑。

無效時可使用下述 II 之方法。

II. 出血時抗體 >5 BU/mL:

i. rVIIa 70~90μg/kg IV, q 2 hr, 3 劑量或至止血為止或 rVIIa 270μg/kg IV 單次注射劑量(注射間隔至少 6 小時以上), 可以加上適當的抗纖維蛋白溶解劑或 APCC 50~100 U/kg IV, q6-12h, 3~4 劑量或至止血為止, 以 3~5 天為原則, 如要續用, 須詳細記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照

片等)資料。(98/8/1、108/10/1)

如都無效則改用下述 ii。

ii.可改用體外吸收抗體的方式(如 protein A)或 Plasmaphoresis, 去除大部分抗體後, 再大量使用第八因子。

(3)手術時:

I 術前開始, 術中及術後兩天 rVIIa 70~90 μ g/kg IV, q2~3 hr。

II 術後第三天至傷口癒合, 並以 7~10 天為原則, 如要續用, 須詳細記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照片等)資料。rVIIa 70~90 μ g/kg IV, q 3~6 hr。(108/10/1)

III 或術前, 術中及術後至傷口癒合 APCC 50~100 U/kg IV, q6-12hr, 需留心病人有無過高凝血現象發生。

4. 發生第九因子抗體之 B 型血友病患者。

(1)對第九因子沒有過敏反應者:

I 低反應者 (≤ 5 BU/mL): 使用平常劑量兩倍的第九因子。

II 高反應者, 出血時抗體在 ≤ 5 BU/mL: 使用第九因子 200U/kg IV q12-24hr, 2-3 天或至止血為止, 如要續用, 須詳細記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照片等)資料。(108/10/1)

I、II.無效時可使用下述 III。

III 高反應者出血時抗體 > 5 BU/mL: 使用 rVIIa 70-90 μ g/kg IV q2h, 3 劑量或至止血為止或 rVIIa 270 μ g/kg IV 單次注射劑量(注射間隔至少 6 小時以上)或 APCC 50-100U/kg IV q6-12hr, 4 劑量或至止血為止, 並以 3~5 天為原則, 如要續用, 須詳細記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照片等)資料。需留心記憶性反應。(98/8/1、108/10/1)

(2)對第九因子有過敏反應者:

I 不能使用第九因子或 APCC。

II 只能使用 rVIIa 70-90 μ g/kg IV q2h, 3 劑量或至止血為止或 rVIIa 270 μ g/kg IV 單次注射劑量(注射間隔至少 6 小時以上)。(98/8/1、108/10/1)

5. 凡使用 rVIIa、APCC 之申請給付案件, 均需由醫療機構詳細填具事後申報表(附表五)及記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照片等)資料。(108/10/1)

6. A 型或 B 型且有高反應抗體存在之血友病病人: (103/4/1、108/10/1)

(1)在六個月內同一關節發生四次以上出血且關節傷害輕微而認定為標的關節時, 可給予 1-3 個月繞徑治療藥物。

(2)接受重大手術後, 可視術後傷口出血及復原狀況給予 1-2 週繞徑治療藥物, 接受骨關節手術後, 每次復健之前得視狀況使用, 並以 3 個月為原則,

- 如要續用，須詳細記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照片等)資料。(103/4/1、108/10/1)
- (3)發生顱內出血或後腹腔出血接受治療穩定後，可視臨床狀況給 1-2 個月的繞徑治療藥物治療。(103/4/1、108/10/1)
- (4)血友病合併抗體患者，如不符合上述(1)至(3)項短期預防之規定，不可使用繞徑治療藥物進行預防性治療。
- 7.後天型血友病患者急性出血治療(申報費用時須附詳實評估記錄):(105/2/1、105/8/1、108/10/1)
- (1)重要器官嚴重出血且危及生命時：
- I.可使用 rVIIa 70~90 μ g/kg IV，q2-3 hr，或 APCC 50~100 U/kg IV，q6-12 hr(最多一天 200U/kg)，至止血為止，並以 3~5 天為原則。無效時可改用高劑量第八因子 100 U/kg q8-12 hr 或 desmopressin(0.3 μ g/kg)治療。(105/8/1、108/10/1)
- II.當出血症狀使用繞徑藥物療效不佳時，可改用另一種繞徑藥物治療，如果仍無法止血時，可併用體外吸收抗體的方式(如 protein A)或 Plasmapheresis，去除大部分抗體後，再使用第八因子。(105/8/1)
- (2)需侵襲性處理或緊急手術時：
- I.於術前、術中至傷口癒合期間，依患者實際出血及傷口癒合情況，使用 rVIIa 70~90 μ g/kg IV，q2-8 hr。
- II.於術前、術中至傷口癒合期間，依患者實際出血及傷口癒合情況，使用 APCC 50~100 U/kg IV，q6-12 hr。
- III.使用期間以傷口癒合即終止治療，並以 7~10 天為原則。(108/10/1)
- 8.APCC，如 Feiba，應依藥品仿單記載，每次使用劑量勿超過 100U/kg，每日劑量勿超過 200U/kg。(94/2/1)
- 9.二種繞徑治療藥物不得併用，若有特殊情形需要併用(如接續性併用,sequential therapy)，須詳細記載病歷(含影像檢查、肌肉骨骼超音波或出血照片等)資料。(108/10/1)

附錄二 第八、第九凝血因子製劑現行給付規定

4.2.3.第八、第九凝血因子製劑(103/4/1、106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1、109/3/1、109/9/1、109/12/1、110/3/1、111/1/1、111/3/1、112/3/1、112/5/1、113/7/1)：

1.門診之血友病人得攜回二~三劑量(至多攜回一個月)第八、第九凝血因子備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄(如附表十八之一—全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄)及登錄醫療評估追蹤紀錄表(附表十八之五)。醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。(103/4/1、108/10/1、109/12/1)

2.用於A型或B型無抗體存在之血友病人：(111/1/1)

(1) 突發性出血治療(episodic therapy)：適用一般型血友病病人，建議劑量均如附表十八之三—全民健康保險一般型血友病患突發性出血治療(episodic therapy)之凝血因子建議劑量。(106/9/1、106/12/1、107/11/1、108/10/1、111/1/1、112/5/1)

(2) 預防性治療：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人，且與雙特異性單株抗體藥物(如 emicizumab)不得併用。(113/7/1)

I.嚴重A型血友病病人：

i.Eloctate：(106/9/1、106/12/1、109/3/1、111/1/1)

A.每3天注射一次，每次25-35 IU/kg 或每4天注射一次，每次36-50 IU/kg 或每5天注射一次，每次51-65 IU/kg。

B.每天最大平均劑量不可超過15 IU/kg，單次劑量不可超過65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

ii.Adynovate：(107/11/1、109/3/1、111/1/1)

A.每週注射2次，每次40-50 IU/kg。

B.每天最大平均劑量不可超過15 IU/kg，單次劑量不可超過65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

iii. Kovaltry、Afstyla、Nuwiq：(109/3/1、109/9/1、111/1/1、111/3/1)

A.每週注射2至3次，每次20-40 IU/kg。

B.每天最大平均劑量不可超過15 IU/kg，單次劑量不可超過65 IU/kg。若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查。

iv. Jivi：(109/12/1、111/1/1、112/3/1)

A.每週注射2次，每次30-40 IU/kg；每5天注射1次，每次45-60 IU/kg；每週注射1次，每次60 IU/kg。

B.限用於12歲以上且曾接受治療之A型血友病病人。(112/3/1)

v.Esperoct：(112/3/1)

A.未滿12歲：每週注射1~2次，每次65 IU/kg。每天最大平均劑量不可超過15 IU/kg，單次劑量不可超過65 IU/kg。若臨床上需要使用超過前述劑量，

則需要事前審查。

B.12 歲以上：每 4 天注射 1 次，每次 50 IU/kg，或每週注射 1 次，每次 75 IU/kg，但每月總量不得超過 350 IU/kg。

vi.Altuviio：每週注射 1 次，每次 50 IU/kg。(113/7/1)

vii.其他製劑：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。(106/12/1、109/3/1、111/1/1)

II.嚴重 B 型血友病病人：

i.Idelvion：用於 12 歲以上病人每週注射一次，每次 25-35 IU/kg，或每 2 週注射一次，每次 40-50 IU/kg；用於未滿 12 歲病人每週注射一次，每次 35 IU/kg。(109/9/1、111/1/1)

ii.Alprolix：每週注射一次，每次 50 IU/kg。(109/9/1、111/1/1)

iii.Refixia：用於 12 歲以上之病患，每週注射一次，每次 40 IU/kg。(110/3/1、111/1/1)

iv.其他製劑：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。(103/4/1、109/9/1、111/1/1)

III.施行預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度(trough level)，其濃度低於 1IU/dL，得再調整劑量。(106/12/1、109/3/1、111/1/1)

IV.如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。

(3) Idelvion 限用於預防性治療。(109/9/1、110/3/1、111/1/1、112/5/1)

3.免疫耐受治療(immune toleration induction；ITI)：(111/1/1)

(1)需經事前審查核准後使用。送審時需檢附最近 5 年內就醫紀錄（包含抗體檢驗數值、整合醫療評估表）和 1 年內出血凝血因子使用記錄。

(2)起始劑量以每週 3 次，每次 50 IU/kg 開始。最高劑量不得超過 100 IU/kg/day。

(3)開始治療後，每個月檢測抗體，治療開始 3 個月後，每 6 個月評估療效，於第 9 個月內進行第一次療效評估，若抗體下降未達前 9 個月內最高點之 20%，可考慮增加劑量、頻率，但最高劑量不得超過 100 IU/kg/day 或改用 vWF 之第八因子產品，方可繼續執行。第 15 個月後仍未下降達最高點（9 個月～15 個月之間）之 20%，可以考慮給予免疫抑制劑，若第 21 個月仍未下降達最高點（15～21 個月之間）之 20%，則應該停止。若持續下降達前次最高點之 20%，則可以繼續治療，至多不超過 33 個月。

(4)若評估時，達到 partial response（定義為抗體效價下降至無法檢出），則之後每個月需加驗第八因子 recovery rate。若 recovery rate <66%，則照原採

行中之方式繼續 ITI；若 recovery rate $\geq 66\%$ ，往後需每 3 個月加驗第八因子之 half-life：

- I. 若第八因子之 half-life < 6 小時，則照原採行中之方式繼續 ITI。
 - II. 若 half-life ≥ 6 小時，可考慮逐步降低劑量至停止 ITI，至多不超過 33 個月。若達到 tolerization（定義為抗體效價抗體效價下降至無法檢出，第八因子 recovery rate $\geq 66\%$ ，第八因子之 half-life ≥ 6 小時且未出現 anamnestic response），則可停止 ITI。
- (5) 每位病人以做一次 ITI 為限。如需再次做治療須敘明理由經特殊專案審核核准後使用。
- (6) 不得與 emicizumab 合併使用。
- (7) 限未滿 9 歲之兒童使用。

附錄三 雙特異性單株抗體藥物現行給付規定

4.2.7. 雙特異性單株抗體藥物(如 Hemlibra):(108/11/1、109/8/1、109/12/1、112/7/1、113/7/1)

限用於 A 型血友病且有抗體病人及嚴重(FVIII 小於 1%)未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療：

1.用於 A 型血友病且有抗體病人預防性治療，並符合以下情形：

(1) 經 Bethesda 分析法不只一次證實帶有第八凝血因子抑制性抗體 $\geq 5.0\text{BU}$ 。(108/11/1、109/8/1)

(2) 使用 Hemlibra 24 小時以前繞徑藥物須停止使用。病人領取的 Feiba 必須先使用完後，才能考慮開始使用 Hemlibra。(108/11/1、109/8/1)

(3) 若發生突破性出血時，第一線藥物為 rVIIa 或第八凝血因子；除非沒有其他選擇，儘量避免使用 Feiba。

I. 用 rVIIa，需要從低劑量($45\text{--}90\text{ }\mu\text{g/kg}$)開始使用，不可以使用高劑量。

II. 用 Feiba，第一次使用不可超過 50IU/Kg ；需第二劑使用時，一天內不得超過 100IU/Kg 。

2.用於嚴重(FVIII 小於 1%)未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療，應符合以下其中任一條件，且排除使用本藥品後年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者：(112/7/1)

(1) 12 歲以下兒童使用。

(2) 已有接受第八凝血因子預防性治療達建議劑量上限，且年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者。

(3) 曾發生腦出血者。

(4) 目標關節(target joint)出血半年超過 3 次以上者。

3.皮下注射預防性治療(prophylaxis)：最初 4 週，每週一次投予 3 mg/kg (負荷劑量)，之後改為每週一次投予 1.5 mg/kg 、每 2 週一次 3 mg/kg 或每 4 週一次 6 mg/kg (維持劑量)。(108/11/1、109/8/1)

4.需經事前審查後核准後使用，每次申請一年為限，期滿需經再次申請核准後，才得以續用。申請續用時，需檢附關節出血次數、是否有血栓副作用發生及臨床檢驗數值(aPTT、PT)等資料。(108/11/1、109/8/1、112/7/1)

5.門診之血友病病人得攜回一至二劑量(至多攜回一個月)備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄(如附表十八之六一全民健康保險血友病患者使用雙特異性單株抗體藥物在家治療紀錄表)及登錄醫療評估追蹤紀錄表(附表十八之五)：(109/8/1、109/12/1)

(1) 每 1 週皮下注射一次者，可攜回二次劑量。

(2) 每 2 週皮下注射一次者，可攜回一次劑量。

(3) 每 4 週皮下注射一次者，則每 4 週均回醫院領藥注射並觀察追蹤。

6.與第八凝血因子製劑不得併用。(113/7/1)

附錄四 第二、七、九、十凝血因子複合製劑現行給付規定

4.2.5.第二、七、九、十凝血因子複合製劑(如 Beriplex)：(105/7/1)

限用於下列情況以矯正凝血因子缺乏，且須同時針對出血原因進行處置：

- 1.在缺乏單一的凝血因子製劑可使用的情況，因先天性單一或多重缺乏第二、第七、第九或第十凝血因子，有出血或接受侵犯性處理及手術時的預防出血性治療。
- 2.在缺乏單一的凝血因子製劑可使用的情況，因單一或多重缺乏第二、第七、第九或第十凝血因子造成的新生兒嚴重出血。
- 3.因嚴重的肝臟實質傷害(如猛爆性肝炎、肝硬化末期、肝中毒、肝創傷等)或極度肝萎縮引起的食道胃靜脈瘤出血。
- 4.因服用 coumarin 類抗凝血劑造成併發症引起的嚴重出血。
- 5.缺乏維生素 K 併發的嚴重出血或需緊急手術時。

附錄五 療效文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2025 年 2 月 17 日止)		
#1	((("Factor VIII" OR "Factor 8" OR "F8" OR "Factor IX" OR "Factor 9" OR "F9") AND deficienc*) OR Hemophilia OR Haemophilia OR "Christmas Disease")	37,081
#2	"fitusiran" OR "Qfitlia" OR "ALN-AT3" OR "ALN-AT3SC"	55
#3	#1 AND #2	51
#4	#3 AND ((systematicreview[Filter]) OR ("Systematic Review" [Publication Type]) OR (systematic review))	1
#5	#3 AND ((meta-analysis[Filter]) OR ("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR (meta analysis))	0
#6	#3 AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) OR ("Random Allocation"[Mesh]) OR (allocation, random) OR (randomization) OR (randomized) OR (randomised))	5
#7	#3 AND ((clinicaltrial[Filter]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (clinicalstudy[Filter]) OR (comparativestudy[Filter]) OR ("Comparative Study" [Publication Type]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]) OR "case control")	5
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	7
EMBASE (搜尋日期：2025 年 2 月 17 日止)		
#1	'hemophilia a'/exp OR 'hemophilia a' OR 'hemophilia b'/exp OR 'hemophilia b' OR (('factor viii'/exp OR 'factor viii' OR 'factor 8'/exp OR 'factor 8' OR 'f8' OR 'factor ix'/exp OR 'factor ix' OR 'factor 9'/exp OR 'factor 9' OR 'f9') AND deficienc*)	41,350
#2	'fitusiran'/exp OR 'fitusiran'	275
#3	#1 AND #2	207
#4	#3 AND [systematic review]/lim	4
#5	#3 AND [meta analysis]/lim	0
#6	#3 AND [controlled clinical trial]/lim	6
#7	#3 AND [clinical trial]/lim	31
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	35
Cochrane Library (搜尋日期：2025 年 2 月 17 日止)		
#1	((("Factor VIII" OR "Factor 8" OR "F8" OR "Factor IX" OR "Factor 9" OR "F9") AND deficienc*) OR Hemophilia OR Haemophilia OR "Christmas Disease")	2132
#2	"fitusiran" OR "Qfitlia"	28
#3	#1 AND #2	28

附錄六、經濟文獻搜尋紀錄

搜尋	關鍵字	篇數
CRD (搜尋日期：截至 2025 年 2 月 13 日止)		
#1	(Haemophilia A) OR (Haemophilia B)	40
#2	(Qfitlia) OR (fitusiran)	0
INAHTA (搜尋日期：截至 2025 年 2 月 13 日止)		
#1	(Haemophilia A) OR (Haemophilia B)	46
#2	(Qfitlia) OR (fitusiran)	0
Cochrane (搜尋日期：截至 2025 年 2 月 13 日止)		
#1	(Haemophilia A) OR (Haemophilia B)	1,987
#2	(Qfitlia) OR (fitusiran)	28
#3	#1 AND #2	28
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation))	1
篩選後篇數：0		
PubMed (搜尋日期：截至 2025 年 2 月 13 日止)		
#1	(Haemophilia A) OR (Haemophilia B)	28,397
#2	(Qfitlia) OR (fitusiran)	50
#3	#1 AND #2	42
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation))	1
篩選後篇數：0		
Embase (搜尋日期：截至 2025 年 2 月 13 日止)		
#1	(Haemophilia A) OR (Haemophilia B)	36,249
#2	(Qfitlia) OR (fitusiran)	275
#3	#1 AND #2	196
#4	#3 AND ((cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost benefit analysis) OR (cost-minimization analysis) OR (cost-consequence analysis) OR (cost study) OR (economic evaluation))	5
篩選後篇數：0		

附錄七、建議者設定之各藥品價格及參數

商品名	每 IU 單價 ^a	預防性治療			突破性出血治療/需求性治療			大型手術治療	
		預防性治療劑量設定 ^c (IU/kg/week)	預防性治療劑量設定參考	預防性治療年度藥費	年出血率 ABR	每次止血所需劑量 (IU/kg)	突破性出血年度藥費	大型手術每次劑量 (IU/kg)	大型手術年度藥費
A 型無抗體族群									
Qfitlia(本品)	1,121,994 (per vial)	6.87 (vial/year)	85.5%患者每 2 個月 1 次， 每次 1 瓶；14.5%患者每個月 1 次，每次 1 瓶	7,708,099	3.8	11.9	121,818 (為其他凝血因子費用)	102.77	276,852 (為其他凝血因子費用)
Altuviio	40.9	50	每週 1 次，每次 50 IU/kg	7,252,388	0	50.93	0	163.3	455,506
Eloctate	21.4	91	每 5 天注射一次，每次 65 IU/kg	6,906,259	1.6	27.35	63,867	427	623,198
Adynovate	20.1	100	每週注射 2 次，每次 50 IU/kg	7,128,264	1.9	34.8	90,639	582	797,817
Jivi	24.0	84	每 5 天注射 1 次，每次 60 IU/kg	7,149,542	2.94	43.24	208,079	282.2	461,905
Nuwiq/Kovaltry/ Afstyla ^b	20.7	105	每週注射 3 次，每次 35 IU/kg	7,708,100	2	36.86	104,073	801	1,130,804
Hemlibra	2,375 (per mg)	1.5 (mg/kg/week)	每週 1 次，每次 1.5 mg/kg	12,634,050	0			依凝血因子市佔率加權計算	476,566 (為其他凝血因子費用)

Esperoct	21.4	87.5	每 4 天注射 1 次，每次 50 IU/kg	6,640,634	1.05	55.3	84,745	802.1	1,170,649
B 型無抗體族群									
Qfitlia(本品)	1,121,994 (per vial)	6.87 (vial/year)	85.5%患者每 2 個月 1 次，每次 1 瓶；14.5%患者每個月 1 次，每次 1 瓶	7,708,099	3.7	21.9	181,813 (為其他凝血因子費用)	69.17	155,202 (為其他凝血因子費用)
Benefix/Rixubis ^b	19.6	100	每週注射 2 次，每一次劑量 50 IU/kg	6,950,944	3.5	72.0	336,853	1,867	2,495,656
Alprolix	33.0	50	每週注射一次，每次 50 IU/kg	5,851,560	2.3	51.8	268,136	505	1,136,553
Idelvion	57.0	35	每週注射一次，每次 35 IU/kg	7,075,068	1.58	45.4	278,851	312.6	1,215,201
Refixia	41.3	40	每週注射一次，每次 40 IU/kg	5,858,653	1	42.3	119,145	207.8	585,302
A 型有抗體(高抗體)族群									
Qfitlia(本品)	1,121,994 (per vial)	6.87 (vial/year)	85.5%患者每 2 個月 1 次，每次 1 瓶；14.5%患者每個月 1 次，每次 1 瓶	7,708,099	1.9	41.3 (依繞徑藥物市佔率加權計算)	146,393 (為繞徑藥物費用)	574.9 (依繞徑藥物市佔率加權計算)	1,056,300 (為繞徑藥物費用)
Hemlibra	2,375 (per mg)	1.5	每週 1 次，每次 1.5 mg/kg	12,634,050	0			2,408	4,220,269 (為繞徑藥物費用)

A 型有抗體(低抗體)族群									
Qfitlia(本品)	1,121,994 (per vial)	6.87 (vial/year)	85.5%患者每 2 個月 1 次， 每次 1 瓶；14.5%患者每個 月 1 次，每次 1 瓶	7,708,099	1.9	41.3 (依繞徑藥 物市佔率 加權計算)	146,393 (為繞徑藥物 費用)	574.9 (依繞徑藥物 市佔率加權 計算)	1,056,300 (為繞徑藥物 費用)
Novoseven	25.7 (per µg)	-	-	-	12.6	469	10,356,836	2,408	4,220,269
Feiba	34.4 (per U)	-	-	-	12.6	243.8	7,207,295	3,185	7,472,699
B 型有抗體族群									
Qfitlia(本品)	1,121,994 (per vial)	6.87 (vial/year)	85.5%患者每 2 個月 1 次， 每次 1 瓶；14.5%患者每個 月 1 次，每次 1 瓶	7,708,099	3.7	47.6	308,669 (為繞徑藥物 費用)	704.21	1,234,201 (為繞徑藥物 費用)
Novoseven	25.7 (per µg)	-	-	-	20	469	16,439,422	2,408	4,220,269

- a. 表格內有關劑量之單位為 IU，惟本品單位為 vial、Hemlibra 單位為 mg、Feiba 換算後單位為 U、Novoseven 換算後單位為 µg。
- b. Nuwiq/Kovaltry/Afstyla 組別之臨床數據以 Kovaltry 數據代表；Benefix/Rixubis 組別之臨床數據以 Benefix 數據代表
- c. 表格內預防性治療劑量設定為 IU/kg/week，惟本品為 vial/year、Hemlibra 為 mg/kg/week。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：QFITLIA Solution for subcutaneous injection 20 mg vial、QFITLIA Solution for subcutaneous injection 50 mg prefilled pen

學名：fitusiran 20 mg、fitusiran 50mg

事由：

1. 賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)前於民國 114 年 1 月以平行送審途徑建議衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)給付 QFITLIA (fitusiran)，案經同年 5 月藥品專家諮詢會議(以下簡稱專家會議)討論結論略以，提請建議者提供特殊族群之療效與安全性評估資料、說明抗凝血酶<15%之停藥/減量機制及 D-dimer 上升風險警示需求，並提出新的財務方案。
2. 本次建議者針對上述議題提出說明，並更新的實證資料及財務方案，故財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)針對相關內容再次進行醫療科技評估，以供健保相關審議會參考。

完成時間：民國 114 年 9 月 25 日

評估結論

一、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至民國 114 年 9 月 11 日，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE^a查無相關評估報告可供參考。

(二) 建議者提出之佐證資料及查驗中心評論

建議者申覆資料主要為 1 項 ATLAS-OLE 試驗，並透過此試驗進行特殊族群內部之分析，以回應專家會議之結論。

1. 慢性肝炎族群安全性評估

建議者透過內部資料分析指出，無論是否具有 B 型或 C 型肝炎病史，不良事件發生率及每年出血率(annualized bleeding rate, ABR)皆與整體受試族群一致。

查驗中心另檢視美國食品藥物管理局(U.S. FDA)核准之 fitusiran 仿單，其並未將慢性肝炎病人族群列為使用禁忌，但對於已出現肝功能損害者(Child-Pugh 分級 A、B 或 C)，則建議避免使用。

^a 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。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 自體免疫疾病病人的療效與安全性評估

目前尚缺乏針對自體免疫疾病病人族群之療效與安全性數據。依據 U.S. FDA 核准仿單，其未將自體免疫疾病列為 fitusiran 使用之禁忌症，且試驗亦未排除此病人族群。

3. 抗凝血酶<15%之停藥/減量機制及 D-dimer 上升風險的處理

根據 ATLAS-OLE 試驗之事後分析結果，約有 45%病人發生 D-dimer 升高，但並未有病人發生血栓事件。參考 U.S. FDA 核准 fitusiran 仿單中之用法用量，fitusiran 應依據抗凝血酶(antithrombin, AT)活性調整 fitusiran 治療劑量^b，例如病人若每 2 個月僅接受 10 mg fitusiran 治療，但 AT 活性仍< 15%，則應停止 fitusiran 治療；另該仿單並未將 D-dimer 升高列為使用禁忌或警語。

二、財務影響評估

- 建議者本次提交之財務影響主要為調整本品建議支付價、更新被取代品健保支付價，以及依據先前查驗中心意見調整本品年度藥費呈現方式，其他參數設定與推估方式均與先前送件內容相同。
- 本報告同前次評估方式，調整 12 歲以上病人比例，並校正建議者計算時誤植之處。另外，本報告認為突破性出血治療費用應屬其他醫療費用改變，不列入被取代藥費之計算，故在數據呈現上有所調整。建議者與本報告未來五年（115 至 119 年）推估結果彙整如下頁表格。

^b U.S. FDA 仿單設定之起始劑量為 50 mg Q2M，並以 AT 活性調整給藥劑量。

上一次給藥劑量	AT 活性濃度	劑量調整
50 mg Q2M	< 15%	20 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	50 mg QM
20 mg Q2M	< 15%	10 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	20 mg QM
10 mg Q2M	< 15%	停用 QFITLIA
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	10 mg QM

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

推估項目		建議者推估	查驗中心推估
A 型 血 友 病	本品使用人數	89 人至 195 人	82 人至 187 人
	本品年度藥費(A)	6.67 億元至 14.62 億元	6.15 億元至 14.02 億元
	取代藥費(B) (取代第八凝血因子、 Hemlibra、減少繞徑治療)	7.27 億元至 15.51 億元	6.72 億元至 14.93 億元
	其他醫療費用改變(C) (含突破性出血、大型手術費用)	增加 0.10 億元至 增加 0.22 億元	增加 0.08 億元至 增加 0.20 億元
	整體財務影響(A-B+C)	節省 0.59 億元至 節省 0.88 億元	節省 0.49 億至 節省 0.71 億
	無抗體(取代第八凝血因 子、Hemlibra)	增加 0.07 億元至 增加 0.16 億元	增加 0.03 億至 增加 0.07 億
	高抗體 (取代 Hemlibra)	節省 0.10 億元至 節省 0.25 億元	節省 0.12 億至 節省 0.30 億
	低抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.46 億元至 節省 0.56 億元	節省 0.40 億至 節省 0.48 億
B 型 血 友 病	本品使用人數	33 人至 65 人	33 人至 65 人
	本品年度藥費(D)	2.47 億元至 4.87 億元	2.47 億元至 4.87 億元
	取代藥費(E) (取代第九凝血因子、減少繞徑 治療)	2.92 億元至 5.49 億元	2.91 億元至 5.47 億元
	其他醫療費用改變(F) (含突破性出血、大型手術費用)	節省 0.01 億元至 節省 0.03 億元	節省 0.01 億元至 節省 0.03 億元
	整體財務影響(D-E+F)	節省 0.46 億元至 節省 0.65 億元	節省 0.44 億至 節省 0.62 億
	無抗體 (取代第九凝血因子)	增加 0.24 億元至 增加 0.48 億元	增加 0.25 億至 增加 0.51 億
	有抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.70 億元至 節省 1.13 億元	節省 0.70 億至 節省 1.13 億
A + B 型 血 友 病	本品使用人數	122 人至 260 人	115 人至 252 人
	本品年度藥費	9.15 億元至 19.50 億元	8.62 億元至 18.90 億元
	取代藥費	10.19 億元至 21.00 億元	9.63 億元至 20.40 億元
	其他醫療費用改變 (含突破性出血、大型手術費用)	節省 0.09 億元至 節省 0.19 億元	節省 0.07 億元至 節省 0.17 億元
	整體財務影響	節省 0.95 億至 節省 1.31 億元	節省 1.00 億至 節省 1.50 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品 QFITLIA (凡特凝)具 50 mg/0.5 mL 預充填注射筆及 20 mg/0.2 mL 藥瓶兩種規格，主成分為 fitusiran，截至 2025 年 9 月 25 日尚未取得我國藥品許可證。

賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)於 2025 年 1 月以平行送審途徑建議衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)給付本案藥品，其宣稱之適應症包含 A 型及 B 型血友病，相關適應症範圍及建議健保給付之適應症內容如表一。財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)遂針對相關建議於 2025 年 3 月完成一份醫療科技評估報告。

表一 QFITLIA 建議者宣稱之許可適應症及建議健保給付之適應症彙整

建議者宣稱之許可適應症*	建議者建議健保給付之適應症
● 用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。 ● 用於帶有或未帶有第九凝血因子抗體之 B 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。	可用於下列 12 歲以上血友病病人的預防性治療： ● 重度且帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人 ● 重度且未帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人
*本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證，此係依據建議者申請之適應症；正式適應症應以衛生福利部核准者為準。	

該案經 2025 年 5 月藥品專家諮詢會議討論結論略以，提請建議者提供特殊族群之療效與安全性評估資料，例如慢性肝炎病人 (HBsAg(+))、anti-HBc(+)或 HCV 感染者)，以及具潛在全身性紅斑性狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎(RA)等自體免疫疾病者等。此外，另請建議者說明抗凝血酶(anti-thrombin) <15% 是否需停藥及相關減量機制，若同時合併 D-dimer 上升是否需警示高危險族群有血栓及中風病的風險，並提財務方案。建議者隨後於 2025 年 8 月針對藥品專家諮詢會議提出之議題進行回覆。

綜上，本報告將以補充報告格式撰寫，重點呈現 ATLAS-OLE 試驗更新結果、更新主要醫療科技評估組織給付建議，及歐美法規審查單位許可適應症最新審查結果，並彙整建議者提出之說明，並呈現更新之財務影響分析結果，以供健保相關審議會議參考。

二、療效評估

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

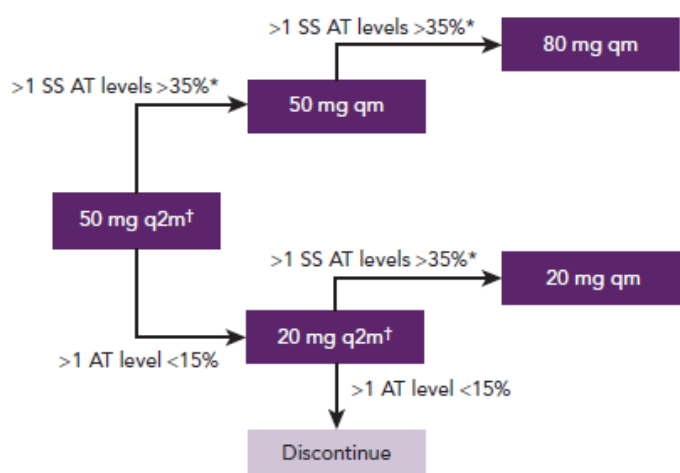
(一) ATLAS-OLE 試驗結果更新[1]

1. 試驗目的及設計

ATLAS-OLE 試驗(NCT03754790)一項多國多中心、開放式作業、延伸性試驗，旨在評估 fitusiran 用於 12 歲以上重度 A/B 型血友病(無論有無抗體)作為預防性治療之長期療效與安全性。該試驗獲得廠商 Sanofi 贊助。

試驗納入 12 歲以上男性且完成 fitusiran 第 III 期試驗(ATLAS-INH [2]、ATLAS-A/B [3]、ATLAS-PPX [4]，相關試驗資訊參見附錄一)者；病人當下不得接受凝血因子或繞徑治療藥物(bypassing agents, BPA)；且未曾接受過 fitusiran 的病人，ALT 或 AST 不得高於 1.5 倍上限值；曾於母試驗接受過 fitusiran 的病人，ALT 或 AST 不得高於 5 倍上限值。

試驗初始的介入方式為以原始劑量(original dose regimen, ODR) 80 mg 每個月(QM)給予 fitusiran。於 2020 年 10 月，因試驗期間發生非致命性血栓事件而中止試驗暫停給藥。後續重啟治療以 50 mg 每 2 個月(Q2M)為起始劑量，並以抗凝血酶(antithrombin, AT)活性維持在 15%至 35%為目標調整劑量的方式(Antithrombin-based Dose Regimen, AT-DR)給予 fitusiran 治療。在 AT-DR 下，病人接受的 fitusiran 劑量會因為體內 AT 濃度有所差異，可能使用 20 mg、50 mg 或 80 mg QM 或 20 mg Q2M，相關調整方式如圖一。



圖一 Fitusiran AT-DR 劑量調整方式

縮寫：SS, steady state 穩定狀態。

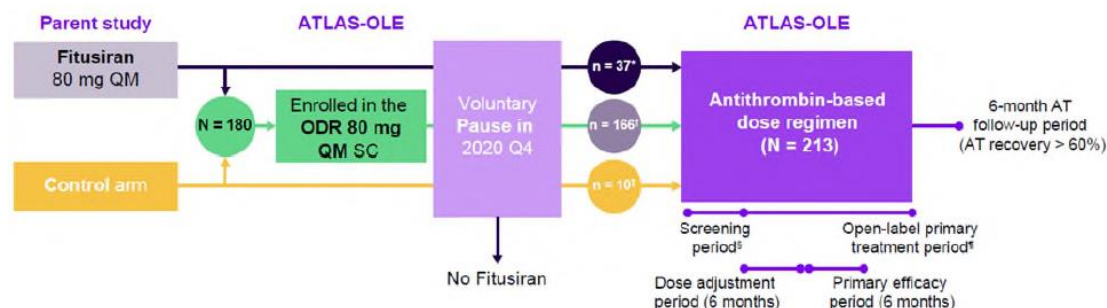
*可考慮在 AT 活性濃度<35%時增加劑量的臨床標準。

†僅在中央測量的 AT 活性濃度≥22%後，才開始從較高劑量降階後給藥。

試驗中接受 AT-DR 治療的病人會經歷為期 6 個月的劑量調整期，並接續 6 個月的次要療效期(AT 活性維持 15%至 35%)，而主要治療期則包含劑量調整期及主要療效期，並依病人為於 2020 年 10 月前或後開始接受治療而異，最長治療

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

期分別為 76 個月或 48 個月，病人最後一劑治療結束後另會有為期 6 個月的追蹤期，如圖二。



圖二 ATLAS-OLE 試驗中各治療/評估週期界定方式

試驗中主要療效指標為接受 ODR 和 AT-DR 的安全性和耐受性，如治療過程中出現的不良事件(Treatment Emergent Adverse Event, TEAE)之發生率、嚴重性(seriousness)、強烈性(severity)等，及 TEAE 與治療的相關性；試驗中預先定義的治療過程中出現之特別值得關注的不良事件(treatment-emergent adverse events of special interest, TEAE-SI)，包含 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、膽囊炎/膽結石，及嚴重(serious)或強烈(severe)注射部位反應等。次要療效指標為療效期的每年出血率(annualized bleeding rate, ABR)、每年自發出血率(annualized spontaneous bleeding rate, AsBR)，及每年關節出血率(annualized joint bleeding rate, AjBR)，和治療期相較於基期的 Haem-A-QoL^b生理健康分數改變量。次族群分析包含以抗體狀態分層計算 ABR。探索性指標包含 AT 濃度隨時間的變化，及治療期的中和性抗藥物抗體(neutralizing antidrug antibodies, ADAs)的發生率(incidence)及效價(titer)等。

2. 病人族群基期特性

截至期中分析時間切點(2023 年 6 月 14 日)，共有 227 人納入延伸性試驗(來自 ATLAS-INH 試驗 57 人;ATLAS-A/B 試驗 109 人及 ATLAS-PPX 試驗 61 人)。其中，有 180 人於母試驗接受 ODR；後續於 ATLAS-OLE 試驗接受 AT-DR 者共 213 人，相關病人劑量使用情形如表二。

^b 成人血友病生活品質問卷(The Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults, Haem-A-QoL) 是一項經過驗證的評估方法，旨在評估≥17 歲的血友病 A 型病人的健康相關生活品質。該問卷包含 46 個項目，涵蓋 10 個領域：「生理健康」、「感覺」、「自我觀點」、「運動和休閒」、「工作和學校」、「應對血友病」、「治療」、「未來」、「家庭計劃」和「伴侶和性」。每項自我報告分數是基於 5-point Likert scale，總轉換分數範圍為 0 至 100，分數越低，生活品質越高。有報告稱，整體和身體健康領域評分分別降低 7 分和 10 分為具有臨床意義的改善[2]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二 ATLAS-OLE 試驗病人來源分布及劑量接受情形

病人治療情形	說明
原始接受 80 mg QM：180 人	→ ATLAS-INH：41 人 → ATLAS-A/B：89 人 → ATLAS-PPX：50 人
↓ 終止使用 ODR：14 人	→ 不良事件：3 人 → 醫師決定：2 人 → 撤回同意書：9 人
↓ 2020 年 10 月自願中止給藥	-
↓ 以 AT-DR 重啟治療：166 人	-
↓ 加入原始接受 AT-DR：47 人 (涵蓋 10 位未曾接受 fitusiran 治療者)	→ ATLAS-INH：16 人 → ATLAS-A/B：20 人 → ATLAS-PPX：11 人
↓ 最終以 AT-DR 治療：213 人	末次給藥劑量 → 20 mg Q2M：88 人 → 20 mg QM：6 人 → 50 mg Q2M：79 人 → 50 mg QM：35 人 → 80 mg QM：5 人 ^註
↓ 終止使用 AT-DR：39 人	→ 不良事件：5 人 → 撤回同意書：3 人 → >1 次 AT 活性濃度低於 15%：30 人 → 其他：1 人
持續治療中：174 人	-

註：受試者在接受 AT-DR 治療後被允許繼續接受 80 mg QM 治療，因為他們在先前的 fitusiran 治療期間(基於至少 3 個月的 AT 測量數據)未經歷過>1 次 AT 活性濃度低於 15%的情況。

整體而言，病人接受試驗治療的平均年齡為 30 歲前後；A 型血友病佔近 8 成；亞洲受試者約佔 5 成，相關基期資訊如表三。

表三 ATLAS-OLE 試驗之病人基期資訊

		A 型 (n = 174)	B 型 (n = 53)	有抗體 (n = 78)	無抗體 (n = 149)	整體 (n = 227)
年齡，歲		31.8±13.3	27.1±12.8	27.9±11.8	32.1±13.9	30.7±13.3
<18 歲，人(%)		24 (14)	15 (28)	17 (22)	22 (15)	39 (17)
BMI，kg/m ²		24.5±5.2	24.8±5.3	23.9±5.1	25.0±5.2	24.6±5.2
地區， 人(%)	北美	3 (2)	9 (17)	6 (8)	6 (4)	12 (5)
	歐洲	65 (37)	18 (34)	26 (33)	57 (38)	83 (37)

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

		A 型 (n = 174)	B 型 (n = 53)	有抗體 (n = 78)	無抗體 (n = 149)	整體 (n = 227)
	亞洲	96 (55)	22 (42)	44 (56)	74 (50)	118 (52)
	其他	10 (6)	4 (8)	2 (3)	12 (8)	14 (6)

縮寫：BMI, Body Mass Index 身體質量指數。註：平均值±標準差 SD 呈現。

3. 指標結果

主要療效指標結果顯示，在接受 fitusiran 後有觀察到 TEAE-SI，如 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、膽囊炎及膽結石等。以 AT-DR 給藥劑量中總暴露人年為 486.0，暴露≥12 個月者共 237 人，其中，TEAE-SI 事件發生率在 AT-DR 給藥劑量比 ODR 給藥劑量低，相關不良事件發生情形如表四。另於事後分析中發現以 AT-DR 給藥的病人中有 128 人(44.8%)在未通報有血栓事件的情況下，有 D-dimer^c 升高的情形(在任何時間點≥0.5 mg/L)；此外，有 17 人(6%)凝血酶原片段 1+2 值^d增加。

表四 ATLAS-OLE 試驗主要療效指標結果：不良事件發生情形

	整體安全性分析集		ATLAS-OLE 分析集	
	AT-DR (n = 286)	ODR (n = 270)	AT-DR (n = 213)	ODR (n = 180)
總暴露人年	486.0	306.8	395.3	96.9
任何 TEAE	238 (83)	237 (88)	173 (81)	134 (74)
COVID-19	46 (16)	-	25 (12)	7 (4)
上呼吸道感染	43 (15)	-	19 (9)	5 (3)
關節痛	23 (8)	-	22 (10)	11 (6)
鼻咽炎	21 (7)	-	17 (8)	12 (7)
ALT 上升	20 (7)	-	-	-
發熱(pyrexia)	19 (7)	-	14 (7)	3 (2)
四肢疼痛(pain in extremity)	18 (6)	-	18 (9)	5 (3)
凝血酶原片段 1+2 值增加	17 (6)	-	-	-
腹瀉	16 (6)	-	-	-
流感	15 (5)	-	14 (7)	2 (1)

^c D-dimer (D-二聚體)是一種血液中的小分子，是血栓溶解過程中的產物。如果 D-dimer 水平正常，通常可以排除急性血栓形成。但 D-dimer 升高並不一定代表一定有血栓，因為感染、炎症、手術、創傷、懷孕等情況也會使 D-dimer 升高。

^d 凝血酶原片段 1+2 (Prothrombin Fragment 1+2, 簡稱 F1+2)是一種血液中的生物標誌物，反映凝血系統的活化狀態。F1+2 值升高通常表示體內凝血系統處於活化狀態，有增加血栓形成風險。常見於一些疾病和狀況，如深靜脈血栓、肺栓塞、心血管疾病、手術後狀態、抗凝療法監測等。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	整體安全性分析集		ATLAS-OLE 分析集	
	AT-DR (n = 286)	ODR (n = 270)	AT-DR (n = 213)	ODR (n = 180)
頭痛	15 (5)	-	14 (7)	11 (6)
血友病性關節病	15 (5)-	-	13 (6)	3 (2)
咳嗽	15 (5)-	-	12 (6)	11 (6)
任何 TESAE	41 (14)	58 (22)	38 (18)	23 (13)
與 fitusiran 有關的 TESAE	6 (2)	15 (6)	-	-
任何 severe TEAE	28 (10)	41 (15)	22 (10)	26 (14)
TEAE 導致終止試驗治療	5 (2)	14 (5)	3 (1)	3 (2)
TEAE 導致退出試驗	6 (2)	10 (4)	-	-
TEAE 導致死亡	0	2 (1)	0	1 (1)
TEAE-SI	-	-	-	-
ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上	10 (4)	56 (21)	7 (3)	8 (4)
疑似或確診血栓形成	4 (1)	7 (3)	4 (2)	1 (1)
膽囊炎/膽結石	11 (4)	45 (17)	10 (5)	20 (11)

縮寫：TESAE, treatment-emergent serious adverse event 治療過程中出現的嚴重不良事件。

註：數值以 n (%)呈現。

次要指標結果顯示，在有抗體的病人中，與母試驗中接受 BPA 相比，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 預防治療顯著降低 73% 的 ABR (RR = 0.27; p = 0.0006)、82% 的 AsBR (p < 0.0001) 及 73% 的 AjBR (p = 0.0001)；在無抗體的病人中，與凝血因子製劑(clotting factor concentrates, CFC)相比，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 預防治療顯著降低 71% 的 ABR (RR = 0.29; p < 0.0001)、74% 的 AsBR (p < 0.0001) 及 71% 的 AjBR (p < 0.0001)。整體而言，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 有助於控制出血事件，相關詳細出血率數據如表五、突破性出血之 CFC 或 BPA 攝取需求量數據如表六。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表五 整體療效指標分析結果：療效期 ABR、AsBR 及 AjBR

	Pool A (有抗體)			Pool B (無抗體)			Pool C (有或無抗體)		
	BPA (n = 19)	本品 AT-DR (n = 38)	p value	CFC (n = 40)	本品 AT-DR (n = 80)	p value	BPA/CFC (n = 67)	本品 AT-DR (n = 69)	p value
每年出血率(ABR)									
估計平均 ABR	19.1 (11.8 to 31.0)	5.1 (2.8 to 9.5)	0.0006	31.4 (20.5 to 48.2)	9.01 (5.6 to 14.5)	< 0.0001	7.5 (5.6 to 10.1)	5.7 (3.9 to 8.2)	0.2316
降低比率，%	73.1 (43.4 to 87.3)		-	71.3 (53.0 to 82.5)		-	25.1 (-20.2 to 53.3)		-
觀察中位數 ABR	16.3 (5.9 to 23.8)	2.0 (0.0 to 7.5)	-	25.2 (11.9 to 43.8)	5.6 (0.0 to 11.2)	-	4.4 (2.2 to 10.9)	3.7 (0.0 to 7.5)	-
0 至 1 次出血，n	1 (5%)	17 (55%)	-	1 (3%)	26 (41%)	-	28 (42%)	26 (48%)	-
每年自發性出血率(AsBR)									
估計平均 AsBR	17.1 (9.9 to 29.6)	3.1 (1.8 to 5.4)	< 0.0001	21.0 (14.0 to 31.6)	5.4 (3.7 to 8.0)	< 0.0001	5.1 (3.6 to 7.4)	4.2 (2.7 to 6.4)	0.4449
降低比率，%	72.6 (47.1 to 85.8)		-	71.3 (51.6 to 83.0)		-	27.7 (-27.9 to 59.1)		-
觀察中位數 AsBR	14.9 (3.0 to 22.3)	1.9 (0.0 to 1.9)	-	18.0 (5.2 to 29.0)	2.0 (0.0 to 9.3)	-	2.2 (0.0 to 6.5)	1.9 (0.0 to 5.6)	-
0 至 1 次出血，n	3 (16%)	26 (84%)	-	6 (15%)	33 (52%)	-	38 (57%)	32 (59%)	-
年關節出血率(AjBR)									
估計平均 AjBR	14.4 (9.0 to 23.2)	4.0 (2.5 to 6.2)	0.0001	21.6 (14.6 to 31.9)	6.2 (4.2 to 9.2)	< 0.0001	5.4 (3.8 to 7.6)	3.9 (2.5 to 6.0)	0.2652
降低比率，%	81.8 (60.7 to 91.6)		-	74.3 (57.7 to 84.4)		-	19.0 (-39.1 to 52.9)		-
觀察中位數 AjBR	11.9 (3.0 to 19.3)	1.9 (0.0 to 5.6)	-	17.8 (5.9 to 32.7)	3.7 (0.0 to 9.3)	-	2.2 (0.0 to 6.5)	1.9 (0.0 to 5.6)	-
0 至 1 次出血，n	2 (11%)	19 (61%)	-	5 (13%)	30 (48%)	-	35 (52%)	34 (63%)	-

註：數值以 n (%)；平均值(95% CI)；中位數(四分位距 IQR)呈現。

縮寫：BPA, bypassing agents 繞徑治療藥物；CFC, clotting factor concentrates 凝血因子製劑。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表六 整體療效指標分析結果：突破性出血之 CFC 或 BPA 攝取需求量

	有抗體				無抗體			
	BPA (n = 21)		本品 AT-DR (n = 23)		CFC (n = 46)		本品 AT-DR (n = 46)	
	aPCC (U/kg)	rFVIIa (µg/kg)	aPCC (U/kg)	rFVIIa (µg/kg)	FVIII (IU/kg)	FIX (IU/kg)	FVIII (IU/kg)	FIX (IU/kg)
平均體重 校正攝取 需求量， unit/kg	207.8± 373.5	637.3± 1090.8	50.1±3 2.2	86.5±8 5.8	45.3±4 1.8	73.6±5 4.7	12.0±6. 0	22.3±1 0.8
平均每出 血之注射 數，n	3.7±5.5	6.0±9.4	1.5±0.7	1.9±1.8	1.5±1.3	1.7±1.4	1.1±0.4	1.0±0.2

縮寫：aPCC, prothrombin complex concentrate；rFVIIa, recombinant activated factor VII。

另外，Haem-A-QoL 20 轉換生理健康評分改變量顯示，病人使用 fitusiran 後，健康相關生活品質得到改善，相關改善程度如表七。

表七 主要療效期結束相較於基期之 Haem-A-QoL 20 轉換生理健康評分改變量

	AT-DR (n = 32)	BPA (n = 18)	AT-DR (n = 72)	CFC (n = 38)	AT-DR (n = 51)	CFC/BPA (n = 50)
LSM	-8.715	-5.029	-12.000*	-3.835	-2.041	-7.841
LSM 差異 (95% CI)	-3.686 (-13.3266 至 5.953)		-8.165 (-15.282 至 -1.048)		5.800 (-0.632 至 12.232)	
p-value	0.4534		0.0246		0.0772	

縮寫：LSM, least-squares mean；NR, not reported。

註：數值以 n (%)；平均值(95% CI)；中位數(四分位距 IQR)呈現。

*達臨床有意義改善(改善大於 10 分)。

探索性指標結果顯示，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 的主要療效期間，病人平均 AT 活性為 23.5%±4.6，94%病人僅需 0 或 1 次劑量調整即能達到 AT 目標，於最後一劑給藥時，78%病人接受每 2 個月給藥一次。在接受最低劑量 20 mg Q2M (n = 88)的病人中，28.4%病人有大於 1 次 AT 活性 < 15%且需要停止 fitusiran 治療。另外，曾經參與母試驗的病人中，有 4 人(1.8%)於延伸性試驗的治療期間產生 ADAs，而有 1 人於母試驗中產生 ADA，但未於延伸試驗中上升。整體而言，無觀察到 ADA 與療效或安全性的關聯，且無病人因產生 ADA 而停止治療。

4. 試驗限制與結論

ATLAS-OLE 試驗最初是作為一項長期延伸試驗，目的是評估 fitusiran ODR 的安全性，後來轉變為一項樞紐研究，用以評估 AT-DR 的安全性和療效，相關試驗限制包含：(1)開放式作業可能會對結果產生偏誤，特別是在 HRQoL 的結果

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

中；(2)大多數參與整體安全性分析的病人，先前已接受過更高劑量 fitusiran (ODR) 的治療，而在 fitusiran 初次使用者(n = 65)中，其安全性概況與先前接受過治療的病人相似；(3)治療意向族群(Intention to treat, ITT)中，fitusiran 與 CFC/BPA 相比，受到非同步資料收集及多重插補處理缺失數據限制；(4)最初進行的 3 項第 III 期試驗並未納入女性受試者，未來的試驗將進一步針對女性族群之效益及風險進行探討。

綜上，由此試驗結果可觀察到 fitusiran AT-DR 具有良好的耐受性，並能提供 A 型或 B 型血友病病人具臨床意義的出血保護，且注射頻率可低至每年 6 次皮下注射。目前仍有針對 AT-DR 益處的其他進行中試驗(如 ATLAS-NEO)，未來應持續追蹤相關試驗結果。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

為了解 fitusiran 各國最新的給付建議，本報告於 2025 年 9 月 11 日更新相關資料的查詢日期，目前加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆尚未有相關評估資料可供參考，如表八。

表八 主要醫療科技評估組織最新給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大) [5]	截至 2025 年 9 月 11 日為止，查無相關資料。
PBAC (澳洲) [6]	截至 2025 年 9 月 11 日為止，查無相關資料。
NICE (英國) [7]	截至 2025 年 9 月 11 日為止，查無相關資料。

註：CDA-AMC 為 Canada’s Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review)自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

(三) 歐美法規審查單位

1. EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料[8]

截至 2025 年 9 月 3 日為止，以關鍵字“fitusiran”查詢歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA)公開網頁，查無與本品相關許可適應症內容。

2. U.S. FDA (美國食品藥物管理局) 審查資料[9]

於 2025 年 9 月 3 日，以關鍵字“fitusiran”查詢美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)公開網頁，查獲一筆於 2025 年 5 月公告之相關審

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

查資料(Approval Date：2025 年 3 月 28 日)。

本案藥品於 FDA 取得「作為常規預防，以預防或減少 12 歲及以上患有 A 或 B 型血友病成人和兒童病人的出血事件發作頻率，不論病人是否帶有第 VIII 或第 IX 凝血因子抗體」之許可適應症。仿單核可給藥方式為皮下注射，起始劑量為 50 mg Q2M，且規定須監控病人 AT 活性，並以 AT 活性調整給藥劑量^e。另外，仿單中雖未提及有禁忌症(contraindications)，但於特殊使用族群中註明應避免用於已有肝功能損害的病人(Child-Pugh class A、B 和 C)。

FDA 整合審查報告(integrated review) (Version Date：2023 年 11 月 1 日)中，評估療效及安全性主要參考的臨床試驗包含 ATLAS-INH、ATLAS-A/B、ATLAS-PPX 及 ATLAS-OLE。有鑑於 FDA 參考之試驗內容已於前述《ATLAS-OLE 試驗結果更新》章節及 2025 年 3 月完成之 QFITLIA 醫療科技評估報告中呈現，故此處僅總結 FDA 評估療效及安全性特別討論議題觀點，相關試驗數據將不再重複贅述。

<療效議題>

FDA 審查團隊主要針對 AT-DR 劑量方案的療效確立進行討論，其了解到廠商於第 III 期隨機對照試驗(ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B)接近完成時，將劑量方案調整為以 AT-DR 方式給藥，並申請將長期延伸試驗(ATLAS-OLE)中的療效數據

^e 使用經 US FDA 核准的測試，在開始用藥後的第 4 週(第 1 個月)、第 12 週(第 3 個月)、第 20 週(第 5 個月)及第 24 週(第 6 個月)，以及任何劑量調整後，測量 AT 活性。

- 若任何一次測得的 AT 活性低於 15%，需減少劑量。較低劑量應在前次劑量減少後 3 個月開始。減量後應重新開始測量 AT 活性。
- 若在 6 個月後 AT 活性高於 35%，或病人未達到令人滿意的出血控制，應考慮增加劑量。增量後亦應重新開始測量 AT 活性。

<根據抗凝血酶活性水平調整劑量>

上一次給藥劑量	AT 活性濃度	劑量調整
50 mg Q2M	< 15%	20 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	50 mg QM
20 mg Q2M	< 15%	10 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	20 mg QM
10 mg Q2M	< 15%	停用 QFITLIA
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	10 mg QM

- 一旦根據 AT 活性 15%至 35%確定病人的目標劑量後，應每年測量一次 AT 活性。如果出血控制不佳，可考慮額外測量 AT 活性。
- 停止使用 QFITLIA 後，除非病人出血且需要使用 CFC/BPA 治療，否則不需進行常規的 AT 活性監測。根據臨床研究數據，大多數病人在停止最後一次 QFITLIA 劑量後 6 個月內，AT 活性會超過 60%，之後即可使用標準劑量的 CFC/BPA。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

與原始試驗的對照組數據進行比較。

審查團隊就數據可比性進行討論，內容涵蓋疾病特性、受試者基期特徵、原始治療之影響，以及潛在干擾因子等，相關討論結果摘要如下：

- (1) 病理生理學特性：重度血友病的病理生理學特性，使對照組與治療組之間的比較在評估藥物作用上是可行的。
- (2) 基期特徵：受試者在納入原始試驗和延伸試驗的短時間內，並未觀察到病史或合併用藥有顯著不同，且所有試驗中均遵循出血管理指引。
- (3) 由原始 fitusiran 治療導致之益處：沒有跡象表明先前已接受原始劑量方案治療，對 AT-DR 的療效推估產生正面影響；且主要療效評估是在受試者重新開始 fitusiran 治療並將 AT 活性維持在 15 至 35%目標範圍達 6 個月後進行的。另外，針對數據缺失或受試者退出的問題，廠商進行了多項敏感性分析，並於對照組使用保守的差補法(如 copy reference approach)。
- (4) 干擾因子的影響：試驗中採用隨機分派，且療效分析係 ITT 原則進行；另外，進行受試者內部比較(intrasubject comparison)補充分析得其結果與主要分析的結果一致。

此外，FDA 統計審查團隊進一步分析 fitusiran AT-DR、80 mg QM 與對照組數據之間反應的一致性；儘管 AT-DR 組的估計效應相較於 80 mg QM 組有所降低，但 AT-DR 組的 ABR 仍顯著低於對照組($p < 0.001$)，顯示 fitusiran 在降低劑量後，其療效相較於需求治療仍能維持。

綜上，FDA 審查團隊接受用於確立 AT-DR 療效的證據。

<安全性議題>

FDA 審查團隊主要針對血栓事件、急性與復發性膽囊疾病及肝毒性進行討論，相關討論結果摘要如下：

- (1) 血栓事件：以 AT-DR 給藥後，血栓事件的發生率有下降趨勢，接受 80 mg QM 的病人中有 2.6%發生血栓事件(其中 1 人死亡)，而接受 AT-DR 的病人則有 1.4%，故必須使用 FDA 核准的檢測方法監測 AT 活性，並將 AT 活性目標設定在 15%到 35%之間。
- (2) 急性與復發性膽囊疾病：對於 AT-DR 期間的膽囊事件數據解釋受到選擇性偏差影響，因為大多數接受 AT-DR 劑量的受試者是耐受 80 mg QM 且完成試驗的病人；接受 80 mg QM 的病人中有 17.3%發生膽囊事件(其中 11 人接受膽囊切除術)，而接受 AT-DR 的病人則有 3.8%(其中 1 人接受膽囊切除術)。建議對於有症狀性膽囊疾病史的病人使用替代療法，並在發生膽囊事件時考

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

慮中斷或停用 fitusiran。

- (3) 肝毒性：對於 AT-DR 期間的肝毒性數據解釋受到選擇性偏差影響，因為大多數接受 AT-DR 劑量的受試者是耐受 80 mg QM 且完成試驗的病人；與對照組相比，治療組的肝功能異常發生率更高；與 AT-DR 劑量相比，接受 80 mg QM 劑量病人的肝毒性風險更大，顯示肝損傷可能與劑量相關；建議開始治療後每月監測肝功能為期 6 個月，之後根據臨床需求進行監測，並在懷疑有藥物引起肝損傷時立即中斷或停用 fitusiran。

(四) 建議者提供之資料

本案建議者針對療效部分，於初核意見回覆中主要提供的實證資料為 2025 年 6 月發表之 ATLAS-OLE 試驗文獻結果，相關試驗內容已於前述，於此不另加贅述；另針對以下 2 點臨床議題「特殊族群之療效與安全性」及「抗凝血酶及 D-dimer 指標之監測」提出回應，說明如後：

1. 特殊族群之療效與安全性

(1) 慢性肝炎

建議者運用電子個案報告表(electronic case report form, eCRF)於母試驗及 ATLAS-OLE 試驗之安全性分析集(n = 286)及療效分析集(n = 213)篩選具有 B 型或 C 型肝炎病史的受試者，並比較「具有 B 型或 C 型肝炎病史者」及「不具有 B 型或 C 型肝炎病史者」之不良事件發生情形及 ABR。結果顯示 2 組於整體不良事件及肝功能指數上升發生率相近，且 ABR 觀察值亦相近，皆與整體族群一致。考量相關數據為廠商內部資料，於此不呈現其詳細數值。

(2) 自體免疫疾病

於 3 個第 III 期母試驗及 ATLAS-OLE 試驗納入條件中均未排除具有自體免疫疾病者，但於上述試驗收案時未特別紀錄病人之自體免疫疾病狀態，故建議者無法進行相關次族群分析。然而，建議者指出 fitusiran 為 siRNA 藥物與血友病基因治療之機轉不同，且 fitusiran 治療中觀察到的肝功能指數上升為暫時性，不影響治療效果，亦不需額外給予類固醇治療。

此外，目前於 US FDA 仿單中，亦未將慢性肝炎或自體免疫疾病列為使用 fitusiran 的禁忌症。

2. 抗凝血酶及 D-dimer 指標之監測

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者指出於試驗臨床試驗計畫書中規定 AT 活性下降至 $< 15\%$ 時，需先暫停治療 3 個月，然後以降低的劑量繼續治療。如果於臨床試驗最低劑量(20 mg Q2M)治療下，AT 活性仍持續 $< 15\%$ 則應停用 fitusiran。另外，於 ATLAS-OLE 試驗安全性分析集($n=286$)中未觀察到病人於 AT 活性 $< 15\%$ 時發生血栓事件。有關 D-dimer 指標的上升，建議者認為其也可能代表受試者凝血功能得到改善，故不建議以此作為預測血栓風險的工具。整體而言，建議者建議依照臨床試驗計畫書讓病人 AT 活性維持在 15%至 35%之間，以最小化血栓發生風險。

(五) 療效評估結論

雖截至 2025 年 9 月 16 日主要醫療科技評估組織均尚未查詢到本案藥品，然 US FDA 已於同年 3 月 28 日許可 fitusiran 用於常規預防，以預防或減少 12 歲及以上患有 A 或 B 型血友病成人和兒童病人的出血事件發作頻率，不論病人是否帶有第 VIII 或第 IX 凝血因子抗體，核准劑量為起始劑量 50 mg Q2M。

於 ATLAS-OLE 試驗更新的數據結果大致可觀察到與其先前研討會摘要相似的趨勢^f。A 型或 B 型血友病病人於 AT-DR 給藥下，對 fitusiran 具有良好的耐受性，並於此給藥劑量下(低於原 ODR 劑量)，病人仍達到具臨床意義的每年出血率改善，此外，接受 fitusiran AT-DR 的病人對於 aPCC、rFVIIa、FVIII、FIX 的治療需求也低於僅接受 BPA 或 CFC 需求治療者。

另外，有關於專家諮詢會議提出的特殊族群議題，於 US FDA 最新核准的仿單內容中，雖未提及有禁忌症，但於特殊使用族群中註明應避免用於已有肝功能損害的病人(Child-Pugh class A、B 和 C)；而有關抗凝血指標的監測，目前有臨床試驗計畫書及 US FDA 仿單內容可供參考，未來建議可參照我國仿單實際核准之內容。

^f 相關內容可參考查驗中心於 2025 年 3 月完成之 QFITLIA 醫療科技評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

建議者本次提交之財務影響，主要為調整本品建議支付價，以及更新被取代品的健保支付價，分析邏輯與先前送件內容相同，有關建議者財務影響推估之內容與評論，查驗中心已於 2024 年 3 月完成之醫療科技評估報告詳細說明，故相關內容於此不再贅述。

此外，建議者參考先前查驗中心意見回復，本品年度藥費不應包含突破性出血凝血因子費用，調整財務影響呈現方式。另外，本報告認為突破性出血藥費應屬其他醫療費用之改變，故在本品年度藥費與被取代品年度藥費呈現上有所調整。建議者推估未來五年（2026 年至 2030 年）結果摘述如下：

(一) 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 A 型血友病病人的預防性治療

1. 建議者推估

(1) 目標族群推估

建議者同前次送件計算邏輯與內容，以「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[10]之 A 型血友病人數為基礎，參考查驗中心 2021 年血友病相關研究報告[11]與 Hemlibra 評估報告[12]，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 A 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	356 人至 378 人
重度、高抗體、預防性治療	39 人至 46 人
重度、低抗體、需求性治療	37 人至 34 人
目標族群	432 人至 458 人

(2) 市占率假設

建議者同前次送件計算邏輯與內容，參考 Altuviio 評估報告[13]、內部市場分析結果與諮詢專家，推估各分類族群之市占率如下表。

分類	未來五年市佔率	
	原情境	新情境
重度、無抗體、預防性治療		
本品	-	17%至 42%
Altuviio	67.2%至 74.4%	53.8%至 37.2%
Eloctate	7.5%至 3.3%	6%至 1.7%

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

分類	未來五年市佔率	
	原情境	新情境
Adynovate	1.5%至 0.7%	1.2%至 0.4%
Jivi	0.9%至 0.3%	0.7%至 0.2%
Nuwiq/Kovaltry/Afstyla	2.2%至 1%	1.8%至 0.5%
Hemlibra	20%至 20%	19%至 18%
Esperoct	0.7%至 0.3%	0.6%至 0.2%
重度、高抗體、預防性治療		
本品	-	5%至 10%
Hemlibra	100%至 100%	95%至 90%
重度、低抗體、需求性治療		
本品	-	70%至 90%
Novoseven	70%至 70%	21%至 7%
Feiba	30%至 30%	9%至 3%

(3) 本品使用人數

建議者依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 89 人至第五年 195 人，其中無抗體為第一年 61 人至第五年 159 人；有抗體(高抗體)為第一年 2 人至第五年 5 人；有抗體(低抗體)為第一年 26 人至第五年 31 人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品仿單、各治療型態參數以及本次建議支付價，估算本品用於預防性治療人年藥費約為 750 萬元。推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 6.67 億元至第五年 14.62 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

建議者根據各藥品仿單資訊、健保支付價及各治療型態參數設定，接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 7.27 億元至第五年 15.51 億元，其中無抗體約為第一年 4.57 億元至第五年 11.95 億元、有抗體(高抗體)約為第一年 0.25 億元至第五年 0.63 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 2.44 億元至第五年 2.93 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

建議者同前次送件根據藥品仿單資訊、健保支付價及各治療型態參數設定，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

估算用於大型手術的各藥品每人年藥費，以及使用本品與被取代品為預防性治療者，以其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費。

- 突破性出血費用：建議者推估第一年增加 0.11 億元至第五年增加 0.24 億元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：建議者推估第一年節省 96.6 萬元至第五年節省 161 萬元。

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年增加 0.10 億元至第五年增加 0.22 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.06 億元至第五年增加 0.18 億元、有抗體(高抗體)約為第一年增加 16 萬元至第五年增加 40 萬元；有抗體(低抗體)約為第一年增加 0.03 億元至第五年增加 0.04 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，建議者推估未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.59 億元至第五年節省 0.88 億元，其中無抗體約為第一年增加 24.9 萬元至第五年節省 0.02 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.26 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.49 億元至第五年節省 0.60 億元。

若考量突破性出血費用及大型手術所需之凝血因子費用，建議者推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.49 億元至第五年節省 0.66 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.07 億元至第五年增加 0.16 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.25 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.46 億元至第五年節省 0.56 億元。

2. 查驗中心評論與校正

有關建議者本次提供之財務影響分析，其分析架構與前次送件類同，僅調整本品建議支付價。針對建議者財務影響推估之評論，查驗中心已於先前的醫療科技評估報告詳細說明，因此本報告僅針對主要修正內容進行說明，並在本品年度藥費與被取代品年度藥費報告呈現上有所調整，細節部分不另贅述。

(1) 目標族群推估

本報告同前次本品醫療科技評估報告，依據健保資料庫調整重度高抗體預防性治療族群人數，以及校正 12 歲以上病人比例，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 A 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	351 人至 373 人

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

分類	12 歲以上 A 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、高抗體、預防性治療	47 人至 51 人
重度、低抗體、需求性治療	28 人至 28 人
目標族群	426 人至 452 人

(2) 市佔率假設

本報告同前次本品醫療科技評估報告，經檢視健保給付規定與健保資料庫驗證，沿用建議者市佔率假設。

(3) 本品使用人數

本報告依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 82 人至第五年 187 人，其中無抗體為第一年 60 人至第五年 157 人；有抗體(高抗體)為第一年 2 人至第五年 5 人；有抗體(低抗體)為第一年 20 人至第五年 25 人。

(4) 本品年度藥費

本報告以建議者本次提出之建議價格計算，推估未來五年之本品年度藥費為第一年 6.15 億元至第五年 14.02 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

本報告參考被取代品仿單建議劑量，校正建議者在 Hemlibra 預防性治療年度藥費部分。推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 6.72 億元至第五年 14.93 億元，其中無抗體約為第一年 4.54 億元至第五年 11.88 億元、有抗體(高抗體)約為第一年 0.27 億元至第五年 0.68 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 1.91 億元至第五年 2.37 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

在大型手術所需之凝血因子費用部分，本報告同前次本品醫療科技評估報告，校正建議者於使用本品之重度有抗體(低抗體)族群之大型手術費用公式計算錯誤。在突破性治療費用部分，計算使用本品與被取代品為預防性治療者，以其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費，各治療型態參數沿用建議者設定。

- 突破性出血費用：本報告推估第一年增加 0.10 億元至第五年增加 0.23 億元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：本報告推估第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.03 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年增加 0.08 億元至第五年增加 0.20 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.06 億元至第五年增加 0.18 億元、有抗體(高抗體)約為第一年增加 16 萬元至第五年增加 40 萬元；有抗體(低抗體)約為第一年增加 0.01 億元至第五年增加 0.02 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，本報告推估未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.57 億元至第五年節省 0.90 億元，其中無抗體約為第一年節省 0.03 億元至第五年節省 0.11 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.31 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.41 億元至第五年節省 0.49 億元。

若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.49 億元至第五年節省 0.71 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.03 億元至第五年增加 0.07 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.30 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.40 億元至第五年節省 0.48 億元。

(二) 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 B 型血友病病人的預防性治療

1. 建議者推估

(1) 目標族群推估

建議者同前次送件計算邏輯與內容，以「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[10]之 B 型血友病人數為基礎，參考查驗中心 2021 年血友病相關研究報告[11]與健保給付規定，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 B 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	83 人至 87 人
重度、有抗體、預防性治療	12 人至 14 人
目標族群	95 人至 101 人

(2) 市佔率假設

建議者同前次送件計算邏輯與內容，參考內部市場分析結果與諮詢專家，推估各分類族群之市占率如下表。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

分類	未來五年市佔率	
	原情境	新情境
重度、無抗體、預防性治療		
本品	-	30%至 60%
Benefix/Rixubis	36%至 36%	25.2%至 14.4%
Alprolix	36%至 36%	25.2%至 14.4%
Idelvion	15%至 15%	10.5%至 6%
Refixia	13%至 13%	9.1%至 5.2%
重度、有抗體、預防性治療		
本品	-	70%至 90%
Novoseven	100%至 100%	30%至 10%

(3) 本品使用人數

建議者依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，其中無抗體為第一年 25 人至第五年 52 人；有抗體為第一年 8 人至第五年 13 人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品仿單、各治療型態參數以及本次建議支付價，估算本品用於預防性治療人年藥費約為 750 萬元。推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 2.47 億元至第五年 4.87 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

根據各藥品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 2.92 億元至第五年 5.49 億元，其中無抗體約為第一年 1.61 億元至第五年 3.35 億元、有抗體約為第一年 1.32 億元至第五年 2.14 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

建議者同上述 A 型血友病估算大型手術時所需要的凝血因子劑量費用，以及使用本品與被取代品為預防性治療者，以其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費。

- 突破性出血費用：建議者推估第一年增加 3.2 萬元至第五年節省 0.01 億元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：建議者推估第一年節省 0.01 億元至第五年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

節省 0.02 億元。

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.03 億元，其中無抗體約為第一年節省 0.03 億元至第五年節省 0.07 億元、有抗體約為第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.03 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，建議者推估未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 0.62 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.27 億元至第五年增加 0.55 億元、有抗體約為第一年節省 0.72 億元至第五年節省 1.16 億元。

若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，建議者推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.46 億元至第五年節省 0.65 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.24 億元至第五年增加 0.48 億元、有抗體約為第一年節省 0.70 億元至第五年節省 1.13 億元。

2. 查驗中心評論與校正

有關建議者本次提供之財務影響分析，其分析架構與前次送件類同，僅調整本品建議支付價與更新 Refixia 健保支付價。針對建議者財務影響推估之評論，查驗中心已於先前的醫療科技評估報告詳細說明，因此本報告僅針對主要修正內容進行說明，並在本品年度藥費與被取代品年度藥費報告呈現上有所調整，細節部分不另贅述。

(1) 目標族群推估

本報告同前次本品醫療科技評估報告，校正 12 歲以上病人比例，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 B 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	82 人至 86 人
重度、有抗體、預防性治療	12 人至 14 人
目標族群	94 人至 100 人

(2) 市佔率假設

本報告同前次本品醫療科技評估報告，經檢視國際指引與健保資料庫驗證，沿用建議者市佔率假設。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(3) 本品使用人數

本報告依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，其中無抗體為第一年 25 人至第五年 52 人；有抗體為第一年 8 人至第五年 13 人。

(4) 本品年度藥費

本報告以建議者本次提出之建議價格計算，推估未來五年之本品年度藥費為第一年 2.47 億元至第五年 4.87 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

本報告同前次本品醫療科技評估報告，參考被取代品仿單資訊及建議者對於各藥品不同治療型態參數，並更新 Refixia 健保支付價。推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 2.91 億元至第五年 5.47 億元，其中無抗體約為第一年 1.59 億元至第五年 3.33 億元、有抗體約為第一年 1.32 億元至第五年 2.14 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

在大型手術所需之凝血因子費用以及突破性治療費用，本報告同前次本品醫療科技評估報告沿用建議者各治療型態參數設定。

- 突破性出血費用：本報告推估第一年增加 25.2 萬元至第五年節省 76.8 萬元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：本報告推估第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 億元。

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.03 億元，其中無抗體約為第一年節省 0.03 億元至第五年節省 0.06 億元、有抗體約為第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.03 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.43 億元至第五年節省 0.59 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.28 億元至第五年增加 0.57 億元、有抗體約為第一年節省 0.72 億元至第五年節省 1.16 億元。

若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.44 億元至第五年節省 0.62 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.25 億元至第五年增加 0.51 億元、有抗體約為第一年節省 0.70 億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至第五年節省 1.13 億元。

(8) 敏感度分析

建議者參考查驗中心 2021 年血友病相關研究報告[11]，於基礎分析設定未使用本品的 A 型低抗體病人族群 ABR 平均值 12.6、B 型有抗體病人族群 ABR 平均值為 20。本報告考量平均值易受極端值影響，故以 ABR 中位數(A 型低抗體病人族群 ABR 中位數 7、B 型有抗體病人族群 ABR 中位數 8)進行敏感度分析，財務影響結果如後表。

項目		基礎分析 (採 ABR 平均值)	敏感度分析 (採 ABR 中位數)
重度 A 型	無抗體 (取代第八凝血因子、Hemlibra)	增加 0.03 億至 增加 0.07 億	增加 0.03 億至 增加 0.07 億
	高抗體 (取代 Hemlibra)	節省 0.12 億至 節省 0.30 億	節省 0.12 億至 節省 0.30 億
	低抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.40 億至 節省 0.48 億	增加 0.45 億至 增加 0.57 億
	合計	節省 0.49 億至 節省 0.71 億	增加 0.36 億至 增加 0.34 億
重度 B 型	無抗體 (取代第九凝血因子)	增加 0.25 億至 增加 0.51 億	增加 0.25 億至 增加 0.51 億
	有抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.70 億至 節省 1.13 億	增加 0.09 億至 增加 0.15 億
	合計	節省 0.44 億至 節省 0.62 億	增加 0.34 億至 增加 0.66 億
A+B 型		節省 1.00 億至 節省 1.50 億	增加 0.71 億至 增加 1.00 億

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Young G, Kavakli K, Klamroth R, et al. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. *Blood* 2025; 145(25): 2966-2977.
2. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (london, england)* 2023; 401(10386): 1427-1437.
3. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2023; 10(5): e322-e332.
4. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood* 2024; 143(22): 2256-2269.
5. Search CDA-AMC [keyword] : fitusiran Canada ' s Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/search?s=fitusiran>. Accessed Sep 11, 2025.
6. Search the Medicine Status [keyword] : fitusiran Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=fitusiran&sort=&search-submit=>. Accessed Sep 11, 2025.
7. Search NICE [keyword] : fitusiran. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=fitusiran>. Accessed Sep 11, 2025.
8. Medicines Search [keyword]: fitusiran. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Accessed Sep 3, 2025.
9. Drug Approval Package: QFITLIA INJECTION. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/219019Orig1s000T0C.cfm. Accessed Sep 3, 2025.
10. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Accessed March 3, 2025.
11. 血友病各類治療型態之治療效益分析 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16533/simpleList>. Accessed

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

March 3, 2025.

12. Hemlibra SC Injection 30mg/mL、150mg/mL. 財團法人醫藥品查驗中心.
<https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>. Accessed
March 3, 2025.
13. 奧妥凝凍晶注射劑 (Altuviiiio Lyophilized powder for solution for
intravenous injection 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU) 財團法人醫藥品
查驗中心. <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>.
Accessed March 3, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX 試驗之試驗設計

以下簡要呈現 ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX 試驗之試驗設計，詳細內容及試驗結果參見查驗中心 2025 年 3 月完成之 QFITLIA 醫療科技評估報告。

試驗名稱	ATLAS-INH (NCT03417102)	ATLAS-A/B (NCT03417245)	ATLAS-PPX (NCT03549871)
試驗目的	評估 fitusiran 作為預防性治療與以 BPA 作為需求性治療對於有抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估 fitusiran 作為預防性治療與以 CFC 作為需求性治療對於無抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估自 BPA/CFC 轉換至 fitusiran 與以 BPA/CFC 作為預防性治療於無論有無抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性
試驗設計	第 III 期、多國(12 國；含台灣)多中心(26 中心)、隨機、開放式作業	第 III 期、多國(17 國；含台灣)多中心(45 中心)、隨機、開放式作業	第 III 期、多國(15 國)多中心(35 中心)、開放式作業
主要納入條件	● 男性 ● 12 歲以上 ● 嚴重 A 型(篩選時第八凝血因子< 1%)或嚴重 B 型血友病(篩選時第九凝血因子≤ 2%)		
	● 有抗體(篩選時 Nijmegen 改良 Bethesda 法抗體效價≥ 0.6 BU/mL) ● 6 個月內至少發生 6 次 BPA 需求性治療的出血事件	● 無抗體(篩選時 Nijmegen 改良 Bethesda 法抗體效價< 0.6 BU/mL) ● 6 個月內至少發生 6 次需 CFC 需求性治療的出血事件	● Cohort A：有抗體，6 個月內至少發生 2 次 BPA 需求性治療的出血事件(次族群含對 BPA 反應不佳的病人(ABR ≥ 20))(n = 30) ● Cohort B：無抗體，12 個月內至少發生 1 次 CFC 需求性治療的出血事件(n = 50)
介入方式	● Fitusiran 80 mg QM，有突破性出血事件時以 BPA 需求性治療(治療期 9 個月：起效期 1 個月+療效期 8 個月)：n = 38	● Fitusiran 80 mg QM，有突破性出血事件時以 CFC 需求性治療(治療期 9 個月：起效期 1 個月+療效期 8 個月)：n = 80	● 先用原療法 BPA/CFC 6 個月(n = 78)，再轉換至 fitusiran 80 mg (n = 65)(治療期 7 個月：起效期 1 個月+療效期 6 個月)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

試驗 名稱	ATLAS-INH (NCT03417102)	ATLAS-A/B (NCT03417245)	ATLAS-PPX (NCT03549871)
	● BPA 需求性治療(治療期 9 個月): n = 19 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	● CFC 需求性治療(治療期 9 個月): n = 40 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	○ Cohort A 中對 BPA 反應不佳的病人，直接使用 fitusiran 80 mg 預防性治療: n = 2 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

商品名：QFITLIA Solution for subcutaneous injection 20 mg vial、QFITLIA Solution for subcutaneous injection 50 mg prefilled pen

學名：fitusiran 20 mg、fitusiran 50mg

事由：

1. 賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)前於民國 114 年 1 月以平行送審途徑建議衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)給付 QFITLIA (fitusiran)，案經同年 5 月藥品專家諮詢會議(以下簡稱專家會議)討論結論略以，提請建議者提供特殊族群之療效與安全性評估資料、說明抗凝血酶<15%之停藥/減量機制及 D-dimer 上升風險警示需求，並提出新的財務方案。
2. 後續建議者針對上述議題提出說明，並更新的實證資料及財務方案，故財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)針對相關內容再次進行醫療科技評估，以供健保相關審議會參考。
3. 本案後經 114 年 12 月藥品專家諮詢會議討論並建議納入給付，故本報告依據會議結論更新財務影響推估。

完成時間：民國 115 年 6 月 11 日

評估結論

一、療效評估

(一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至民國 114 年 9 月 11 日，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE^a查無相關評估報告可供參考。

(二) 建議者提出之佐證資料及查驗中心評論

建議者申覆資料主要為 1 項 ATLAS-OLE 試驗，並透過此試驗進行特殊族群內部之分析，以回應專家會議之結論。

1. 慢性肝炎族群安全性評估

建議者透過內部資料分析指出，無論是否具有 B 型或 C 型肝炎病史，不良事件發生率及每年出血率(annualized bleeding rate, ABR)皆與整體受試族群一致。

查驗中心另檢視美國食品藥物管理局(U.S. FDA)核准之 fitusiran 仿單，其並未將慢性肝炎病人族群列為使用禁忌，但對於已出現肝功能損害者(Child-Pugh 分級 A、

^a 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。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

B 或 C)，則建議避免使用。

2. 自體免疫疾病病人的療效與安全性評估

目前尚缺乏針對自體免疫疾病病人族群之療效與安全性數據。依據 U.S. FDA 核准仿單，其未將自體免疫疾病列為 fitusiran 使用之禁忌症，且試驗亦未排除此病人族群。

3. 抗凝血酶<15%之停藥/減量機制及 D-dimer 上升風險的處理

根據 ATLAS-OLE 試驗之事後分析結果，約有 45%病人發生 D-dimer 升高，但並未有病人發生血栓事件。參考 U.S. FDA 核准 fitusiran 仿單中之用法用量，fitusiran 應依據抗凝血酶(antithrombin, AT)活性調整 fitusiran 治療劑量^b，例如病人若每 2 個月僅接受 10 mg fitusiran 治療，但 AT 活性仍< 15%，則應停止 fitusiran 治療；另該仿單並未將 D-dimer 升高列為使用禁忌或警語。

二、醫療倫理

本案無系統性收集之相關資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，於此摘述自衛生福利部中央健康保險署《新藥及新特材病友意見分享平台》所收集到之我國病友意見，以供參考。至民國 114 年 9 月 1 日為止，共收集到 4 筆意見，分別由 2 個病友團體（台灣省關懷血友病協會、中華民國血友病協會）及 2 位個別病友提供。

1. 本品使用經驗

1 位使用過本品個別病友表示已接受本品治療 4 年，凝血能力大幅改善、自發性出血及疼痛情形大幅降低。病友說明原本使用凝血因子需每週至醫院接受注射，而今只需每 4 週進行 1 次皮下注射，顯著改善生活品質，使其出差、旅遊心理壓力減輕許多。台灣省關懷血友病協會表示，相較於靜脈注射，皮下注射用藥方式較為簡單，病友透過簡易學習即可依其需求及時間進行施打，不耽誤工作或課業。病友出遊時亦無需攜帶大量的藥品及注射器材。皮下注射給藥頻率較低，更進一步減輕病友的心理負擔，進一步可減輕照顧者的負擔。

^b U.S. FDA 仿單設定之起始劑量為 50 mg Q2M，並以 AT 活性調整給藥劑量。

上一次給藥劑量	AT 活性濃度	劑量調整
50 mg Q2M	< 15%	20 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	50 mg QM
20 mg Q2M	< 15%	10 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	20 mg QM
10 mg Q2M	< 15%	停用 QFITLIA
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	10 mg QM

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2. 醫療現況

重度病人可透過預防性治療降低出血風險，約 7 成病友年平均出血次數可控制為 1 至 2 次，然而，多數病友仍會經歷關節出血或不適症狀。部分病友已出現關節病變，即使使用長效因子仍無法有效延緩惡化，需持續忍受無法承受的疼痛。

針對 A 型血友病病友，目前已有低頻率注射且高凝血保護力的藥品，但現行皮下注射劑型的藥品僅給付於部分 A 型病友，且其注射頻率仍須 1 週 1 次至 1 個月 1 次。B 型血友病病友目前可使用之治療選擇相對有限，主要仰賴短效或長效之靜脈注射凝血因子，每週仍需要 1 至 3 次的頻率找尋血管進行注射。病友自行注射時，可注射的範圍受到自行注射之限制而大幅減少，導致進行靜脈注射時經常遭遇困難。頻繁注射及施打方式的不便對病友造成相當負擔，部分病友甚至厭惡固定頻率接受治療；藥物用法造成很大困擾，使生活品質相較於一般民眾存在明顯差距。

3. 生活品質面

病友

病友長期面臨自發性出血與各處關節發炎，若反覆關節出血將導致關節變形、萎縮，最終發展為殘疾。另外，現行治療頻繁的注射頻率，易導致靜脈硬化，且終生固定的施打流程帶來長期的心理負擔。

在日常社交與旅遊方面，疾病特性與治療行程限制了病友的活動範圍，導致運動、交友與旅遊受到不同程度的阻礙。部分學齡病友因此無法參加校外旅行，也有病友面臨終生無法出國的限制。工作方面，病友無法從事需要長時間站立、過度勞累或搬運重物等會加劇關節損害的粗重勞動，可能導致藥物的保護效果減少。此外，在工作期間若需施打藥物，也會顧慮同事觀感。

中華民國血友病協會用藥滿意度調查顯示超過一半的病人認為運動選擇與出遊規劃方面均受到限制。此外，許多病友在工作收入、兩性關係、婚育計畫及學業發展等重要人生課題上，亦承受不同程度的壓力，甚至影響到人際交友、原生家庭關係，以及心理健康狀態。中華民國血友病協會曾於 2024 年進行百位病友之用藥滿意度調查，結果顯示，近 3 成病人認為現行施打方式的便利性不足，其次是對於治療頻率過高感到困擾。

照顧者

年幼的血友病病人，因活動力旺盛，常會因意外導致出血或關節受傷，照顧者須要花大量的時間及精力留意病友的狀況，並須學習協助病友注射藥品及遵從用藥頻率，造成照顧者極大的心理壓力。照顧者常見擔憂亦包含病人就學的同儕相處、

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

就業交友問題。藥品頻繁注射亦使孩子產生恐懼。

4. 對新治療的期待

病友們普遍期待有更低的用藥頻率、更簡易的用藥方式，希望能夠像一般人一樣工作和長途旅行，不受用藥困難的限制。根據中華民國血友病協會用藥滿意度調查結果顯示，有近 8 成的病人願意嘗試新藥品，約一半的病人期待藥品可以有更低的注射頻率，並且期望有較長的半衰期及達成零出血的目標。

三、財務影響評估

1. 建議者本次提交之財務影響主要為調整本品建議支付價、更新被取代品健保支付價，以及依據先前查驗中心意見調整本品年度藥費呈現方式，其他參數設定與推估方式均與先前送件內容相同。
2. 本報告同前次評估方式，調整 12 歲以上病人比例，並校正建議者計算時誤植之處。另外，本報告認為突破性出血治療費用應屬其他醫療費用改變，不列入被取代藥費之計算，故在數據呈現上有所調整。建議者與本報告未來五年（115 至 119 年）推估結果彙整如下頁表格。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

推估項目		建議者推估	查驗中心推估
A 型 血 友 病	本品使用人數	89 人至 195 人	82 人至 187 人
	本品年度藥費(A)	6.67 億元至 14.62 億元	6.15 億元至 14.02 億元
	取代藥費(B) (取代第八凝血因子、 Hemlibra、減少繞徑治療)	7.27 億元至 15.51 億元	6.72 億元至 14.93 億元
	其他醫療費用改變(C) (含突破性出血、大型手術費用)	增加 0.10 億元至 增加 0.22 億元	增加 0.08 億元至 增加 0.20 億元
	整體財務影響(A-B+C)	節省 0.59 億元至 節省 0.88 億元	節省 0.49 億至 節省 0.71 億
	無抗體(取代第八凝血因 子、Hemlibra)	增加 0.07 億元至 增加 0.16 億元	增加 0.03 億至 增加 0.07 億
	高抗體 (取代 Hemlibra)	節省 0.10 億元至 節省 0.25 億元	節省 0.12 億至 節省 0.30 億
	低抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.46 億元至 節省 0.56 億元	節省 0.40 億至 節省 0.48 億
B 型 血 友 病	本品使用人數	33 人至 65 人	33 人至 65 人
	本品年度藥費(D)	2.47 億元至 4.87 億元	2.47 億元至 4.87 億元
	取代藥費(E) (取代第九凝血因子、減少繞徑 治療)	2.92 億元至 5.49 億元	2.91 億元至 5.47 億元
	其他醫療費用改變(F) (含突破性出血、大型手術費用)	節省 0.01 億元至 節省 0.03 億元	節省 0.01 億元至 節省 0.03 億元
	整體財務影響(D-E+F)	節省 0.46 億元至 節省 0.65 億元	節省 0.44 億至 節省 0.62 億
	無抗體 (取代第九凝血因子)	增加 0.24 億元至 增加 0.48 億元	增加 0.25 億至 增加 0.51 億
	有抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.70 億元至 節省 1.13 億元	節省 0.70 億至 節省 1.13 億
A + B 型 血 友 病	本品使用人數	122 人至 260 人	115 人至 252 人
	本品年度藥費	9.15 億元至 19.50 億元	8.62 億元至 18.90 億元
	取代藥費	10.19 億元至 21.00 億元	9.63 億元至 20.40 億元
	其他醫療費用改變 (含突破性出血、大型手術費用)	節省 0.09 億元至 節省 0.19 億元	節省 0.07 億元至 節省 0.17 億元
	整體財務影響	節省 0.95 億至 節省 1.31 億元	節省 1.00 億至 節省 1.50 億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 114 年 12 月藥品專家諮詢會議討論並建議納入給付，本報告依據會議結論，更新財務影響推估。本報告預估未來五年本品使用人數為第一年 115 人至第五年 252 人(A 型：82 人至 187 人、B 型：33 人至 65 人)，本品年度藥費為第一年 12.88 億元至第五年 28.22 億元(A 型：9.18 億元至 20.94 億元、B 型：3.70 億元至 7.28 億元)，扣除被取代品年度藥費第一年 9.34 億元至第五年 19.79 億元，藥費財務影響第一年增加 3.54 億元至第五年增加 8.43 億元(A 型：2.76 億元至 6.62 億元、B 型：0.79 億元至 1.81 億元)。若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，總額財務影響第一年增加 3.61 億元至第五年增加 8.60 億元(A 型：2.83 億元至 6.82 億元、B 型：0.78 億元至 1.78 億元)。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

本案藥品 QFITLIA (凡特凝)具 50 mg/0.5 mL 預充填注射筆及 20 mg/0.2 mL 藥瓶兩種規格，主成分為 fitusiran，截至 2025 年 9 月 25 日尚未取得我國藥品許可證。

賽諾菲股份有限公司(以下簡稱建議者)於 2025 年 1 月以平行送審途徑建議衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)給付本案藥品，其宣稱之適應症包含 A 型及 B 型血友病，相關適應症範圍及建議健保給付之適應症內容如表一。財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)遂針對相關建議於 2025 年 3 月完成一份醫療科技評估報告。

表一 QFITLIA 建議者宣稱之許可適應症及建議健保給付之適應症彙整

建議者宣稱之許可適應症*	建議者建議健保給付之適應症
● 用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。 ● 用於帶有或未帶有第九凝血因子抗體之 B 型血友病之成人及 12 歲以上青少年之常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率。	可用於下列 12 歲以上血友病病人的預防性治療： ● 重度且帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人 ● 重度且未帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人
*本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證，此係依據建議者申請之適應症。本案藥品後續已於 2026 年 2 月 3 日正式取得核准函，核准之適應症為適用於 12 歲以上患有以下疾病之病人的常規性預防治療，以預防出血或減低出血頻率：1. 帶有或未帶有第八凝血因子抑制抗體(inhibitors)的 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)，或 2. 帶有或未帶有第九凝血因子抑制抗體的 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)。	

該案經 2025 年 5 月藥品專家諮詢會議討論結論略以，提請建議者提供特殊族群之療效與安全性評估資料，例如慢性肝炎病人 (HBsAg(+)、anti-HBc(+))或 HCV 感染者)，以及具潛在全身性紅斑性狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎(RA)等自體免疫疾病者等。此外，另請建議者說明抗凝血酶(anti-thrombin) <15% 是否需停藥及相關減量機制，若同時合併 D-dimer 上升是否需警示高危險族群有血栓及中風病的風險，並提財務方案。建議者隨後於 2025 年 8 月針對藥品專家諮詢會議提出之議題進行回覆。

綜上，本報告將以補充報告格式撰寫，重點呈現 ATLAS-OLE 試驗更新結果、更新主要醫療科技評估組織給付建議，及歐美國法規審查單位許可適應症最新審查結果，並彙整建議者提出之說明，並呈現更新之財務影響分析結果，以供健保相關審議會參考。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

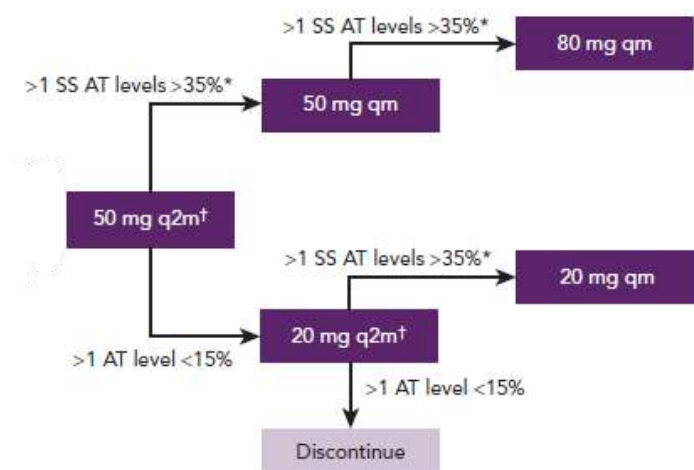
(一) ATLAS-OLE 試驗結果更新[1]

1. 試驗目的及設計

ATLAS-OLE 試驗(NCT03754790)一項多國多中心、開放式作業、延伸性試驗，旨在評估 fitusiran 用於 12 歲以上重度 A/B 型血友病(無論有無抗體)作為預防性治療之長期療效與安全性。該試驗獲得廠商 Sanofi 贊助。

試驗納入 12 歲以上男性且完成 fitusiran 第 III 期試驗(ATLAS-INH [2]、ATLAS-A/B [3]、ATLAS-PPX [4]，相關試驗資訊參見附錄一)者；病人當下不得接受凝血因子或繞徑治療藥物(bypassing agents, BPA)；且未曾接受過 fitusiran 的病人，ALT 或 AST 不得高於 1.5 倍上限值；曾於母試驗接受過 fitusiran 的病人，ALT 或 AST 不得高於 5 倍上限值。

試驗初始的介入方式為以原始劑量(original dose regimen, ODR) 80 mg 每個月(QM)給予 fitusiran。於 2020 年 10 月，因試驗期間發生非致命性血栓事件而中止試驗暫停給藥。後續重啟治療以 50 mg 每 2 個月(Q2M)為起始劑量，並以抗凝血酶(antithrombin, AT)活性維持在 15%至 35%為目標調整劑量的方式(Antithrombin-based Dose Regimen, AT-DR)給予 fitusiran 治療。在 AT-DR 下，病人接受的 fitusiran 劑量會因為體內 AT 濃度有所差異，可能使用 20 mg、50 mg 或 80 mg QM 或 20 mg Q2M，相關調整方式如圖一。



圖一 Fitusiran AT-DR 劑量調整方式

縮寫：SS, steady state 穩定狀態。

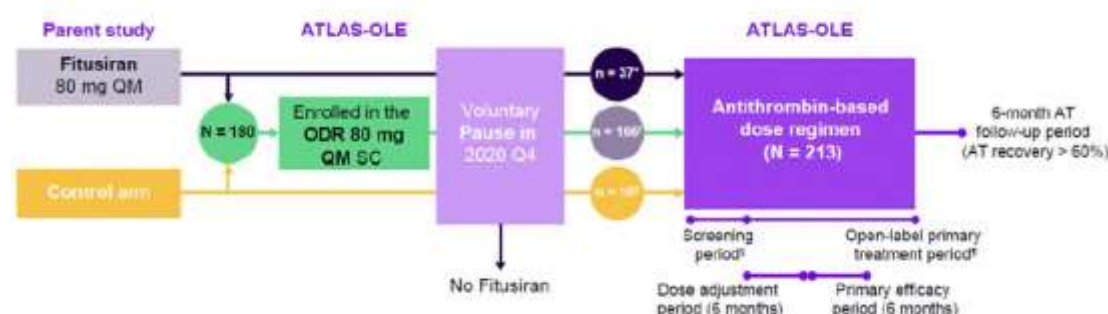
*可考慮在 AT 活性濃度<35%時增加劑量的臨床標準。

†僅在中央測量的 AT 活性濃度≥22%後，才開始從較高劑量降階後給藥。

試驗中接受 AT-DR 治療的病人會經歷為期 6 個月的劑量調整期，並接續 6

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

個月的主要療效期 (AT 活性維持 15%至 35%)，而主要治療期則包含劑量調整期及主要療效期，並依病人為於 2020 年 10 月前或後開始接受治療而異，最長治療期分別為 76 個月或 48 個月，病人最後一劑治療結束後另會有為期 6 個月的追蹤期，如圖二。



圖二 ATLAS-OLE 試驗中各治療/評估週期界定方式

試驗中主要療效指標為接受 ODR 和 AT-DR 的安全性和耐受性，如治療過程中出現的不良事件(Treatment Emergent Adverse Event, TEAE)之發生率、嚴重性(seriousness)、強烈性(severity)等，及 TEAE 與治療的相關性；試驗中預先定義的治療過程中出現之特別值得關注的不良事件(treatment-emergent adverse events of special interest, TEAE-SI)，包含 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、膽囊炎/膽結石，及嚴重(serious)或強烈(severe)注射部位反應等。次要療效指標為療效期的每年出血率(annualized bleeding rate, ABR)、每年自發出血率(annualized spontaneous bleeding rate, AsBR)，及每年關節出血率(annualized joint bleeding rate, AjBR)，和治療期相較於基期的 Haem-A-QoL^b生理健康分數改變量。次族群分析包含以抗體狀態分層計算 ABR。探索性指標包含 AT 濃度隨時間的變化，及治療期的中和性抗藥物抗體(neutralizing antidrug antibodies, ADAs)的發生率(incidence)及效價(titer)等。

2. 病人族群基期特性

截至期中分析時間切點(2023 年 6 月 14 日)，共有 227 人納入延伸性試驗(來自 ATLAS-INH 試驗 57 人;ATLAS-A/B 試驗 109 人及 ATLAS-PPX 試驗 61 人)。其中，有 180 人於母試驗接受 ODR；後續於 ATLAS-OLE 試驗接受 AT-DR 者共 213 人，相關病人劑量使用情形如表二。

^b 成人血友病生活品質問卷(The Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults, Haem-A-QoL) 是一項經過驗證的評估方法，旨在評估≥17 歲的血友病 A 型病人的健康相關生活品質。該問卷包含 46 個項目，涵蓋 10 個領域：「生理健康」、「感覺」、「自我觀點」、「運動和休閒」、「工作和學校」、「應對血友病」、「治療」、「未來」、「家庭計劃」和「伴侶和性」。每項自我報告分數是基於 5-point Likert scale，總轉換分數範圍為 0 至 100，分數越低，生活品質越高。有報告稱，整體和身體健康領域評分分別降低 7 分和 10 分為具有臨床意義的改善[2]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表二 ATLAS-OLE 試驗病人來源分布及劑量接受情形

病人治療情形	說明
原始接受 80 mg QM：180 人	→ ATLAS-INH：41 人 → ATLAS-A/B：89 人 → ATLAS-PPX：50 人
↓ 終止使用 ODR：14 人	→ 不良事件：3 人 → 醫師決定：2 人 → 撤回同意書：9 人
↓ 2020 年 10 月自願中止給藥	-
↓ 以 AT-DR 重啟治療：166 人	-
↓ 加入原始接受 AT-DR：47 人 (涵蓋 10 位未曾接受 fitusiran 治療者)	→ ATLAS-INH：16 人 → ATLAS-A/B：20 人 → ATLAS-PPX：11 人
↓ 最終以 AT-DR 治療：213 人	末次給藥劑量 → 20 mg Q2M：88 人 → 20 mg QM：6 人 → 50 mg Q2M：79 人 → 50 mg QM：35 人 → 80 mg QM：5 人 ^註
↓ 終止使用 AT-DR：39 人	→ 不良事件：5 人 → 撤回同意書：3 人 → >1 次 AT 活性濃度低於 15%：30 人 → 其他：1 人
持續治療中：174 人	-

註：受試者在接受 AT-DR 治療後被允許繼續接受 80 mg QM 治療，因為他們在先前的 fitusiran 治療期間(基於至少 3 個月的 AT 測量數據)未經歷過>1 次 AT 活性濃度低於 15%的情況。

整體而言，病人接受試驗治療的平均年齡為 30 歲前後；A 型血友病佔近 8 成；亞洲受試者約佔 5 成，相關基期資訊如表三。

表三 ATLAS-OLE 試驗之病人基期資訊

	A 型 (n = 174)	B 型 (n = 53)	有抗體 (n = 78)	無抗體 (n = 149)	整體 (n = 227)
年齡，歲	31.8±13.3	27.1±12.8	27.9±11.8	32.1±13.9	30.7±13.3
<18 歲，人(%)	24 (14)	15 (28)	17 (22)	22 (15)	39 (17)
BMI，kg/m ²	24.5±5.2	24.8±5.3	23.9±5.1	25.0±5.2	24.6±5.2

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

		A 型 (n = 174)	B 型 (n = 53)	有抗體 (n = 78)	無抗體 (n = 149)	整體 (n = 227)
地區， 人(%)	北美	3 (2)	9 (17)	6 (8)	6 (4)	12 (5)
	歐洲	65 (37)	18 (34)	26 (33)	57 (38)	83 (37)
	亞洲	96 (55)	22 (42)	44 (56)	74 (50)	118 (52)
	其他	10 (6)	4 (8)	2 (3)	12 (8)	14 (6)

縮寫：BMI, Body Mass Index 身體質量指數。註：平均值±標準差 SD 呈現。

3. 指標結果

主要療效指標結果顯示，在接受 fitusiran 後有觀察到 TEAE-SI，如 ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上、疑似或確診血栓形成、膽囊炎及膽結石等。以 AT-DR 給藥劑量中總暴露人年為 486.0，暴露≥12 個月者共 237 人，其中，TEAE-SI 事件發生率在 AT-DR 給藥劑量比 ODR 給藥劑量低，相關不良事件發生情形如表四。另於事後分析中發現以 AT-DR 給藥的病人中有 128 人(44.8%)在未通報有血栓事件的情況下，有 D-dimer^c 升高的情形(在任何時間點≥0.5 mg/L)；此外，有 17 人(6%)凝血酶原片段 1+2 值^d增加。

表四 ATLAS-OLE 試驗主要療效指標結果：不良事件發生情形

	整體安全性分析集		ATLAS-OLE 分析集	
	AT-DR (n = 286)	ODR (n = 270)	AT-DR (n = 213)	ODR (n = 180)
總暴露人年	486.0	306.8	395.3	96.9
任何 TEAE	238 (83)	237 (88)	173 (81)	134 (74)
COVID-19	46 (16)	-	25 (12)	7 (4)
上呼吸道感染	43 (15)	-	19 (9)	5 (3)
關節痛	23 (8)	-	22 (10)	11 (6)
鼻咽炎	21 (7)	-	17 (8)	12 (7)
ALT 上升	20 (7)	-	-	-
發熱(pyrexia)	19 (7)	-	14 (7)	3 (2)
四肢疼痛(pain in extremity)	18 (6)	-	18 (9)	5 (3)
凝血酶原片段 1+2 值增加	17 (6)	-	-	-

^c D-dimer (D-二聚體)是一種血液中的小分子，是血栓溶解過程中的產物。如果 D-dimer 水平正常，通常可以排除急性血栓形成。但 D-dimer 升高並不一定代表一定有血栓，因為感染、炎症、手術、創傷、懷孕等情況也會使 D-dimer 升高。

^d 凝血酶原片段 1+2 (Prothrombin Fragment 1+2, 簡稱 F1+2)是一種血液中的生物標誌物，反映凝血系統的活化狀態。F1+2 值升高通常表示體內凝血系統處於活化狀態，有增加血栓形成風險。常見於一些疾病和狀況，如深靜脈血栓、肺栓塞、心血管疾病、手術後狀態、抗凝療法監測等。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

	整體安全性分析集		ATLAS-OLE 分析集	
	AT-DR (n = 286)	ODR (n = 270)	AT-DR (n = 213)	ODR (n = 180)
腹瀉	16 (6)	-	-	-
流感	15 (5)	-	14 (7)	2 (1)
頭痛	15 (5)	-	14 (7)	11 (6)
血友病性關節病	15 (5)-	-	13 (6)	3 (2)
咳嗽	15 (5)-	-	12 (6)	11 (6)
任何 TESAE	41 (14)	58 (22)	38 (18)	23 (13)
與 fitusiran 有關的 TESAE	6 (2)	15 (6)	-	-
任何 severe TEAE	28 (10)	41 (15)	22 (10)	26 (14)
TEAE 導致終止試驗治療	5 (2)	14 (5)	3 (1)	3 (2)
TEAE 導致退出試驗	6 (2)	10 (4)	-	-
TEAE 導致死亡	0	2 (1)	0	1 (1)
TEAE-SI	-	-	-	-
ALT 或 AST 濃度升高至正常上限的 3 倍以上	10 (4)	56 (21)	7 (3)	8 (4)
疑似或確診血栓形成	4 (1)	7 (3)	4 (2)	1 (1)
膽囊炎/膽結石	11 (4)	45 (17)	10 (5)	20 (11)

縮寫：TESAE, treatment-emergent serious adverse event 治療過程中出現的嚴重不良事件。

註：數值以 n (%) 呈現。

次要指標結果顯示，在有抗體的病人中，與母試驗中接受 BPA 相比，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 預防治療顯著降低 73% 的 ABR ($RR = 0.27$; $p = 0.0006$)、82% 的 AsBR ($p < 0.0001$) 及 73% 的 AjBR ($p = 0.0001$)；在無抗體的病人中，與凝血因子製劑(clotting factor concentrates, CFC)相比，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 預防治療顯著降低 71% 的 ABR ($RR = 0.29$; $p < 0.0001$)、74% 的 AsBR ($p < 0.0001$) 及 71% 的 AjBR ($p < 0.0001$)。整體而言，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 有助於控制出血事件，相關詳細出血率數據如表五、突破性出血之 CFC 或 BPA 攝取需求量數據如表六。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表五 整體療效指標分析結果：療效期 ABR、AsBR 及 AjBR

	Pool A (有抗體)			Pool B (無抗體)			Pool C (有或無抗體)		
	BPA (n = 19)	本品 AT-DR (n = 38)	p value	CFC (n = 40)	本品 AT-DR (n = 80)	p value	BPA/CFC (n = 67)	本品 AT-DR (n = 69)	p value
每年出血率(ABR)									
估計平均 ABR	19.1 (11.8 to 31.0)	5.1 (2.8 to 9.5)	0.0006	31.4 (20.5 to 48.2)	9.01 (5.6 to 14.5)	< 0.0001	7.5 (5.6 to 10.1)	5.7 (3.9 to 8.2)	0.2316
降低比率，%	73.1 (43.4 to 87.3)		-	71.3 (53.0 to 82.5)		-	25.1 (-20.2 to 53.3)		-
觀察中位數 ABR	16.3 (5.9 to 23.8)	2.0 (0.0 to 7.5)	-	25.2 (11.9 to 43.8)	5.6 (0.0 to 11.2)	-	4.4 (2.2 to 10.9)	3.7 (0.0 to 7.5)	-
0 至 1 次出血，n	1 (5%)	17 (55%)	-	1 (3%)	26 (41%)	-	28 (42%)	26 (48%)	-
每年自發性出血率(AsBR)									
估計平均 AsBR	17.1 (9.9 to 29.6)	3.1 (1.8 to 5.4)	< 0.0001	21.0 (14.0 to 31.6)	5.4 (3.7 to 8.0)	< 0.0001	5.1 (3.6 to 7.4)	4.2 (2.7 to 6.4)	0.4449
降低比率，%	72.6 (47.1 to 85.8)		-	71.3 (51.6 to 83.0)		-	27.7 (-27.9 to 59.1)		-
觀察中位數 AsBR	14.9 (3.0 to 22.3)	1.9 (0.0 to 1.9)	-	18.0 (5.2 to 29.0)	2.0 (0.0 to 9.3)	-	2.2 (0.0 to 6.5)	1.9 (0.0 to 5.6)	-
0 至 1 次出血，n	3 (16%)	26 (84%)	-	6 (15%)	33 (52%)	-	38 (57%)	32 (59%)	-
年關節出血率(AjBR)									
估計平均 AjBR	14.4 (9.0 to 23.2)	4.0 (2.5 to 6.2)	0.0001	21.6 (14.6 to 31.9)	6.2 (4.2 to 9.2)	< 0.0001	5.4 (3.8 to 7.6)	3.9 (2.5 to 6.0)	0.2652
降低比率，%	81.8 (60.7 to 91.6)		-	74.3 (57.7 to 84.4)		-	19.0 (-39.1 to 52.9)		-
觀察中位數 AjBR	11.9 (3.0 to 19.3)	1.9 (0.0 to 5.6)	-	17.8 (5.9 to 32.7)	3.7 (0.0 to 9.3)	-	2.2 (0.0 to 6.5)	1.9 (0.0 to 5.6)	-
0 至 1 次出血，n	2 (11%)	19 (61%)	-	5 (13%)	30 (48%)	-	35 (52%)	34 (63%)	-

註：數值以 n (%)；平均值(95% CI)；中位數(四分位距 IQR)呈現。

縮寫：BPA, bypassing agents 繞徑治療藥物；CFC, clotting factor concentrates 凝血因子製劑。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

表六 整體療效指標分析結果：突破性出血之 CFC 或 BPA 攝取需求量

	有抗體				無抗體			
	BPA (n = 21)		本品 AT-DR (n = 23)		CFC (n = 46)		本品 AT-DR (n = 46)	
	aPCC (U/kg)	rFVIIa (µg/kg)	aPCC (U/kg)	rFVIIa (µg/kg)	FVIII (IU/kg)	FIX (IU/kg)	FVIII (IU/kg)	FIX (IU/kg)
平均體重 校正攝取 需求量， unit/kg	207.8± 373.5	637.3± 1090.8	50.1±3 2.2	86.5±8 5.8	45.3±4 1.8	73.6±5 4.7	12.0±6. 0	22.3±1 0.8
平均每出 血之注射 數，n	3.7±5.5	6.0±9.4	1.5±0.7	1.9±1.8	1.5±1.3	1.7±1.4	1.1±0.4	1.0±0.2

縮寫：aPCC, prothrombin complex concentrate；rFVIIa, recombinant activated factor VII。

另外，Haem-A-QoL 20 轉換生理健康評分改變量顯示，病人使用 fitusiran 後，健康相關生活品質得到改善，相關改善程度如表七。

表七 主要療效期結束相較於基期之 Haem-A-QoL 20 轉換生理健康評分改變量

	AT-DR (n = 32)	BPA (n = 18)	AT-DR (n = 72)	CFC (n = 38)	AT-DR (n = 51)	CFC/BPA (n = 50)
LSM	-8.715	-5.029	-12.000*	-3.835	-2.041	-7.841
LSM 差異 (95% CI)	-3.686 (-13.3266 至 5.953)		-8.165 (-15.282 至 -1.048)		5.800 (-0.632 至 12.232)	
p-value	0.4534		0.0246		0.0772	

縮寫：LSM, least-squares mean；NR, not reported。

註：數值以 n (%)；平均值(95% CI)；中位數(四分位距 IQR)呈現。

*達臨床有意義改善(改善大於 10 分)。

探索性指標結果顯示，以 AT-DR 劑量方案接受 fitusiran 的主要療效期間，病人平均 AT 活性為 23.5%±4.6，94%病人僅需 0 或 1 次劑量調整即能達到 AT 目標，於最後一劑給藥時，78%病人接受每 2 個月給藥一次。在接受最低劑量 20 mg Q2M (n = 88)的病人中，28.4%病人有大於 1 次 AT 活性 < 15%且需要停止 fitusiran 治療。另外，曾經參與母試驗的病人中，有 4 人(1.8%)於延伸性試驗的治療期間產生 ADAs，而有 1 人於母試驗中產生 ADA，但未於延伸試驗中上升。整體而言，無觀察到 ADA 與療效或安全性的關聯，且無病人因產生 ADA 而停止治療。

4. 試驗限制與結論

ATLAS-OLE 試驗最初是作為一項長期延伸試驗，目的是評估 fitusiran ODR 的安全性，後來轉變為一項樞紐研究，用以評估 AT-DR 的安全性和療效，相關試驗限制包含：(1)開放式作業可能會對結果產生偏誤，特別是在 HRQoL 的結果

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

中；(2)大多數參與整體安全性分析的病人，先前已接受過更高劑量 fitusiran (ODR) 的治療，而在 fitusiran 初次使用者(n = 65)中，其安全性概況與先前接受過治療的病人相似；(3)治療意向族群(Intention to treat, ITT)中，fitusiran 與 CFC/BPA 相比，受到非同步資料收集及多重插補處理缺失數據限制；(4)最初進行的 3 項第 III 期試驗並未納入女性受試者，未來的試驗將進一步針對女性族群之效益及風險進行探討。

綜上，由此試驗結果可觀察到 fitusiran AT-DR 具有良好的耐受性，並能提供 A 型或 B 型血友病病人具臨床意義的出血保護，且注射頻率可低至每年 6 次皮下注射。目前仍有針對 AT-DR 益處的其他進行中試驗(如 ATLAS-NEO)，未來應持續追蹤相關試驗結果。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

為了解 fitusiran 各國最新的給付建議，本報告於 2025 年 9 月 11 日更新相關資料的查詢日期，目前加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆尚未有相關評估資料可供參考，如表八。

表八 主要醫療科技評估組織最新給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大) [5]	截至 2025 年 9 月 11 日為止，查無相關資料。
PBAC (澳洲) [6]	截至 2025 年 9 月 11 日為止，查無相關資料。
NICE (英國) [7]	截至 2025 年 9 月 11 日為止，查無相關資料。

註：CDA-AMC 為 Canada’s Drug Agency 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)/pCODR (pan-Canadian Oncology Drug Review)自 2024 年 5 月 1 日起更名為 CDA-AMC；PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

(三) 歐美法規審查單位

1. EMA (歐洲藥品管理局) 審查資料[8]

截至 2025 年 9 月 3 日為止，以關鍵字“fitusiran”查詢歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA)公開網頁，查無與本品相關許可適應症內容。

2. U.S. FDA (美國食品藥物管理局) 審查資料[9]

於 2025 年 9 月 3 日，以關鍵字“fitusiran”查詢美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)公開網頁，查獲一筆於 2025 年 5 月公告之相關審

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

查資料(Approval Date：2025 年 3 月 28 日)。

本案藥品於 FDA 取得「作為常規預防，以預防或減少 12 歲及以上患有 A 或 B 型血友病成人和兒童病人的出血事件發作頻率，不論病人是否帶有第 VIII 或第 IX 凝血因子抗體」之許可適應症。仿單核可給藥方式為皮下注射，起始劑量為 50 mg Q2M，且規定須監控病人 AT 活性，並以 AT 活性調整給藥劑量^e。另外，仿單中雖未提及有禁忌症(contraindications)，但於特殊使用族群中註明應避免用於已有肝功能損害的病人(Child-Pugh class A、B 和 C)。

FDA 整合審查報告(integrated review) (Version Date：2023 年 11 月 1 日)中，評估療效及安全性主要參考的臨床試驗包含 ATLAS-INH、ATLAS-A/B、ATLAS-PPX 及 ATLAS-OLE。有鑑於 FDA 參考之試驗內容已於前述《ATLAS-OLE 試驗結果更新》章節及 2025 年 3 月完成之 QFITLIA 醫療科技評估報告中呈現，故此處僅總結 FDA 評估療效及安全性特別討論議題觀點，相關試驗數據將不再重複贅述。

<療效議題>

FDA 審查團隊主要針對 AT-DR 劑量方案的療效確立進行討論，其了解到廠商於第 III 期隨機對照試驗(ATLAS-INH 和 ATLAS-A/B)接近完成時，將劑量方案調整為以 AT-DR 方式給藥，並申請將長期延伸試驗(ATLAS-OLE)中的療效數據

^e 使用經 US FDA 核准的測試，在開始用藥後的第 4 週(第 1 個月)、第 12 週(第 3 個月)、第 20 週(第 5 個月)及第 24 週(第 6 個月)，以及任何劑量調整後，測量 AT 活性。

- 若任何一次測得的 AT 活性低於 15%，需減少劑量。較低劑量應在前次劑量減少後 3 個月開始。減量後應重新開始測量 AT 活性。
- 若在 6 個月後 AT 活性高於 35%，或病人未達到令人滿意的出血控制，應考慮增加劑量。增量後亦應重新開始測量 AT 活性。

<根據抗凝血酶活性水平調整劑量>

上一次給藥劑量	AT 活性濃度	劑量調整
50 mg Q2M	< 15%	20 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	50 mg QM
20 mg Q2M	< 15%	10 mg Q2M
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	20 mg QM
10 mg Q2M	< 15%	停用 QFITLIA
	15% to 35%	繼續目前劑量
	> 35% after 6 months	10 mg QM

- 一旦根據 AT 活性 15%至 35%確定病人的目標劑量後，應每年測量一次 AT 活性。如果出血控制不佳，可考慮額外測量 AT 活性。
- 停止使用 QFITLIA 後，除非病人出血且需要使用 CFC/BPA 治療，否則不需進行常規的 AT 活性監測。根據臨床研究數據，大多數病人在停止最後一次 QFITLIA 劑量後 6 個月內，AT 活性會超過 60%，之後即可使用標準劑量的 CFC/BPA。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

與原始試驗的對照組數據進行比較。

審查團隊就數據可比性進行討論，內容涵蓋疾病特性、受試者基期特徵、原始治療之影響，以及潛在干擾因子等，相關討論結果摘要如下：

- (1) 病理生理學特性：重度血友病的病理生理學特性，使對照組與治療組之間的比較在評估藥物作用是可行的。
- (2) 基期特徵：受試者在納入原始試驗和延伸試驗的短時間內，並未觀察到病史或合併用藥有顯著不同，且所有試驗中均遵循出血管理指引。
- (3) 由原始 fitusiran 治療導致之益處：沒有跡象表明先前已接受原始劑量方案治療，對 AT-DR 的療效推估產生正面影響；且主要療效評估是在受試者重新開始 fitusiran 治療並將 AT 活性維持在 15 至 35%目標範圍達 6 個月後進行的。另外，針對數據缺失或受試者退出的問題，廠商進行了多項敏感性分析，並於對照組使用保守的差補法(如 copy reference approach)。
- (4) 干擾因子的影響：試驗中採用隨機分派，且療效分析係 ITT 原則進行；另外，進行受試者內部比較(intrasubject comparison)補充分析得其結果與主要分析的結果一致。

此外，FDA 統計審查團隊進一步分析 fitusiran AT-DR、80 mg QM 與對照組數據之間反應的一致性；儘管 AT-DR 組的估計效應相較於 80 mg QM 組有所降低，但 AT-DR 組的 ABR 仍顯著低於對照組($p < 0.001$)，顯示 fitusiran 在降低劑量後，其療效相較於需求治療仍能維持。

綜上，FDA 審查團隊接受用於確立 AT-DR 療效的證據。

<安全性議題>

FDA 審查團隊主要針對血栓事件、急性與復發性膽囊疾病及肝毒性進行討論，相關討論結果摘要如下：

- (1) 血栓事件：以 AT-DR 給藥後，血栓事件的發生率有下降趨勢，接受 80 mg QM 的病人中有 2.6%發生血栓事件(其中 1 人死亡)，而接受 AT-DR 的病人則有 1.4%，故必須使用 FDA 核准的檢測方法監測 AT 活性，並將 AT 活性目標設定在 15%到 35%之間。
- (2) 急性與復發性膽囊疾病：對於 AT-DR 期間的膽囊事件數據解釋受到選擇性偏差影響，因為大多數接受 AT-DR 劑量的受試者是耐受 80 mg QM 且完成試驗的病人；接受 80 mg QM 的病人中有 17.3%發生膽囊事件(其中 11 人接受膽囊切除術)，而接受 AT-DR 的病人則有 3.8%(其中 1 人接受膽囊切除術)。建議對於有症狀性膽囊疾病史的病人使用替代療法，並在發生膽囊事件時考

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

慮中斷或停用 fitusiran。

- (3) 肝毒性：對於 AT-DR 期間的肝毒性數據解釋受到選擇性偏差影響，因為大多數接受 AT-DR 劑量的受試者是耐受 80 mg QM 且完成試驗的病人；與對照組相比，治療組的肝功能異常發生率更高；與 AT-DR 劑量相比，接受 80 mg QM 劑量病人的肝毒性風險更大，顯示肝損傷可能與劑量相關；建議開始治療後每月監測肝功能為期 6 個月，之後根據臨床需求進行監測，並在懷疑有藥物引起肝損傷時立即中斷或停用 fitusiran。

(四) 建議者提供之資料

本案建議者針對療效部分，於初核意見回覆中主要提供的實證資料為 2025 年 6 月發表之 ATLAS-OLE 試驗文獻結果，相關試驗內容已於前述，於此不另加贅述；另針對以下 2 點臨床議題「特殊族群之療效與安全性」及「抗凝血酶及 D-dimer 指標之監測」提出回應，說明如後：

1. 特殊族群之療效與安全性

(1) 慢性肝炎

建議者運用電子個案報告表(electronic case report form, eCRF)於母試驗及 ATLAS-OLE 試驗之安全性分析集(n = 286)及療效分析集(n = 213)篩選具有 B 型或 C 型肝炎病史的受試者，並比較「具有 B 型或 C 型肝炎病史者」及「不具有 B 型或 C 型肝炎病史者」之不良事件發生情形及 ABR。結果顯示 2 組於整體不良事件及肝功能指數上升發生率相近，且 ABR 觀察值亦相近，皆與整體族群一致。考量相關數據為廠商內部資料，於此不呈現其詳細數值。

(2) 自體免疫疾病

於 3 個第 III 期母試驗及 ATLAS-OLE 試驗納入條件中均未排除具有自體免疫疾病者，但於上述試驗收案時未特別紀錄病人之自體免疫疾病狀態，故建議者無法進行相關次族群分析。然而，建議者指出 fitusiran 為 siRNA 藥物與血友病基因治療之機轉不同，且 fitusiran 治療中觀察到的肝功能指數上升為暫時性，不影響治療效果，亦不需額外給予類固醇治療。

此外，目前於 US FDA 仿單中，亦未將慢性肝炎或自體免疫疾病列為使用 fitusiran 的禁忌症。

2. 抗凝血酶及 D-dimer 指標之監測

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

建議者指出於試驗臨床試驗計畫書中規定 AT 活性下降至 $< 15\%$ 時，需先暫停治療 3 個月，然後以降低的劑量繼續治療。如果於臨床試驗最低劑量(20 mg Q2M)治療下，AT 活性仍持續 $< 15\%$ 則應停用 fitusiran。另外，於 ATLAS-OLE 試驗安全性分析集($n=286$)中未觀察到病人於 AT 活性 $< 15\%$ 時發生血栓事件。有關 D-dimer 指標的上升，建議者認為其也可能代表受試者凝血功能得到改善，故不建議以此作為預測血栓風險的工具。整體而言，建議者建議依照臨床試驗計畫書讓病人 AT 活性維持在 15%至 35%之間，以最小化血栓發生風險。

(五) 療效評估結論

雖截至 2025 年 9 月 16 日主要醫療科技評估組織均尚未查詢到本案藥品，然 US FDA 已於同年 3 月 28 日許可 fitusiran 用於常規預防，以預防或減少 12 歲及以上患有 A 或 B 型血友病成人和兒童病人的出血事件發作頻率，不論病人是否帶有第 VIII 或第 IX 凝血因子抗體，核准劑量為起始劑量 50 mg Q2M。

於 ATLAS-OLE 試驗更新的數據結果大致可觀察到與其先前研討會摘要相似的趨勢^f。A 型或 B 型血友病病人於 AT-DR 給藥下，對 fitusiran 具有良好的耐受性，並於此給藥劑量下(低於原 ODR 劑量)，病人仍達到具臨床意義的每年出血率改善，此外，接受 fitusiran AT-DR 的病人對於 aPCC、rFVIIa、FVIII、FIX 的治療需求也低於僅接受 BPA 或 CFC 需求治療者。

另外，有關於專家諮詢會議提出的特殊族群議題，於 US FDA 最新核准的仿單內容中，雖未提及有禁忌症，但於特殊使用族群中註明應避免用於已有肝功能損害的病人(Child-Pugh class A、B 和 C)；而有關抗凝血指標的監測，目前有臨床試驗計畫書及 US FDA 仿單內容可供參考，未來建議可參照我國仿單實際核准之內容。

^f 相關內容可參考查驗中心於 2025 年 3 月完成之 QFITLIA 醫療科技評估報告。

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

三、經濟評估

建議者本次提交之財務影響，主要為調整本品建議支付價，以及更新被取代品的健保支付價，分析邏輯與先前送件內容相同，有關建議者財務影響推估之內容與評論，查驗中心已於 2024 年 3 月完成之醫療科技評估報告詳細說明，故相關內容於此不再贅述。

此外，建議者參考先前查驗中心意見回復，本品年度藥費不應包含突破性出血凝血因子費用，調整財務影響呈現方式。另外，本報告認為突破性出血藥費應屬其他醫療費用之改變，故在本品年度藥費與被取代品年度藥費呈現上有所調整。建議者推估未來五年（2026 年至 2030 年）結果摘述如下：

(一) 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 A 型血友病病人的預防性治療

1. 建議者推估

(1) 目標族群推估

建議者同前次送件計算邏輯與內容，以「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[10]之 A 型血友病人數為基礎，參考查驗中心 2021 年血友病相關研究報告[11]與 Hemlibra 評估報告[12]，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 A 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	356 人至 378 人
重度、高抗體、預防性治療	39 人至 46 人
重度、低抗體、需求性治療	37 人至 34 人
目標族群	432 人至 458 人

(2) 市占率假設

建議者同前次送件計算邏輯與內容，參考 Altuviio 評估報告[13]、內部市場分析結果與諮詢專家，推估各分類族群之市占率如下表。

分類	未來五年市佔率	
	原情境	新情境
重度、無抗體、預防性治療		
本品	-	17%至 42%
Altuviio	67.2%至 74.4%	53.8%至 37.2%
Eloctate	7.5%至 3.3%	6%至 1.7%

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

分類	未來五年市佔率	
	原情境	新情境
Adynovate	1.5%至 0.7%	1.2%至 0.4%
Jivi	0.9%至 0.3%	0.7%至 0.2%
Nuwiq/Kovaltry/Afstyla	2.2%至 1%	1.8%至 0.5%
Hemlibra	20%至 20%	19%至 18%
Esperoct	0.7%至 0.3%	0.6%至 0.2%
重度、高抗體、預防性治療		
本品	-	5%至 10%
Hemlibra	100%至 100%	95%至 90%
重度、低抗體、需求性治療		
本品	-	70%至 90%
Novoseven	70%至 70%	21%至 7%
Feiba	30%至 30%	9%至 3%

(3) 本品使用人數

建議者依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 89 人至第五年 195 人，其中無抗體為第一年 61 人至第五年 159 人；有抗體(高抗體)為第一年 2 人至第五年 5 人；有抗體(低抗體)為第一年 26 人至第五年 31 人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品仿單、各治療型態參數以及本次建議支付價，估算本品用於預防性治療人年藥費約為 750 萬元。推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 6.67 億元至第五年 14.62 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

建議者根據各藥品仿單資訊、健保支付價及各治療型態參數設定，接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 7.27 億元至第五年 15.51 億元，其中無抗體約為第一年 4.57 億元至第五年 11.95 億元、有抗體(高抗體)約為第一年 0.25 億元至第五年 0.63 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 2.44 億元至第五年 2.93 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

建議者同前次送件根據藥品仿單資訊、健保支付價及各治療型態參數設定，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

估算用於大型手術的各藥品每人年藥費，以及使用本品與被取代品為預防性治療者，以其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費。

- 突破性出血費用：建議者推估第一年增加 0.11 億元至第五年增加 0.24 億元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：建議者推估第一年節省 96.6 萬元至第五年節省 161 萬元。

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年增加 0.10 億元至第五年增加 0.22 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.06 億元至第五年增加 0.18 億元、有抗體(高抗體)約為第一年增加 16 萬元至第五年增加 40 萬元；有抗體(低抗體)約為第一年增加 0.03 億元至第五年增加 0.04 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，建議者推估未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.59 億元至第五年節省 0.88 億元，其中無抗體約為第一年增加 24.9 萬元至第五年節省 0.02 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.26 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.49 億元至第五年節省 0.60 億元。

若考量突破性出血費用及大型手術所需之凝血因子費用，建議者推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.49 億元至第五年節省 0.66 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.07 億元至第五年增加 0.16 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.10 億元至第五年節省 0.25 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.46 億元至第五年節省 0.56 億元。

2. 查驗中心評論與校正

有關建議者本次提供之財務影響分析，其分析架構與前次送件類同，僅調整本品建議支付價。針對建議者財務影響推估之評論，查驗中心已於先前的醫療科技評估報告詳細說明，因此本報告僅針對主要修正內容進行說明，並在本品年度藥費與被取代品年度藥費報告呈現上有所調整，細節部分不另贅述。

(1) 目標族群推估

本報告同前次本品醫療科技評估報告，依據健保資料庫調整重度高抗體預防性治療族群人數，以及校正 12 歲以上病人比例，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 A 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	351 人至 373 人

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

分類	12 歲以上 A 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、高抗體、預防性治療	47 人至 51 人
重度、低抗體、需求性治療	28 人至 28 人
目標族群	426 人至 452 人

(2) 市佔率假設

本報告同前次本品醫療科技評估報告，經檢視健保給付規定與健保資料庫驗證，沿用建議者市佔率假設。

(3) 本品使用人數

本報告依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 82 人至第五年 187 人，其中無抗體為第一年 60 人至第五年 157 人；有抗體(高抗體)為第一年 2 人至第五年 5 人；有抗體(低抗體)為第一年 20 人至第五年 25 人。

(4) 本品年度藥費

本報告以建議者本次提出之建議價格計算，推估未來五年之本品年度藥費為第一年 6.15 億元至第五年 14.02 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

本報告參考被取代品仿單建議劑量，校正建議者在 Hemlibra 預防性治療年度藥費部分。推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 6.72 億元至第五年 14.93 億元，其中無抗體約為第一年 4.54 億元至第五年 11.88 億元、有抗體(高抗體)約為第一年 0.27 億元至第五年 0.68 億元；有抗體(低抗體)約為第一年 1.91 億元至第五年 2.37 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

在大型手術所需之凝血因子費用部分，本報告同前次本品醫療科技評估報告，校正建議者於使用本品之重度有抗體(低抗體)族群之大型手術費用公式計算錯誤。在突破性治療費用部分，計算使用本品與被取代品為預防性治療者，以其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費，各治療型態參數沿用建議者設定。

- 突破性出血費用：本報告推估第一年增加 0.10 億元至第五年增加 0.23 億元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：本報告推估第一年節省 0.02 億元至第五年節省 0.03 億元。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年增加 0.08 億元至第五年增加 0.20 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.06 億元至第五年增加 0.18 億元、有抗體(高抗體)約為第一年增加 16 萬元至第五年增加 40 萬元；有抗體(低抗體)約為第一年增加 0.01 億元至第五年增加 0.02 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，本報告推估未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.57 億元至第五年節省 0.90 億元，其中無抗體約為第一年節省 0.03 億元至第五年節省 0.11 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.31 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.41 億元至第五年節省 0.49 億元。

若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.49 億元至第五年節省 0.71 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.03 億元至第五年增加 0.07 億元、有抗體(高抗體)約為第一年節省 0.12 億元至第五年節省 0.30 億元；有抗體(低抗體)約為第一年節省 0.40 億元至第五年節省 0.48 億元。

(二) 重度(有抗體或未有抗體)12 歲以上 B 型血友病病人的預防性治療

1. 建議者推估

(1) 目標族群推估

建議者同前次送件計算邏輯與內容，以「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[10]之 B 型血友病人數為基礎，參考查驗中心 2021 年血友病相關研究報告[11]與健保給付規定，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 B 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	83 人至 87 人
重度、有抗體、預防性治療	12 人至 14 人
目標族群	95 人至 101 人

(2) 市佔率假設

建議者同前次送件計算邏輯與內容，參考內部市場分析結果與諮詢專家，推估各分類族群之市占率如下表。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

分類	未來五年市佔率	
	原情境	新情境
重度、無抗體、預防性治療		
本品	-	30%至 60%
Benefix/Rixubis	36%至 36%	25.2%至 14.4%
Alprolix	36%至 36%	25.2%至 14.4%
Idelvion	15%至 15%	10.5%至 6%
Refixia	13%至 13%	9.1%至 5.2%
重度、有抗體、預防性治療		
本品	-	70%至 90%
Novoseven	100%至 100%	30%至 10%

(3) 本品使用人數

建議者依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，其中無抗體為第一年 25 人至第五年 52 人；有抗體為第一年 8 人至第五年 13 人。

(4) 本品年度藥費

建議者根據本品仿單、各治療型態參數以及本次建議支付價，估算本品用於預防性治療人年藥費約為 750 萬元。推估未來五年本品預防性治療年度藥費約為第一年 2.47 億元至第五年 4.87 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

根據各藥品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 2.92 億元至第五年 5.49 億元，其中無抗體約為第一年 1.61 億元至第五年 3.35 億元、有抗體約為第一年 1.32 億元至第五年 2.14 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

建議者同上述 A 型血友病估算大型手術時所需要的凝血因子劑量費用，以及使用本品與被取代品為預防性治療者，以其他凝血因子做為突破性治療的年度藥費。

- 突破性出血費用：建議者推估第一年增加 3.2 萬元至第五年節省 0.01 億元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：建議者推估第一年節省 0.01 億元至第五年

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

節省 0.02 億元。

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.03 億元，其中無抗體約為第一年節省 0.03 億元至第五年節省 0.07 億元、有抗體約為第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.03 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，建議者推估未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.45 億元至第五年節省 0.62 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.27 億元至第五年增加 0.55 億元、有抗體約為第一年節省 0.72 億元至第五年節省 1.16 億元。

若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，建議者推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.46 億元至第五年節省 0.65 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.24 億元至第五年增加 0.48 億元、有抗體約為第一年節省 0.70 億元至第五年節省 1.13 億元。

2. 查驗中心評論與校正

有關建議者本次提供之財務影響分析，其分析架構與前次送件類同，僅調整本品建議支付價與更新 Refixia 健保支付價。針對建議者財務影響推估之評論，查驗中心已於先前的醫療科技評估報告詳細說明，因此本報告僅針對主要修正內容進行說明，並在本品年度藥費與被取代品年度藥費報告呈現上有所調整，細節部分不另贅述。

(1) 目標族群推估

本報告同前次本品醫療科技評估報告，校正 12 歲以上病人比例，推估各分類目標族群如下表。

分類	12 歲以上 B 型血友病人數(第一年至第五年)
重度、無抗體、預防性治療	82 人至 86 人
重度、有抗體、預防性治療	12 人至 14 人
目標族群	94 人至 100 人

(2) 市佔率假設

本報告同前次本品醫療科技評估報告，經檢視國際指引與健保資料庫驗證，沿用建議者市佔率假設。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(3) 本品使用人數

本報告依照本品市占率推估未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，其中無抗體為第一年 25 人至第五年 52 人；有抗體為第一年 8 人至第五年 13 人。

(4) 本品年度藥費

本報告以建議者本次提出之建議價格計算，推估未來五年之本品年度藥費為第一年 2.47 億元至第五年 4.87 億元。

(5) 被取代的年度藥費（不含突破性出血費用）

本報告同前次本品醫療科技評估報告，參考被取代品仿單資訊及建議者對於各藥品不同治療型態參數，並更新 Refixia 健保支付價。推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年 2.91 億元至第五年 5.47 億元，其中無抗體約為第一年 1.59 億元至第五年 3.33 億元、有抗體約為第一年 1.32 億元至第五年 2.14 億元。

(6) 其他醫療費用改變（含突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用）

在大型手術所需之凝血因子費用以及突破性治療費用，本報告同前次本品醫療科技評估報告沿用建議者各治療型態參數設定。

- 突破性出血費用：本報告推估第一年增加 25.2 萬元至第五年節省 76.8 萬元。
- 大型手術所需之凝血因子費用：本報告推估第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.02 億元。

推估未來五年其他醫療費用合計為第一年節省 0.01 億元至第五年節省 0.03 億元，其中無抗體約為第一年節省 0.03 億元至第五年節省 0.06 億元、有抗體約為第一年增加 0.02 億元至第五年增加 0.03 億元。

(7) 財務影響

若不含突破性出血費用，未來五年藥費財務影響約為第一年節省 0.43 億元至第五年節省 0.59 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.28 億元至第五年增加 0.57 億元、有抗體約為第一年節省 0.72 億元至第五年節省 1.16 億元。

若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，推估未來五年整體財務影響約為第一年節省 0.44 億元至第五年節省 0.62 億元，其中無抗體約為第一年增加 0.25 億元至第五年增加 0.51 億元、有抗體約為第一年節省 0.70 億元

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

至第五年節省 1.13 億元。

(8) 敏感度分析

建議者參考查驗中心 2021 年血友病相關研究報告[11]，於基礎分析設定未使用本品的 A 型低抗體病人族群 ABR 平均值 12.6、B 型有抗體病人族群 ABR 平均值為 20。本報告考量平均值易受極端值影響，故以 ABR 中位數(A 型低抗體病人族群 ABR 中位數 7、B 型有抗體病人族群 ABR 中位數 8)進行敏感度分析，財務影響結果如後表。

項目		基礎分析 (採 ABR 平均值)	敏感度分析 (採 ABR 中位數)
重度 A 型	無抗體 (取代第八凝血因子、Hemlibra)	增加 0.03 億至 增加 0.07 億	增加 0.03 億至 增加 0.07 億
	高抗體 (取代 Hemlibra)	節省 0.12 億至 節省 0.30 億	節省 0.12 億至 節省 0.30 億
	低抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.40 億至 節省 0.48 億	增加 0.45 億至 增加 0.57 億
	合計	節省 0.49 億至 節省 0.71 億	增加 0.36 億至 增加 0.34 億
重度 B 型	無抗體 (取代第九凝血因子)	增加 0.25 億至 增加 0.51 億	增加 0.25 億至 增加 0.51 億
	有抗體 (減少繞徑治療)	節省 0.70 億至 節省 1.13 億	增加 0.09 億至 增加 0.15 億
	合計	節省 0.44 億至 節省 0.62 億	增加 0.34 億至 增加 0.66 億
A+B 型		節省 1.00 億至 節省 1.50 億	增加 0.71 億至 增加 1.00 億

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經 2025 年 12 月藥品專家諮詢會議討論，本報告依據會議結論重新更新財務影響推估。預估未來五年本品使用人數為第一年 115 人至第五年 252 人，本品年度藥費為第一年 12.88 億元至第五年 28.22 億元，扣除被取代品年度藥費第一年 9.34 億元至第五年 19.79 億元，藥費財務影響第一年增加 3.54 億元至第五年增加 8.43 億元。若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，總額財務影響第一年增加 3.61 億元至第五年增加 8.60 億元。A 型與 B 型各自財務影響分述如下：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

預估 A 型血友病未來五年本品使用人數為第一年 82 人至第五年 187 人，本品年度藥費為第一年 9.18 億元至第五年 20.94 億元，扣除被取代品年度藥費第一年 6.43 億元至第五年 14.32 億元，藥費財務影響第一年增加 2.76 億元至第五年增加 6.62 億元。若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，總額財務影響第一年增加 2.83 億元至第五年增加 6.82 億元。

預估 B 型血友病未來五年本品使用人數為第一年 33 人至第五年 65 人，本品年度藥費為第一年 3.70 億元至第五年 7.28 億元，扣除被取代品年度藥費第一年 2.91 億元至第五年 5.49 億元，藥費財務影響第一年增加 0.79 億元至第五年增加 1.81 億元。若考量突破性出血費用、大型手術所需之凝血因子費用，總額財務影響第一年增加 0.78 億元至第五年增加 1.78 億元。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Young G, Kavakli K, Klamroth R, et al. Safety and efficacy of a fitusiran antithrombin-based dose regimen in people with hemophilia A or B: the ATLAS-OLE study. *Blood* 2025; 145(25): 2966-2977.
2. Young G, Srivastava A, Kavakli K, et al. Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (london, england)* 2023; 401(10386): 1427-1437.
3. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, et al. Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2023; 10(5): e322-e332.
4. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood* 2024; 143(22): 2256-2269.
5. Search CDA-AMC [keyword] : fitusiran Canada ' s Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/search?s=fitusiran>. Accessed Sep 11, 2025.
6. Search the Medicine Status [keyword] : fitusiran Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=fitusiran&sort=&search-submit=>. Accessed Sep 11, 2025.
7. Search NICE [keyword] : fitusiran. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=fitusiran>. Accessed Sep 11, 2025.
8. Medicines Search [keyword]: fitusiran. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>. Accessed Sep 3, 2025.
9. Drug Approval Package: QFITLIA INJECTION. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/219019Orig1s000T0C.cfm. Accessed Sep 3, 2025.
10. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Accessed March 3, 2025.
11. 血友病各類治療型態之治療效益分析 財團法人醫藥品查驗中心. <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16533/simpleList>. Accessed

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

March 3, 2025.

12. Hemlibra SC Injection 30mg/mL、150mg/mL. 財團法人醫藥品查驗中心.
<https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>. Accessed
March 3, 2025.
13. 奧妥凝凍晶注射劑 (Altuviiiio Lyophilized powder for solution for
intravenous injection 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU) 財團法人醫藥品
查驗中心. <https://www.cde.org.tw/hta/1444/1830/61823/16530/simpleList>.
Accessed March 3, 2025.

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄

附錄一 ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX 試驗之試驗設計

以下簡要呈現 ATLAS-INH、ATLAS-A/B 及 ATLAS-PPX 試驗之試驗設計，詳細內容及試驗結果參見查驗中心 2025 年 3 月完成之 QFITLIA 醫療科技評估報告。

試驗名稱	ATLAS-INH (NCT03417102)	ATLAS-A/B (NCT03417245)	ATLAS-PPX (NCT03549871)
試驗目的	評估 fitusiran 作為預防性治療與以 BPA 作為需求性治療對於有抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估 fitusiran 作為預防性治療與以 CFC 作為需求性治療對於無抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性	評估自 BPA/CFC 轉換至 fitusiran 與以 BPA/CFC 作為預防性治療於無論有無抗體的 A 或 B 型血友病病人之相對療效和安全性
試驗設計	第 III 期、多國(12 國；含台灣)多中心(26 中心)、隨機、開放式作業	第 III 期、多國(17 國；含台灣)多中心(45 中心)、隨機、開放式作業	第 III 期、多國(15 國)多中心(35 中心)、開放式作業
主要納入條件	● 男性 ● 12 歲以上 ● 嚴重 A 型(篩選時第八凝血因子< 1%)或嚴重 B 型血友病(篩選時第九凝血因子≤ 2%)		
	● 有抗體(篩選時 Nijmegen 改良 Bethesda 法抗體效價≥ 0.6 BU/mL) ● 6 個月內至少發生 6 次 BPA 需求性治療的出血事件	● 無抗體(篩選時 Nijmegen 改良 Bethesda 法抗體效價< 0.6 BU/mL) ● 6 個月內至少發生 6 次需 CFC 需求性治療的出血事件	● Cohort A：有抗體，6 個月內至少發生 2 次 BPA 需求性治療的出血事件(次族群含對 BPA 反應不佳的病人(ABR ≥ 20))(n = 30) ● Cohort B：無抗體，12 個月內至少發生 1 次 CFC 需求性治療的出血事件(n = 50)
介入方式	● Fitusiran 80 mg QM，有突破性出血事件時以 BPA 需求性治療(治療期 9 個月：起效期 1 個月+療效期 8 個月)：n = 38	● Fitusiran 80 mg QM，有突破性出血事件時以 CFC 需求性治療(治療期 9 個月：起效期 1 個月+療效期 8 個月)：n = 80	● 先用原療法 BPA/CFC 6 個月(n = 78)，再轉換至 fitusiran 80 mg (n = 65)(治療期 7 個月：起效期 1 個月+療效期 6 個月)

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

試驗 名稱	ATLAS-INH (NCT03417102)	ATLAS-A/B (NCT03417245)	ATLAS-PPX (NCT03549871)
	● BPA 需求性治療(治療期 9 個月): n = 19 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	● CFC 需求性治療(治療期 9 個月): n = 40 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。	○ Cohort A 中對 BPA 反應不佳的病人，直接使用 fitusiran 80 mg 預防性治療: n = 2 ● 後續可參與延伸試驗或追蹤 6 個月。