



Alhemo solution for injection in pre-filled pen

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	Alhemo	成分	concizumab
建議者	台灣諾和諾德藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	尚未取得藥品許可證		
含量規格劑型	10、40、100 mg/mL；預充填式注射筆		
主管機關許可適應症 ^a	【本案藥品尚未取得藥品許可證，以下為申請查驗登記適應症】 適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體		
建議健保給付之適應症內容	用於大於 12(含)歲 A 型及 B 型血友病且有抗體病人(經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體≥5.0BU)之預防性治療		
建議健保給付條件	☐無 ☒有， - 皮下注射預防性治療(prophylaxis)：第 1 天一次性給予 1 mg/kg(起始劑量)，第 2 天起每日一次直到病人的維持劑量前給予 0.20 mg/kg。治療開始後 4 週，可根據檢測之 Alhemo 血漿濃度調整維持劑量(0.15 mg/kg~0.25 mg/kg)。 - 開始使用 Alhemo 前，rFVIIa 治療應停用至少 12 小時，aPCC 治療應停用至少 48 小時，才能考慮開始使用 Alhemo。 - 若發生突發性出血時，不須調整 Alhemo 劑量。若需要額外的繞徑藥物治療，建議依繞徑藥物核准仿單，使用最低核准劑量及用藥間隔。 - 需經事前審查核准後使用，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等資料。		
建議療程	遵醫囑長期預防性治療		
建議者自評是否屬	☒ 非突破創新新藥		

^a 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。

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：本報告經綜合考量 WHO ATC code、相對療效實證、臨床指引建議、我國具藥品許可證與相關適應症藥品、健保藥品給付狀況，本報告認為本案藥品 Alhemo (concizumab)可能之參考品為 emicizumab^b。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得比較 concizumab 與需求性治療之臨床試驗，而未獲得比較 concizumab 與 emicizumab 之直接或間接比較。比較 concizumab 與需求性治療之臨床試驗為 explorer7 試驗與 explorer4 試驗。

（一）試驗設計與病人特徵

1. Explorer7 試驗為多中心、第三期、開放式、隨機對照試驗，納入 12 歲以上，A 型或 B 型血友病且依型別帶有抗凝血因子抗體病人；試驗並未限制病人凝血因子濃度。explorer7 試驗隨機分派部分依 1:2 分為 19 位不預防（即需求性治療，以下簡稱 group 1）及 33 位接受 concizumab 預防（以下簡稱 group 2）的病人；group 1 病人在追蹤 24 周後，會改接受 concizumab 預防，而 group 2 病人在追蹤 32 周後，會繼續接受 concizumab 預防。兩組受試者年齡部分較不均衡，其餘族裔、種族則差異不大。group 1 與 group 2 A 型血友病人占比分別為 47.4%與 54.5%；group 1 前 24 週出血次數>9 占比為 63.2%；group 2 為 69.7%。
2. Explorer4 試驗則是多中心、第二期、為期 24 周、開放式、隨機對照試驗，納入 18 歲以上帶有抗體的 A 型或 B 型血友病男性病人，且進入試驗前 24 周內發生 6 次出血，或 52 周內發生 12 次出血。受試者經 2:1 隨機分派至 concizumab 預防組^c或 eptacog alfa 需求性治療組。此試驗納入 26 名受試者，平均為 36.5 歲、診斷至試驗時間平均為 35.8 年。

（二）相對療效

1. 在 explorer7 試驗中，group 1 與 group 2 相比，主要指標平均年化需治療出血率

^b 在具凝血因子抗體的 A 型血友病病人中，emicizumab 為適當療效參考品；但於具凝血因子抗體之 B 型血友病病人中，則無適當療效參考品。現行健保給付 B 型血友病病人之治療屬於需求性繞徑治療，而無預防性治療。

^c 劑量用法為第一劑 0.5 mg/kg，後續為每日 0.15 mg/kg。

(annualized bleeding rate) 比達統計顯著差異 (risk ratio 0.14, 95%信賴區間 0.07 to 0.29, $p < 0.001$)，在自發性出血、關節出血、目標關節出血、所有需治療及不需治療出血上也有同樣趨勢，如下表所示。

結果指標	平均年化出血率估計值* (95%CI)		年化出血率比值
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	
主要指標： 需治療出血 [†]	11.8 (7.0 to 19.9)	1.7 (1.0 to 2.9)	0.14 (0.07 to 0.29)
需治療出血			
自發性出血	9.4 (5.2 to 17.0)	1.3 (0.7 to 2.3)	0.14 (0.06 to 0.30)
關節出血	9.1 (5.1 to 16.1)	1.4 (0.8 to 2.5)	0.15 (0.07 to 0.32)
目標關節出血	1.1 (0.3 to 5.2)	0.1 (0.0 to 0.9)	0.12 (0.02 to 0.84)
所有需治療及不需治療出血	13.3 (7.9 to 22.5)	4.4 (2.8 to 6.9)	0.33 (0.17 to 0.64)
註：CI 為 confidence interval 縮寫。 *經負二項回歸校正。 [†] 僅計入自發性或創傷性的需治療出血次數。			

104 位病人治療至第 56 周的結果顯示年化需治療出血率中位數為 0.8 (四分位距 0.0 to 3.2)，與主要分析結果相近，且未發生血栓事件。

在生活品質方面，group 1 (9 位) 及 group 2 (23 位)，在 24 周時與基礎期相比，SF-36v2^d之軀體疼痛 (差異 6.96, 95%CI -1.64 to 15.57) 和生理功能評分 (差異 3.30, 95%CI -3.76 to 10.36) 的變化均未達顯著差異；但生活品質指標資料缺失情形較多，解讀時需謹慎。

- 在 explorer4 試驗中，concizumab 預防治療組所有出血事件的年化出血率 (annualized bleeding rate) 為 4.5 (95% CI 3.2 to 6.4)，而 eptacog alfa 需求性治療組的所有出血事件年化出血率為 20.4 (95% CI 14.4 to 29.1)，比值為 0.22 (95% CI 0.13 to 0.36)。需治療自發性出血以及需治療關節出血也有同樣的趨勢，且均達統計上顯著差異 ($p < 0.001$)。
- 25 位病人進入 56 至 94 周的延伸試驗，延伸試驗期間病人的所有出血事件年化出血率為 4.8 (95% CI 3.2 to 7.2)，8 位從 eptacog alfa 需求性治療轉為 concizumab 預防的病人，其年化出血率也從 18.6 (95% CI 12.9 to 26.9) 降至 4.9 (95% CI 2.2 to 10.6)。
- 一項系統性文獻回顧 (Olasupo et al. 2024) 探討 A 型與 B 型血友病病人對於非凝血因子療法與凝血因子療法的效果差異。該研究針對有抗體的病人納入 4 項試驗 (提供 emicizumab、fitusiran、concizumab，分別與需求性繞徑治療比較)；

^d 共包含 8 個面項：生理功能 (physical functioning)、生理職能 (physical role)、軀體疼痛 (bodily pain)、總體健康 (general health)、活力 (validity)、社會功能 (social function)、情緒職能 (emotional role)、精神健康 (mental health)，共 36 個項目。每個面項介於 0 至 100 分，評分越高表示生活品質越好。

研究結果顯示，三項治療在降低出血事件、增進無出血病人比例、改善生活品質方面均較需求性繞徑治療要佳，但也缺乏長期療效實證。

(三) 相對安全性

1. 在 explorer7 試驗中，group 1 與 group 2 相比，group 2 發生任何不良事件的比例較高（42% vs. 61%）；任何嚴重不良事件與嚴重不良事件比例則相似。Group 2 因不良事件中止治療比例則較高（6% vs. 0）；治療期間亦有 1 位受試者發生血栓事件。Group 2 較常發生之不良事件包含關節痛、注射部位紅斑、上呼吸道感染、凝血酶元 1 和 2 升高、Covid-19、發熱。試驗中有 2 位病人在 concizumab 預防期間發生致命不良事件，1 位為車禍，另 1 位為 Covid-19 併發症；試驗暫停期間[°]也有 2 位接受過 concizumab 預防的病人死亡，1 位為血腫及血栓形成，另 1 位為胃腸道出血所致。33 位病人在 concizumab 預防期間產生 concizumab 抗體，其中 1 位為中力價（titers），其餘為低力價；但作者未報告是否影響病人治療效果。
2. 在 explore4 試驗中近 9 成病人均發生過不良事件，5 人發生嚴重不良事件。試驗中無人發生血栓事件，亦無人因不良事件中止治療。有 1 人因療效不佳退出試驗，惟不清楚是否與產生抗體有關。
3. 一項系統性文獻回顧（Olasupo et al. 2024）探討 A 型與 B 型血友病病人對於非凝血因子療法與凝血因子療法的效果差異。該研究針對有抗體的病人納入 4 項試驗（提供 emicizumab、fitusiran、concizumab，分別與需求性繞徑治療比較）；研究結果顯示，三項治療均較需求性繞徑治療增加非嚴重不良事件發生可能性。

四、醫療倫理：本案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：

1. 建議者預期本品做為 12 歲以上有抗體的 A 型及 B 型血友病之預防性治療，於 A 型血友病會取代 Hemlibra[®]預防性治療以及出血時使用的繞徑藥物，於 B 型血友病則會取代出血時使用的繞徑藥物。建議者依據重大傷病領證統計表推估血友病人數，並以相關文獻推估帶有抗體的人數，並針對不同族群分別設定本品市占率。藥費部分，根據仿單及國人體重計算本品和 Hemlibra[®]藥費，並以臨床試驗及健保署公開會議資料推估可減少的繞徑藥物治療費用。
2. 本報告認為建議者的推估架構大致合宜，惟參考查驗中心過去血友病研究報告以及分析健保資料庫中 Hemlibra[®]使用人數後，調整 A 型血友病帶有高抗體的比例以及 B 型血友病帶有抗體的比例。另外考量血友病病人大多為男性，故改以

[°] explorer7 試驗進行當中曾因病人發生非致命血栓事件而暫停，group 2、group 3、group 4 病人依研究者判斷改為其他替代療法，group 1 則繼續原需求性治療。在變更給藥劑量用法後試驗再開始。

男性體重推估本品和 Hemlibra[®]藥費。建議者與本報告推估之未來五年（115 年至 119 年）財務影響如後表。

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	4 人至 8 人	5 人至 11 人
本品年度藥費	0.54 億元至 1.08 億元	0.74 億元至 1.61 億元
取代 Hemilibra [®] 藥費	0.23 億元至為 0.59 億元	0.38 億元至 0.90 億元
減少繞徑治療藥費	0.35 億元至為 0.51 億元	0.34 億元至為 0.69 億元
財務影響	第一年節省 370 萬元至 第五年節省 250 萬元	第一年增加 130 萬元至 第五年增加 220 萬元
B 型血友病		
本品使用人數	4 人至 9 人	9 人至 17 人
本品年度藥費	0.54 億元至 1.21 億元	1.33 億元至 2.49 億元
減少繞徑治療藥費	0.70 億元至為 1.58 億	1.58 億元至為 2.98 億
財務影響	第一年節省 0.16 億元至 第五年節省 0.36 億元	第一年節省 0.25 億元至 第五年節省 0.49 億元
A 型及 B 型血友病		
本品使用人數	8 人至 17 人	14 人至 28 人
本品年度藥費	1.09 億元至 2.29 億元	2.07 億元至 4.10 億元
財務影響	第一年節省 0.19 億元至 第五年節省 0.39 億元	第一年節省 0.23 億元至 第五年節省 0.47 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
商品名	Alhemo	Hemlibra
主成分/含量	Concizumab/10、40、100 mg/mL	Emicizumab/30、150 mg/mL
劑型/包裝	注射液劑/預充填式注射筆	注射液劑/ 3 mL第1型透明玻璃製小瓶
WHO/ATC 碼	B02BX10	B02BX06
主管機關許可適應症 ^a	適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2)12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體	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
健保給付條件	擬訂中	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。 詳見附錄一。
健保給付價	擬訂中	2,375 元/mg
仿單建議劑量與用法 ^f	應在未出血時開始治療。開始 concizumab 治療之前，rFVIIa 治療應停用至少 12 小時，aPCC 治療應停用至少 48 小時。 建議給藥方案為：第 1 天，一次性給予起始劑量 1 mg/kg。第 2 天起，直到病人的維持劑量為每日一次，劑量為 0.20 mg/kg。治療開始後 4 週，依據 concizumab 血漿濃度設定病人的維持劑量，如下表。	- 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

^f 本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證與衛生福利部核准仿單，此係依據建議者檢附之仿單擬稿／建議書；正式內容應以衛生福利部核准者為準。

	Concizumab 血漿濃度	每日一次劑 量	量，且所有劑量皆應皮下注射 給藥。
	<200 ng/mL	0.25 mg/kg	
	200 至 4000 ng/mL	0.20 mg/kg	
	>4000 ng/mL	0.15 mg/kg	
療程	長期預防性治療		長期預防性治療
每療程 花費	擬訂中		以體重 68.8kg 計算，首年每人藥費 為 13,725,600 元，後續年每人每年 藥費為 12,745,200 元。
參考品建議理由（請打勾”✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			✓
其他考量因素，請說明：			
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若 審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	截至 114 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊。
PBAC (澳洲)	截至 114 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊。
NICE (英國)	截至 114 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊。

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。

【Alhemo[®] solution for injection in pre-filled pen】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 05 月 23 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

A 型血友病（第八凝血因子缺乏）跟 B 型血友病（第九凝血因子缺乏）為 X 染色體隱性遺傳疾病，病人以男性為主，其中 A 型血友病約占 80 至 85%，B 型血友病約占 15 至 20%。世界上統計 A 型血友病的出生盛行率約為 24.6/100,000，B 型血友病的出生盛行率約為 5.0/100,000[1]，另參考我國 2025 年 3 月健保重大傷病證明有效領證統計表，我國目前約有 1,074 位 A 型血友病病人以及 198 位 B 型血友病病人[2]。

血友病病人依其凝血因子缺乏程度，可分為輕度（正常值的 5 到 40%）、中度（正常值的 1 到 5%）、重度（小於正常值的 1%），輕度病人於嚴重外傷或手術時會有嚴重出血，較少自發性出血；中度病人於輕微外傷或手術時會出現長時間出血，偶有自發性出血；重度病人會有自發性關節或肌肉出血情況。出血部位以關節（如踝關節、膝關節、肘關節）及肌肉為主，但偶有顱內、咽喉部、腸胃道等致命出血發生[1]。

血友病的治療可分為需求性治療及預防性治療[3, 4]，需求性治療即在出血時給予凝血因子製劑（clotting factor concentrates），若病人帶有凝血因子抗體則可給予高劑量凝血因子製劑^g或繞徑治療藥物^h（bypassing agents，包含 recombinant factor VIIa [rFVIIa]ⁱ或 activated prothrombin complex concentrate [aPCC]^j）；而預防性治療即使用凝血因子製劑、繞徑治療藥物或是非凝血因子製劑（non-factor replacement therapies）常規預防出血。世界血友病聯盟（World federation of hemophilia, WFH）2020 年發表的血友病處置指引建議[1]，重度血友病病人應接受預防性治療，治療方案應視病人出血情況、關節狀態、病人偏好等因素而定。

凝血因子抗體（inhibitors）為針對外源性第八或第九凝血因子所產生的 IgG 異體抗體，會降低凝血因子製劑的療效[5]。在 A 型血友病人中，產生第八凝血因子抗體的危險因子包含種族、家族史、免疫調節基因型、重度血友病、高劑量凝血因子製劑暴露等，發生率約為 20 至 30%，其中約有 79% 的病人發生在前 20 次凝血因子暴露內；在 B 型血友病人中，發生率約為 5%，同樣多發生在前 20 次凝血因子暴露內，且以重度病人為主[1]。免疫耐受誘導治療（immune tolerance induction）為藉由長期給予凝血因子製劑，部分病人的抗體可被清除，恢復到沒有抗體的狀態，此療法在重度 A 型血友病的成功率^k達 70 至 80%，但在 B 型血友病的成功率較低[1, 5]。WFH 指引建議，具有長期低反應抗體的 A 型血友病人可考慮免疫耐受誘導治療，但 B 型血友病人因經驗有限，無法建議是否接受免疫耐受誘導治療[1]。

對於產生凝血因子抗體的預防性治療，WFH 指引建議這類病人應考慮預防性治療，除了繞徑治療藥物外，指引建議 A 型血友病病人應使用 emicizumab 作為常規預防，其效果優於繞徑治療藥物[1]。WFH 指引對於前述建議，是認為只要有抗體，無論病人凝血因子濃度，都應該使用。另參考國際血栓形成和止血學會（International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH）2024 年發表的先天性 A 型和 B 型血友病治療臨床實務指引[6]，對於重度帶有抗體的 A 型血友病病人，指引建議預防性治療而非需求性治療（有條件建議^l，證據等級低^m），而

^g 用於低反應抗體者(<5.0 BU)。低反應抗體通常為暫時的，暫時定義為在發現後 6 個月內即降低至閾值以下。

^h 用於高反應抗體者(≥5.0 BU)。高反應抗體通常為長期的，且在長期未使用凝血因子製劑時可能會消失，但會在再次接受凝血因子製劑時出現。

ⁱ 如我國上市產品 Novoseven。

^j 如我國上市產品 Feiba。

^k 指引說明成功定義為未偵測到抗體，且凝血因子製劑的半衰期正常。通常治療 2 至 3 年後仍未清除抗體即為失敗。免疫耐受誘導治療成功後，即可恢復使用凝血因子製劑作為預防性治療。

^l 指引將建議等級分為強烈建議或有條件建議，對於政策制定者而言，有條件建議表示政策制定需要各利害關係人討論和參與，並評估決策是否合適。

^m 指引的證據等級參考 GRADE 評核系統，證據等級低表示對結果的把握有限，證據等級非常低表示對結果幾乎沒有把握。

預防行治療的選擇又以 emicizumab 優於繞徑治療藥物（有條件建議，證據等級非常低），然而，該指引並未對帶有抗體的血友病患者有所建議。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Alhemo[®]，主成分為 concizumab，是一種抗組織因子路徑抑制劑（抗 tissue factor pathway inhibitor, TFPI）抗體，TFPI 對凝血因子 Xa(FXa)產生抑制作用，而 concizumab 與 TFPI 結合，可預防 TFPI 抑制 FXa。本品目前尚未取得正式許可證，申請查驗登記適應症為「適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體」。建議者此次建議本案藥品的健保給付適應症為「用於大於 12(含)歲 A 型及 B 型血友病且有抗體病人(經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 ≥ 5.0 BU)之預防性治療」，並訂立給付規定。

根據建議者檢附的送審仿單草稿，concizumab 起始劑量為 1 mg/kg，隨後每日 0.2 mg/kg，治療開始後第 4 週，須依據 concizumab 血漿濃度設定個人化維持劑量，如下表所示，爾後可在使用相同維持劑量 8 週後，再次檢測 concizumab 血漿濃度。

Concizumab 血漿濃度	每日一次劑量
<200 ng/mL	0.25 mg/kg
200 至 4000 ng/mL	0.20 mg/kg
>4000 ng/mL	0.15 mg/kg

Concizumab 的 WHO/ATC 分類碼為 B02BX10[7]，歸類於 blood and blood forming organs (B) / antihemorrhagics (B02) / vitamin k and other hemostatics (B02B) / other systemic hemostatics (B02BX) 中。此分類項中，除本案藥品外，我國有 eltrombopag、romiplostat、emicizumab 已核准上市。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》網頁[8]，以「血友病」、「抗體」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，分別搜得 72 及 23 筆結果，其中適用於帶有凝血因子抗體的血友病的藥品有 human plasma protein with factor VIII inhibitor by passing activity (Feiba)、eptacog alfa (Novoseven)、emicizumab (Hemlibra)；其中，Feiba 及 Novoseven 用於 A 型及 B 型血友病，emicizumab 僅適用於 A 型血友病。

經查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定，第四節血液治療藥物[9]，Feiba、Novoseven、emicizumab 皆已獲給付於帶有凝血因子抗體的血友病。

惟 Feiba、Novoseven 僅給付於需求性治療，以及特定情況下，如標的關節出血、接受重大手術、發生顱內出血或腹腔出血後的短期預防治療。

參考臨床治療指引、衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》、以及健保署藥品給付規定，本報告認為與本案藥品具相近治療地位的藥品為 Feiba、Novoseven、emicizumab，相關資訊如表三所示。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行 給付條件
B02BX10 Concizumab	【申請查驗登記適應症】 適用於出血事件之常規性預防於： (1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體	注射 液劑	10、40、 100 mg/mL	建議納入 給付中
B02BX06 Emicizumab	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	詳見附錄 一
B02BD03 Human plasma protein with factor VIII inhibitor by passing activity	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	
B02BD08 Eptacog alfa	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	凍 晶 注射 劑	50 KIU/vial	

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase

相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

截至 2025 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊ⁿ。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2025 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊^o。另查詢澳洲國家血液管理局 (National Blood Authority) 網站，亦未查獲本案藥品相關資訊^p。

(三) NICE (英國)

截至 2025 年 4 月 23 日止，NICE 尚未開始評估 concizumab 用於預防 A 型及 B 型血友病之出血事件，正式報告日期尚待公布[10]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

ⁿ 參考來源：<https://www.cda-amc.ca/search?s=concizumab>.

^o 參考來源：<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=concizumab&sort=-psproperty-meeting-date&search-submit=>.

^p 參考來源：<https://www.blood.gov.au/blood-products/national-product-price-list#national-product-price-list>.

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2025 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊⁹。

(2) EMA 評估報告[11]

歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准的適應症為「適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體」，與建議者申請查驗登記適應症一致。

臨床療效部分，EMA 認為基於現有證據，在帶有抗體的 A 型及 B 型血友病病人中，concizumab 預防對於出血次數上有臨床上重要且顯著的改善，生活品質結果也指出 concizumab 能改善健康相關生活品質及治療負擔。儘管在 A 型及 B 型血友病病人上都能看到出血次數改善，但從數值上看，B 型的改善程度似乎較小 (91% vs. 69%)。

臨床安全性的部分，EMA 認為基於現有數據，concizumab 整體耐受性良好，僅 3.1% 病人永久停藥，12.2% 病人暫停用藥，最常見的治療相關不良事件是過敏反應，且為輕度或中度。

(3) 美國 FDA 評估報告[12]

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准的適應症為「適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體」，與建議者申請查驗登記適應症一致。

臨床療效部分，FDA 認為 explorer7 試驗儘管因血栓事件暫停，但敏感性分析結果支持其結論，concizumab 預防在出血次數上優於需求性治療。此外，explorer7 為一項合適且執行良好的研究，提供了實質證據證明 concizumab 作為常規預防用藥，可有效減少帶有抗體的 A 型及 B 型血友病成人和青少年病人的出血頻率。

臨床安全性的部分，FDA 認為病人暴露在過高劑量的 concizumab 會增加血栓風險，尤其是血中濃度 >4000 ng/mL 且同時使用凝血因子或繞徑治療藥物時。在試驗降低出血時繞徑治療藥物的劑量以及更新藥物給藥方案後，血栓風險似乎有所降低，因此仿單的警告和注意事項應說明血栓風險，劑量以試驗暫停後的給

⁹ 參考來源：<https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=concizumab>.

藥方案為主，並說明出血時應使用最低劑量的繞徑治療藥物。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	A 型或 B 型血友病
Intervention	concizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 5 月 8 日止，以（concizumab、haemophilia）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 PubMed 搜尋到 7 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 2 筆文獻；於 Embase 搜尋到 31 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 19 筆文獻；於 Cochrane 搜尋到 60 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 30 筆文獻。經排除重複文獻後，共納入 2 篇 explorer7 樞紐試驗相關文獻[13, 14]及 1 篇研討會摘要[15]、2 篇 Explore 4 試驗相關文獻[16, 17]，以及 1 篇 Cochrane 系統性文獻回顧暨統合分析[18]。

A. explorer7 試驗[13, 14]

explorer7 為多中心、第三期、開放式、隨機對照試驗，旨在評估 concizumab 用於帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人的療效及安全性。此試驗由 Novo Nordisk 出資進行。

病人主要納入條件為：(1)12 歲以上；(2)帶有抗體的 A 型或 B 型血友病（無

論凝血因子濃度)；(3)體重 25 公斤以上；(4)篩選前 24 周內接受過繞徑治療藥物或經醫師處方需求性治療（但實際上篩選期可能未接受過治療）。主要排除條件為：(1)篩選前 180 天內接受過 emicizumab；(2)血栓疾病病史；(3)正在或計劃接受免疫耐受引導治療。

病人總共分為 4 組；篩選期僅接受繞徑治療藥物作為需求性治療的病人，以 1 比 2 的比例隨機分派^r至 24 周單純需求性治療而不預防組(group 1)，或 32 周的 concizumab 預防組(group 2)；從 Explore 4 試驗而來，已接受 concizumab 預防的病人，繼續接受 concizumab 預防(group 3)；篩選期接受繞徑治療藥物同時作為預防性或需求性治療，以及接受其他需求性治療的病人，改為接受 concizumab 預防(group 4)。Group 1 的病人在完成 24 周不預防後，會改為接受 concizumab 預防治療；有接受 concizumab 預防組別則繼續接受 concizumab 預防。所有病會再追蹤 128 周至 136 周，才結束 concizumab 預防介入。

2020 年 3 月，由於 3 位接受 concizumab 的病人發生非致命的血栓事件，因此數據監測委員會（data monitoring committee）建議暫停試驗，此時 group 1 病人繼續接受需求性治療，而 group 2、group 3、group 4 病人則依研究者判斷改為其他替代療法。經徹查後，更新了風險緩解措施^s以及藥物給藥方案後，試驗再度進行，此後 concizumab 的給藥方案為起始 1 mg/kg，隨後每日 0.2 mg/kg^t，並在 5 至 8 周內調整為維持每日 0.2 mg/kg、每日 0.25 mg/kg（若 concizumab 血漿濃度低於 200 ng/mL）或每日 0.15 mg/kg（若 concizumab 血漿濃度高於 4000 ng/mL）。由於 3 位血栓病人沒有共同的危險因子，因此未改變病人的排除條件。

主要療效指標為 group 1 及 group 2 的需治療出血次數（自發性或創傷性）。關鍵次要療效指標為 24 周內，36 項簡式健康調查表第 2 版^u（SF-36v2）中，軀體疼痛和生理功能評分的變化。其他次要指標包含需治療關節出血次數、安全性、生活品質。此外，在試驗暫停前後均接受 concizumab 治療的病人中，concizumab 初始給藥方案的數據不納入分析，除非病人在試驗重新開始前即退出試驗。

主要療效指標以負二項回歸分析，並校正血友病類型跟出血頻率。在主要療效指標以及其他出血相關指標的分析中，缺失數據以併發事件^v處理原則處理，

^r 以血友病類型(A 型或 B 型)以及隨機分派前 24 周內的出血次數(<9 或≥9 次)進行分層。

^s 是指針對輕度或中度出血時，規定給予最低劑量的止血劑並限制給藥間隔，同時修改了試驗的停止規則。

^t 試驗暫停前的劑量為 0.25 mg/kg。

^u 共包含 8 個面項：生理功能(physical functioning)、生理職能(physical role)、軀體疼痛(bodily pain)、總體健康(general health)、活力(validity)、社會功能(social function)、情緒職能(emotional role)、精神健康(mental health)，共 36 個項目。每個面項介於 0 至 100 分，評分越高表示生活品質越好。

^v 試驗對不同併發事件的處理如下：(1)對於治療永久終止，終止後的數據將不納入分析；(2)對於治療中斷，中斷期間的數據將納入分析；(3)對於使用其他凝血因子用於出血外的治療，使用期

至於連續性指標的缺失數據則假設隨機缺失（missing at random）來處理。敏感性分析中，以多重插補法插補 group 2 中僅接受過一次 concizumab 的病人數據，並探討試驗暫停前後接受隨機分派病人的治療效果差異。

針對研究設計，EMA 提出以下幾點評論：(1)考量 emicizumab 並未在所有國家上市，A 型血友病病人使用需求性治療作為對照對象是合理的；(2)儘管開放式設計可能導致偏差，但使用安慰劑於血友病病人上是不符合倫理的；(3)試驗期間 24 至 32 周是合理的，與之前 emicizumab 的試驗期間一致；(4)Group 1 與 group 2 的介入期間不一致，主要是因 concizumab 有為期 8 周的劑量調整時間。

a. 基期特性

試驗基期特性如表四所示。試驗共納入 133 位病人，均為男性，其中 80 位為 A 型血友病，53 位為 B 型血友病。在 group 1 的 19 位病人中，13 位在試驗暫停前接受隨機分派；在 group 2 的 33 位病人中，28 位在試驗暫停前接受隨機分派。

本報告認為，儘管試驗未說明 group 1 及 group 2 在試驗前的出血次數、血友病類型、以及篩選期間接受需求性治療比例，但 EMA 報告提及兩組基本特性相似^w。FDA 報告亦呈現兩組在 A 型血友病（group 1 為 47.4%；group 2 為 54.5%）以及前 24 週出血次數>9（group 1 為 63.2%；group 2 為 69.7%）的比例，顯示兩組基本特性大致相似。

以所有受試者整體來說，先前接受需求性治療者，平均年化出血率（annualized bleeding rate）為 26.5（標準差為 41.5）次，而接受預防性治療者平均為 37.2 次（標準差為 76.5）。

表四 explorer7 試驗族群基期特性

n (%)	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	Group 3 (n=21)	Group 4 (n=60)	所有病人 (n=133)
年齡					
12 至 17	6 (31.6)	18 (54.5)	0	18 (30.0)	42 (31.6)
18 至 64	12 (63.2)	15 (45.5)	21 (100)	41 (68.3)	89 (66.9)
65 至 84	1 (5.3)	0	0	1 (1.7)	2 (1.5)
族裔					
西班牙裔或拉丁裔	1 (5.3)	3 (9.1)	0	2 (3.3)	6 (4.5)

間的數據將不納入分析；(4)對於接受手術，術後的數據將納入分析。

^w EMA 報告提及 group 1 有 17 位 (89.5%) 在參加試驗前曾接受需求性治療（平均 20.7 個月），1 人曾接受預防性治療；而 group 2 有 27 位 (81.8%) 曾接受需求性治療（平均 24.1 個月），3 人曾接受預防性治療

n (%)	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	Group 3 (n=21)	Group 4 (n=60)	所有病人 (n=133)
非西班牙裔或拉丁裔	16 (84.2)	29 (87.9)	21 (100)	56 (93.3)	122 (91.7)
未報告	2 (10.5)	1 (3.0)	0	2 (3.3)	5 (3.8)
種族					
印地安人或阿拉斯加 原住民	1 (5.3)	1 (3.0)	0	1 (1.7)	3 (2.3)
亞洲人	6 (31.6)	14 (42.4)	4 (19.0)	13 (21.7)	37 (27.8)
黑人或非裔美國人	1 (5.3)	4 (12.1)	0	4 (6.7)	9 (6.8)
白人	9 (47.4)	12 (36.4)	17 (81.0)	40 (66.7)	78 (58.6)
未報告	2 (10.5)	2 (6.1)	0	2 (3.3)	6 (4.5)

b. 療效結果

試驗療效結果如表五表六。Group1 與 group2 平均年化需治療出血率比達統計顯著差異 (RR^x 0.14, 95% CI^y 0.07 to 0.29, p<0.001), 在自發性出血、關節出血、目標關節出血、所有需治療及不需治療出血上也有同樣趨勢。次族群分析中, A 型血友病 (RR 0.09, 95% CI 0.04 to 0.18) 以及 B 型血友病 (RR 0.31, 95% CI 0.07 to 1.36) 結果方向也與主分析一致。敏感性分析結果也指出, 試驗結果未受暫停影響 (暫停前 RR 0.16, 95% CI 0.08 to 0.35; 暫停後 RR 0.06, 95% CI 0.01 to 0.42)。

一篇研討會摘要[15]報告了 104 位病人治療至第 56 周的結果, 年化需治療出血率中位數為 0.8 (四分位距 0.0 to 3.2), 與主要分析結果相近, 且未發生血栓事件。

表五 explorer7 試驗主要療效指標分析結果

結果指標	平均年化出血率估計值* (95%CI)		年化出血率比值
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	
主要指標： 需治療出血 [†]	11.8 (7.0 to 19.9)	1.7 (1.0 to 2.9)	0.14 (0.07 to 0.29)
需治療出血			
自發性出血	9.4 (5.2 to 17.0)	1.3 (0.7 to 2.3)	0.14 (0.06 to 0.30)
關節出血	9.1 (5.1 to 16.1)	1.4 (0.8 to 2.5)	0.15 (0.07 to 0.32)
目標關節出血	1.1 (0.3 to 5.2)	0.1 (0.0 to 0.9)	0.12 (0.02 to 0.84)
所有需治療及不	13.3 (7.9 to 22.5)	4.4 (2.8 to 6.9)	0.33 (0.17 to 0.64)

^x 為 rate ratio 縮寫。

^y 為 confidence interval 縮寫。

需治療出血			
註：CI 為 confidence interval 縮寫。 *經負二項回歸校正。 †計入自發性或創傷性的需治療出血次數。			

表六 explorer7 試驗描述性統計數據

結果指標	未預防	Concizumab 預防	
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	Group 2、3、4 (n=114)
需治療出血 [†]			
年化出血率中位數 (四分位距)	9.8 (6.5 to 20.2)	0.0 (0.0 to 3.3)	0.0 (0.0 to 3.3)
平均年化出血率	18.4 ± 24.7	3.8 ± 11.7	3.2 ± 8.5
需治療自發性出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	8.4 (3.9 to 14.3)	0.0 (0.0 to 1.3)	0.0 (0.0 to 1.6)
平均年化出血率	13.3 ± 16.3	3.2 ± 11.7	2.3 ± 7.8
需治療關節出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	6.5 (3.2 to 13.1)	0.0 (0.0 to 2.6)	0.0 (0.0 to 2.5)
平均年化出血率	14.9 ± 22.5	3.4 ± 11.6	2.4 ± 7.7
需治療目標關節出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	0.0 (0.0 to 2.2)	0.0 (0.0 to 0.0)	0.0 (0.0 to 0.0)
平均年化出血率	3.7 ± 11.8	1.8 ± 8.7	1.2 ± 5.4
所有需治療及不需治療出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	10.9 (6.5 to 20.2)	2.6 (0.0 to 5.5)	2.2 (0.0 to 5.3)
平均年化出血率	19.4 ± 24.6	7.0 ± 16.2	4.8 ± 10.6
註：平均每年出血率以平均數±標準差呈現。 †計入自發性或創傷性、需治療出血次數。			

c. 安全性結果

試驗治療期間^z的安全性結果如表七。Concizumab 常見的不良事件包含關節痛 (10%)、注射部位紅斑 (7%)、上呼吸道感染 (6%)。14 位 (11%) 在 concizumab 預防期間共發生 18 件嚴重不良事件，3 位與出血相關、4 位與感染相關，7 位則

^z 治療期間為病人不預防或是接受 concizumab 預防的所有時間，不含 concizumab 暫停期間。

為其他原因。2 位（1%）在 concizumab 預防期間發生致命不良事件，1 位為車禍，另 1 位為 Covid-19 併發症所致。此外，試驗暫停期間也有 2 位接受過 concizumab 預防的病人死亡，1 位為血腫及血栓形成，另 1 位為胃腸道出血所致。33 位病人在 concizumab 預防期間產生 concizumab 抗體，其中 1 位為中力價（titers），其餘為低力價。

表七 explorer7 試驗安全性結果摘要

不良事件	未預防		Concizumab 預防			
	Group 1 (n=19, 12 人年)		Group 2 (n=33, 32 人年)		Group 1、2、3、4 (n=127, 112 人年)	
	n (%)	事件數 (人年事件數)	n (%)	事件數 (人年事件數)	n (%)	事件數 (人年事件數)
任何不良事件	8 (42)	25 (2.1)	20 (61)	60 (1.9)	80 (63)	356 (3.2)
嚴重不良事件	3 (16)	5 (0.4)	6 (18)	9 (0.3)	14 (11)	18 (0.2)
致命不良事件	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	4 (0.1)	2 (2)	4 (0.0)
因不良事件中 止治療	0	0	2 (6)	2 (0.1)	4 (3)	4 (0.0)
血栓事件						
治療期間	0	0	1 (3)	1 (0.0)	1 (1)	1 (0.0)
治療期間但 排除暫停前使 用的給藥方案	0	0	0	0	0	0
過敏反應	0	0	1 (3)	1 (0.0)	2 (2)	2 (0.0)
注射部位反應	0	0	6 (18)	9 (0.3)	26 (20)	48 (0.4)
接受 concizumab 病人發生>5%以上不良事件						
關節痛	0	0	2 (6)	2 (0.1)	13 (10)	23 (0.2)
注射部位紅斑	0	0	1 (3)	1 (0.0)	9 (7)	13 (0.1)
上呼吸道感染	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	8 (6)	8 (0.1)
凝血酶元 1 和 2 升高	0	0	1 (3)	1 (0.0)	7 (6)	12 (0.1)
Covid-19	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)
發熱	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)

d. 生活品質結果

關鍵次要療效指標上，9 位 group 1 病人及 23 位 group 2 病人在 24 周內 SF-36v2 中軀體疼痛（差異 6.96，95%CI -1.64 to 15.57）和生理功能評分（差異 3.30，95% CI -3.76 to 10.36）的變化均未達顯著差異。

其他次要指標結果包含 group 1 及 group 2 在 24 周內 Haem-A-QOL^{aa} 及 Hemo-TEM^{bb} 的問卷結果差異，以及 H-PPQ^{cc} 問卷結果。Haem-A-QOL 問卷結果^{dd} 偏好 group 2（總分差異 -22.6，95%CI -42.5 to -2.7），且 Hemo-TEM 問卷結果^{cc} 也偏好 group 2（總分差異 -19.9，95%CI -34.3 to -5.6）。H-PPQ 問卷蒐集 83 位病人對 concizumab 的偏好，結果顯示 77 位相比之前的治療更偏好 concizumab，5 位沒特別偏好，1 位偏好之前的治療。

參考 EMA 報告，本報告認為儘管關鍵次要療效未達顯著，但結果偏好 concizumab。其他次要指標結果也偏好 concizumab，但資料缺失比例高且可能受試驗暫停影響，限制了結果的解讀。

B. Explore4 試驗[16, 17]

Explore4 為多中心、第二期、為期 24 周、開放式、隨機對照試驗，旨在評估 concizumab 用於帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人的療效及安全性，並建立後續第三期臨床試驗的給藥方案。

病人主要納入條件為：(1) 18 歲以上男性病人；(2) 帶有抗體（ ≥ 5 B.U.）的 A 型或 B 型血友病；(3) 篩選前 24 周內發生 6 次出血，或 52 周內發生 12 次出血。主要排除條件為：(1) 其他非血友病的出血疾病；(2) 試驗前一個月接受過重大手術；(3) 血栓疾病病史。

病人以 2 比 1 的比例隨機分派至 concizumab 預防或是 eptacog alfa 需求性治療，concizumab 的給藥方案為起始第一劑給予 0.5 mg/kg，隨後每日 0.15 mg/kg；若病人在治療開始的 12 周內發生 3 次以上出血，則劑量調整至每日 0.20 mg/kg，最多每日 0.25 mg/kg。24 周後，接受 eptacog alfa 需求性治療的病人也轉為使用

^{aa} 為 Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults 縮寫。問卷包含生理健康、感受、自我認知、運動和休閒、工作和學習、應對血友病、治療、未來、家庭計畫、伴侶關係等 10 個面向，分數介於 0 至 100，越低分生活品質越好。

^{bb} 為 Hemophilia Treatment Experience Measure 縮寫。問卷包含注射困難、生理影響、治療麻煩、干擾日常生活、心理影響等 5 個面向，分數介於 0 至 100，越高分治療負擔越高。

^{cc} 為 Haemophilia Patient Preference Questionnaire 縮寫。問卷評估病人對治療的偏好，包括偏好原因跟程度。

^{dd} Group 1 有 4 人、group 2 有 13 人納入分析。

^{ee} Group 1 有 6 人、group 2 有 19 人納入分析。

concizumab 預防，並進入為期 56 至 94 周的延伸試驗。

主要指標為治療開始後 24 周內的所有出血次數，以負二項回歸分析；若結果的 95%信賴區間未涵蓋 1 則視為完成概念驗證（proof of concept）。次要指標為安全性以及 concizumab 抗體產生。

a. 基期特性

受試者基期特性如表八所示。試驗共納26位病人，17位病人分派至 concizumab 預防，當中15位使用每日0.15 mg/kg，2位上升至每日0.20 mg/kg。

表八 Explore4試驗族群基期特性

平均值(標準差)	Concizumab 預防 (n=17)	Eptacog alfa 需求性治療 (n=9)	所有病人 (n=26)
年齡 (歲)	34.1 (11.1)	41.1 (15.0)	36.5 (12.7)
體重 (kg)	71.5 (12.6)	70.6 (17.0)	71.2 (13.9)
診斷至試驗時間(年)	33.5 (11.5)	40.3 (15.3)	35.8 (13.0)
接受需求性治療人數, n(%)	17 (100)	9 (100)	26 (100)
需求性治療期間平均每年 出血率 (範圍)	25.3 (6 to 120)	18.6 (7 to 38)	23.0 (6 to 120)

b. 療效結果

Concizumab預防組的所有出血事件年化出血率（annualized bleeding rate）為 4.5（95% CI 3.2 to 6.4），而eptacog alfa需求性治療組的年化出血率為20.4（95% CI 14.4 to 29.1），比值為0.22（95% CI 0.13 to 0.36），未涵蓋1。需治療自發性出血（ $p<0.001$ ）以及需治療關節出血（ $p<0.001$ ）也有同樣的趨勢。

25位病人納入56至94周的延伸試驗，其中9位病人劑量上升至每日0.20 mg/kg，4位病人劑量上升至每日0.25 mg/kg。延伸試驗期間病人的所有出血事件年化出血率為4.8（95% CI 3.2 to 7.2），8位從eptacog alfa需求性治療轉為concizumab預防的病人，其年化出血率也從18.6（95% CI 12.9 to 26.9）降至4.9（95% CI 2.2 to 10.6）。

c. 安全性結果

主試驗與延伸試驗期間，接受concizumab預防時的安全性結果如表九，試驗期間病人均未發生過敏或血栓反應，也未因不良事件終止治療。6位病人在試驗期間產生concizumab抗體，其中5位抗體力價（titers）為低，另1位病人因治療效

果不佳而退出試驗，但尚不清楚其療效不佳是否與抗體有關。

表九 Explore4試驗安全性結果

不良事件 n (%)	A型血友病病人 (n=15)	B型血友病病人 (n=10)
任何不良事件	13 (86.7)	9 (90.0)
嚴重不良事件	0	5 (50.0)
因不良事件終止治療	0	0
血栓	0	0
過敏反應	0	0
腹瀉	3 (20.0)	1 (10.0)
注射部位反應	2 (13.3)	4 (40.0)
關節痛	3 (20.0)	0
上呼吸道感染	2 (13.3)	2 (20.0)
凝血酶元1和2升高	2 (13.3)	0
發熱	2 (13.3)	0

C. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B[18]

本研究為Cochrane團隊發表的統合分析，旨在評估A型及B型血友病病人中，非凝血因子療法相較於凝血因子、繞徑治療藥物、安慰劑或不預防在預防出血上的效果。作者搜尋了Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register、電子資料庫、研討會發表文獻、相關文獻回顧，文獻納入條件為隨機對照試驗、A型及B型血友病病人帶有或不帶有抗體、接受非凝血因子療法。

針對有抗體的病人上，共納入4項試驗，比較emicizumab、fitusiran、concizumab與需求性療法的療效。Emicizumab能顯著降低所有出血（MD^{ff} -22.80，95% CI -37.39 to -8.21）、需治療出血（MD -20.40，95% CI -35.19 to -5.61）、自發性出血（MD -15.50，95% CI -24.06 to -6.94）的年化出血率，但未顯著降低關節出血及目標關節出血。Fitusiran能顯著降低所有出血（MD -28.80，95% CI -40.07 to -17.53）、需治療出血（MD -16.80，95% CI -25.80 to -7.80）、關節出血（MD -12.50，95% CI -19.91 to -5.09）、自發性出血（MD -14.80，95% CI -24.90 to -4.71）的年化出血率，但沒有證據指出對於目標關節出血的影響。Conizumab能顯著降低所有出血（MD -12.31，95% CI -19.17 to -5.45）、需治療出血（MD -10.10，95% CI -17.74 to -2.46）、關節出血（MD -9.55，95% CI -13.55 to -5.55）、自發

^{ff} 為 mean difference 縮寫。

性出血（MD -11.96，95% CI -19.89 to -4.03）的年化出血率，但未顯著降低目標關節出血。

非凝血因子療法的非嚴重不良事件比例高於需求性療法，最常見的不良事件為注射部位反應，且fitusiran及concizumab可能產生短暫的抗藥抗體。

作者認為，非凝血因子療法能降低出血事件、增加無出血病人比例、增加非嚴重不良事件發生比例、改善生活品質，同時也指出證據限制包含開放式研究設計、部分結果指標缺失、未評估關節功能及經濟指標、缺乏長期療效證據。

（五）建議者提供之資料

建議者提供了 2 篇 explorer7 以及 explorer4 試驗相關文獻作為療效佐證，已於前述章節呈現，於此不再贅述。其餘文獻旨在描述疾病概況、流行病學資料與未滿足的醫療需求等，與本案 PICOS 不完全相符，於此不摘述相關資訊。

四、療效評估結論

（一）療效參考品

本案藥品 Alhemo®主成分為 concizumab，目前尚未取得我國主管機關適應症，建議者此次建議的給付適應症為「用於大於 12(含)歲 A 型及 B 型血友病且有抗體病人(經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 ≥ 5.0 BU)之預防性治療」，並訂立給付規定。

針對本案目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況，與本案藥品具相同治療地位者包含 human plasma protein with factor VIII inhibitor by passing activity（第八因子抑制子繞道活性，商品名為 Feiba）、eptacog alfa (Novoseven)、emicizumab (Hemlibra)，其中 Feiba 可用於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；eptacog alfa 可用於 A 型及 B 型血友病發生抗第八及第九因子抗體者，未限於預防或是出血治療；emicizumab 適用於帶有或未帶有抗體的 A 型血友病病人之出血事件常規性預防。

經查詢我國藥品收載情形，Feiba、eptacog alfa、emicizumab 皆已獲給付於帶有凝血因子抗體的血友病。惟 Feiba、Novoseven 僅給付於需求性治療，以及特定情況下，如標的關節出血、接受重大手術、發生顱內出血或腹腔出血後的短期預防治療，而 emicizumab 則給付於 A 型血友病且有抗體病人預防性治療。

依據系統性文獻回顧結果，本品未有與 emicizumab 之直接比較試驗，也未

搜得其他間接比較研究。

綜合上述資訊，參考臨床治療指引、我國藥品許可適應症及健保給付規定，在 A 型血友病病人上，concizumab 之合適的療效參考品為 emicizumab；在 B 型血友病病人上，concizumab 未有合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技組織之給付建議

截至2025年4月23日止，於加拿大CDA-AMC、澳洲PBAC 及英國NICE公開網頁，皆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

針對本案目標給付族群，於電子資料庫中僅尋獲concizumab與需求性治療之直接比較試驗，缺乏concizumab與emicizumab之直接或間接比較研究，建議者亦未提供其他比較性資料。

證據主要來自樞紐試驗 explorer7。explorer7 為多中心、第三期、開放式、隨機對照試驗，旨在評估 concizumab 用於帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人的療效及安全性。

試驗共納入 19 位不預防 (group 1) 及 33 位 concizumab 預防 (group 2) 的病人。在主要療效指標上，兩組平均年化需治療出血率達統計顯著差異(RR 0.14, 95%CI 0.07 to 0.29, $p < 0.001$)，在自發性出血、關節出血、目標關節出血、所有需治療及不需治療出血上也有同樣趨勢。56 周的延伸試驗結果顯示，concizumab 預防期間的年化需治療出血率中位數為 0.8 (四分位距 0.0 to 3.2)，支持其長期療效。

安全性上，concizumab 耐受性良好，常見的不良事件包含關節痛 (10%)、注射部位紅斑 (7%)、上呼吸道感染 (6%)，14 位 (11%) 在 concizumab 預防期間發生嚴重不良事件，3 位與出血相關、4 位與感染相關，7 位則為其他原因。儘管曾因血栓事件暫停試驗，但在更改給藥方案後，未有病人發生血栓。

生活品質上，group 1 及 group 2 在 24 周內 SF-36v2 中軀體疼痛 (差異 6.96, 95%CI -1.64 to 15.57) 和生理功能評分 (差異 3.30, 95%CI -3.76 to 10.36) 的變化均未達顯著差異，但結果偏好 concizumab 預防。

(四) 醫療倫理

本案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 05 月 08 日止，查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 05 月 08 日止，查無相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	至 2025 年 05 月 08 日止，查無相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技 評估組織	SMC (蘇格蘭)，至 2025 年 05 月 08 日止，查無相關醫療 科技評估報告。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之 資料	無

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)

截至 2025 年 05 月 08 日止，加拿大 CDA-AMC 網站查無相關資料。

2. PBAC (澳洲)

截至 2025 年 05 月 08 日止，澳洲 PBAC 網站查無相關資料。

3. NICE (英國)

截至 2025 年 05 月 08 日止，英國 NICE 網站查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

截至 2025 年 05 月 08 日止，蘇格蘭 SMC 網站查無相關資料。

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	納入條件：A 型血友病、B 型血友病 排除條件：無
Intervention	concizumab
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 5 月 8 日止，以”haemophilia A”、”haemophilia B”、”concizumab”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，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[19]，截至 2025 年 3 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 1,884 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 1,074 位、遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症佔 198 位。

(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。

本案藥品 concizumab 之 WHO/ATCDDD Index 分類代碼為 B02BX10[7]，屬「B02BX:Other systemic hemostatics」。同屬此分類的其他藥品成分共有 11 項，其中 Hemlibra[®]（emicizumab）已取得我國許可適應症及健保給付，且給付範圍涵蓋本品建議給付之族群「A 型血友病且有抗體病人」。

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[8]，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「A 型血友病」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的藥品還包括第八凝血因子製劑（factor VIII preparation）Advate[®]、Xyntha[®]、NovoEight[®]、Eloctate[®]、Kovaltry[®]、Nuwiq[®]、Adynovate[®]、Afstyl[®]、Jivi[®]、Esperoct[®]、Altuviiio[®]、HaemateP[®]、Koate-dvi[®]；人類血漿製劑 TBSF[®]（國血製劑益康）；雙特異性單株抗體藥物 Hemlibra[®]（emicizumab）；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[®]；基因療法 Roctavian[®]。其中 Feiba[®]、Novoseven[®]及 Hemlibra[®]（emicizumab）已獲健保收載用於治療 A 型血友病且有抗體病人。

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[8]，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「B 型血友病」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的藥品包括第九凝血因子製劑（factor IX preparation）BeneFIX[®]（rFIX, Nonacog alfa）、Alprolix[®]（rFIXFc, eftrenonacog alfa）、Refixia[®]（rFIX,

nonacog beta pegol)、Idelvion[®] (rIXFP, albutrepenonacog alfa)、Rixubis[®] (rFIX, Coagulation Factor IX)、「基立福」乾燥第九凝血因子注射液、「國血製劑益康」高純度第九凝血因子注射劑；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[®]；基因療法 Hemgenix[®] 及 Beqvez[®]。除基因療法 Hemgenix[®] 及 Beqvez[®] 雖取得相關許可適應症但尚未獲健保收載，其於藥品皆已納入健保給付。其中 Feiba[®] 及 Novoseven[®] 獲健保收載用於治療 B 型血友病且有抗體病人。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之選取原則，若以本品作為預防性治療而言，本報告認為本品可能的核價參考品為雙特異性抗體 Hemlibra[®] (emicizumab)。

(三) 財務影響

建議者預估本品納入健保給付後，本品臨床使用地位為新增及取代關係，推估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 17 人，年度藥費約為第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元。對健保財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。建議者推估過程與理由說明如後：

建議者推估

1. 臨床使用地位

建議者申請本品給付為「用於大於 12 (含) 歲 A 型及 B 型血友病且有抗體 (經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 $\geq 5.0\text{BU}$) 之預防性治療」。建議者預期本品將取代繞徑治療藥物以及部分 Hemlibra[®] (emicizumab) 預防性治療，依據 A 型血友病且有抗體 (HAwI)、B 型血友病且有抗體 (HBwI) 病人設定本品取代之藥品如下：

- A 型且有抗體 (HAwI)：取代繞徑治療藥物 Feiba[®]、Novoseven[®]，以及雙特異性抗體 Hemlibra[®] (emicizumab)。
- B 型血友病且有抗體 (HBwI)：取代繞徑治療藥物 Feiba[®] 及 Novoseven[®]。

2. 目標族群人數推估

建議者根據 2020 年至 2024 年《全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表》中，A 型血友病 (HA) 與 B 型血友病 (HB) 於每年 7 月份的有效領證人數作為推估基礎，並採用線性迴歸推估未來五年 HA 及 HB 的病人數。

參考社團法人台灣省關懷血友病協會網站中有關「第八和第九凝血因子抗體」

之文章內容[20]，假設 HAwI 及 HBwI 病人分別占 HA 與 HB 病人的 10%與 4.7%。另根據一篇本土研究文獻[21]，假設 HAwI 病人中具有高抑制性抗體(>5.0BU/mL)者之比例約為 36.3%。此外，參考「國家發展委員會－中華民國人口推估（105 至 150 年）」中推估結果[22]，假設 12 歲（含）以上人口比例為 90.3%。

綜合上述假設，推估未來五年 12 歲（含）以上 HAwI 且具高抑制性抗體病人數為第一年 35 人至第五年 37 人；而 12 歲（含）以上 HBwI 病人數為第一年 8 人至第五年 9 人。

3. 本品使用人數

針對 HAwI 病人，建議者參考藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 39 次會議資料中[23]，依 Hemlibra[®]每年預估使用人數回推其第五年的市佔率，並據此假設 Hemlibra[®]後續市佔率可維持在 92.5%。推估未來五年接受 Hemlibra[®]預防性治療為第一年 32 人至第五年 34 人，而未接受預防性治療者為每年 3 人。建議者表示本品獲給付後，不耐受 Hemlibra[®]副作用的患者將因有新的治療選擇而轉換至本品，故根據一篇本土研究顯示[24]，有 7.7%病人容忍於 Hemlibra[®]的副作用，據此計算轉換至本品的比例，並參考內部市場調查結果預估每年約成長 2%，據此假設本品於已接受 Hemlibra[®]治療病人中之市佔率約為 7.7%至 15.7%，推估未來五年以本品取代 Hemlibra[®]的人數約為第一年 2 人至第五年 5 人。建議者另參考 Hemlibra[®]最初申請健保給付時的市佔率，預估本品未來五年於未接受預防性治療者之市佔率約為 50%至 90%。據此推估，推估本品用於未接受 Hemlibra[®]治療者的使用人數約為第一年 2 人至第五年 3 人。

針對 HBwI 病人，考量本品為首個可用於此族群之預防性治療產品，故建議者假設本品之目標族群皆為未曾接受預防性治療病人，並假設其市佔率於未來五年可達 50%至 95%。

綜合上述假設，推估未來五年本品使用人數如下：

- 用於 HAwI 病人為第一年 4 人至第五年 8 人；
- 用於 HBwI 病人為第一年 4 人至第五年 9 人；
- 合計本品總使用人數約為第一年 8 人至第五年 17 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量，並參考《國民營養健康狀況變遷調查報告（106~109 年）》中 12 歲以上國民平均體重為 63.3 公斤[25]，推估本品首年起始劑量應為 63.3 毫克，後續每日維持劑量則為 12.7 毫克。用藥時間為 365 天，並依建議支付價進行估算，本品每人首年藥費約 0.14 億元，每人每年維持劑量藥

費約 0.13 億元。據此推估未來五年內本品年度藥費如下：

- 用於 HAwI 病人年度藥費約為第一年 0.54 億元至第五年 1.08 億元；
- 用於 HBwI 病人年度藥費約為第一年 0.54 億元至第五年 1.21 億元；
- 合計本品年度總藥費約為第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元。

5. 取代 Hemlibra[®]年度藥費

建議者參考 Hemlibra[®]仿單用法用量[27]，並以《國民營養健康狀況變遷調查報告（106–109 年）》中 12 歲以上國民平均體重為 63.3 公斤[25]，推估 Hemlibra[®]首年起始劑量初始 4 週應為每週 190 毫克，後續每週維持劑量則為 95 毫克。用藥期間為 52 週，再依健保支付價估算，Hemlibra[®]每人首年藥費約 0.13 億元，每人維持劑量年度藥費約 0.12 億元。建議者推估取代 Hemlibra[®]的藥費為第一年 0.23 億元至第五年為 0.59 億元。

6. 繞徑治療藥費

建議者表示本品可取代原本未進行預防性治療患出血後的繞徑治療藥費，針對未使用預防性治療者的出血事件風險設為 1，針對接受預防性治療者則參考本品與 Hemlibra[®]之臨床試驗數據[13, 26]，分別以其對出血事件風險之降低幅度（本品為 86%、Hemlibra[®]為 87%）作為參數，設定使用本品和 Hemlibra[®]後出血事件發生比例分別為 0.14 與 0.13。

建議者考量帶有凝血因子抗體之血友病病人在出血頻率和嚴重程度方面存在個體差異，且目前缺乏本土出血事件藥物治療的相關數據，遂參考健保署公開會議資料[23]，以 Hemlibra[®]一案原情境之繞徑藥物治療費用（包含 Feiba[®]及 Novoseven[®]）為基礎，計算 2013 至 2017 年平均每人每年於治療出血事件上所支出的藥品費用。另考量 NovoSeven[®]在出血事件治療中佔有主導地位，且自 2017 年起其健保支付價已調降約 1.39%，再考量具凝血因子抗體的病人數未有明顯成長，故建議者將平均每人治療出血事件所支出之藥品費用下修，設定平均每人每年治療出血事件之藥品費用約為 0.20 億元。

建議者推估未來五年繞徑治療藥費如下：

- HAwI 族群：在原情境中為第一年 1.46 億元至第五年為 1.51 億元，在新情境中為第一年 1.11 億元至第五年為 1.00 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 0.35 億元至第五年為 0.51 億元。
- HBwI 族群：在原情境中為第一年 1.63 億元至第五年為 1.83 億元，在新情境中為第一年 0.93 億元至第五年為 0.26 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 0.70 億元至第五年為 1.58 億。

7. 財務影響

本品預期可取代目前用於 HAwI 及 HBwI 病人之主要治療選項，包括 Hemlibra[®]及繞徑治療藥品（Feiba[®]與 NovoSeven[®]）。若本品納入健保給付，預估未來五年的財務影響如下：

- HAwI 族群：本品取代 Hemlibra[®]預防性治療與減少出血時使用之繞徑治療藥品費用後，未來五年之財務影響約為第一年節省 370 萬元至第五年節省 250 萬元；
- HBwI 族群：本品減少出血時使用之繞徑治療藥品費用後，未來五年之財務影響約為第一年節省 0.16 億元至第五年節省 0.36 億元。
- 合併 HAwI 與 HBwI 病人族群：本品納入健保給付後，推估未來五年之財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。

8. 敏感度分析

建議者考量凝血因子抗體發生率各個研究結果差異甚大，故另參考一篇國內文獻，針對凝血因子抗體發生率進行敏感度分析，相關結果如後表。

項目	基礎分析	敏感度分析
HAwI 比例	10.0%	22.1%
HBwI 比例	4.7%	10.2%
本品使用人數	第一年 8 人至第五年 17 人	第一年 16 人至第五年 28 人
本品年度藥費	第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元	第一年 2.18 億元至第五年 3.77 億元
財務影響	第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元	第一年節省 0.45 億元至第五年節省 0.85 億元

查驗中心評論與校正

本報告認為建議者之財務分析推估架構大致合理，惟針對本品目標人數及年度藥費進行調整，本報告之評論與估算如下：

1. 臨床使用地位

建議者預期本品將取代繞徑治療藥物以及 Hemlibra[®]（emicizumab）預防性治療。本報告經檢視建議給付規定及現行健保給付用於 HAwI 或 HBwI 之藥物給付規定，考量繞徑藥物治療僅給付於出血時使用，而本品作為預防性治療，臨床地位說明如下：

- HAwI：本品可取代 Hemlibra® (emicizumab) 預防性治療，另可減少出血時使用之繞徑藥物治療費用。
- HBwI：此族群尚未有預防性治療藥物選擇，故本品之預防性治療屬於新增關係，但可減少出血時使用之繞徑藥物治療費用。

2. 目標族群人數推估

建議者參考 2020 年至 2024 年 A 型血友病 (HA) 與 B 型血友病 (HB) 重大傷病有效領證人數，並以線性迴歸推估未來五年 HA 及 HB 病人數。再進一步參考國內文章之 HAwI 及 HBwI 病人比例、本土研究文獻之 HAwI 病人具有高抑制性抗體 (>5.0 BU/mL) 病人比例，以及 12 歲以上人口比例，逐層推估 12 歲以上 HAwI 且具高抑制性抗體及 12 歲以上 HBwI 病人數。

針對 HAwI 族群，本報告根據重大傷病有效領證人數，惟採用中推估結果之複合成長率預估未來五年 HA 病人數，另外本報告參考查驗中心 2021 年血友病研究報告，考量有部分病人未持有重大傷病卡，領證人數與實際血友病人數略有差異，故適度放大回推未來五年 HA 人數為第一年 1,179 人至第五年 1,249 人。本報告進一步參考同份血友病研究報告，HAwI 佔 HA 病人數之比例與建議者假設 (10%) 相近，故沿用建議者設定。針對高抗體比例，建議者參考一篇本土文獻，以 36.3% 假設 HAwI 病人中帶有高抗體，然本報告無法查獲其原始數據來源及進一步驗證其推估流程，因此另以健保資料庫分析 Hemlibra® 實際使用人數，考量 Hemlibra® 健保給付歷程於 2019 年 11 月給付 A 型血友病有抗體 (高抗體) 預防性治療以及 2023 年 7 月擴大給付至部分重度無抗體預防性治療，故以 2020 年至 2022 年 Hemlibra® 使用人數，推估有使用 Hemlibra® 治療之高抗體病人約占 HAwI 病人的 42.6%，進一步參考廠商假設 Hemlibra® 於高抗體病人的市佔率為 92.5%，回推高抗體病人數 (包含有接受和未接受預防性治療) 為第一年 54 人至第五年 57 人。最後考量 A 型血友病各治療類型在年齡分布上的差異性，本報告參考 2021 年血友病研究報告，曾經有抗體或目前有抗體的病人中 12 歲以上比例 84.2%，推估 12 歲以上 HAwI (高抗體) 人數為第一年 45 人至第五年 48 人。

針對 HBwI 族群，本報告同樣以重大傷病有效領證人數並參考 2021 年血友病研究報告，適度放大回推未來五年 HB 人數為第一年 218 人至第五年 229 人。建議者參考一篇國內文章以 4.7% 假設 HBwI 佔 HB 病人數之比例，本報告考量無法查獲原始數據來源，亦無法得知此參數之推估流程及年份，故另參考 2021 年血友病研究報告，其分析 2020 年健保資料庫 HB 病人並以過去是否有使用繞徑藥物治療判斷其抗體狀態，本報告依據該分析結果以 9.1% 作為有抗體比例。最後參考同份研究報告數據，以 12 歲以上 B 型血友病病人比例 85%，推估 12 歲以上 HBwI 人數為第一年 17 人至第五年 18 人。

綜合上述假設，本報告推估未來五年 12 歲以上 HAwI 且具高抑制性抗體病人數為第一年 45 人至第五年 48 人；而 12 歲以上 HBwI 病人數為第一年 17 人至第五年 18 人。

3. 本品使用人數

建議者假設 Hemlibra[®]市占率為 92.5%，並分別對已接受 Hemlibra[®]預防性治療之 HAwI 病人、未接受預防性治療之 HAwI 病人及 HBwI 病人族群設定本品市佔率分別為 7.7%至 15.7%、50%至 90%及 50%至 95%。本報告考量建議者清楚說明市占率推估理由，認為尚可以接受，故依建議者之假設推估未來五年本品使用人數如下：

- HAwI 族群：用於已接受 Hemlibra[®]者為第一年 3 人至第五年 7 人；用於未接受預防性治療者為第一年 2 人至第五年 4 人；合計為第一年 5 人至第五年 11 人
- HBwI 族群：第一年 9 人至第五年 17 人
- 合計本品總使用人數為第一年 14 人至第五年 28 人

4. 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量，並參考國人 12 歲以上平均體重 63.3 公斤，計算本品每人首年與每年維持劑量之年度藥費。本報告考量血友病病人多為男性，且根據本中心相關研究，具抑制性抗體之病人中男性比例高達 99%，故改採 12 歲以上男性平均體重 68.8 公斤作為計算基準[25]。推估本品首年起始劑量為 68.8 毫克，後續每日維持劑量則為 13.8 毫克。用藥時間為 365 天，並依建議支付價進行估算，本品每人首年藥費約 0.15 億元，每人每年維持劑量藥費約 0.15 億元。推估未來五年本品用於各族群的年度藥費如下：

- HAwI 族群：約為第一年 0.74 億元至第五年 1.61 億元；
- HBwI 族群：約為第一年 1.33 億元至第五年 2.49 億元；
- 合計本品年度總藥費約為第一年 2.07 億元至第五年 4.10 億元。

5. 被取代品之年度藥費

建議者參考 Hemlibra[®]仿單用法用量[27]，並以國民平均體重 63.3 公斤推估藥費。本報告改以 12 歲以上男性平均體重 68.8 公斤進行調整，推估 Hemlibra 首年起始劑量初始 4 週為每週 206.4 毫克，後續每週維持劑量為 103.2 毫克。用藥期間為 52 週，再依健保支付價估算，Hemlibra[®]每人首年藥費約 0.14 億元，每人每年維持劑量藥費約 0.13 億元。本報告推估未來五年本品取代 Hemlibra[®]的年度藥費約為第一年 0.38 億元至第五年 0.90 億元。

6. 繞徑治療藥費

建議者參考本品與 Hemlibra®之臨床試驗數據[13, 26]，假設使用本品或 Hemlibra®後出血事件發生率分別為 0.14 與 0.13。本報告經檢視相關臨床試驗文獻後沿用建議者參數設定。另外，為了解未接受預防性治療且有抗體病人的繞徑藥物費用，本報告分析健保資料庫 2020 年至 2024 年 B 型血友病人使用繞徑藥物 Feiba®或 Novoseven®費用，結果顯示各年度平均藥費介於 1,000 萬至 2,400 萬之間，基於 B 型血友病個案數較少且不同病人出血治療費用差異較大，本報告認為建議者之假設尚在可接受範圍內。因此，本報告亦以平均每人每年治療出血事件之藥品費用約為 0.20 億元，推估未來五年繞徑治療藥費如下：

- HAwI 族群：在原情境中為第一年 1.72 億元至第五年為 1.98 億元，在新情境中為第一年 1.38 億元至第五年為 1.29 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 0.34 億元至第五年為 0.69 億元。
- HBwI 族群：在原情境中為第一年 3.46 億元至第五年為 3.63 億元，在新情境中為第一年 1.88 億元至第五年為 0.66 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 1.58 億元至第五年為 2.98 億。

7. 財務影響

若本品納入健保給付，本報告預估未來五年的財務影響如下：

- HAwI 族群：考量其取代 Hemlibra®與減少相關出血時的繞徑治療藥品費用後，財務影響約為第一年增加 130 萬元至第五年增加 220 萬元；
- HBwI 病人族群：在減少出血時的繞徑治療費用後，財務影響約為第一年節省 0.25 億元至第五年節省 0.49 億元。
- 合併 HAwI 與 HBwI 病人族群：本品納入健保給付後，推估未來五年之財務影響約為第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.47 億元。

8. 敏感度分析

本報告參考所分析的 Hemlibra®使用人數，針對所回推的 HAwI（高抗體）比例進行敏感度分析，相關結果如後表。

項目	基礎分析	低推估	高推估
HAwI 高抗體比例	42.6%	38%	47.2%
本品用於 HAwI 人數	5 人至 11 人	5 人至 9 人	6 人至 12 人
本品用於 HBwI 人數	9 人至 17 人	9 人至 17 人	9 人至 17 人
本品總使用人數	14 人至 28 人	14 人至 26 人	15 人至 29 人
本品年度藥費	第一年 2.07 億元	第一年 2.07 億元	第一年 2.22 億元

	至第五年 4.10 億元	至第五年 3.80 億元	至第五年 4.24 億元
財務影響	第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.47 億元	第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.45 億元	第一年節省 0.21 億元至第五年節省 0.45 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

至 2025 年 5 月 8 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. 建議者預期本品用於 A 型血友病且有抗體 (HwI) 及 B 型血友病且有抗體 (HBwI) 之預防性治療，可取代雙特異性抗體 Hemlibra[®] 及繞徑治療藥物 Feiba[®]、Novoseven[®]。再依據健保重大傷病領證統計表、流行病學文獻研究及臨床試驗參數等資料設定本品市佔率、年度藥費計算方式，推估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 17 人，本品年度藥費約為第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元，以整體情境推估方式，納入取代 Hemlibra[®] 及出血事件之繞徑藥物治療費用後，整體財務影響為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。
2. 本報告認為建議者推估架構大致合理，經調整有抗體的病人比例以及病人體重後，推估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數為第一年 14 人至第五年 28 人，本品年度藥費約為第一年 2.07 億元至第五年 4.10 億元，納入出血事件之繞徑藥物治療費用，整體財務影響為第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.47 億元。

參考資料

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158.
2. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表 (114 年 3 月). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
3. Malec L. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemophilia%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H978189854. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
4. Lewandowska MD. Acute treatment of bleeding and surgery in hemophilia A and B. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-bleeding-and-surgery-in-hemophilia-a-and-b?search=hemophilia%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
5. Malec L. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=hemophilia%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
6. 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. *J Thromb Haemost* 2024; 22(9): 2629-2652.
7. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
8. 西藥、醫療器材許可證相關查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
9. 最新版藥品給付規定內容-第4節 血液治療藥物 Hematological drugs. 衛生福利部中央健康保險署.

- <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
10. Concizumab for preventing bleeding episodes in haemophilia A or haemophilia B [ID5099]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10972>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
 11. Alhemo : EPAR - Public assessment report. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alhemo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
 12. Drug Approval Package: ALHEMO-Integrated review. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/761315Orig1s000T0C.cfm. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
 13. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med* 2023; 389(9): 783-794.
 14. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2024; 8(4): 102476.
 15. Mathias M, Linari S, Bruzelius M, et al. LONGER-TERM CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: ≥ 1 -YEAR (56-WEEK CUT-OFF) EFFICACY AND SAFETY RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 TRIAL. *Haemophilia* 2023; 29: 99.
 16. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134(22): 1973-1982.
 17. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Advances* 2022; 6(11): 3422-3432.
 18. Olasupo OO, Noronha N, Lowe MS, Ansel D, Bhatt M, Martino D. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024; (2).
 19. 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 May 7th, 2025.
 20. 沈銘鏡教授. 第八和第九凝血因子抗體. 社團法人台灣省關懷血友病協會. <http://www.hemophilia.org.tw/page/about/index.aspx?kind=79>. Accessed May

- 7th, 2025.
21. Chen YC, Chang CY, Cheng SN, et al. Evolution of congenital haemophilia care in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(3): 582-591.
 22. 「中華民國人口推估（105 至 150 年）」報告. 國家發展委員會. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/News.aspx?n=3&sms=10347>. Accessed May 7th, 2025.
 23. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 39 次(108 年 8 月)會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3927-fc7e5-2493-1.html>. Accessed May 7th, 2025.
 24. Shen MC, Chou SC, Chiou SS, et al. Efficacy, safety and cost of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: A nationwide observational study in Taiwan. *Haemophilia* 2023; 29(6): 1499-1508.
 25. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Accessed May 7th, 2025.
 26. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 809-818.
 27. 台灣中外製藥股份有限公司. 血甯博皮下注射劑 30 毫克/毫升 [HEMLIBRA SC Injection 30 mg/mL]. 衛生福利部食品藥物管理署. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001086%E8%99%9F. Accessed May 15th, 2025.

附錄

附錄一 與本案藥品具有相近治療地位藥品的健保現行給付條件

4.2.7.雙特異性單株抗體藥物(如 Hemlibra)：

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 $\geq 5.0\text{BU}$ 。
 - (2) 使用 Hemlibra 24 小時以前繞經藥物須停止使用。病人領取的 Feiba 必須先使用完後，才能考慮開始使用 Hemlibra。
 - (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：
 - (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)。
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。
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)：
 - (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。

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)：

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 270 μ g/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。

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 $\leq$ 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 $\leq$ 5 BU/mL：

i. 輕度出血時：使用 rVIIa 70~90 μ g/kg IV，q 2 hr，1~3 劑或 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 50~100 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 70~90 μ g/kg IV，q 2 hr，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)，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。

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

70~90µg/kg IV，q 3 ~ 6 hr。

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 ($\leq 5\text{BU/mL}$)：使用平常劑量兩倍的第九因子。

II 高反應者，出血時抗體在 $\leq 5\text{BU/mL}$ ：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。

I、II.無效時可使用下述 III。

III 高反應者出血時抗體 $> 5\text{BU/mL}$ ：使用 rVIIa 70-90µg/kg IV q2h，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)。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。

(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 70-90µg/kg IV q2h，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)。

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。

6. A 型或 B 型且有高反應抗體存在之血友病病人：

(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。

(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。

(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。

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。

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。

附錄二 療效文獻搜尋策略

文獻檢索資料庫	查詢日期	關鍵字		篇數
PubMed	2025/5/8	#1	(concizumab) AND (haemophilia) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	7
Embase	2025/5/8	#1	'concizumab'/exp OR concizumab	281
		#2	haemophilia	26123
		#3	#1 AND #2	148
		#4	#3 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	31
Cochrane library	2025/5/8	#1	(haemophilia) AND (concizumab) (Word variations have been searched)	60

附錄三 經濟文獻搜尋策略

文獻檢 索資料 庫	查詢日期	關鍵字		篇數
Pubmed	2025/5/9	#1	"concizumab" AND "haemophilia"	33
		#2	#1 AND (cost)	1
Embase	2025/5/9	#1	'concizumab'/exp OR concizumab	288
		#2	haemophilia	26230
		#3	#1 AND #2	150
		#4	#3 AND cost	8
Cochrane library	2025/5/9	#1	concizumab	60
		#2	haemophilia	2069
		#3	#1 AND #2	60
		#4	#3 AND cost	2



Alhemo solution for injection in pre-filled pen

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	Alhemo	成分	concizumab
建議者	台灣諾和諾德藥品股份有限公司		
藥品許可證持有商	本案於 114 年 4 月受理評估，評估期間本品尚未取得我國藥品許可證，故係依申請查驗登記之擬申請適應症進行評估；嗣後該藥品於同年 6 月已取得藥品許可證及核准適應症。		
含量規格劑型	10、40、100 mg/mL；預充填式注射筆		
主管機關許可適應症 ^a	【本案為平行送審案件，尚未取得藥品許可證，以下為申請查驗登記適應症】 適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體		
建議健保給付之適應症內容	用於大於 12(含)歲 A 型及 B 型血友病且有抗體病人(經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 ≥ 5.0 BU)之預防性治療		
建議健保給付條件	☐無 ☒有， - 皮下注射預防性治療(prophylaxis)：第 1 天一次性給予 1 mg/kg(起始劑量)，第 2 天起每日一次直到病人的維持劑量前給予 0.20 mg/kg。治療開始後 4 週，可根據檢測之 Alhemo 血漿濃度調整維持劑量(0.15 mg/kg~0.25 mg/kg)。 - 開始使用 Alhemo 前，rFVIIa 治療應停用至少 12 小時，aPCC 治療應停用至少 48 小時，才能考慮開始使用 Alhemo。 - 若發生突發性出血時，不須調整 Alhemo 劑量。若需要額外的繞徑藥物治療，建議依繞徑藥物核准仿單，使用最低核准劑量及用藥間隔。 - 需經事前審查核准後使用，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等資料。		

^a 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。

建議療程	遵醫囑長期預防性治療
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：本報告經綜合考量 WHO ATC code、相對療效實證、臨床指引建議、我國具藥品許可證與相關適應症藥品、健保藥品給付狀況，本報告認為本案藥品 Alhemo (concizumab) 可能之參考品為 emicizumab^b。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：參見表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：本報告經快速電子資料庫搜尋後，獲得比較 concizumab 與需求性治療之臨床試驗，而未獲得比較 concizumab 與 emicizumab 之直接或間接比較。比較 concizumab 與需求性治療之臨床試驗為 explorer7 試驗與 explorer4 試驗。

（一）試驗設計與病人特徵

1. Explorer7 試驗為多中心、第三期、開放式、隨機對照試驗，納入 12 歲以上，A 型或 B 型血友病且依型別帶有抗凝血因子抗體病人；試驗並未限制病人凝血因子濃度。explorer7 試驗隨機分派部分依 1:2 分為 19 位不預防（即需求性治療，以下簡稱 group 1）及 33 位接受 concizumab 預防（以下簡稱 group 2）的病人；group 1 病人在追蹤 24 周後，會改接受 concizumab 預防，而 group 2 病人在追蹤 32 周後，會繼續接受 concizumab 預防。兩組受試者年齡部分較不均衡，其餘族裔、種族則差異不大。group 1 與 group 2 A 型血友病人占比分別為 47.4% 與 54.5%；group 1 前 24 週出血次數 >9 占比為 63.2%；group 2 為 69.7%。
2. Explorer4 試驗則是多中心、第二期、為期 24 周、開放式、隨機對照試驗，納入 18 歲以上帶有抗體的 A 型或 B 型血友病男性病人，且進入試驗前 24 周內發生 6 次出血，或 52 周內發生 12 次出血。受試者經 2:1 隨機分派至 concizumab 預防組^c或 eptacog alfa 需求性治療組。此試驗納入 26 名受試者，平均為 36.5 歲、診斷至試驗時間平均為 35.8 年。

^b 在具凝血因子抗體的 A 型血友病病人中，emicizumab 為適當療效參考品；但於具凝血因子抗體之 B 型血友病病人中，則無適當療效參考品。現行健保給付 B 型血友病病人之治療屬於需求性繞徑治療，而無預防性治療。

^c 劑量用法為第一劑 0.5 mg/kg，後續為每日 0.15 mg/kg。

(二) 相對療效

1. 在 explorer7 試驗中，group 1 與 group 2 相比，主要指標平均年化需治療出血率（annualized bleeding rate）比達統計顯著差異（risk ratio 0.14，95%信賴區間 0.07 to 0.29， $p < 0.001$ ），在自發性出血、關節出血、目標關節出血、所有需治療及不需治療出血上也有同樣趨勢，如下表所示。

結果指標	平均年化出血率估計值* (95%CI)		年化出血率比值
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	
主要指標： 需治療出血 [†]	11.8 (7.0 to 19.9)	1.7 (1.0 to 2.9)	0.14 (0.07 to 0.29)
需治療出血			
自發性出血	9.4 (5.2 to 17.0)	1.3 (0.7 to 2.3)	0.14 (0.06 to 0.30)
關節出血	9.1 (5.1 to 16.1)	1.4 (0.8 to 2.5)	0.15 (0.07 to 0.32)
目標關節出血	1.1 (0.3 to 5.2)	0.1 (0.0 to 0.9)	0.12 (0.02 to 0.84)
所有需治療及不需治療出血	13.3 (7.9 to 22.5)	4.4 (2.8 to 6.9)	0.33 (0.17 to 0.64)
註：CI 為 confidence interval 縮寫。			
*經負二項回歸校正。			
[†] 僅計入自發性或創傷性的需治療出血次數。			

104 位病人治療至第 56 周的結果顯示年化需治療出血率中位數為 0.8（四分位距 0.0 to 3.2），與主要分析結果相近，且未發生血栓事件。

在生活品質方面，group 1（9 位）及 group 2（23 位），在 24 周時與基礎期相比，SF-36v2^d之軀體疼痛（差異 6.96，95%CI -1.64 to 15.57）和生理功能評分（差異 3.30，95%CI -3.76 to 10.36）的變化均未達統計上顯著差異；但生活品質指標資料缺失情形較多，解讀時需謹慎。

2. 在 explorer4 試驗中，concizumab 預防治療組所有出血事件的年化出血率（annualized bleeding rate）為 4.5（95% CI 3.2 to 6.4），而 eptacog alfa 需求性治療組的所有出血事件年化出血率為 20.4（95% CI 14.4 to 29.1），比值為 0.22（95% CI 0.13 to 0.36）。需治療自發性出血以及需治療關節出血也有同樣的趨勢，且均達統計上顯著差異（ $p < 0.001$ ）。

25 位病人進入 56 至 94 周的延伸試驗，延伸試驗期間病人的所有出血事件年化出血率為 4.8（95% CI 3.2 to 7.2），8 位從 eptacog alfa 需求性治療轉為 concizumab 預防的病人，其年化出血率也從 18.6（95% CI 12.9 to 26.9）降至 4.9（95% CI 2.2 to 10.6）。

^d 共包含 8 個面項：生理功能(physical functioning)、生理職能(physical role)、軀體疼痛(bodily pain)、總體健康(general health)、活力(validity)、社會功能(social function)、情緒職能(emotional role)、精神健康(mental health)，共 36 個項目。每個面項介於 0 至 100 分，評分越高表示生活品質越好。

3. 一項系統性文獻回顧 (Olasupo et al. 2024) 探討 A 型與 B 型血友病病人對於非凝血因子療法與凝血因子療法的效果差異。該研究針對有抗體的病人納入 4 項試驗 (提供 emicizumab、fitusiran、concizumab, 分別與需求性繞徑治療比較); 研究結果顯示, 三項治療在降低出血事件、增進無出血病人比例、改善生活品質方面均較需求性繞徑治療要佳, 但也缺乏長期療效實證。

(三) 相對安全性

1. 在 explorer7 試驗中, group 1 與 group 2 相比, group 2 發生任何不良事件的比例較高 (42% vs. 61%); 任何嚴重不良事件與嚴重不良事件比例則相似。Group 2 因不良事件中止治療比例則較高 (6% vs. 0); 治療期間亦有 1 位受試者發生血栓事件。Group 2 較常發生之不良事件包含關節痛、注射部位紅斑、上呼吸道感染、凝血酶元 1 和 2 升高、Covid-19、發熱。試驗中有 2 位病人在 concizumab 預防期間發生致命不良事件, 1 位為車禍, 另 1 位為 Covid-19 併發症; 試驗暫停期間^o也有 2 位接受過 concizumab 預防的病人死亡, 1 位為血腫及血栓形成, 另 1 位為胃腸道出血所致。33 位病人在 concizumab 預防期間產生 concizumab 抗體, 其中 1 位為中力價 (titers), 其餘為低力價; 但作者未報告是否影響病人治療效果。
2. 在 explore4 試驗中近 9 成病人均發生過不良事件, 5 人發生嚴重不良事件。試驗中無人發生血栓事件, 亦無人因不良事件中止治療。有 1 人因療效不佳退出試驗, 惟不清楚是否與產生抗體有關。
3. 一項系統性文獻回顧 (Olasupo et al. 2024) 探討 A 型與 B 型血友病病人對於非凝血因子療法與凝血因子療法的效果差異。該研究針對有抗體的病人納入 4 項試驗 (提供 emicizumab、fitusiran、concizumab, 分別與需求性繞徑治療比較); 研究結果顯示, 三項治療均較需求性繞徑治療增加非嚴重不良事件發生可能性。

四、醫療倫理：本案無系統性收集之醫療倫理相關資訊可供參考。為彌補不足之處，本報告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 115 年 2 月 12 日為止，共收集到 5 位病人提供之意見。

- (一) 本次收集到的意見中, 有 3 位病友有本品使用經驗。1 位病友提到已接受本品治療 9 個月。2 位病友表示接受本品治療後不再有出血的情況發生, 1 位病友表示出血情況大幅減少。病友表示本品安全性高, 目前為止沒有副作用。使用本品後生活品質有明顯提升, 如: 不需持續施打凝血因子、注射次數減少、身體疼痛不適感降低、增加復健強度、不需因疼痛難耐半夜就醫、可進行較高強度運動等。另有 1 位病友提到本品為皮下注射, 較先前須靜脈血管注射之藥品方便。

^o explorer7 試驗進行當中曾因病人發生非致命血栓事件而暫停, group 2、group 3、group 4 病人依研究者判斷改為其他替代療法, group 1 則繼續原需求性治療。在變更給藥劑量用法後試驗再開始。

- (二) 在醫療現況方面，2 位無本品使用經驗的病友表示目前沒有預防性治療藥物可以使用，關節經常會出血，僅有出血發生時才能使用藥物。1 位病友表示關節經常出血疼痛，用藥才會緩解；另 1 位病友表示對於自發性出血及反覆就醫感到巨大痛苦。3 位有本品使用經驗的病友中，有 2 位表示曾使用過第七凝血因子，然第七凝血因子半衰期短，須隨時補打藥物，且效果甚微仍常自發性出血。病友均反應需要反覆施打造成血管施打不易並留下許多注射傷口；其中 1 位提及除凝血因子外，還使用類固醇希樂堡止痛藥，另 1 位則提到曾在接受凝血因子治療後出現抗體過敏反應，而接受免疫球蛋白治療。
- (三) 在生活品質方面，病友因反覆自發性出血，身體常有莫名瘀血、關節反覆腫脹疼痛發炎、容易受傷，也讓病友心理上持續擔心害怕。病友日常生活會因手肘腫大萎縮、手腕無法翻轉，無法自由行動做家事或從事任何運動活動、反覆出血導致關節腫脹手肘無法屈伸，影響正常吃飯及穿衣服。腳踝與腿部關節疼痛，嚴重時無法行走或站立。病友也因需時常至醫院注射第七凝血因子、經常有出血事件或受傷而在實務上、心理上均難以規劃旅行、限制戶外活動與運動程度。照顧者日常生活重心均在病人上，而失去自我生活。
- (四) 病友對於新治療的期待包含可減少出血、降低出血造成的傷害，進而提升復健強度，改善日常活動。病友期待治療間隔可進一步延長。

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：

- 建議者預期本品做為 12 歲以上有抗體的 A 型及 B 型血友病之預防性治療，於 A 型血友病會取代 Hemlibra[®] 預防性治療以及出血時使用的繞徑藥物，於 B 型血友病則會取代出血時使用的繞徑藥物。建議者依據重大傷病領證統計表推估血友病人數，並以相關文獻推估帶有抗體的人數，並針對不同族群分別設定本品市占率。藥費部分，根據仿單及國人體重計算本品和 Hemlibra[®] 藥費，並以臨床試驗及健保署公開會議資料推估可減少的繞徑藥物治療費用。
- 本報告認為建議者的推估架構大致合宜，惟參考查驗中心過去血友病研究報告以及分析健保資料庫中 Hemlibra[®] 使用人數後，調整 A 型血友病帶有高抗體的比例以及 B 型血友病帶有抗體的比例。另外考量血友病病人大多為男性，故改以男性體重推估本品和 Hemlibra[®] 藥費。建議者與本報告推估之未來五年（115 年至 119 年）財務影響如後表。

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	4 人至 8 人	5 人至 11 人
本品年度藥費	0.54 億元至 1.08 億元	0.74 億元至 1.61 億元
取代 Hemlibra [®] 藥費	0.23 億元至為 0.59 億元	0.38 億元至 0.90 億元

減少繞徑治療藥費	0.35 億元至為 0.51 億元	0.34 億元至為 0.69 億元
財務影響	第一年節省 370 萬元至 第五年節省 250 萬元	第一年增加 130 萬元至 第五年增加 220 萬元
B 型血友病		
本品使用人數	4 人至 9 人	9 人至 17 人
本品年度藥費	0.54 億元至 1.21 億元	1.33 億元至 2.49 億元
減少繞徑治療藥費	0.70 億元至為 1.58 億	1.58 億元至為 2.98 億
財務影響	第一年節省 0.16 億元至 第五年節省 0.36 億元	第一年節省 0.25 億元至 第五年節省 0.49 億元
A 型及 B 型血友病		
本品使用人數	8 人至 17 人	14 人至 28 人
本品年度藥費	1.09 億元至 2.29 億元	2.07 億元至 4.10 億元
財務影響	第一年節省 0.19 億元至 第五年節省 0.39 億元	第一年節省 0.23 億元至 第五年節省 0.47 億元

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經健保藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品用於「帶有抗體之 A 型與 B 型血友病病人之預防性治療」。本報告依據健保署提供之建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 14 人至第五年 28 人，本品年度藥費為第一年 0.96 億元至第五年約 1.89 億元，對健保的財務影響為第一年減少 1.24 億元至第五年減少約 2.42 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
商品名	Alhemo	Hemlibra
主成分/含量	Concizumab/10、40、100 mg/mL	Emicizumab/30、150 mg/mL
劑型/包裝	注射液劑/預充填式注射筆	注射液劑/ 3 mL第1型透明玻璃製小瓶
WHO/ATC 碼	B02BX10	B02BX06
主管機關許可適應症 ^a	適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2)12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體	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
健保給付條件	擬訂中	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。 詳見附錄一。
健保給付價	擬訂中	2,375 元/mg
仿單建議劑量與用法 ^f	應在未出血時開始治療。開始 concizumab 治療之前，rFVIIa 治療應停用至少 12 小時，aPCC 治療應停用至少 48 小時。 建議給藥方案為：第 1 天，一次性給予起始劑量 1 mg/kg。第 2 天起，直到病人的維持劑量為每日一次，劑量為 0.20 mg/kg。治療開始後 4 週，依據 concizumab 血漿濃度設定病人的維持劑量，如下表。	- 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

^f 本案藥品為平行送審，尚未取得藥品許可證與衛生福利部核准仿單，此係依據建議者檢附之仿單擬稿／建議書；正式內容應以衛生福利部核准者為準。

	Concizumab 血漿濃度	每日一次劑 量	量，且所有劑量皆應皮下注射 給藥。
	<200 ng/mL	0.25 mg/kg	
	200 至 4000 ng/mL	0.20 mg/kg	
	>4000 ng/mL	0.15 mg/kg	
療程	長期預防性治療		長期預防性治療
每療程 花費	擬訂中		以體重 68.8kg 計算，首年每人藥費 為 13,725,600 元，後續年每人每年 藥費為 12,745,200 元。
參考品建議理由（請打勾”✓”）			
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）			
具間接比較 （indirect comparison）			
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品			
目前臨床治療指引建議的首選			✓
其他考量因素，請說明：			
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若 審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CDA-AMC (加拿大)	截至 114 年 4 月 23 日止，未查獲到本案藥品相關資訊。
PBAC (澳洲)	截至 114 年 4 月 23 日止，未查獲到本案藥品相關資訊。
NICE (英國)	截至 114 年 4 月 23 日止，未查獲到本案藥品相關資訊。

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。

【Alhemo[®] solution for injection in pre-filled pen】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 115 年 08 月 25 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

A 型血友病（第八凝血因子缺乏）跟 B 型血友病（第九凝血因子缺乏）為 X 染色體隱性遺傳疾病，病人以男性為主，其中 A 型血友病約占 80 至 85%，B 型血友病約占 15 至 20%。世界上統計 A 型血友病的出生盛行率約為 24.6/100,000，B 型血友病的出生盛行率約為 5.0/100,000[1]，另參考我國 2025 年 3 月健保重大傷病證明有效領證統計表，我國目前約有 1,074 位 A 型血友病病人以及 198 位 B 型血友病病人[2]。

血友病病人依其凝血因子缺乏程度，可分為輕度（正常值的 5 到 40%）、中度（正常值的 1 到 5%）、重度（小於正常值的 1%），輕度病人於嚴重外傷或手術時會有嚴重出血，較少自發性出血；中度病人於輕微外傷或手術時會出現長時間出血，偶有自發性出血；重度病人會有自發性關節或肌肉出血情況。出血部位以關節（如踝關節、膝關節、肘關節）及肌肉為主，但偶有顱內、咽喉部、腸胃道等致命出血發生[1]。

血友病的治療可分為需求性治療及預防性治療[3, 4]，需求性治療即在出血時給予凝血因子製劑（clotting factor concentrates），若病人帶有凝血因子抗體則可給予高劑量凝血因子製劑^g或繞徑治療藥物^h（bypassing agents，包含 recombinant factor VIIa [rFVIIa]ⁱ或 activated prothrombin complex concentrate [aPCC]^j）；而預防性治療即使用凝血因子製劑、繞徑治療藥物或是非凝血因子製劑（non-factor replacement therapies）常規預防出血。世界血友病聯盟（World federation of hemophilia, WFH）2020 年發表的血友病處置指引建議[1]，重度血友病病人應接受預防性治療，治療方案應視病人出血情況、關節狀態、病人偏好等因素而定。

凝血因子抗體（inhibitors）為針對外源性第八或第九凝血因子所產生的 IgG 異體抗體，會降低凝血因子製劑的療效[5]。在 A 型血友病人中，產生第八凝血因子抗體的危險因子包含種族、家族史、免疫調節基因型、重度血友病、高劑量凝血因子製劑暴露等，發生率約為 20 至 30%，其中約有 79% 的病人發生在前 20 次凝血因子暴露內；在 B 型血友病人中，發生率約為 5%，同樣多發生在前 20 次凝血因子暴露內，且以重度病人為主[1]。免疫耐受誘導治療（immune tolerance induction）為藉由長期給予凝血因子製劑，部分病人的抗體可被清除，恢復到沒有抗體的狀態，此療法在重度 A 型血友病的成功率^k達 70 至 80%，但在 B 型血友病的成功率較低[1, 5]。WFH 指引建議，具有長期低反應抗體的 A 型血友病人可考慮免疫耐受誘導治療，但 B 型血友病人因經驗有限，無法建議是否接受免疫耐受誘導治療[1]。

對於產生凝血因子抗體的預防性治療，WFH 指引建議這類病人應考慮預防性治療，除了繞徑治療藥物外，指引建議 A 型血友病病人應使用 emicizumab 作為常規預防，其效果優於繞徑治療藥物[1]。WFH 指引對於前述建議，是認為只要有抗體，無論病人凝血因子濃度，都應該使用。另參考國際血栓形成和止血學會（International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH）2024 年發表的先天性 A 型和 B 型血友病治療臨床實務指引[6]，對於重度帶有抗體的 A 型血友病病人，指引建議預防性治療而非需求性治療（有條件建議^l，證據等級低^m），而

^g 用於低反應抗體者(<5.0 BU)。低反應抗體通常為暫時的，暫時定義為在發現後 6 個月內即降低至閾值以下。

^h 用於高反應抗體者(≥5.0 BU)。高反應抗體通常為長期的，且在長期未使用凝血因子製劑時可能會消失，但會在再次接受凝血因子製劑時出現。

ⁱ 如我國上市產品 Novoseven。

^j 如我國上市產品 Feiba。

^k 指引說明成功定義為未偵測到抗體，且凝血因子製劑的半衰期正常。通常治療 2 至 3 年後仍未清除抗體即為失敗。免疫耐受誘導治療成功後，即可恢復使用凝血因子製劑作為預防性治療。

^l 指引將建議等級分為強烈建議或有條件建議，對於政策制定者而言，有條件建議表示政策制定需要各利害關係人討論和參與，並評估決策是否合適。

^m 指引的證據等級參考 GRADE 評核系統，證據等級低表示對結果的把握有限，證據等級非常低表示對結果幾乎沒有把握。

預防行治療的選擇又以 emicizumab 優於繞徑治療藥物（有條件建議，證據等級非常低），然而，該指引並未對帶有抗體的血友病患者有所建議。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Alhemo[®]，主成分為 concizumab，是一種抗組織因子路徑抑制劑（抗 tissue factor pathway inhibitor, TFPI）抗體，TFPI 對凝血因子 Xa(FXa)產生抑制作用，而 concizumab 與 TFPI 結合，可預防 TFPI 抑制 FXa。本品目前尚未取得正式許可證，申請查驗登記適應症為「適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體」。建議者此次建議本案藥品的健保給付適應症為「用於大於 12(含)歲 A 型及 B 型血友病且有抗體病人(經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 ≥ 5.0 BU)之預防性治療」，並訂立給付規定。

根據建議者檢附的送審仿單草稿，concizumab 起始劑量為 1 mg/kg，隨後每日 0.2 mg/kg，治療開始後第 4 週，須依據 concizumab 血漿濃度設定個人化維持劑量，如下表所示，爾後可在使用相同維持劑量 8 週後，再次檢測 concizumab 血漿濃度。

Concizumab 血漿濃度	每日一次劑量
<200 ng/mL	0.25 mg/kg
200 至 4000 ng/mL	0.20 mg/kg
>4000 ng/mL	0.15 mg/kg

Concizumab 的 WHO/ATC 分類碼為 B02BX10[7]，歸類於 blood and blood forming organs (B) / antihemorrhagics (B02) / vitamin k and other hemostatics (B02B) / other systemic hemostatics (B02BX) 中。此分類項中，除本案藥品外，我國有 eltrombopag、romiplostat、emicizumab 已核准上市。

在衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》網頁[8]，以「血友病」、「抗體」為適應症關鍵字查詢，並設定註銷狀態為「未註銷」，分別搜得 72 及 23 筆結果，其中適用於帶有凝血因子抗體的血友病的藥品有 human plasma protein with factor VIII inhibitor by passing activity (Feiba)、eptacog alfa (Novoseven)、emicizumab (Hemlibra)；其中，Feiba 及 Novoseven 用於 A 型及 B 型血友病，emicizumab 僅適用於 A 型血友病。

經查詢衛生福利部中央健康保險署最新版藥品給付規定，第四節血液治療藥物[9]，Feiba、Novoseven、emicizumab 皆已獲給付於帶有凝血因子抗體的血友病。

惟 Feiba、Novoseven 僅給付於需求性治療，以及特定情況下，如標的關節出血、接受重大手術、發生顱內出血或腹腔出血後的短期預防治療。

參考臨床治療指引、衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材許可證相關查詢》、以及健保署藥品給付規定，本報告認為與本案藥品具相近治療地位的藥品為 Feiba、Novoseven、emicizumab，相關資訊如表三所示。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可相關適應症	劑 型	單 位 含 量	健保現行 給付條件
B02BX10 Concizumab	【申請查驗登記適應症】 適用於出血事件之常規性預防於： (1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體	注射 液劑	10、40、 100 mg/mL	建議納入 給付中
B02BX06 Emicizumab	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	詳見附錄 一
B02BD03 Human plasma protein with factor VIII inhibitor by passing activity	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	
B02BD08 Eptacog alfa	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	凍 晶 注射 劑	50 KIU/vial	

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CDA-AMC、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase

相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CDA-AMC (加拿大)	至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
NICE (英國)	至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2025 年 4 月 23 日止，查無相關資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

(一) CDA-AMC (加拿大)

截至 2025 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊ⁿ。

(二) PBAC (澳洲)

截至 2025 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊^o。另查詢澳洲國家血液管理局 (National Blood Authority) 網站，亦未查獲本案藥品相關資訊^p。

(三) NICE (英國)

截至 2025 年 4 月 23 日止，NICE 尚未開始評估 concizumab 用於預防 A 型及 B 型血友病之出血事件，正式報告日期尚待公布[10]。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

ⁿ 參考來源：<https://www.cda-amc.ca/search?s=concizumab>.

^o 參考來源：<https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/search.html?question=concizumab&sort=-psproperty-meeting-date&search-submit=>.

^p 參考來源：<https://www.blood.gov.au/blood-products/national-product-price-list#national-product-price-list>.

(1) SMC (蘇格蘭)

截至 2025 年 4 月 23 日止，未查獲本案藥品相關資訊⁹。

(2) EMA 評估報告[11]

歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 核准的適應症為「適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體」，與建議者申請查驗登記適應症一致。

臨床療效部分，EMA 認為基於現有證據，在帶有抗體的 A 型及 B 型血友病患者中，concizumab 預防對於出血次數上有臨床上重要且顯著的改善，生活品質結果也指出 concizumab 能改善健康相關生活品質及治療負擔。儘管在 A 型及 B 型血友病患者上都能看到出血次數改善，但從數值上看，B 型的改善程度似乎較小 (91% vs. 69%)。

臨床安全性的部分，EMA 認為基於現有數據，concizumab 整體耐受性良好，僅 3.1% 病人永久停藥，12.2% 病人暫停用藥，最常見的治療相關不良事件是過敏反應，且為輕度或中度。

(3) 美國 FDA 評估報告[12]

美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准的適應症為「適用於出血事件之常規性預防於：(1)12 歲(含)以上 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人帶有第八凝血因子抗體；(2) 12 歲(含)以上 B 型血友病(先天性第九凝血因子缺乏)病人帶有第九凝血因子抗體」，與建議者申請查驗登記適應症一致。

臨床療效部分，FDA 認為 explorer7 試驗儘管因血栓事件暫停，但敏感性分析結果支持其結論，concizumab 預防在出血次數上優於需求性治療。此外，explorer7 為一項合適且執行良好的研究，提供了實質證據證明 concizumab 作為常規預防用藥，可有效減少帶有抗體的 A 型及 B 型血友病成人和青少年病人的出血頻率。

臨床安全性的部分，FDA 認為病人暴露在過高劑量的 concizumab 會增加血栓風險，尤其是血中濃度 >4000 ng/mL 且同時使用凝血因子或繞徑治療藥物時。在試驗降低出血時繞徑治療藥物的劑量以及更新藥物給藥方案後，血栓風險似乎有所降低，因此仿單的警告和注意事項應說明血栓風險，劑量以試驗暫停後的給

⁹ 參考來源：<https://scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=concizumab>.

藥方案為主，並說明出血時應使用最低劑量的繞徑治療藥物。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	A 型或 B 型血友病
Intervention	concizumab
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧、統合分析、隨機對照試驗

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2025 年 5 月 8 日止，以（concizumab、haemophilia）做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

於 PubMed 搜尋到 7 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 2 筆文獻；於 Embase 搜尋到 31 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 19 筆文獻；於 Cochrane 搜尋到 60 筆資料，經逐筆標題與摘要閱讀後納入 30 筆文獻。經排除重複文獻後，共納入 2 篇 explorer7 樞紐試驗相關文獻[13, 14]及 1 篇研討會摘要[15]、2 篇 Explore 4 試驗相關文獻[16, 17]，以及 1 篇 Cochrane 系統性文獻回顧暨統合分析[18]。

A. explorer7 試驗[13, 14]

explorer7 為多中心、第三期、開放式、隨機對照試驗，旨在評估 concizumab 用於帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人的療效及安全性。此試驗由 Novo Nordisk 出資進行。

病人主要納入條件為：(1)12 歲以上；(2)帶有抗體的 A 型或 B 型血友病（無

論凝血因子濃度)；(3)體重 25 公斤以上；(4)篩選前 24 周內接受過繞徑治療藥物或經醫師處方需求性治療（但實際上篩選期可能未接受過治療）。主要排除條件為：(1)篩選前 180 天內接受過 emicizumab；(2)血栓疾病病史；(3)正在或計劃接受免疫耐受引導治療。

病人總共分為 4 組；篩選期僅接受繞徑治療藥物作為需求性治療的病人，以 1 比 2 的比例隨機分派^r至 24 周單純需求性治療而不預防組(group 1)，或 32 周的 concizumab 預防組(group 2)；從 Explore 4 試驗而來，已接受 concizumab 預防的病人，繼續接受 concizumab 預防(group 3)；篩選期接受繞徑治療藥物同時作為預防性或需求性治療，以及接受其他需求性治療的病人，改為接受 concizumab 預防(group 4)。Group 1 的病人在完成 24 周不預防後，會改為接受 concizumab 預防治療；有接受 concizumab 預防組別則繼續接受 concizumab 預防。所有病會再追蹤 128 周至 136 周，才結束 concizumab 預防介入。

2020 年 3 月，由於 3 位接受 concizumab 的病人發生非致命的血栓事件，因此數據監測委員會（data monitoring committee）建議暫停試驗，此時 group 1 病人繼續接受需求性治療，而 group 2、group 3、group 4 病人則依研究者判斷改為其他替代療法。經徹查後，更新了風險緩解措施^s以及藥物給藥方案後，試驗再度進行，此後 concizumab 的給藥方案為起始 1 mg/kg，隨後每日 0.2 mg/kg^t，並在 5 至 8 周內調整為維持每日 0.2 mg/kg、每日 0.25 mg/kg（若 concizumab 血漿濃度低於 200 ng/mL）或每日 0.15 mg/kg（若 concizumab 血漿濃度高於 4000 ng/mL）。由於 3 位血栓病人沒有共同的危險因子，因此未改變病人的排除條件。

主要療效指標為 group 1 及 group 2 的需治療出血次數（自發性或創傷性）。關鍵次要療效指標為 24 周內，36 項簡式健康調查表第 2 版^u（SF-36v2）中，軀體疼痛和生理功能評分的變化。其他次要指標包含需治療關節出血次數、安全性、生活品質。此外，在試驗暫停前後均接受 concizumab 治療的病人中，concizumab 初始給藥方案的數據不納入分析，除非病人在試驗重新開始前即退出試驗。

主要療效指標以負二項回歸分析，並校正血友病類型跟出血頻率。在主要療效指標以及其他出血相關指標的分析中，缺失數據以併發事件^v處理原則處理，

^r 以血友病類型(A 型或 B 型)以及隨機分派前 24 周內的出血次數(<9 或≥9 次)進行分層。

^s 是指針對輕度或中度出血時，規定給予最低劑量的止血劑並限制給藥間隔，同時修改了試驗的停止規則。

^t 試驗暫停前的劑量為 0.25 mg/kg。

^u 共包含 8 個面項：生理功能(physical functioning)、生理職能(physical role)、軀體疼痛(bodily pain)、總體健康(general health)、活力(validity)、社會功能(social function)、情緒職能(emotional role)、精神健康(mental health)，共 36 個項目。每個面項介於 0 至 100 分，評分越高表示生活品質越好。

^v 試驗對不同併發事件的處理如下：(1)對於治療永久終止，終止後的數據將不納入分析；(2)對於治療中斷，中斷期間的數據將納入分析；(3)對於使用其他凝血因子用於出血外的治療，使用期

至於連續性指標的缺失數據則假設隨機缺失（missing at random）來處理。敏感性分析中，以多重插補法插補 group 2 中僅接受過一次 concizumab 的病人數據，並探討試驗暫停前後接受隨機分派病人的治療效果差異。

針對研究設計，EMA 提出以下幾點評論：(1)考量 emicizumab 並未在所有國家上市，A 型血友病病人使用需求性治療作為對照對象是合理的；(2)儘管開放式設計可能導致偏差，但使用安慰劑於血友病病人上是不符合倫理的；(3)試驗期間 24 至 32 周是合理的，與之前 emicizumab 的試驗期間一致；(4)Group 1 與 group 2 的介入期間不一致，主要是因 concizumab 有為期 8 周的劑量調整時間。

a. 基期特性

試驗基期特性如表四所示。試驗共納入 133 位病人，均為男性，其中 80 位為 A 型血友病，53 位為 B 型血友病。在 group 1 的 19 位病人中，13 位在試驗暫停前接受隨機分派；在 group 2 的 33 位病人中，28 位在試驗暫停前接受隨機分派。

本報告認為，儘管試驗未說明 group 1 及 group 2 在試驗前的出血次數、血友病類型、以及篩選期間接受需求性治療比例，但 EMA 報告提及兩組基本特性相似^w。FDA 報告亦呈現兩組在 A 型血友病（group 1 為 47.4%；group 2 為 54.5%）以及前 24 週出血次數>9（group 1 為 63.2%；group 2 為 69.7%）的比例，顯示兩組基本特性大致相似。

以所有受試者整體來說，先前接受需求性治療者，平均年化出血率（annualized bleeding rate）為 26.5（標準差為 41.5）次，而接受預防性治療者平均為 37.2 次（標準差為 76.5）。

表四 explorer7 試驗族群基期特性

n (%)	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	Group 3 (n=21)	Group 4 (n=60)	所有病人 (n=133)
年齡					
12 至 17	6 (31.6)	18 (54.5)	0	18 (30.0)	42 (31.6)
18 至 64	12 (63.2)	15 (45.5)	21 (100)	41 (68.3)	89 (66.9)
65 至 84	1 (5.3)	0	0	1 (1.7)	2 (1.5)
族裔					
西班牙裔或拉丁裔	1 (5.3)	3 (9.1)	0	2 (3.3)	6 (4.5)

間的數據將不納入分析；(4)對於接受手術，術後的數據將納入分析。

^w EMA 報告提及 group 1 有 17 位 (89.5%) 在參加試驗前曾接受需求性治療（平均 20.7 個月），1 人曾接受預防性治療；而 group 2 有 27 位 (81.8%) 曾接受需求性治療（平均 24.1 個月），3 人曾接受預防性治療

n (%)	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	Group 3 (n=21)	Group 4 (n=60)	所有病人 (n=133)
非西班牙裔或拉丁裔	16 (84.2)	29 (87.9)	21 (100)	56 (93.3)	122 (91.7)
未報告	2 (10.5)	1 (3.0)	0	2 (3.3)	5 (3.8)
種族					
印地安人或阿拉斯加 原住民	1 (5.3)	1 (3.0)	0	1 (1.7)	3 (2.3)
亞洲人	6 (31.6)	14 (42.4)	4 (19.0)	13 (21.7)	37 (27.8)
黑人或非裔美國人	1 (5.3)	4 (12.1)	0	4 (6.7)	9 (6.8)
白人	9 (47.4)	12 (36.4)	17 (81.0)	40 (66.7)	78 (58.6)
未報告	2 (10.5)	2 (6.1)	0	2 (3.3)	6 (4.5)

b. 療效結果

試驗療效結果如表五表六。Group1 與 group2 平均年化需治療出血率比達統計顯著差異 (RR^x 0.14, 95% CI^y 0.07 to 0.29, p<0.001), 在自發性出血、關節出血、目標關節出血、所有需治療及不需治療出血上也有同樣趨勢。次族群分析中, A 型血友病 (RR 0.09, 95% CI 0.04 to 0.18) 以及 B 型血友病 (RR 0.31, 95% CI 0.07 to 1.36) 結果方向也與主分析一致。敏感性分析結果也指出, 試驗結果未受暫停影響 (暫停前 RR 0.16, 95% CI 0.08 to 0.35; 暫停後 RR 0.06, 95% CI 0.01 to 0.42)。

一篇研討會摘要[15]報告了 104 位病人治療至第 56 周的結果, 年化需治療出血率中位數為 0.8 (四分位距 0.0 to 3.2), 與主要分析結果相近, 且未發生血栓事件。

表五 explorer7 試驗主要療效指標分析結果

結果指標	平均年化出血率估計值* (95%CI)		年化出血率比值
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	
主要指標： 需治療出血 [†]	11.8 (7.0 to 19.9)	1.7 (1.0 to 2.9)	0.14 (0.07 to 0.29)
需治療出血			
自發性出血	9.4 (5.2 to 17.0)	1.3 (0.7 to 2.3)	0.14 (0.06 to 0.30)
關節出血	9.1 (5.1 to 16.1)	1.4 (0.8 to 2.5)	0.15 (0.07 to 0.32)
目標關節出血	1.1 (0.3 to 5.2)	0.1 (0.0 to 0.9)	0.12 (0.02 to 0.84)
所有需治療及不	13.3 (7.9 to 22.5)	4.4 (2.8 to 6.9)	0.33 (0.17 to 0.64)

^x 為 rate ratio 縮寫。

^y 為 confidence interval 縮寫。

需治療出血			
註：CI 為 confidence interval 縮寫。			
*經負二項回歸校正。			
†計入自發性或創傷性的需治療出血次數。			

表六 explorer7 試驗描述性統計數據

結果指標	未預防	Concizumab 預防	
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=33)	Group 2、3、4 (n=114)
需治療出血 [†]			
年化出血率中位數 (四分位距)	9.8 (6.5 to 20.2)	0.0 (0.0 to 3.3)	0.0 (0.0 to 3.3)
平均年化出血率	18.4 ± 24.7	3.8 ± 11.7	3.2 ± 8.5
需治療自發性出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	8.4 (3.9 to 14.3)	0.0 (0.0 to 1.3)	0.0 (0.0 to 1.6)
平均年化出血率	13.3 ± 16.3	3.2 ± 11.7	2.3 ± 7.8
需治療關節出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	6.5 (3.2 to 13.1)	0.0 (0.0 to 2.6)	0.0 (0.0 to 2.5)
平均年化出血率	14.9 ± 22.5	3.4 ± 11.6	2.4 ± 7.7
需治療目標關節出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	0.0 (0.0 to 2.2)	0.0 (0.0 to 0.0)	0.0 (0.0 to 0.0)
平均年化出血率	3.7 ± 11.8	1.8 ± 8.7	1.2 ± 5.4
所有需治療及不需治療出血			
年化出血率中位數 (四分位距)	10.9 (6.5 to 20.2)	2.6 (0.0 to 5.5)	2.2 (0.0 to 5.3)
平均年化出血率	19.4 ± 24.6	7.0 ± 16.2	4.8 ± 10.6
註：平均每年出血率以平均數±標準差呈現。			
†計入自發性或創傷性、需治療出血次數。			

c. 安全性結果

試驗治療期間^z的安全性結果如表七。Concizumab 常見的不良事件包含關節痛 (10%)、注射部位紅斑 (7%)、上呼吸道感染 (6%)。14 位 (11%) 在 concizumab 預防期間共發生 18 件嚴重不良事件，3 位與出血相關、4 位與感染相關，7 位則

^z 治療期間為病人不預防或是接受 concizumab 預防的所有時間，不含 concizumab 暫停期間。

為其他原因。2 位（1%）在 concizumab 預防期間發生致命不良事件，1 位為車禍，另 1 位為 Covid-19 併發症所致。此外，試驗暫停期間也有 2 位接受過 concizumab 預防的病人死亡，1 位為血腫及血栓形成，另 1 位為胃腸道出血所致。33 位病人在 concizumab 預防期間產生 concizumab 抗體，其中 1 位為中力價（titers），其餘為低力價。

表七 explorer7 試驗安全性結果摘要

不良事件	未預防		Concizumab 預防			
	Group 1 (n=19, 12 人年)		Group 2 (n=33, 32 人年)		Group 1、2、3、4 (n=127, 112 人年)	
	n (%)	事件數 (人年事件數)	n (%)	事件數 (人年事件數)	n (%)	事件數 (人年事件數)
任何不良事件	8 (42)	25 (2.1)	20 (61)	60 (1.9)	80 (63)	356 (3.2)
嚴重不良事件	3 (16)	5 (0.4)	6 (18)	9 (0.3)	14 (11)	18 (0.2)
致命不良事件	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	4 (0.1)	2 (2)	4 (0.0)
因不良事件中 止治療	0	0	2 (6)	2 (0.1)	4 (3)	4 (0.0)
血栓事件						
治療期間	0	0	1 (3)	1 (0.0)	1 (1)	1 (0.0)
治療期間但 排除暫停前使 用的給藥方案	0	0	0	0	0	0
過敏反應	0	0	1 (3)	1 (0.0)	2 (2)	2 (0.0)
注射部位反應	0	0	6 (18)	9 (0.3)	26 (20)	48 (0.4)
接受 concizumab 病人發生>5%以上不良事件						
關節痛	0	0	2 (6)	2 (0.1)	13 (10)	23 (0.2)
注射部位紅斑	0	0	1 (3)	1 (0.0)	9 (7)	13 (0.1)
上呼吸道感染	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	8 (6)	8 (0.1)
凝血酶元 1 和 2 升高	0	0	1 (3)	1 (0.0)	7 (6)	12 (0.1)
Covid-19	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)
發熱	1 (5)	1 (0.1)	2 (6)	2 (0.1)	6 (5)	6 (0.1)

d. 生活品質結果

關鍵次要療效指標上，9 位 group 1 病人及 23 位 group 2 病人在 24 周內 SF-36v2 中軀體疼痛（差異 6.96，95%CI -1.64 to 15.57）和生理功能評分（差異 3.30，95% CI -3.76 to 10.36）的變化均未達統計上顯著差異。

其他次要指標結果包含 group 1 及 group 2 在 24 周內 Haem-A-QOL^{aa} 及 Hemo-TEM^{bb} 的問卷結果差異，以及 H-PPQ^{cc} 問卷結果。Haem-A-QOL 問卷結果^{dd} 偏好 group 2（總分差異 -22.6，95%CI -42.5 to -2.7），且 Hemo-TEM 問卷結果^{cc} 也偏好 group 2（總分差異 -19.9，95%CI -34.3 to -5.6）。H-PPQ 問卷蒐集 83 位病人對 concizumab 的偏好，結果顯示 77 位相比之前的治療更偏好 concizumab，5 位沒特別偏好，1 位偏好之前的治療。

參考 EMA 報告，本報告認為儘管關鍵次要療效未達統計上顯著差異，但結果偏好 concizumab。其他次要指標結果也偏好 concizumab，但資料缺失比例高且可能受試驗暫停影響，限制了結果的解讀。

B. Explore4 試驗[16, 17]

Explore4 為多中心、第二期、為期 24 周、開放式、隨機對照試驗，旨在評估 concizumab 用於帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人的療效及安全性，並建立後續第三期臨床試驗的給藥方案。

病人主要納入條件為：(1) 18 歲以上男性病人；(2) 帶有抗體（ ≥ 5 B.U.）的 A 型或 B 型血友病；(3) 篩選前 24 周內發生 6 次出血，或 52 周內發生 12 次出血。主要排除條件為：(1) 其他非血友病的出血疾病；(2) 試驗前一個月接受過重大手術；(3) 血栓疾病病史。

病人以 2 比 1 的比例隨機分派至 concizumab 預防或是 eptacog alfa 需求性治療，concizumab 的給藥方案為起始第一劑給予 0.5 mg/kg，隨後每日 0.15 mg/kg；若病人在治療開始的 12 周內發生 3 次以上出血，則劑量調整至每日 0.20 mg/kg，最多每日 0.25 mg/kg。24 周後，接受 eptacog alfa 需求性治療的病人也轉為使用

^{aa} 為 Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults 縮寫。問卷包含生理健康、感受、自我認知、運動和休閒、工作和學習、應對血友病、治療、未來、家庭計畫、伴侶關係等 10 個面向，分數介於 0 至 100，越低分生活品質越好。

^{bb} 為 Hemophilia Treatment Experience Measure 縮寫。問卷包含注射困難、生理影響、治療麻煩、干擾日常生活、心理影響等 5 個面向，分數介於 0 至 100，越高分治療負擔越高。

^{cc} 為 Haemophilia Patient Preference Questionnaire 縮寫。問卷評估病人對治療的偏好，包括偏好原因跟程度。

^{dd} Group 1 有 4 人、group 2 有 13 人納入分析。

^{ee} Group 1 有 6 人、group 2 有 19 人納入分析。

concizumab 預防，並進入為期 56 至 94 周的延伸試驗。

主要指標為治療開始後 24 周內的所有出血次數，以負二項回歸分析；若結果的 95%信賴區間未涵蓋 1 則視為完成概念驗證（proof of concept）。次要指標為安全性以及 concizumab 抗體產生。

a. 基期特性

受試者基期特性如表八所示。試驗共納26位病人，17位病人分派至 concizumab 預防，當中15位使用每日0.15 mg/kg，2位上升至每日0.20 mg/kg。

表八 Explore4試驗族群基期特性

平均值(標準差)	Concizumab 預防 (n=17)	Eptacog alfa 需求性治療 (n=9)	所有病人 (n=26)
年齡 (歲)	34.1 (11.1)	41.1 (15.0)	36.5 (12.7)
體重 (kg)	71.5 (12.6)	70.6 (17.0)	71.2 (13.9)
診斷至試驗時間(年)	33.5 (11.5)	40.3 (15.3)	35.8 (13.0)
接受需求性治療人數， n(%)	17 (100)	9 (100)	26 (100)
需求性治療期間平均每年 出血率 (範圍)	25.3 (6 to 120)	18.6 (7 to 38)	23.0 (6 to 120)

b. 療效結果

Concizumab預防組的所有出血事件年化出血率（annualized bleeding rate）為 4.5（95% CI 3.2 to 6.4），而eptacog alfa需求性治療組的年化出血率為20.4（95% CI 14.4 to 29.1），比值為0.22（95% CI 0.13 to 0.36），未涵蓋1。需治療自發性出血（ $p<0.001$ ）以及需治療關節出血（ $p<0.001$ ）也有同樣的趨勢。

25位病人納入56至94周的延伸試驗，其中9位病人劑量上升至每日0.20 mg/kg，4位病人劑量上升至每日0.25 mg/kg。延伸試驗期間病人的所有出血事件年化出血率為4.8（95% CI 3.2 to 7.2），8位從eptacog alfa需求性治療轉為concizumab預防的病人，其年化出血率也從18.6（95% CI 12.9 to 26.9）降至4.9（95% CI 2.2 to 10.6）。

c. 安全性結果

主試驗與延伸試驗期間，接受concizumab預防時的安全性結果如表九，試驗期間病人均未發生過敏或血栓反應，也未因不良事件終止治療。6位病人在試驗

期間產生concizumab抗體，其中5位抗體力價（titers）為低，另1位病人因治療效果不佳而退出試驗，但尚不清楚其療效不佳是否與抗體有關。

表九 Explore4試驗安全性結果

不良事件 n (%)	A型血友病病人 (n=15)	B型血友病病人 (n=10)
任何不良事件	13 (86.7)	9 (90.0)
嚴重不良事件	0	5 (50.0)
因不良事件終止治療	0	0
血栓	0	0
過敏反應	0	0
腹瀉	3 (20.0)	1 (10.0)
注射部位反應	2 (13.3)	4 (40.0)
關節痛	3 (20.0)	0
上呼吸道感染	2 (13.3)	2 (20.0)
凝血酶元1和2升高	2 (13.3)	0
發熱	2 (13.3)	0

C. Non-clotting factor therapies for preventing bleeds in people with congenital hemophilia A or B[18]

本研究為Cochrane團隊發表的統合分析，旨在評估A型及B型血友病病人中，非凝血因子療法相較於凝血因子、繞徑治療藥物、安慰劑或不預防在預防出血上的效果。作者搜尋了Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group's Coagulopathies Trials Register、電子資料庫、研討會發表文獻、相關文獻回顧，文獻納入條件為隨機對照試驗、A型及B型血友病病人帶有或不帶有抗體、接受非凝血因子療法。

針對有抗體的病人上，共納入4項試驗，比較emicizumab、fitusiran、concizumab與需求性療法的療效。Emicizumab能統計上顯著降低所有出血（MD^{ff} -22.80，95% CI -37.39 to -8.21）、需治療出血（MD -20.40，95% CI -35.19 to -5.61）、自發性出血（MD -15.50，95% CI -24.06 to -6.94）的年化出血率，但未統計上顯著降低關節出血及目標關節出血。Fitusiran能統計上顯著降低所有出血（MD -28.80，95% CI -40.07 to -17.53）、需治療出血（MD -16.80，95% CI -25.80 to -7.80）、關節出血（MD -12.50，95% CI -19.91 to -5.09）、自發性出血（MD -14.80，95% CI -24.90 to -4.71）的年化出血率，但沒有證據指出對於目標關節出血的影響。Conizumab能統計上顯著降低所有出血（MD -12.31，95% CI -19.17 to -5.45）、

^{ff} 為 mean difference 縮寫。

需治療出血 (MD -10.10, 95% CI -17.74 to -2.46)、關節出血 (MD -9.55, 95% CI -13.55 to -5.55)、自發性出血 (MD -11.96, 95% CI -19.89 to -4.03) 的年化出血率，但未統計上顯著降低目標關節出血。

非凝血因子療法的非嚴重不良事件比例高於需求性療法，最常見的不良事件為注射部位反應，且fitusiran及concizumab可能產生短暫的抗藥抗體。

作者認為，非凝血因子療法能降低出血事件、增加無出血病人比例、增加非嚴重不良事件發生比例、改善生活品質，同時也指出證據限制包含開放式研究設計、部分結果指標缺失、未評估關節功能及經濟指標、缺乏長期療效證據。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供了 2 篇 explorer7 以及 explorer4 試驗相關文獻作為療效佐證，已於前述章節呈現，於此不再贅述。其餘文獻旨在描述疾病概況、流行病學資料與未滿足的醫療需求等，與本案 PICOS 不完全相符，於此不摘述相關資訊。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案藥品 Alhemo[®]主成分為 concizumab，目前尚未取得我國主管機關適應症，建議者此次建議的給付適應症為「用於大於 12(含)歲 A 型及 B 型血友病且有抗體病人(經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 ≥ 5.0 BU)之預防性治療」，並訂立給付規定。

針對本案目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況，與本案藥品具相同治療地位者包含 human plasma protein with factor VIII inhibitor by passing activity (第八因子抑制子繞道活性，商品名為 Feiba)、eptacog alfa (Novoseven)、emicizumab (Hemlibra)，其中 Feiba 可用於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；eptacog alfa 可用於 A 型及 B 型血友病發生抗第八及第九因子抗體者，未限於預防或是出血治療；emicizumab 適用於帶有或未帶有抗體的 A 型血友病病人之出血事件常規性預防。

經查詢我國藥品收載情形，Feiba、eptacog alfa、emicizumab 皆已獲給付於帶有凝血因子抗體的血友病。惟 Feiba、Novoseven 僅給付於需求性治療，以及特定情況下，如標的關節出血、接受重大手術、發生顱內出血或腹腔出血後的短期預防治療，而 emicizumab 則給付於 A 型血友病且有抗體病人預防性治療。

依據系統性文獻回顧結果，本品未有與 emicizumab 之直接比較試驗，也未搜得其他間接比較研究。

綜合上述資訊，參考臨床治療指引、我國藥品許可適應症及健保給付規定，在 A 型血友病病人上，concizumab 之合適的療效參考品為 emicizumab；在 B 型血友病病人上，concizumab 未有合適的療效參考品。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

截至2025年4月23日止，於加拿大CDA-AMC、澳洲PBAC 及英國NICE公開網頁，皆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

針對本案目標給付族群，於電子資料庫中僅尋獲concizumab與需求性治療之直接比較試驗，缺乏concizumab與emicizumab之直接或間接比較研究，建議者亦未提供其他比較性資料。

證據主要來自樞紐試驗 explorer7。explorer7 為多中心、第三期、開放式、隨機對照試驗，旨在評估 concizumab 用於帶有抗體的 A 型或 B 型血友病病人的療效及安全性。

試驗共納入 19 位不預防 (group 1) 及 33 位 concizumab 預防 (group 2) 的病人。在主要療效指標上，兩組平均年化需治療出血率達統計顯著差異 (RR 0.14, 95%CI 0.07 to 0.29, $p < 0.001$)，在自發性出血、關節出血、目標關節出血、所有需治療及不需治療出血上也有同樣趨勢。56 周的延伸試驗結果顯示，concizumab 預防期間的年化需治療出血率中位數為 0.8 (四分位距 0.0 to 3.2)，支持其長期療效。

安全性上，concizumab 耐受性良好，常見的不良事件包含關節痛 (10%)、注射部位紅斑 (7%)、上呼吸道感染 (6%)，14 位 (11%) 在 concizumab 預防期間發生嚴重不良事件，3 位與出血相關、4 位與感染相關，7 位則為其他原因。儘管曾因血栓事件暫停試驗，但在更改給藥方案後，未有病人發生血栓。

生活品質上，group 1 及 group 2 在 24 周內 SF-36v2 中軀體疼痛 (差異 6.96, 95%CI -1.64 to 15.57) 和生理功能評分 (差異 3.30, 95%CI -3.76 to 10.36) 的變化均未達統計上顯著差異，但結果偏好 concizumab 預防。

(四) 醫療倫理

本案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 05 月 08 日止，查無相關醫療科技評估報告。
PBAC (澳洲)	至 2025 年 05 月 08 日止，查無相關醫療科技評估報告。
NICE (英國)	至 2025 年 05 月 08 日止，查無相關醫療科技評估報告。
其他醫療科技 評估組織	SMC (蘇格蘭)，至 2025 年 05 月 08 日止，查無相關醫療 科技評估報告。
電子資料庫	INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之 資料	無

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

1. CDA-AMC (加拿大)

截至 2025 年 05 月 08 日止，加拿大 CDA-AMC 網站查無相關資料。

2. PBAC (澳洲)

截至 2025 年 05 月 08 日止，澳洲 PBAC 網站查無相關資料。

3. NICE (英國)

截至 2025 年 05 月 08 日止，英國 NICE 網站查無相關資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

截至 2025 年 05 月 08 日止，蘇格蘭 SMC 網站查無相關資料。

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	納入條件：A 型血友病、B 型血友病 排除條件：無
Intervention	concizumab
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 5 月 8 日止，以”haemophilia A”、”haemophilia B”、”concizumab”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，並經標題及摘要閱讀，排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，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[19]，截至 2025 年 3 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 1,884 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 1,074 位、遺傳性第 IX 凝血因子缺乏症佔 198 位。

(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。

本案藥品 concizumab 之 WHO/ATCDDD Index 分類代碼為 B02BX10[7]，屬「B02BX:Other systemic hemostatics」。同屬此分類的其他藥品成分共有 11 項，其中 Hemlibra®（emicizumab）已取得我國許可適應症及健保給付，且給付範圍涵蓋本品建議給付之族群「A 型血友病且有抗體病人」。

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[8]，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「A 型血友病」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的藥品還包括第八凝血因子製劑（factor VIII preparation）Advate®、Xyntha®、NovoEight®、Eloctate®、Kovaltry®、Nuwiq®、Adynovate®、Afstyl®、Jivi®、Esperoct®、Altuviiio®、HaemateP®、Koate-dvi®；人類血漿製劑 TBSF®（國血製劑益康）；雙特異性單株抗體藥物 Hemlibra®（emicizumab）；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®；基因療法 Roctavian®。其中 Feiba®、Novoseven®及 Hemlibra®（emicizumab）已獲健保收載用於治療 A 型血友病且有抗體病人。

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[8]，以本品適應症及建議給付條件為基準，設定「B 型血友病」為適應症關鍵字進行查詢，具有相關適應症的藥品包括第九凝血因子製劑（factor IX preparation）BeneFIX®（rFIX, Nonacog alfa）、Alprolix®（rFIXFc, eftrenonacog alfa）、Refixia®（rFIX, nonacog beta pegol）、Idelvion®（rIXFP, albutrepenonacog alfa）、Rixubis®（rFIX, Coagulation Factor IX）、“基立福”乾燥第九凝血因子注射液、“國血製劑益康”高

純度第九凝血因子注射劑；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[®]；基因療法 Hemgenix[®]及 Beqvez[®]。除基因療法 Hemgenix[®]及 Beqvez[®]雖取得相關許可適應症但尚未獲健保收載，其於藥品皆已納入健保給付。其中 Feiba[®]及 Novoseven[®]獲健保收載用於治療 B 型血友病且有抗體病人。

綜上所述，基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別之選取原則，若以本品作為預防性治療而言，本報告認為本品可能的核價參考品為雙特異性抗體 Hemlibra[®]（emicizumab）。

（三）財務影響

建議者預估本品納入健保給付後，本品臨床使用地位為新增及取代關係，推估未來五年（2026 年至 2030 年）本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 17 人，年度藥費約為第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元。對健保財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。建議者推估過程與理由說明如後：

建議者推估

1. 臨床使用地位

建議者申請本品給付為「用於大於 12（含）歲 A 型及 B 型血友病且有抗體（經 Bethesda 分析法證實帶有第八凝血因子或第九凝血因子抑制性抗體 ≥ 5.0 BU）之預防性治療」。建議者預期本品將取代繞徑治療藥物以及部分 Hemlibra[®]（emicizumab）預防性治療，依據 A 型血友病且有抗體（HwI）、B 型血友病且有抗體（HBwI）病人設定本品取代之藥品如下：

- A 型且有抗體（HwI）：取代繞徑治療藥物 Feiba[®]、Novoseven[®]，以及雙特異性抗體 Hemlibra[®]（emicizumab）。
- B 型血友病且有抗體（HBwI）：取代繞徑治療藥物 Feiba[®]及 Novoseven[®]。

2. 目標族群人數推估

建議者根據 2020 年至 2024 年《全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表》中，A 型血友病（HA）與 B 型血友病（HB）於每年 7 月份的有效領證人數作為推估基礎，並採用線性迴歸推估未來五年 HA 及 HB 的病人數。

參考社團法人台灣省關懷血友病協會網站中有關「第八和第九凝血因子抗體」之文章內容[20]，假設 HwI 及 HBwI 病人分別占 HA 與 HB 病人的 10%與 4.7%。另根據一篇本土研究文獻[21]，假設 HwI 病人中具有高抑制性抗體（ >5.0 BU/mL）

者之比例約為 36.3%。此外，參考「國家發展委員會－中華民國人口推估（105 至 150 年）」中推估結果[22]，假設 12 歲（含）以上人口比例為 90.3%。

綜合上述假設，推估未來五年 12 歲（含）以上 HAwI 且具高抑制性抗體病人數為第一年 35 人至第五年 37 人；而 12 歲（含）以上 HBwI 病人數為第一年 8 人至第五年 9 人。

3. 本品使用人數

針對 HAwI 病人，建議者參考藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 39 次會議資料中[23]，依 Hemlibra[®]每年預估使用人數回推其第五年的市佔率，並據此假設 Hemlibra[®]後續市佔率可維持在 92.5%。推估未來五年接受 Hemlibra[®]預防性治療為第一年 32 人至第五年 34 人，而未接受預防性治療者為每年 3 人。建議者表示本品獲給付後，不耐受 Hemlibra[®]副作用的患者將因有新的治療選擇而轉換至本品，故根據一篇本土研究顯示[24]，有 7.7%病人容忍於 Hemlibra[®]的副作用，據此計算轉換至本品的比例，並參考內部市場調查結果預估每年約成長 2%，據此假設本品於已接受 Hemlibra[®]治療病人中之市佔率約為 7.7% 至 15.7%，推估未來五年以本品取代 Hemlibra[®]的人數約為第一年 2 人至第五年 5 人。建議者另參考 Hemlibra[®]最初申請健保給付時的市佔率，預估本品未來五年於未接受預防性治療者之市佔率約為 50%至 90%。據此推估，推估本品用於未接受 Hemlibra[®]治療者的使用人數約為第一年 2 人至第五年 3 人。

針對 HBwI 病人，考量本品為首個可用於此族群之預防性治療產品，故建議者假設本品之目標族群皆為未曾接受預防性治療病人，並假設其市佔率於未來五年可達 50%至 95%。

綜合上述假設，推估未來五年本品使用人數如下：

- 用於 HAwI 病人為第一年 4 人至第五年 8 人；
- 用於 HBwI 病人為第一年 4 人至第五年 9 人；
- 合計本品總使用人數約為第一年 8 人至第五年 17 人。

4. 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量，並參考《國民營養健康狀況變遷調查報告（106~109 年）》中 12 歲以上國民平均體重為 63.3 公斤[25]，推估本品首年起始劑量應為 63.3 毫克，後續每日維持劑量則為 12.7 毫克。用藥時間為 365 天，並依建議支付價進行估算，本品每人首年藥費約 0.14 億元，每人每年維持劑量藥費約 0.13 億元。據此推估未來五年內本品年度藥費如下：

- 用於 HAwI 病人年度藥費約為第一年 0.54 億元至第五年 1.08 億元；
- 用於 HBwI 病人年度藥費約為第一年 0.54 億元至第五年 1.21 億元；
- 合計本品年度總藥費約為第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元。

5. 取代 Hemlibra® 年度藥費

建議者參考 Hemlibra® 仿單用法用量[27]，並以《國民營養健康狀況變遷調查報告(106–109 年)》中 12 歲以上國民平均體重為 63.3 公斤[25]，推估 Hemlibra® 首年起始劑量初始 4 週應為每週 190 毫克，後續每週維持劑量則為 95 毫克。用藥期間為 52 週，再依健保支付價估算，Hemlibra® 每人首年藥費約 0.13 億元，每人維持劑量年度藥費約 0.12 億元。建議者推估取代 Hemlibra® 的藥費為第一年 0.23 億元至第五年為 0.59 億元。

6. 繞徑治療藥費

建議者表示本品可取代原本未進行預防性治療患出血後的繞徑治療藥費，針對未使用預防性治療者的出血事件風險設為 1，針對接受預防性治療者則參考本品與 Hemlibra® 之臨床試驗數據[13, 26]，分別以其對出血事件風險之降低幅度(本品為 86%、Hemlibra® 為 87%) 作為參數，設定使用本品和 Hemlibra® 後出血事件發生比例分別為 0.14 與 0.13。

建議者考量帶有凝血因子抗體之血友病病人在出血頻率和嚴重程度方面存在個體差異，且目前缺乏本土出血事件藥物治療的相關數據，遂參考健保署公開會議資料[23]，以 Hemlibra® 一案原情境之繞徑藥物治療費用(包含 Feiba® 及 NovoSeven®) 為基礎，計算 2013 至 2017 年平均每人每年於治療出血事件上所支出的藥品費用。另考量 NovoSeven® 在出血事件治療中佔有主導地位，且自 2017 年起其健保支付價已調降約 1.39%，再考量具凝血因子抗體的病人數未有明顯成長，故建議者將平均每人治療出血事件所支出之藥品費用下修，設定平均每人每年治療出血事件之藥品費用約為 0.20 億元。

建議者推估未來五年繞徑治療藥費如下：

- HAwI 族群：在原情境中為第一年 1.46 億元至第五年為 1.51 億元，在新情境中為第一年 1.11 億元至第五年為 1.00 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 0.35 億元至第五年為 0.51 億元。
- HBwI 族群：在原情境中為第一年 1.63 億元至第五年為 1.83 億元，在新情境中為第一年 0.93 億元至第五年為 0.26 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 0.70 億元至第五年為 1.58 億。

7. 財務影響

本品預期可取代目前用於 HAwI 及 HBwI 病人之主要治療選項，包括 Hemlibra[®]及繞徑治療藥品（Feiba[®]與 NovoSeven[®]）。若本品納入健保給付，預估未來五年的財務影響如下：

- HAwI 族群：本品取代 Hemlibra[®]預防性治療與減少出血時使用之繞徑治療藥品費用後，未來五年之財務影響約為第一年節省 370 萬元至第五年節省 250 萬元；
- HBwI 族群：本品減少出血時使用之繞徑治療藥品費用後，未來五年之財務影響約為第一年節省 0.16 億元至第五年節省 0.36 億元。
- 合併 HAwI 與 HBwI 病人族群：本品納入健保給付後，推估未來五年之財務影響約為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。

8. 敏感度分析

建議者考量凝血因子抗體發生率各個研究結果差異甚大，故另參考一篇國內文獻，針對凝血因子抗體發生率進行敏感度分析，相關結果如後表。

項目	基礎分析	敏感度分析
HAwI 比例	10.0%	22.1%
HBwI 比例	4.7%	10.2%
本品使用人數	第一年 8 人至第五年 17 人	第一年 16 人至第五年 28 人
本品年度藥費	第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元	第一年 2.18 億元至第五年 3.77 億元
財務影響	第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元	第一年節省 0.45 億元至第五年節省 0.85 億元

查驗中心評論與校正

本報告認為建議者之財務分析推估架構大致合理，惟針對本品目標人數及年度藥費進行調整，本報告之評論與估算如下：

1. 臨床使用地位

建議者預期本品將取代繞徑治療藥物以及 Hemlibra[®]（emicizumab）預防性治療。本報告經檢視建議給付規定及現行健保給付用於 HAwI 或 HBwI 之藥物給付規定，考量繞徑藥物治療僅給付於出血時使用，而本品作為預防性治療，臨床地位說明如下：

- HAwI：本品可取代 Hemlibra[®]（emicizumab）預防性治療，另可減少出血時使用之繞徑藥物治療費用。

- HBwI：此族群尚未有預防性治療藥物選擇，故本品之預防性治療屬於新增關係，但可減少出血時使用之繞徑藥物治療費用。

2. 目標族群人數推估

建議者參考 2020 年至 2024 年 A 型血友病 (HA) 與 B 型血友病 (HB) 重大傷病有效領證人數，並以線性迴歸推估未來五年 HA 及 HB 病人數。再進一步參考國內文章之 HAwI 及 HBwI 病人比例、本土研究文獻之 HAwI 病人具有高抑制性抗體 (>5.0 BU/mL) 病人比例，以及 12 歲以上人口比例，逐層推估 12 歲以上 HAwI 且具高抑制性抗體及 12 歲以上 HBwI 病人數。

針對 HAwI 族群，本報告根據重大傷病有效領證人數，惟採用中推估結果之複合成長率預估未來五年 HA 病人數，另外本報告參考查驗中心 2021 年血友病研究報告，考量有部分病人未持有重大傷病卡，領證人數與實際血友病人數略有差異，故適度放大回推未來五年 HA 人數為第一年 1,179 人至第五年 1,249 人。本報告進一步參考同份血友病研究報告，HAwI 佔 HA 病人數之比例與建議者假設 (10%) 相近，故沿用建議者設定。針對高抗體比例，建議者參考一篇本土文獻，以 36.3% 假設 HAwI 病人中帶有高抗體，然本報告無法查獲其原始數據來源及進一步驗證其推估流程，因此另以健保資料庫分析 Hemlibra[®] 實際使用人數，考量 Hemlibra[®] 健保給付歷程於 2019 年 11 月給付 A 型血友病有抗體 (高抗體) 預防性治療以及 2023 年 7 月擴大給付至部分重度無抗體預防性治療，故以 2020 年至 2022 年 Hemlibra[®] 使用人數，推估有使用 Hemlibra[®] 治療之高抗體病人約占 HAwI 病人的 42.6%，進一步參考廠商假設 Hemlibra[®] 於高抗體病人的市佔率為 92.5%，回推高抗體病人數 (包含有接受和未接受預防性治療) 為第一年 54 人至第五年 57 人。最後考量 A 型血友病各治療類型在年齡分布上的差異性，本報告參考 2021 年血友病研究報告，曾經有抗體或目前有抗體的病人中 12 歲以上比例 84.2%，推估 12 歲以上 HAwI (高抗體) 人數為第一年 45 人至第五年 48 人。

針對 HBwI 族群，本報告同樣以重大傷病有效領證人數並參考 2021 年血友病研究報告，適度放大回推未來五年 HB 人數為第一年 218 人至第五年 229 人。建議者參考一篇國內文章以 4.7% 假設 HBwI 佔 HB 病人數之比例，本報告考量無法查獲原始數據來源，亦無法得知此參數之推估流程及年份，故另參考 2021 年血友病研究報告，其分析 2020 年健保資料庫 HB 病人並以過去是否有使用繞徑藥物治療判斷其抗體狀態，本報告依據該分析結果以 9.1% 作為有抗體比例。最後參考同份研究報告數據，以 12 歲以上 B 型血友病病人比例 85%，推估 12 歲以上 HBwI 人數為第一年 17 人至第五年 18 人。

綜合上述假設，本報告推估未來五年 12 歲以上 HAwI 且具高抑制性抗體病人數為第一年 45 人至第五年 48 人；而 12 歲以上 HBwI 病人數為第一年 17 人至第

五年 18 人。

3. 本品使用人數

建議者假設 Hemlibra[®]市占率為 92.5%，並分別對已接受 Hemlibra[®]預防性治療之 HAwI 病人、未接受預防性治療之 HAwI 病人及 HBwI 病人族群設定本品市佔率分別為 7.7%至 15.7%、50%至 90%及 50%至 95%。本報告考量建議者清楚說明市占率推估理由，認為尚可以接受，故依建議者之假設推估未來五年本品使用人數如下：

- HAwI 族群：用於已接受 Hemlibra[®]者為第一年 3 人至第五年 7 人；用於未接受預防性治療者為第一年 2 人至第五年 4 人；合計為第一年 5 人至第五年 11 人
- HBwI 族群：第一年 9 人至第五年 17 人
- 合計本品總使用人數為第一年 14 人至第五年 28 人

4. 本品年度藥費

建議者依據本品仿單用法用量，並參考國人 12 歲以上平均體重 63.3 公斤，計算本品每人首年與每年維持劑量之年度藥費。本報告考量血友病病人多為男性，且根據本中心相關研究，具抑制性抗體之病人中男性比例高達 99%，故改採 12 歲以上男性平均體重 68.8 公斤作為計算基準[25]。推估本品首年起始劑量為 68.8 毫克，後續每日維持劑量則為 13.8 毫克。用藥時間為 365 天，並依建議支付價進行估算，本品每人首年藥費約 0.15 億元，每人每年維持劑量藥費約 0.15 億元。推估未來五年本品用於各族群的年度藥費如下：

- HAwI 族群：約為第一年 0.74 億元至第五年 1.61 億元；
- HBwI 族群：約為第一年 1.33 億元至第五年 2.49 億元；
- 合計本品年度總藥費約為第一年 2.07 億元至第五年 4.10 億元。

5. 被取代品之年度藥費

建議者參考 Hemlibra[®]仿單用法用量[27]，並以國民平均體重 63.3 公斤推估藥費。本報告改以 12 歲以上男性平均體重 68.8 公斤進行調整，推估 Hemlibra 首年起始劑量初始 4 週為每週 206.4 毫克，後續每週維持劑量為 103.2 毫克。用藥期間為 52 週，再依健保支付價估算，Hemlibra[®]每人首年藥費約 0.14 億元，每人每年維持劑量藥費約 0.13 億元。本報告推估未來五年本品取代 Hemlibra[®]的年度藥費約為第一年 0.38 億元至第五年 0.90 億元。

6. 繞徑治療藥費

建議者參考本品與 Hemlibra[®]之臨床試驗數據[13, 26]，假設使用本品或 Hemlibra[®]後出血事件發生率分別為 0.14 與 0.13。本報告經檢視相關臨床試驗文獻後沿用建議者參數設定。另外，為了解未接受預防性治療且有抗體病人的繞徑藥物費用，本報告分析健保資料庫 2020 年至 2024 年 B 型血友病人使用繞徑藥物 Feiba[®]或 Novoseven[®]費用，結果顯示各年度平均藥費介於 1,000 萬至 2,400 萬之間，基於 B 型血友病個案數較少且不同病人出血治療費用差異較大，本報告認為建議者之假設尚在可接受範圍內。因此，本報告亦以平均每人每年治療出血事件之藥品費用約為 0.20 億元，推估未來五年繞徑治療藥費如下：

- HAwI 族群：在原情境中為第一年 1.72 億元至第五年為 1.98 億元，在新情境中為第一年 1.38 億元至第五年為 1.29 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 0.34 億元至第五年為 0.69 億元。
- HBwI 族群：在原情境中為第一年 3.46 億元至第五年為 3.63 億元，在新情境中為第一年 1.88 億元至第五年為 0.66 億元，推估本品可減少的繞徑治療藥費為第一年 1.58 億元至第五年為 2.98 億。

7. 財務影響

若本品納入健保給付，本報告預估未來五年的財務影響如下：

- HAwI 族群：考量其取代 Hemlibra[®]與減少相關出血時的繞徑治療藥品費用後，財務影響約為第一年增加 130 萬元至第五年增加 220 萬元；
- HBwI 病人族群：在減少出血時的繞徑治療費用後，財務影響約為第一年節省 0.25 億元至第五年節省 0.49 億元。
- 合併 HAwI 與 HBwI 病人族群：本品納入健保給付後，推估未來五年之財務影響約為第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.47 億元。

8. 敏感度分析

本報告參考所分析的 Hemlibra[®]使用人數，針對所回推的 HAwI（高抗體）比例進行敏感度分析，相關結果如後表。

項目	基礎分析	低推估	高推估
HAwI 高抗體比例	42.6%	38%	47.2%
本品用於 HAwI 人數	5 人至 11 人	5 人至 9 人	6 人至 12 人
本品用於 HBwI 人數	9 人至 17 人	9 人至 17 人	9 人至 17 人
本品總使用人數	14 人至 28 人	14 人至 26 人	15 人至 29 人
本品年度藥費	第一年 2.07 億元 至第五年 4.10 億	第一年 2.07 億元 至第五年 3.80 億	第一年 2.22 億元 至第五年 4.24 億

	元	元	元
財務影響	第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.47 億元	第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.45 億元	第一年節省 0.21 億元至第五年節省 0.45 億元

七、經濟評估結論

(一) 主要醫療科技評估報告

至 2025 年 5 月 8 日止，於加拿大 CDA-AMC、澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 網頁並未查詢到相關經濟評估報告。

(二) 財務影響

1. 建議者預期本品用於 A 型血友病且有抗體 (HwI) 及 B 型血友病且有抗體 (HBwI) 之預防性治療，可取代雙特異性抗體 Hemlibra®及繞徑治療藥物 Feiba®、Novoseven®。再依據健保重大傷病領證統計表、流行病學文獻研究及臨床試驗參數等資料設定本品市佔率、年度藥費計算方式，推估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數約為第一年 8 人至第五年 17 人，本品年度藥費約為第一年 1.09 億元至第五年 2.29 億元，以整體情境推估方式，納入取代 Hemlibra®及出血事件之繞徑藥物治療費用後，整體財務影響為第一年節省 0.19 億元至第五年節省 0.39 億元。
2. 本報告認為建議者推估架構大致合理，經調整有抗體的病人比例以及病人體重後，推估未來五年 (2026 年至 2030 年) 本品使用人數為第一年 14 人至第五年 28 人，本品年度藥費約為第一年 2.07 億元至第五年 4.10 億元，納入出血事件之繞徑藥物治療費用，整體財務影響為第一年節省 0.23 億元至第五年節省 0.47 億元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

本案經健保藥品專家諮詢會議討論，建議給付本品用於「帶有抗體之 A 型與 B 型血友病病人之預防性治療」。本報告依據健保署提供之建議支付價更新財務影響，推估未來五年本品使用人數為第一年 14 人至第五年 28 人，本品年度藥費為第一年 0.96 億元至第五年約 1.89 億元，對健保的財務影響為第一年減少 1.24 億元至第五年減少約 2.42 億元。

參考資料

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158.
2. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表 (114 年 3 月). 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-5034-fd764-3028-1.html>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
3. Malec L. Hemophilia A and B: Routine management including prophylaxis. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/hemophilia-a-and-b-routine-management-including-prophylaxis?search=hemophilia%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H978189854. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
4. Lewandowska MD. Acute treatment of bleeding and surgery in hemophilia A and B. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-bleeding-and-surgery-in-hemophilia-a-and-b?search=hemophilia%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
5. Malec L. Inhibitors in hemophilia: Mechanisms, prevalence, diagnosis, and eradication. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/inhibitors-in-hemophilia-mechanisms-prevalence-diagnosis-and-eradication?search=hemophilia%20prophylaxis&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
6. 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. *J Thromb Haemost* 2024; 22(9): 2629-2652.
7. ATC/DDD Index 2025. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
8. 西藥、醫療器材許可證相關查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://lmspiq.fda.gov.tw/web/>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
9. 最新版藥品給付規定內容-第4節 血液治療藥物 Hematological drugs. 衛生福利部中央健康保險署.

- <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-7593-ad2a9-3397-1.html>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
10. Concizumab for preventing bleeding episodes in haemophilia A or haemophilia B [ID5099]. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10972>. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
 11. Alhemo : EPAR - Public assessment report. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alhemo-epar-public-assessment-report_en.pdf. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
 12. Drug Approval Package: ALHEMO-Integrated review. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/761315Orig1s000T0C.cfm. Published 2025. Accessed May. 16, 2025.
 13. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med* 2023; 389(9): 783-794.
 14. Tran H, von Mackensen S, Abraham A, et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2024; 8(4): 102476.
 15. Mathias M, Linari S, Bruzelius M, et al. LONGER-TERM CONCIZUMAB PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: ≥ 1 -YEAR (56-WEEK CUT-OFF) EFFICACY AND SAFETY RESULTS FROM THE PHASE 3 EXPLORER7 TRIAL. *Haemophilia* 2023; 29: 99.
 16. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134(22): 1973-1982.
 17. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Advances* 2022; 6(11): 3422-3432.
 18. 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 of Systematic Reviews* 2024; (2): CD014544.
 19. 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 May 7th, 2025.
 20. 沈銘鏡教授. 第八和第九凝血因子抗體. 社團法人台灣省關懷血友病協會.

- <http://www.hemophilia.org.tw/page/about/index.aspx?kind=79>. Accessed May 7th, 2025.
21. Chen YC, Chang CY, Cheng SN, et al. Evolution of congenital haemophilia care in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(3): 582-591.
 22. 「中華民國人口推估（105 至 150 年）」報告. 國家發展委員會. <https://pop-proj.ndc.gov.tw/News.aspx?n=3&sms=10347>. Accessed May 7th, 2025.
 23. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議第 39 次(108 年 8 月)會議紀錄. 衛生福利部中央健康保險署. <https://www.nhi.gov.tw/ch/cp-3927-fc7e5-2493-1.html>. Accessed May 7th, 2025.
 24. Shen MC, Chou SC, Chiou SS, et al. Efficacy, safety and cost of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: A nationwide observational study in Taiwan. *Haemophilia* 2023; 29(6): 1499-1508.
 25. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2017-2020 年. 衛生福利部國民健康署. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=3998>. Accessed May 7th, 2025.
 26. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy and safety of emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 809-818.
 27. 台灣中外製藥股份有限公司. 血甯博皮下注射劑 30 毫克/毫升 [HEMLIBRA SC Injection 30 mg/mL]. 衛生福利部食品藥物管理署. https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001086%E8%99%9F. Accessed May 15th, 2025.

附錄

附錄一 與本案藥品具有相近治療地位藥品的健保現行給付條件

4.2.7. 雙特異性單株抗體藥物(如 Hemlibra)：

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 $\geq 5.0\text{BU}$ 。
 - (2) 使用 Hemlibra 24 小時以前繞經藥物須停止使用。病人領取的 Feiba 必須先使用完後，才能考慮開始使用 Hemlibra。
 - (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：
 - (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)。
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。
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)：
 - (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。

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)：

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 270 μ g/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。

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 $\leq$ 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 $\leq$ 5 BU/mL：

i. 輕度出血時：使用 rVIIa 70~90 μ g/kg IV，q 2 hr，1~3 劑或 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 50~100 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 70~90 μ g/kg IV，q 2 hr，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)，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。

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。

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。

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。

(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)。

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。

6. A 型或 B 型且有高反應抗體存在之血友病病人：

(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。

(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。

(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。

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。

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。

附錄二 療效文獻搜尋策略

文獻檢索資料庫	查詢日期	關鍵字		篇數
PubMed	2025/5/8	#1	(concizumab) AND (haemophilia) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	7
Embase	2025/5/8	#1	'concizumab'/exp OR concizumab	281
		#2	haemophilia	26123
		#3	#1 AND #2	148
		#4	#3 AND ('randomized controlled trial'/de OR 'systematic review'/de)	31
Cochrane library	2025/5/8	#1	(haemophilia) AND (concizumab) (Word variations have been searched)	60

附錄三 經濟文獻搜尋策略

文獻檢 索資料 庫	查詢日期	關鍵字		篇數
Pubmed	2025/5/9	#1	"concizumab" AND "haemophilia"	33
		#2	#1 AND (cost)	1
Embase	2025/5/9	#1	'concizumab'/exp OR concizumab	288
		#2	haemophilia	26230
		#3	#1 AND #2	150
		#4	#3 AND cost	8
Cochrane library	2025/5/9	#1	concizumab	60
		#2	haemophilia	2069
		#3	#1 AND #2	60
		#4	#3 AND cost	2