

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

商品名：Alprolix Powder for Injection 250IU、500IU、1,000IU、2,000IU、3,000IU

學名：rFIXFc (eftrenonacog alfa)

事由：

1. 本案為賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）建議 Alprolix Powder for Injection 250IU、500IU、1,000IU、2,000IU、3,000IU（eftrenonacog alfa, rFIXFc）納入全民健康保險給付用於「成人和兒童 B 型血友病患者之：控制和預防出血、手術療程處置(perioperative management)、常規的預防或減少出血頻率」。
2. 基於財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）前於民國 106 年 1 年 10 日及 106 年 9 月 11 日，已針對本案藥品用於「12 歲及以上 B 型血友病」治療範疇先後完成醫療科技評估報告，本報告將以補充報告格式，重點更新主要醫療科技評估組織之給付建議、相關臨床研究結果及財務影響分析，以供參考。
3. 另，本報告依據 109 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議結論，以本品限用於嚴重 B 型血友病病人之預防性治療、「每週注射一次、每次 50 IU/Kg」給付條件及初核價格更新財務影響推估。
4. 於全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議召開前，本報告接獲 1 個病友團體於健保署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中分享意見，故另摘要呈現於評估結論，以供參考。

完成時間：民國 109 年 06 月 03 日

---

---

### 評估結論

#### 一、參考品

本案藥品為長效型之基因工程 Fc 融合蛋白第九凝血因子製劑。綜合參考 ATC 分類、許可適應症、健保收載情形、臨床實證資料及治療指引建議，本報告認為同屬基因工程製劑之短效型第九凝血因子製劑 BeneFIX (nonacog alfa)及 Rixubis (nonacog gamma)可為本案藥品之療效參考品。

#### 二、主要醫療科技評估組織之建議

至 109 年 1 月 16 日止，本報告於澳洲 PBAC、英國 NICE 及其他醫療科技組織如蘇格蘭 SMC 網站查無相關資料，僅於加拿大 CADTH 網站尋獲一份於 105 年 2 月發布之科技回顧 (technology review)，旨在進行本案藥品用於 12 歲及以上 B 型血友病病人控制和預防出血的經濟評估；摘述內容請詳見查驗中心於 106 年 1 月 10 日完成的評估報告。

#### 三、相對療效與安全性（人體健康）

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

本報告主要參考三項非隨機分派第三期臨床試驗 (B-LONG、Kids B-LONG 及延伸性試驗 B-YOND) 與一篇間接比較研究 (由 Iorio 等人於 105 年發表)。

三項臨床試驗皆納入先前接受過治療的嚴重 B 型血友病病人。B-LONG 試驗收納成年及青少年男性病人 (12 歲及以上)，探討長效型 rFIXFc 製劑用於需求性治療、預防性治療 (固定頻次為每週一次 [劑量自 50 IU/kg 調整] 或固定劑量為 100 IU/kg [給藥間距自 10 天起始調整]) 與手術預防的療效及安全性；Kids B-LONG 試驗收納男童病人 (12 歲以下)，僅有單一治療組，均以 rFIXFc 製劑作為預防性治療；B-YOND 試驗則收納完成 B-LONG 試驗或 Kids B-LONG 試驗之受試者進行長期追蹤。整體而言，缺乏長效型 rFIXFc 製劑和一般型 FIX 製劑在相對療效及安全性方面的直接比較證據，兩者之間僅有藥物動力學比較分析，以及另尋獲針對 12 歲及以上病人的間接比較研究。

關於 B-LONG 試驗及 Iorio 等人間接比較研究結果，請詳見查驗中心於 106 年 1 月 10 日完成的評估報告；以下摘述 Kids B-LONG 試驗及延伸性 B-YOND 試驗。

### (一) Kids B-LONG 試驗

共納入 30 位先前接受過治療<sup>a</sup>且未生成抑制因子之 12 歲以下嚴重 B 型血友病男童病人，評估 rFIXFc 的安全性、療效及藥物動力學。所有受試者皆接受預防性治療，以每週注射一次 50 至 60 IU/kg 起始，後續可視需要調整給藥頻次 (須介於每周一至兩次之間) 或劑量 (單次劑量上限為 100 IU/kg)。主要療效指標為生成抑制因子；結果如後：

1. 所有受試者的治療期間中位數為 49.4 週，沒有受試者生成抑制因子。
2. 年度出血率 (annualized bleeding rate, ABR) 中位數在所有受試者中為 2.0，在 0 至 6 歲及 6 至 12 歲受試者中分別為 1.1 及 2.1。
3. 試驗期間共有 20 名受試者發生 60 次出血事件，其中 45 次 (75%) 在注射一劑 rFIXFc 後得到緩解，55 次 (92%) 能夠在注射一或兩劑 rFIXFc 後緩解。治療每次出血事件的 rFIXFc 平均單次注射劑量中位數為 63.5 IU/kg，總劑量中位數為 68.2 IU/kg。
4. 試驗期間未有受試者接受大型手術。
5. 所有受試者接受預防性治療的 rFIXFc 平均每週劑量中位數為 58.6 IU/kg，在 0 至 6 歲及 6 至 12 歲受試者中分別為 59.4 IU/kg 及 57.8 IU/kg；僅有 1 人需縮短注射間隔為 5 天，有 10 人增加劑量 5 至 20 IU/kg。
6. 藥物動力學方面，rFIXFc 的平均半衰期為 68.6 小時；以受試者進行個體內比較

<sup>a</sup> 所有受試者進入試驗前均接受預防性治療，使用的第九凝血因子製劑包括血漿濃縮製劑 Alphanine 及 Haemosolvex 與基因重組製劑 BeneFIX；80% 受試者的給藥頻次超過每周一次，70% 受試者使用每周兩次。受試者進入試驗前 12 個月之總出血次數中位數為 2.5 次 (IQR: 0.0 to 5.0)，其中 0 至 6 歲為 3.0 次 (IQR: 0.0 to 5.0)、6 至 12 歲為 2.0 次 (IQR: 0.0 to 5.0)。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

的結果顯示，相較於進入試驗前使用的一般型第九凝血因子製劑，rFIXFc 的半衰期較為延長，清除率較低，增量回復率相似。

### (二) 延伸性 B-YOND 試驗

納入完成 B-LONG 試驗及 Kids B-LONG 試驗之受試者，包括四個治療組，(1) Weekly prophylaxis：固定一週給藥一次，每次劑量 20 to 100 IU/kg，(2) Individualised prophylaxis：固定劑量 100 IU/kg，每 8 至 16 天注射一次，(3) Modified prophylaxis：依受試者反應調整，其中 12 歲以下病人劑量至多可調整至每周兩次 100 IU/kg，(4) 需求性治療。受試者可在試驗期間的任何時間點轉換治療組別，但 12 歲以下病人在滿 12 歲前僅可接受預防性治療。主要評估指標為生成抑制因子；結果如下：

1. 於期中分析時，共有 116 位受試者（分別有 93 位及 23 位來自 B-LONG 及 Kids B-LONG）；自原試驗起算，rFIXFc 治療期間中位數在成人及青少年為 39.5 個月，在 12 歲以下兒童為 21.9 個月，沒有受試者生成抑制因子。無論年齡，在接受預防性治療的受試者中，大部份維持在原試驗中使用的給藥間隔及劑量（如後表）。

	維持給藥間隔	延長給藥間隔	縮短給藥間隔
	維持給藥劑量	減少給藥劑量	增加給藥劑量
自 B-LONG 結束時至 B-YOND 期中分析(71 人)	83.1%	5.6%	11.3%
	66.2%	11.3%	22.5%
自 Kids B-LONG 結束時至 B-YOND 期中分析(23 人)	78.3%	17.4%	4.3%
	47.8%	21.7%	30.4%

各預防性治療組的 ABR 皆低（如下表），需求性治療組的 ABR 則為 11.3；成人及青少年受試者發生的出血事件有 97% 在注射一至兩劑 rFIXFc 後能夠獲得控制，12 歲以下兒童受試者的出血事件則為 95%；在受試者接受的 15 次大型手術中，其中 14 次有接受止血效果評估，皆獲評為極佳或良好。

	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis	Modified prophylaxis	需求性治療
年度出血率（annualized bleeding rate, ABR），中位數（分析人數）				
成人及青少年	2.3 (50 人)	2.3 (30 人)	2.4 (13 人)	11.3 (15 人)
6 至 12 歲以下	2.7 (10 人)	2.4 (5 人)	3.1 (1 人)	—
0 至 6 歲以下	0 (9 人)	—	—	—

2. 最終分析結果僅發表於研討會摘要；共有 98 人完成 B-YOND 試驗，分別包括 75 位及 23 位來自 B-LONG 及 Kids B-LONG 的受試者。結果顯示，於中位數上達四年的治療期間中，未有受試者生成抑制因子；在預防治療組中，來自 B-LONG 試

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

驗受試者的給藥間隔及周劑量中位數在各組中分別為 7 至 14 天及 48.46 至 68.23 IU/kg，來自 Kids B-LONG 受試者則分別為 7 至 10 天及 59.96 至 67.70 IU/kg。

### 四、財務影響評估

- (一) 建議者認為本品納入健保收載後，將取代 BeneFIX、Rixubis 及其他第九凝血因子血漿產品，並參考人口數中推估資料、全民健康保險醫療統計年報、相關研究及專家意見等，推估未來五年(109 年至 113 年)本品於成人及兒童使用人數合計第一年 47 人至第五年 88 人，原情境年度藥費為第一年約 5.81 億元至第五年約 5.84 億元，本品納入給付之新情境年度藥費為第一年約 5.46 億元至第五年約 5.07 億元，預估對健保整體財務影響為第一年節省約 3,500 萬元至第五年節省約 7,700 萬元。另外，建議者依仿單將本品使用調整為每 10 天注射一次 100 IU/kg 進行敏感度分析，預估財務影響為第一年節省 1,600 萬元至第五年節省 5,100 萬元。
- (二) 本報告認為建議者對於本品臨床定位及財務影響分析架構清楚，但部分參數需進行調整；以下為本報告對相關參數進行的校正說明：
  1. 使用人數推估相關參數：本報告將評估年度調整為 110 年至 114 年，並將建議者推估之產生抗體的病人比例 10.3%，另外參考文獻中第九因子抗體濃度 > 5 B.U. 的病人比例 5.2% 進行校正。
  2. 藥品使用量推估相關參數：在病人體重推估上，本報告重新參考國民營養健康狀況變遷調查及醫療統計年報等資料，校正病人體重為兒童約 29 公斤、成人約 66 公斤。在需求性治療族群的 ABR 推估上，建議者假設使用取代藥品者為 17.55 次，使用本品者為 11.64 次，但本報告認為出血事件與個人因素有關，與使用藥品無關，因此參考國外真實世界數據 (Real world data, RWD) 的文獻資料假設原情境及新情境之 ABR 均約 6 次。在原情境預防性治療族群的取代藥品注射次數推估上，建議者以最高頻率設定每人每週注射 2 次，本報告則另參考國內研究推估平均每人每週注射 1.6 次。
- (三) 本報告經校正相關參數後，重新推估未來五年(110 年至 114 年)本品於成人及兒童合計使用人數為第一年 50 人至第五年 99 人，原情境年度藥費為第一年約 4.58 億元至第五年約 4.75 億元，本品納入給付後之新情境年度藥費為第一年約 4.62 億元至第五年約 4.82 億元，對健保整體財務影響為第一年約 400 萬元至第五年約 700 萬元。另外，依仿單將本品使用調整為每 10 天注射一次 100 IU/kg 進行敏感度分析，預估對健保財務影響將上升為第一年約 2,600 萬元至第五年約 5,000 萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 藥品專家諮詢會議後報告更新

本報告依據 109 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議結論，以本品限用於嚴重 B 型血友病病人之預防性治療、「每週注射一次、每次 50 IU/Kg」給付條件及初核價格更新財務影響推估，預估本品使用人數約第一年的 40 人至第五年的 80 人，年度藥費約第一年的 1.72 億元至第五年的 3.67 億元，對健保的整體財務影響約第一年的 22 萬元至第五年的 38 萬元。

#### 五、醫療倫理

本報告摘錄自衛生福利部中央健康保險署「新藥及新醫材病友意見分享」平台中收集的 1 個病友團體意見如後：

1. 自發性出血（如關節或腸胃道的出血）及疼痛常讓病人難以忍受，甚至產生併發症，導致身心影響；預防性補充凝血因子可避免病人因關節腔內長期反覆出血，以致發生關節病變甚至肢體障礙。
2. 現有第九凝血因子製劑因半衰期短，採取預防性治療時需頻繁地注射，對於年長者與孩童是為挑戰，也有造成血管硬化的問題。
3. 病友期待長效型第九凝血因子製劑可減少施打頻率、提供更好的止血及預防效果，減少病人關節傷害及其家庭在治療上的負擔。此外，期望新藥能夠造福所有血友病病人，而若考量健保資源，建議優先給付於預防性使用。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 一、背景

賽諾菲股份有限公司（以下簡稱建議者）擬建議 Alprolix powder for injection (eftrenonacog alfa) 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU 及 3000 IU，依其主管機關核可之適應症「適用於成人和兒童 B 型血友病患者之：控制和預防出血、手術療程處置 (perioperative management)、常規的預防或減少出血頻率」納入全民健康保險給付，並建議修訂健保給付條件如下（修訂處如底線標示處）：

- 4.2.3 第八、第九凝血因子製劑用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：
1. (略)
  2. (略)
  3. 預防性治療 (primary prophylaxis)：限嚴重型 (VIII 及 IX：C 小於 1%) 血友病病人。
    - (1) 嚴重 A 型血友病病人：(略)
    - (2) 嚴重 B 型血友病病人：
      - I. 一般型製劑：每周注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。
      - II. 長效型製劑 (如 Alprolix)：每週注射一次，每一次劑量為 50 IU/kg 或每 10 天注射一次，每一次劑量為 100 IU/kg。
    - (3) (略)
    - (4) (略)

本報告透過食品藥物管理署《西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢》網站[1]，以「血友病」作為適應症關鍵字、「第九凝血因子」及「FACTOR IX」作為中英文品名關鍵字、「B02BD04」作為藥理治療分類關鍵字，搜尋未註銷之許可證，並搜尋健保相關給付規定[2]，進而彙整與本案申請藥品具相近臨床地位之藥品於附錄一，其中包括基因重組及血液濃縮之第九凝血因子製劑。

基於查驗中心前於 2017 年 1 月 10 日及 2017 年 9 月 11 日，已針對本案藥品用於「12 歲及以上 B 型血友病」治療範疇進行醫療科技評估，並分別完成評估報告，本報告將以補充報告格式，重點更新主要醫療科技評估組織之給付建議、相關臨床研究結果及財務影響分析，以供參考。

### 二、療效評估

在療效評估方面，本報告將重點參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告、電子資料庫相關文獻及建議者提供之資料，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。

#### (一) 主要醫療科技評估組織之給付建議

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

至 2020 年 1 月 16 日止，於英國 NICE [3]、澳洲 PBAC [4] 與加拿大 CADTH [5] 等主要醫療科技評估組織網站之公開資訊，未能尋獲新發布之相關評估報告。搜尋結果中僅有一份相關資料，為加拿大 CADTH 於 2016 年 2 月發布之科技回顧 (technology review)，基於查驗中心已於 2017 年 1 月 10 日完成之評估報告中對此進行摘要整理，於此不再贅述。

此外，至 2020 年 1 月 16 日止，於其他醫療科技評估組織如蘇格蘭 SMC [6] 之網站公開資訊，亦未能尋獲相關評估報告。

### (二) 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 作為搜尋條件，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：

<b>Population</b>	納入條件：B 型血友病病人 排除條件：無
<b>Intervention</b>	Alprolix、efteonacog alfa、rFIXFc 或其他本品使用之名稱及代稱
<b>Comparator</b>	不設限
<b>Outcome</b>	不設限
<b>Study design</b>	clinical trials、systematic review、meta-analysis

依照上述之 PICOS，透過 PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2020 年 1 月 15 日，以 hemophilia B、factor IX Fc 等關鍵字進行搜尋，搜尋策略詳見附錄二。

#### 2. 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Embase 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，與本品相關之臨床療效與安全性研究包括三項臨床試驗 (B-LONG、Kids B-LONG 及 B-YOND) 以及兩篇間接比較系統性回顧 (分別由 Iorio 等人於 2016 年與 Davis 等人於 2019 年發表)。

B-LONG 與 Kids B-LONG 為非隨機分派、開放式作業之第三期臨床試驗，分別招募已接受過治療之 12 歲及以上與 12 歲以下嚴重 B 型血友病病人；

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

B-LONG 試驗探討 rFIXFc 用於需求性治療、預防性治療(固定頻次為每週一次[劑量自 50 IU/kg 調整]或固定劑量為 100 IU/kg [給藥間距自 10 天起始調整]) 與手術預防之療效與安全性，並於次族群比較 rFIXFc 與基因重組的第九凝血因子製劑 (rFIX, BeneFIX) 的藥物動力學參數；Kids B-LONG 試驗僅有單一治療組，均以 rFIXFc 製劑作為預防性治療。B-YOND 則為前兩項試驗之延伸性追蹤試驗，探討受試者長期使用之療效與安全性。針對使用 rFIXFc 治療 B 型血友病，目前仍未有與其他 rFIX 直接比較之證據，僅尋獲兩項間接比較之系統性文獻回顧研究。

基於查驗中心已於 2017 年 1 月 10 日完成之評估報告中針對 B-LONG 試驗及 Iorio 等人發表之間接比較系統性文獻回顧進行摘要整理，於此不再贅述。本報告將分述 Kids B-LONG 及 B-YOND 等兩項臨床試驗及 Davis 等人發表之間接比較系統性文獻回顧研究結果於下。

- (1) 第三期臨床試驗：Kids B-LONG 試驗 (Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicenter, non-randomised phase 3 study) [7]

Kids B-LONG 試驗結果由 Fischer 等人於 2017 年發表在 *The Lancet Haematology*，為一多國多中心、開放式作業、非隨機分派之第三期臨床試驗；旨在針對先前接受過治療的 12 歲以下嚴重 B 型血友病兒童病人，評估基因重組 Fc 融合蛋白第九凝血因子 (rFIXFc) 的安全性、療效及藥物動力學。

### A. 試驗資訊：

受試對象為曾接受第九凝血因子製劑治療超過 50 個暴露日且未生成抑制因子之 12 歲以下嚴重 B 型血友病男童病人<sup>a</sup>。於試驗期間，受試者均接受預防性治療，初始給藥頻次為每週注射一次，起始劑量 50 至 60 IU/kg，後續依受試者反應調整，但給藥頻次必須介於每周一至兩次之間，單次劑量上限為 100 IU/kg。

主要療效指標為是否生成抑制因子，次要療效指標包括藥物動力學參數、年度出血次數、關節出血次數、治療出血事件所需輸注的 rFIXFc 次數及劑量、rFIXFc 使用量與使用 rFIXFc 治療出血事件的效果。

### B. 研究結果：

此試驗共納入 30 位受試者，其中年齡在 6 歲以下及 6 至 12 歲之間的受試者

<sup>a</sup> 第九凝血因子活性  $\leq 2$  IU/dL [ $\leq 2\%$ ]或記載有已知會導致嚴重 B 型血友病的基因型。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

分別有 15 位。共有 5 位亞洲人 (佔 17%)。所有受試者進入試驗前均接受預防性治療，使用的第九凝血因子製劑包括血漿濃縮製劑 Alphanine 及 Haemosolvex 與基因重組製劑 BeneFIX；80% 受試者的給藥頻次超過每周一次，70% 受試者使用每周兩次。

所有受試者接受治療的時間中位數為 49.4 週 (四分位數間距[interquartile range, IQR]：47.6 to 50.0)。主要療效指標方面，試驗期間沒有受試者生成抑制因子；在接受本品治療至少 50 個暴露日且有抑制因子檢測結果的 23 位病人中，抑制因子發生率為 0% (95% 信賴區間[confidence interval, CI]：0.0 to 14.3%)。

安全性方面，受試者對於本品注射的耐受度也相當良好，常見的不良反應為鼻咽炎 (7 人，23.3%) 及摔倒 (6 人，20.0%)，與一般 B 型血友病兒童患者相似。所有不良事件中，僅一名 3 歲受試者發生食慾不振被評定為與本品相關，但並未導致受試者退出試驗。

藥物動力學方面，共 24 名受試者完成藥物動力學檢測，rFIXFc 的平均半衰期為 68.6 小時 (95% CI：61.8 to 76.0)。此研究除記錄受試者使用 rFIXFc 時之藥物動力學特性外，亦記錄受試者進入試驗前使用其它第九凝血因子製劑之藥物動力學特性並進行比較；共 22 名受試者可比較個體內比例 (inpatient ratio)，結果顯示 rFIXFc 有較為延長的半衰期、較低的清除率及相似的增量回復率。其中有 20 位受試者進入試驗前使用 rFIX，0 至 6 歲受試者在試驗前使用 rFIX 之平均半衰期為 18.2 小時 (95% CI：15.5 to 21.3)，試驗中使用 rFIXFc 之平均半衰期為 66.5 小時 (95% CI：55.9 to 79.1)；在 6 至 12 歲受試者中則分別為 19.2 小時 (95% CI：17.6 to 20.9) 及 71.1 小時 (95% CI：64.4 to 78.6)；個體內比較的結果顯示 rFIXFc 相較於 rFIX 使用於不同年齡層之受試者時，半衰期均較為延長。

年度出血率 (annual bleeding rate, ABR) 方面 (如表一)，使用 rFIXFc 時，年度出血率中位數為 2.0 (四分位數間距[interquartile range, IQR]：0.0 to 3.1)，其中 0 至 6 歲為 1.1 (IQR：0.0 to 2.9)、6 至 12 歲為 2.1 (IQR：0.0 to 4.2)。此研究另報告受試者進入試驗前 12 個月之總出血次數中位數為 2.5 次 (IQR：0.0 to 5.0)，其中 0 至 6 歲為 3.0 次 (IQR：0.0 to 5.0)、6 至 12 歲為 2.0 次 (IQR：0.0 to 5.0)。

試驗期間共有 20 名受試者發生 60 次出血事件，其中 45 次 (75%) 在注射一劑 rFIXFc 後得到緩解，55 次 (92%) 能夠在注射一或兩劑 rFIXFc 後緩解。治療每次出血事件的 rFIXFc 平均單次注射劑量中位數為 63.5 IU/kg，總劑量中位數為 68.2 IU/kg (95% CI：50.9 to 126.2)。未有受試者於試驗中接受大型手術。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

試驗結束時，所有受試者接受的平均每週劑量中位數為 58.6 IU/kg (IQR : 52.3 to 64.8)，其中有 1 人必須縮短注射間隔為 5 天，有 10 人增加劑量 5 至 20 IU/kg。於事後以 27 位進入試驗前使用 rFIX 製劑的受試者進行比較分析，當受試者自 rFIX 製劑轉換為使用 rFIXFc 後，每週劑量中位數減少了 39.4 IU/kg，約 39%。

表一、Kids B-LONG 試驗受試者使用之 rFIXFc 周劑量與年度出血率統計

	6 歲以下 (15 人)	6 至 11 歲 (15 人)	全體 (30 人)
周劑量 (IU/kg)	59.4 (53.0 to 64.8)	57.8 (51.7 to 65.0)	58.6 (52.3 to 64.8)
最後三個月周劑量* (IU/kg)	60.4 (55.6 to 65.2)	61.6 (54.0 to 66.7)	61.0 (54.1 to 65.9)
年度出血率 (annual bleeding rate, ABR)			
出血總數	1.1 (0.0 to 2.9)	2.1 (0.0 to 4.2)	2.0 (0.0 to 3.1)
自發性出血	0.0 (0.0 to 1.1)	0.0 (0.0 to 2.1)	0.0 (0.0 to 1.2)
關節出血	0.0 (0.0 to 0.0)	1.1 (0.0 to 2.1)	0.0 (0.0 to 1.1)

表格中數據均為中位數 (四分位數間距)。

\* 分析自完成至少 6 個月試驗之 28 名受試者。

整體而言，此試驗結果顯示對於使用 rFIXFc 作為預防性治療之 12 歲以下嚴重 B 型血友病兒童病人，因其較為延長的半衰期，每週輸注一次 rFIXFc 能夠安全且有效地預防及治療出血事件，試驗過程中無病人生成抑制因子。惟受限於試驗設計與受試者人數，注射 rFIXFc 的時間間隔是否能夠大於 7 天以及 rFIXFc 用於未接受過凝血因子治療之嚴重 B 型血友病兒童病人之療效安全性仍需進一步研究。

- (2) 延伸性試驗 B-YOND : Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B [8] :

B-YOND 試驗之期中分析結果由 Pasi 等人發表於 2017 年發表在 *Thrombosis and Haemostasis*，為第三期試驗 B-LONG 及 Kids B-LONG 之開放式作業、非隨機分派、延伸性試驗；旨在評估 rFIXFc 用於 B 型血友病病人預防及治療出血事件的長期安全性及療效。

受試者納入條件為完成 B-LONG 或 Kids B-LONG 臨床試驗之病人。研究將接受預防性治療的受試者分為三組：Weekly prophylaxis 為固定一週給藥一次，每次劑量 20 to 100 IU/kg；Individualised prophylaxis 為固定劑量 100 IU/kg，每 8 至 16 天注射一次；Modified prophylaxis 則依受試者反應調整，其中 12 歲以下病人劑量至多可調整至每周兩次 100 IU/kg；另有部分青少年/成人受試者持續接受

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

需求性治療。受試者可在試驗期間的任何時間點轉換治療組別，但 12 歲以下病人在滿 12 歲前僅可接受預防性治療。

主要評估指標為是否生成抑制因子，次要指標包括年度出血次數、接受 rFIXFc 暴露日、rFIXFc 使用量、rFIXFc 用於治療出血事件之效果等。

此試驗共有 116 名受試者，包括 93 名從 B-LONG 延續，年齡中位數為 29.0 歲 (IQR: 13 to 63) 之青少年/成人受試者，以及從 Kids B-LONG 納入的 23 名兒童受試者，其中 0 至 < 6 歲受試者 (9 名) 的年齡中位數為 4.0 歲 (IQR: 3 to 5)，6 至 < 12 歲受試者 (14 名) 的年齡中位數 9.5 歲 (IQR: 7 to 12)。至中期數據切點為止，青少年/成人組從 B-LONG 開始累積的治療時間中位數為 39.5 個月，累計暴露日中位數為 162 日；兒童組從 Kids B-LONG 開始累積的治療時間中位數則為 21.9 個月，累計暴露日中位數為 94 日。

預防性治療組整體而言，多數受試者均維持 B-LONG/Kids B-LONG 試驗時相同的頻次與劑量。以注射頻次分析來看，青少年/成人組 71 名受試者中有 59 名維持在 B-LONG 試驗結束時的給藥頻次 (83.1%)，8 名頻次增加 (11.3%)，4 名頻次下降 (5.6%)；兒童組 23 名受試者有 18 名維持每周一次的頻率 (78.3%)，1 名增加為每周兩次 (4.3%)，4 名減少為 10-14 天一次 (17.4%)。以週劑量分析來看，青少年/成人組 71 名受試者中，47 名的週劑量未有改變 (66.2%)，8 名減少 (11.3%)，16 名增加 (22.5%)；兒童組 23 名受試者中，11 名維持相同的週劑量 (47.8%)，5 名減少 (21.7%)，7 名增加 (30.4%)。各試驗分組使用之平均給藥間隔、平均周劑量及平均年劑量中位數彙整如表二：

表二、預防性治療組之平均給藥間隔、平均周劑量與平均年劑量

	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis	Modified prophylaxis
給藥間隔 (天)，中位數 (IQR)			
12 歲以上	7.0 (7.0 to 7.0)	13.7 (10.1 to 14.0)	6.9 (4.9 to 7.0)
6 至 < 12 歲	7.0 (7.0 to 7.0)	10.0 (10.0 to 10.8)	4.1*
0 至 < 6 歲	7.0 (7.0 to 7.0)		
周劑量 (IU/kg)，中位數 (IQR)			
12 歲以上	49.5 (39.9 to 62.8)	50.2 (48.2 to 61.5)	61.7 (41.5 to 81.8)
6 至 < 12 歲	63.1 (59.7 to 64.7)	66.6 (63.3 to 69.5)	157.9*
0 至 < 6 歲	64.4 (52.3 to 66.5)		
年劑量 (IU/kg)，中位數 (IQR)			
12 歲以上	2647.0 (1903.4 to 3383.9)	2781.5 (2579.4 to 3397.3)	3504.6 (2408.9 to 4473.8)

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis	Modified prophylaxis
6 至 < 12 歲	3318.8 (2913.0 to 3372.1)	3698.2 (3673.9 to 3845.1)	8987.3*
0 至 < 6 歲	3327.9 (2724.1 to 3853.1)	/	/

\* 此位兒童受試者在 Kids B-LONG 試驗結束時使用每 5 天一次之頻率接受治療，並且在本試驗中期切點時再增加為每周 2 次。

安全性結果顯示，未有受試者出現抑制因子，預估發生率為 0.0% (95% CI: 0.0 to 3.1)，亦無過敏反應的報告。常見不良事件與 B-LONG/Kids B-LONG 相符，主要為頭痛 (12.1%) 與鼻咽炎 (11.2%)；另於 B-YOND 試驗期間新發有三例非嚴重不良反應 (非心因性胸痛、血尿及阻塞性尿路病變) 與一例嚴重不良反應 (腎絞痛) 被判定與 rFIXFc 相關，但皆獲緩解且無受試者因而退出試驗。

年度出血率方面，青少年/成人組不論使用何種預防性治療劑量頻次，ABR 中位數均為 2.3 或 2.4 次；需求性治療組則為 11.3 次。兒童組僅接受預防性治療，0 至 6 歲之受試者接受 weekly prophylaxis 的 ABR 中位數為 0.0 次；6 至 12 歲之受試者接受 weekly prophylaxis 或 individualised prophylaxis 的 ABR 相似 (2.7 次及 2.4 次)，1 位接受 modified prophylaxis 受試者的 ABR 則為 3.1。

截至試驗切點為止，青少年/成人組共發生 1,013 次出血事件，87.3% 的事件在注射一劑 rFIXFc 後緩解，97.2% 需要至多兩劑，單次平均劑量中位數為 46.2 IU/kg (IQR: 33.3 to 60.0)；兒童組共發生 60 次出血事件，80% 的事件注射一劑 rFIXFc 後緩解，95% 需要至多兩劑，單次平均劑量中位數為 57.8 IU/kg (IQR: 43.2 to 74.9)。

試驗中共有 8 名受試者接受 15 次大型手術，手術前注射 rFIXFc 預防過度出血；其中 14 次手術有接受止血效果評估，皆獲醫師評價為達到極佳或良好之減緩出血效果，代表受試者使用 rFIXFc 能夠使手術期間出血程度與一般病人相仿。

B-YOND 試驗之期中數據累積追蹤了青少年/成人組 39.5 個月與兒童組 21.9 個月使用 rFIXFc 治療的紀錄。在安全性方面，所有受試者都沒有生成抑制因子，不良事件的類型與頻率也與典型的血友病病人族群相似；療效方面，接受預防性治療的受試者在減少注射頻率的療法下仍能夠維持低出血發生率。整體而言，此長期追蹤試驗的期中數據顯示病人長期使用 rFIXFc 的療效及安全性與第三期臨床試驗之結果相似。惟本試驗排除了未曾接受過凝血因子替代療法以及有抑制因子病史的病人族群，針對此族群，仍需進一步研究了解 rFIXFc 之療效與安全性。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (3) 間接比較系統性文獻回顧(Davis 等人於 2019 年發表): Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP [9]

Davis 等人於 2019 年發表此篇系統性文獻回顧與統合性分析，旨在間接比較 IDELVION<sup>®</sup> 與其他基因重組型第九凝血因子製劑在第三期臨床試驗中用於 12 歲以上嚴重 B 型血友病病人作為預防性治療時之平均年度出血次數、平均年度自發性出血次數以及平均年度關節出血次數之差異。

共納入 7 篇文獻進行比較分析，包括 3 個長效型第九凝血因子( IDELVION<sup>®</sup>、Alprolix<sup>®</sup> 與 Refxia<sup>®</sup>) 與 3 個一般型第九凝血因子( BeneFIX<sup>®</sup>、Rixubis<sup>®</sup> 與 Ixinity<sup>®</sup>)，其中 Refxia<sup>®</sup> 與 Ixinity<sup>®</sup> 並未於台灣上市。由於此研究僅納入有報告平均數/標準差數值的療效指標進行比較分析，故在與本品相關之文獻中，僅有 B-LONG 試驗固定頻次預防性治療組之年度出血率數值被納入比較分析；本報告摘錄此文獻中對於各品項年度出血率之平均數/標準差數值於表三，惟基於此篇文獻的研究目的及資料擷取原則可能導致的偏差，在解讀其結果時宜謹慎小心。

表三、不同基因重組型第九凝血因子製劑之平均年度出血率比較

研究與品項	注射頻次	注射劑量 (IU/kg)	年度出血率 平均值 ± 標準差
Santogostino et al. (IDELVION <sup>®</sup> )	7 天	35 to 50	1.2 ± 1.8
Powell et al. (Alprolix <sup>®</sup> )	7 天	50	3.1 ± 2.9
Kavakli et al. (BeneFIX <sup>®</sup> )	7 天	100	3.6 ± 4.6
Lambert et al. (BeneFIX <sup>®</sup> )	每周 1-3 次	20 to 130	3.1 ± 3.8
Collins et al. (Ixinity <sup>®</sup> )	每周 2 次	50 to 75	3.6 ± 7.2
Windyga et al. (Rixubis <sup>®</sup> )	每周 2 次	50	4.3 ± 5.8

### (三) 建議者提供之資料

建議者提供之療效相關資料包括 B-LONG、Kids B-LONG、B-YOND 三項臨床試驗之發表文獻，其中 B-LONG 臨床試驗之結果已在查驗中心於 2017 年 1 月 10 日完成之評估報告呈現，Kids B-LONG 結果與 B-YOND 之期中結果亦於本報告前段整理，故不於此贅述。

另，建議者亦提供 Ragni 等人於美國血液病學會 2018 年會以海報發表之 B-YOND 臨床試驗最終分析結果[10]。共有 98 人完成 B-YOND 試驗，包括 75 名青少年/成人組受試者與 23 名兒童組受試者。無受試者發生抑制因子，不良事件之發生率與類型亦與典型的血友病病人族群相似。受試者的 ABR 及於試驗結束時使用之劑量頻次整理如表四。

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

表四、B-YOND 臨床試驗結束時預防性治療組受試者之年度出血次數與使用本品之頻次與劑量

	青少年/成人組			兒童組		
	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis	Modified prophylaxis	6 歲以下	6 至 12 歲	
				Weekly prophylaxis	Weekly prophylaxis	Individualised prophylaxis
年度出血次數，中位數（四分位數區間）						
出血總數	2.26 次 (0.40 to 5.16)	1.85 次 (0.76 to 4.00)	2.91 次 (1.14 to 5.36)	1.04 次 (0 to 2.28)	1.14 次 (0.54 to 2.34)	3.69 次 (3.54 to 5.21)
自發性出血	0.88 次 (0 to 3.00)	0.73 次 (0.20 to 1.85)	0.40 次 (0 to 2.01)	0 次 (0 to 1.11)	0.13 次 (0 to 1.68)	0.74 次 (0.59 to 1.14)
關節出血	0.67 次 (0 to 3.62)	1.58 次 (0.40 to 3.56)	1.49 次 (0.41 to 2.91)	0 次 (0 to 2.22)	0.80 次 (0 to 1.68)	0.85 次 (0.29 to 2.36)
使用本品之頻次與劑量，中位數（範圍）						
注射間隔(天)	6.99 (6.7 to 7.8)	13.61 (3.5 to 21.3)	6.61 (3.3 to 14.2)	7.00 (6.8 to 7.2)	7.02 (6.9 to 7.5)	10.20 (5.2 to 13.2)
每周劑量 (IU/kg)	48.46 (21.3 to 105.6)	50.76 (17.1 to 141.3)	68.23 (22.4 to 145.7)	64.64 (41.2 to 82.5)	59.96 (44.2 to 81.8)	67.70 (49.6 to 139.2)

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### (四) 療效評估結論

#### 1. 療效參考品

針對建議者建議本案申請藥品艾波利凍晶注射劑 250IU、500IU、1000IU、2000IU、3000IU (Alprolix<sup>®</sup> Powder for Injection 250IU、500IU、1000IU、2000IU、3000IU) 納入健保給付之適應症「適用於成人與兒童 B 型血友病患者之：控制和預防出血，手術療程處置 (perioperative management)、常規的預防或減少出血頻率」，在與本案申請藥品具類似許可適應症且收載於健保給付之品項中，本報告認為同屬基因重組第九凝血因子製劑的 nonacog alfa (BeneFIX<sup>®</sup>) 與 nonacog gamma (RIXUBIS<sup>®</sup>) 可為本案申請藥品之療效參考品。

#### 2. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2020 年 1 月 16 日止，於英國 NICE、加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及其他主要醫療科技評估組織如蘇格蘭 SMC 之公開資料，尋獲加拿大 CADTH 於 2016 年發布之一份經濟評估報告，相關內容已摘錄於查驗中心於 2017 年 1 月 10 日完成之醫療科技評估報告。

#### 3. 相對療效與安全性

經 PubMed 與 Embase 等電子資料庫搜尋，共獲得三項臨床試驗 B-LONG、Kids B-LONG 與 B-YOND 期中分析之發表結果，以及兩篇分別由 Iorio 等人及 Davis 等人發表之系統性文獻回顧與統合性分析。另建議者亦提供 B-YOND 最終結果之研討會摘要。

本報告在此摘要說明 Kids B-LONG 與 B-YOND 等兩項臨床試驗。有關 B-LONG 試驗及 Iorio 等人研究，詳如查驗中心於 2017 年 1 月 10 日完成之醫療科技評估報告。

根據 Kids B-LONG 試驗結果 (由 Fischer 等人發表)，於治療期間中位數為 49.4 週內，30 位受試者皆未生成抑制因子；rFIXFc 的平均半衰期為 68.6 小時；年度出血率中位數為 2.0；顯示每週輸注一次 rFIXFc 用於先前接受過治療之 12 歲以下嚴重 B 型血友病男童病人作為預防性治療，可安全且有效地預防及治療出血事件。

根據 B-YOND 試驗結果 (由 Pasi 等人發表期中分析，Ragni 等人以研討會摘要型式發表最終結果)，長期使用時，安全性及年度出血次數與第三期臨床試驗之數據相仿，且亦未有受試者生成抑制因子，顯示本品用於 B 型血友病病人

# 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

作為預防性治療的長期安全性及療效。此外，多數受試者於此延伸性試驗中維持 B-LONG/Kids B-LONG 試驗結束時使用的頻次劑量，周劑量中位數亦相近。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 五、經濟評估

#### (一) 疾病負擔

血友病為凝血因子缺乏而使出血時間延長的一種疾病，常見的血友病有A型及B型，B型血友病是因第九凝血因子蛋白（Factor IX）的缺乏或不正常所造成。根據本土全國流行病學研究顯示，每年B型血友病的盛行率從1997年的0.95人/10萬人上升至2009年的1.34人/10萬人，盛行率較A型血友病低（盛行率從1997年的4.95人/10萬人上升至2009年的7.30人/10萬人）。B型血友病的診斷年齡中位數為12.38歲、死亡年齡中位數為39.83歲，較A型血友病之診斷與死亡年齡中位數早（分別為16.97歲及45.68歲）[11]。根據2019年11月全民健康保險重大傷病各疾病別之有效領證統計，遺傳性第IX凝血因子缺乏症有效領證人數為183人，佔所有先天性凝血因子異常（1,541人）的12%左右[12]。

#### (二) 財務影響

依據建議者所提供之財務影響分析，本品將做為治療成人與兒童B型血友病患者的需求性與預防性治療，臨床使用地位為取代關係。建議者預估本品收載於健保後，2020年至2024年接受本品治療病人數約為47人至88人（包括需求性治療14人至22人、預防性治療33人至66人），建議者估算本品年度藥費約為第一年的1億7千萬元至第五年的3億5千萬元、對健保的財務影響約為第一年節省3千5百萬元至第五年節省7千7百萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床地位：建議者認為本品收載於健保後，將取代 BeneFIX、Rixubis 及其他第九凝血因子血漿產品（Factor IX plasma-derived therapies, pdFIX），用於治療成人（12 歲以上）與兒童（未滿 12 歲）B 型血友病患者，在臨床使用地位上為取代關係。
2. 目標族群：建議者根據 2011 年至 2015 年國家發展委員會之總人口數中推估，並參考 2011 年至 2015 年全民健康保險醫療統計年報中之 B 型血友病接受治療的病人數，推估治療平均比例為 7.5 人/百萬人。接續，依據國發會未來五年之總人口數中推估值，以上述比例估算 2020 年至 2024 年之 B 型血友病病人數為每年 177 人。建議者假設醫療統計年報中，14 歲以下之病人數比例適用於本品 12 歲以下兒童族群，並依據醫療統計年報中年齡別與性別之比例，回推本品於不同族群之病人數。在疾病嚴重度推估方面，建議者根據一份於研討會發表的台灣真實世界數據（Real world data, RWD）[14]呈現之 B 型血友病嚴重程度比例分別為輕度 6.9%、中度 10.3%及重度 82.8%，以及產生抗體病人比例 10.3%，進行需求性與治療性治療之目標人數估算。建議者預估

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年度 B 型血友病之目標人數為 162 人，而有關建議者推估之病人數、符合本品需求性治療（on-demand therapy）及預防治療（prophylaxis therapy）適應症之目標人數分述如下：

- (1) 成人：以男性佔 69.1%、女性佔 9.8% 估算 B 型血友病病人數，分別為每年 123 人及 17 人。接續，參考台灣 RWD 資料之嚴重度比例 82.8%、無產生抗體比例 89.7%、病患接受需求性與預防性治療比例分別為 50% 等，推估 12 歲以上成人需求性與預防性治療人數，分別為每年 76 人及 52 人。
  - (2) 兒童：以男性佔 19.2%、女性佔 1.8% 估算 B 型血友病病人數，分別為每年 34 人及 3 人。接續，參考台灣 RWD 資料嚴重度比例 82.8%、無產生抗體比例 89.7%、臨床醫師意見與健保共擬會議之藥品資料（治療先天性第八凝血因子缺乏的 Eloctate）中，兒童需求性與預防性治療比例分別為 10% 及 90% 等，推估 12 歲以下兒童需求性與預防性治療人數，分別為每年 10 人及 24 人。
3. 使用人數：建議者根據 2014 年至 2018 年健保使用量資料，分析 Gamma-fix（包括 BeneFIX、Rixubis）及 Factor IX 血漿產品之市占率分別約 99% 與 1%，並以複合成長率分別約 11.4% 及 -18.8% 來估算 2 類產品之未來五年使用量。接續，建議者認為本品可減少注射頻率，促進病人生活品質，並針對兒童與成人於需求性與預防性治療設定不同的市占率，推估本品整體市占率，並推估未來五年使用本品人數為第一年的 47 人至第五年的 88 人，不同族群之使用人數分述如下：
- (1) 成人：本品於需求性治療之使用人數為第一年的 12 人至第五年的 19 人，於預防性治療之使用人數為第一年的 21 人至第五年的 44 人。
  - (2) 兒童：本品於需求性治療之使用人數為第一年的 2 人至第五年的 3 人，於預防性治療之使用人數為第一年的 12 人至第五年的 22 人。
4. 原情境年度藥費建議者主要針對所取代的 Benefix、Rixubis 及第九凝血因子血漿產品進行藥費估算。首先，在每位病人每次所需注射之凝血因子數量病方面，建議者參考 Eloctate 藥品資料，設定兒童平均體重 23.5 公斤、成人平均體重 68 公斤，每次平均劑量於需求性或預防性治療採相同設定值 50 IU/kg，以此計算每位病人每次所需注射之凝血因子數量，分別為兒童 1,175 IU 及成人 3,400 IU。

接續，於需求性治療方面，建議者參考文獻資料及臨床醫師意見，假設台灣平均年度出血率（Annualized bleed rate, ABR）為 17.55 次（平均每人 1 次出血事件注射 1.23 次）[13]；於預防性治療方面，建議者參考健保給付規定，假設每週注射 2 次（每年計 104 次），另加上預防性治療期間的 ABR 事件

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

2.6 次（平均每人 1 次出血事件注射 1.23 次）推估年度使用量，並假設所有藥品之治療效果一致。

最後，建議者依據各項藥品之健保給付價格估算藥品費用，包括 Benefix 或 Rixubis 為 21.0 元/IU、第九凝血因子血漿產品為 15.1 元/IU，推估原情境之年度藥費為第一年的 5.81 億元元至第五年的 5.84 億元，不同族群之年度藥費分述如下：

- (1) 成人：於需求性治療每年所需凝血因子數量總計約 560 萬 IU、於預防性治療每年總計約 1,900 萬 IU；年度藥費於需求性治療為第一年的 1 億 1 千 6 百萬元至第五年的 1 億 1 千 7 百萬元、於預防性治療為第一年的 3 億 9 千 6 百萬元至第五年的 3 億 9 千 8 百萬元。
  - (2) 兒童：於需求性治療每年所需凝血因子數量總計約 25 萬 IU、於預防性治療每年總計約 3 百萬 IU；年度藥費於需求性治療每年為 5 百萬元、於預防性治療為第一年的 6 千 3 百萬元。
5. 新情境年度藥費建議者根據本品之臨床試驗結果與本品市佔率推估年度藥費。首先，基於上述原情境中兒童與成人平均體重設定，計算本品每位病人每次所需注射之凝血因子數量，並根據本品臨床試驗結果，假設兒童需求性與預防性治療之每次平均劑量為 57.8 IU 及 50 IU，推估每次分別約需 1,358 IU 與 1,175 IU；成人需求性與預防性治療之每次平均劑量為 46.2 IU 及 48.46 IU，推估每次分別約需 3,142 IU 與 3,295 IU，接續，假設兒童每年需求性治療 11.64 次（平均每人 1 次出血事件注射 1.2 次），預防性治療每週 1 次（每年計 52 次）、另加上 ABR 事件 1.09 次（平均每人一次出血事件注射 1.2 次）；成人每年需求性治療 11.64 次（平均每人 1 次出血事件注射 1.13 次），預防性治療每週 1 次（每年計 52 次）、另加上 ABR 事件 2.26 次（平均每人 1 次出血事件注射 1.13 次）推估年度使用量。

最後，建議者依據本品建議之健保給付價格，估算本品年度藥費為第一年的 1 億 7 千萬元至第五年的 3 億 5 千萬元；新情境整體年度藥費為第一年的 5.46 億元元至第五年的 5.07 億元，不同族群之年度藥費分述如下：

- (1) 成人：本品於需求性治療每年使用量為第一年的 50 萬 IU 至第五年的 79 萬 IU、於預防性治療每年使用量約第一年的 377 萬 IU 至第五年的 789 萬 IU。本品年度藥費於需求性治療為第一年的 1 千 7 百萬元至第五年的 2 千 7 百萬元、於預防性治療為第一年的 1 億 3 千萬元至第五年的 2 億 7 千萬元。新情境整體年度藥費於需求性治療為第一年的 1 億 2 千萬元至第五年的 1 億 1 千萬元、於預防性治療為第一年的 3 億 7 千萬元至第五年的 3 億 3 千萬元。
- (2) 兒童：本品於需求性治療每年使用量為第一年的 3.8 萬 IU 至第五年的 5.7 萬

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

IU、於預防性治療每年使用量為第一年的 75 萬 IU 至第五年的 138 萬 IU。本品年度藥費於需求性治療為第一年的 131 萬元至第五年 196 萬元、於預防性治療為第一年的 2 千 6 百萬元至第五年的 4 千 7 百萬元。新情境整體年度藥費於需求性治療為第一年的 557 萬元至第五年的 569 萬元、於預防性治療為第一年的 5 千 8 百萬元至第五年的 5 千 3 百萬元。

6. 財務影響：依據建議者推估本品若納入健保給付後，每年對健保的財務影響約為第一年節省 3 千 5 百萬元至第五年節省 7 千 7 百萬元，不同族群之財務影響分述如下：
  - (1) 成人：財務影響於需求性治療為第一年節省 139 萬至第五年節省 263 萬元、於預防性治療為第一年節省 2 千 9 百萬元至第五年節省 6 千 4 百萬元。
  - (2) 兒童：財務影響於需求性治療為第一年的 24 萬至第五年的 37 萬元、於預防性治療為第一年節省 571 萬元至第五年節省 1 千萬元。
  
7. 敏感度分析：建議者依據本品仿單建議，於預防性治療上除每週注射一次 50 IU/kg 外，也可選擇每 10 天注射一次 100 IU/kg，建議者依此進行敏感度分析，並根據本品臨床試驗結果進行各項參數假設。建議者推估若為每 10 天注射一次，每年對健保的財務影響約為第一年節省 1 千 6 百萬元至第五年節省 5 千 1 百萬元，有關建議者各項參數估計參見下表，不同族群之財務影響分述如下：
  - (1) 成人：財務影響於需求性治療為第一年節省 139 萬至第五年節省 263 萬元、於預防性治療為第一年節省 2 千萬元至第五年節省 5 千 7 百萬元。
  - (2) 兒童：財務影響於需求性治療為第一年的 24 萬至第五年的 37 萬元、於預防性治療為第一年的 462 萬元至第五年的 847 萬元。

本報告針對建議者財務影響的評論如下：

1. 臨床地位：本報告認為建議者對於本品臨床定位及財務影響分析架構清楚，且提供 Excel 試算表有助於驗證工作進行。於取代品部分，由於目前血漿產品佔整體第九凝血因子使用量之比例已低於 0.1%，且建議者後續皆將取代品參數設定相同，故本報告建議取代品可以 Benefix、Rixubis 為主，以利後續相關費用估算。
  
2. 目標族群：本報告認為國內有已有公開之重大傷病卡有效領證人數[12]，建議可依此進行後續評估，並依據歷年人數成長率進行推估。對於建議者根據國內文獻所設定之年齡分層比例、疾病嚴重程度比例等參數，本報告認為應屬合理，但建議未來五年的推估宜以下一年度開始，即評估 2021 年至 2025

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

年。另外，建議者設定產生抗體予以排除使用藥品的比例 10.3%，為所有曾經產生抗體者，沒有區分抗體濃度；本報告認為建議者參考文獻中所提及第九因子抗體濃度 >5 B.U.者佔 5.2%，為比較可能因產生抗體而排除的人數。經上述參數調整後，本報告推估 2021 年至 2025 年使用第九凝血因子之目標人數為第一年的 175 人至第五年的 180 人。

3. 使用人數：對於建議者假設本品之市占率，本報告認為應屬合理。本報告推估使用本品人數為第一年的 50 人至第五年的 99 人。
4. 原情境年度藥費於體重估算部分，本報告參考衛生福利部國民健康署公布之 2013 年至 2016 年國民營養健康狀況變遷調查[15]，以國內各性別年齡層之體重分布，參考醫療統計年報中 B 型血友病之男女比例估算加權平均體重，分別為兒童約 29 公斤、成人約 66 公斤，以此進行後續使用量之推估。

於需求性治療的 ABR 參數部分，本報告認為出血事件與個人因素有關（凝血因子濃度的高低、活動程度），與使用本品或取代品藥品無關，採用不同的 ABR 數值較不合理。本報告於需求性治療部分調整為相同參數，並採用國外 RWD 文獻資料中需求性治療病人 ABR 約 6 次進行推估[16]。

於預防性治療之注射頻率部分，建議者以每週注射 2 次、每次 50 IU/kg 估算取代品藥費，為給付建議之最大劑量，本報告根據建議者所提供之國內 RWD 研究[13]中 B 型血友病預防性治療有 44% 為每週注射 1 次、56% 為每週注射 2 次，以此推算每週使用頻率約 1.6 次進行原情境之藥費推估。

經上述參數調整後，本報告推估原情境之年度藥費為第一年的 4.58 億元至第五年的 4.75 億元。

5. 新情境年度藥費：本報告依據 2013 年至 2016 年國民營養健康狀況變遷調查後之體重分析、調整需求性治療之 ABR 參數及預防性治療之取代品注射頻率，最後以本品每週注射一次 50 IU/kg 及其建議給付之價格，進行後續各藥品使用量之藥費估算。本報告推估本品之年度藥費為第一年的 1.83 億元至第五年的 3.86 億元；新情境之年度藥費為第一年的 4.62 億元至第五年的 4.82 億元。
6. 財務影響：本報告預估本品若納入給付後，對健保的財務影響為第一年的 4 百萬元至第五年的 7 百萬元。
7. 敏感度分析：根據本品仿單建議之每 10 天注射一次 100 IU/kg 情境進行敏感度分析，本報告預估本品若納入給付後，對健保的財務影響為第一年的 2 千 6 百萬元至第五年的 5 千萬元。

本報告於各次族群之推估，包括使用人數、年度藥費及財務影響參見表五。

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

表五、本品納入健保給付之經濟評估摘要

HTA 評估		2021 年	2022 年	2023 年	2024 年	2025 年
本品使用人數		50	70	84	94	99
成人	需求性	12	15	17	19	21
	預防性	23	35	44	49	50
兒童	需求性	1	2	2	2	3
	預防性	14	18	21	24	25
本品年度藥費(億元)		1.83	2.70	3.32	3.76	3.86
成人	需求性	0.09	0.11	0.13	0.14	0.16
	預防性	1.38	2.10	2.62	2.97	3.02
兒童	需求性	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	預防性	0.36	0.48	0.56	0.63	0.67
財務影響(億元)		0.04	0.05	0.06	0.07	0.07
成人	需求性	0.026	0.031	0.036	0.040	0.044
	預防性	0.007	0.011	0.014	0.016	0.016
兒童	需求性	0.003	0.003	0.004	0.005	0.005
	預防性	0.005	0.007	0.008	0.009	0.009
敏感度分析-治療情境由每週 1 次 50 IU/kg，改為每 10 天 1 次 100 IU/kg						
財務影響(億元)		0.26	0.36	0.42	0.48	0.50

### (三) 藥品專家諮詢會議後報告更新

本品經 2020 年 3 月健保署藥品專家諮詢會議決議，限用於嚴重 B 型血友病病人之預防性治療，健保給付規定為「每週注射一次、每次 50 IU/Kg」。本報告依據決議之健保給付規定內容及初步核定之價格進行財務影響修正，預估本品使用人數約第一年的 40 人至第五年的 80 人，年度藥費約第一年的 1.72 億元至第五年的 3.67 億元，預估對健保的財務影響約第一年的 22 萬元至第五年的 38 萬元。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 參考資料

1. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed January 15, 2020.
2. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Accessed January 15, 2020.
3. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed January 15, 2020.
4. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. <https://pbac.pbs.gov.au/>. Accessed January 15, 2020.
5. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/>. Accessed January 15, 2020.
6. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk>. Accessed January 15, 2020.
7. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *The Lancet Haematology* 2017; 4(2): e75-e82.
8. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. Long-term safety and efficacy of extended-interval prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in subjects with haemophilia B. *Thrombosis and haemostasis* 2017; 117(3): 508-518.
9. Davis J, Yan S, Matsushita T, Alberio L, Bassett P, Santagostino E. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *Journal of medical economics* 2019; 22(10): 1014-1021.
10. Ragni M, Kulkarni R, Pasi KJ, et al. B-YOND final results confirm established safety, sustained efficacy, and extended dosing interval for up to 4 years of treatment with rFIXFc in previously treated subjects with severe hemophilia b. *Blood* 2018; 132.
11. Chang CY, Yeh GC, Lin SY, Tseng IJ, Tsai CH, Lee YW. Trends in the epidemiology, diagnosed age and mortality rate of haemophiliacs in Taiwan: a population-based study, 1997-2009. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2014; 20(4): 535-540.
12. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表(108年12月). [https://www1.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23](https://www1.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23)

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

- C660CAACAA159D. Published 2019. Accessed Jan 17, 2020.
13. Ching-Yeh Lin, Shih-HsinChiu, Jiaan-Der Wang, et al. General situation of hemophilia patients in Taiwan: A multicenter registry. In: ISTH 2019 Congress. Melbourne, Australia: Hemophilia study group of Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis 2019.
  14. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2014; 20(3): 398-406.
  15. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查成果報告 2013-2016 年. <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3999&pid=11145>. Published 2019. Accessed Jan 14, 2020.
  16. Berntorp E, Dolan G, Hay C, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2017; 23(1): 105-114.

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 附錄

#### 附錄一、與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名 (商品名)	我國許可適應症	劑型	規格含量	健保現行給付條件
B02BD04 Factor IX, recombinant, Fc fusion protein (rFIXFc) (本案藥品 Alprolix®)	適用於成人和兒童 B 型血友病患者 之：控制和預防出 血、手術療程處置 (perioperative management)、常規 的預防或減少出血 頻率。	243 凍晶注 射劑	250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU/每小 瓶(vial)	尚未納入給付
B02BD04 Factor IX, recombinant, albumin fusion protein (Idelvion®)	適用於預防及治療 B 型血友病患者(先 天性第九凝血因子 缺乏症)之出血，包 括接受外科手術時 出血的控制與預 防。	243 凍晶注 射劑	250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU/每小 瓶(vial)	尚未納入給付
B02BD04 nonacog gamma (RIXUBIS®)	適用於成人及兒童 B 型血友病患： 控制和預防出血事 件，手術療程 (perioperative) 處 置，及常規性預防 處置 (routine prophylaxis)。	243 凍晶注 射劑	500 IU、1000 IU、2000 IU/每小 瓶(vial)	4.2.3. 第八、第九凝血因 子血液製劑：用於 A 型或 B 型無抗體存在 之血友病人： 1.門診之血友病人得 攜回二~三劑量(至 多攜回一個月)第 八、第九凝血因子備 用，繼續治療時，比 照化療以「療程」方 式處理，並查驗上次 治療紀錄及填寫附 表十八之五一醫療 評估追蹤紀錄表。醫 療機構、醫師開立使 用血液製劑時，應依
B02BD04 Factor IX, Recombinant BeneFIX®)	控制與預防 B 型血 友病(先天性第九 凝血因子缺乏症， 或稱聖誕節症)之 出血，包括接受外 科手術時的出血控 制與預防出血。做 為常規預防性治療	243 凍晶注 射劑	250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU/每小 瓶(vial)	

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

	於 B 型血友病病患 (先天性第九凝血因子缺乏症) 之出血。			<p>血液製劑條例之規定辦理。</p> <p>2. 需要時治療 (on demand therapy) : 適用一般型血友病病人, 建議劑量均如附表十八之三—全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。</p> <p>3. 預防性治療 (primary prophylaxis) : 限嚴重型 (VIII:C 小於 1%) 血友病病人。 (中略) (2) 嚴重 B 型血友病病人: 每週注射 1-2 次, 每一次劑量為 30-50 IU/kg。</p>
B02BD04 COAGULATION FACTOR IX(HUMAN) (ALPHANINE®)	預防及治療乙型血友病及缺乏第九凝血因子。	243 凍晶注射劑	500 IU/ 每小瓶 (vial)	
B02BD04 PURIFIED FACTOR IX CONCENTRATE, VIRUS-INACTIVATED (IMMUNINE®)	治療及預防因先天性或後天性第九凝血因子缺乏所引起的出血。	243 凍晶注射劑	600 IU/ 每小瓶 (vial)	
B02BD04 High Purity Factor IX Concentrate (TBSF)	用以治療和預防, 因缺乏第九凝血因子而引起之 B 型血友病相關的出血病症。	245 凍晶乾燥注射劑	500 IU/ 每小瓶 (vial)	

財團法人醫藥品查驗中心  
醫療科技評估報告補充資料

附錄二、療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2020.01.15	1	hemophilia B	228
		2	(((((FIX) OR (F-IX) OR (factor ix) OR (factor 9))) AND ((fc) OR (fusion))) OR ((eftrenonacog) OR (Alprolix))) AND ( ( systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] ) ) )	29
		3	#1 AND #2	21
Embase	2020.01.15	1	hemophilia B	218
		2	recombinant blood clotting factor 9	154
		3	fusion protein	1829
		4	#1 AND #2 AND #3	24