

# 血甯博皮下注射劑 30 毫克/毫升、150 毫克/毫升 (Hemlibra SC injection 30mg/mL、150 mg/mL)

## 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	Hemlibra SC injection	成分	Emicizumab
建議者	台灣中外製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣中外製藥股份有限公司		
含量規格劑型	30 毫克/毫升、150 毫克/毫升；注射液劑		
主管機關許可適應症	Hemlibra 適用於帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病病人的出血事件常規性預防治療。		
建議健保給付之適應症內容	用於 A 型血友病且有抗體病人之預防性治療		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，雙特異性單株抗體藥物(如 Hemlibra)：用於 A 型血友病且有抗體病人 1. 預防性治療(Primary 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 (維持劑量) 2. 若臨床上需要使用超過上述劑量，則需要事前審查		
建議療程	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 (維持劑量)		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

## 醫療科技評估報告摘要

### 摘要說明：

- 一、參考品：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經認定其臨床價值足以成為第一類新藥，則不需要核價參考品；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品

emicizumab 之臨床治療地位為 A 型血友病且有抗體病人之「預防性治療」，目前健保收載之藥品並未涵蓋 A 型血友病且有抗體病人之預防性治療，因此本案藥品並無合適的療效參考品。

二、 主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、 相對療效與安全性(人體健康):針對帶有抗體之 A 型血友病病人,使用 emicizumab 做為預防性治療的臨床療效與安全性評估文獻,主要來自一項開放標籤、隨機分派的第三期樞紐試驗 HAVEN-1。惟此項試驗僅提供 emicizumab 相較於未接受預防性治療的分析結果,未有本案藥品相較於他種繞徑治療藥品 (bypassing agents, BPA) 的直接比較證據。

試驗共納入 109 位年齡 12 歲以上、帶有第八凝血因子抗體且曾接受過 BPA 做為需求性或預防性治療的先天性 A 型血友病男性病人。其中針對曾接受過 BPA 做為需求性治療而後使用 emicizumab 治療者 (A 組, 35 人) 比較未接受預防性治療者 (B 組, 18 人) 的分析結果,在主要療效指標, A 組相較於 B 組有顯著較低的年出血率 (2.9 件 vs. 23.3 件; RR=0.13;  $p<0.001$ )。在次要療效指標, A 組相較於 B 組於出血相關指標包括全部出血事件 (RR=0.20)、自發性出血 (RR=0.08) 以及關節出血 (RR=0.11), 也都呈現統計顯著差異 ( $p<0.01$ )。

在安全性部分,接受 emicizumab 治療的 103 位受試者中有 73 人 (70.9%) 報告一件以上的不良事件,最常見的不良反應為注射部位反應 (共 28 件/15 人)。發生嚴重不良反應者有 9 人 (8.7%), 在接受 emicizumab 治療期間曾接受多次 APCC 注射的受試者,有 2 人出現栓塞性微血管病,分別各 1 人發生皮膚壞死、淺表性血栓性靜脈炎以及海棉竇血栓。栓塞性微血管病變在停止注射 APCC 之後症狀消失,所有血栓事件都不需要接受抗凝血治療。其他嚴重不良反應包括:皮膚壞死、缺鐵性貧血、敗血症、關節積血、肌肉出血、胃潰瘍出血、頭痛、血尿,都各有 1 人。

四、 醫療倫理:無相關系統性收集之資訊可供參考。

五、 成本效益:建議者提供一份本土情境的藥物經濟學研究,推估 emicizumab 相較於 BPA 藥物為具有絕對優勢(治療結果較佳且成本較低)的治療策略。然而,本報告認為建議者所選擇的比較策略與 emicizumab 的臨床使用地位並不相同,且相關參數推估的合理性及本土適用性亦具有疑慮,因此認為建議者提供之成本效益分析結果具有不確定性。

六、 財務衝擊:建議者認為 emicizumab 納入健保給付後,將取代 BPA 藥物的部分市場,且做為預防性治療將可減少病人的出血治療費用,預估對健保整體的財務影響為第一年減少約 1 億 2,600 萬元至第五年減少約 1 億 5,700 萬元。然而,由於目前 BPA 藥物主要給付做為出血時的需求性治療,與 emicizumab 作為預防性治療的臨床使用地位並不相同,因此本報告認為 emicizumab 之臨床使用地位應屬新增關係;此外,建議者在目標族群篩選上,將病人條件設定為使用 BPA 藥物治療

6 個月以上，該族群多屬高抗體反應病人族群，這與建議之給付條件並不一致，因此本報告認為這會導致病人數推估的不確定性。

本報告在諮詢臨床專家意見以及參考相關文獻後，重新利用健保資料庫進行財務影響分析，推估在 emicizumab 納入給付後，未來五年使用人數為第一年約 40 人至第五年約 50 人，年度藥費為第一年約 7 億 6,100 萬元至第五年約 8 億 7,400 萬元，而在扣除減少的出血治療費用支出後，對健保的整體財務影響為第一年新增約 2 億 100 萬元至第五年新增約 2 億 3,100 萬元。

此外，因臨床專家認為 emicizumab 做為高抗體反應之 A 型血友病病人之預防性治療使用將較具成本效益，因此本報告亦針對此目標族群進行情境分析，預估未來五年使用人數每年約有 40 人，年度藥費為第一年約 5 億 5,300 萬元至第五年約 6 億 3,500 萬元，而在扣除減少的出血治療費用支出後，對健保的整體財務影響為第一年減少約 2,700 萬元至第五年減少約 3,100 萬元。。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品
商品名	Hemlibra	-
主成分/含量	Emicizumab 30 mg/ml, 150 mg/ml	-
劑型/包裝	注射液劑/ 30 mg/1 ml、60 mg/0.4 ml、105 mg/0.7ml、150 mg/1 ml	-
WHO/ATC 碼	B02BX06	-
主管機關許可適應症	Hemlibra 適用於帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病病人的出血事件常規性預防治療。	-
健保給付條件	擬訂中	-
健保給付價	擬訂中	-
仿單建議劑量與用法	建議劑量為於最初 4 週每週一次皮下注射投予 3 mg/kg（負荷劑量），之後改為每週一次投予 1.5 mg/kg（維持劑量）；最大劑量：3.0 mg/kg QW	-

療程	符合治療條件下持續使用	-
每療程 花費	擬訂中	-
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
CADTH/pCODR (加拿大)	至民國 107 年 11 月 20 日止查無資料。
MSAC (澳洲)	至民國 107 年 11 月 20 日止，MSAC 正在針對 emicizumab 做為先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體病人常規性預防治療的給付申請進行評估，尚未發表醫療評估報告。
NICE (英國)	NHS England 於民國 107 年 7 月 6 日公告一份 emicizumab 的臨床政策評估，此份由 NICE 進行的政策評估並非 NICE 指引或建議，而是提供能支持 NHS England 臨床政策的實證證據。擬訂之給付規定 emicizumab 可用於所有年齡之先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體者之預防性治療。

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

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

MSAC 為 Medical Services Advisory Committee 醫療服務諮詢委員會的縮寫；

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

NHS England 為 National Health Service England 英國國民保健署的縮寫。

## 【血甯博皮下注射劑】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 108 年 01 月 19 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

#### (一) 疾病簡介 [1, 2]

血友病是一種先天性出血疾病，遺傳自隱性 X 染色體，病人幾乎都為男性。A 型血友病（haemophilia A）病人血液中第八凝血因子（factor VIII）濃度過低，導致凝血功能異常，一旦出血則難以止血。疾病嚴重程度可依據病人血液中第八凝血因子的濃度可區分為：重度（低於正常水平的 1%）、中度（正常水平的 1% 至 5%）以及輕度（正常水平的 5% 至 40%）。凝血因子水平與出血症狀的程度相關，重度血友病患者易產生自發性出血，中度或輕度血友病人則是受到創傷或進行手術時才易有出血不止之症狀。大多數出血發生在體內，如肌肉或關節，有些出血可能會危及生命；關節出血會導致劇烈疼痛，且長期下來會導致關節損傷，嚴重影響行動與生活品質；腦內出血則可能為致命性。

A 型血友病常在早期幼兒階段即被診斷，目前無法治癒，需要終身治療。治療目的為預防和減少出血事件，主要的治療方式為「因子替代療法（factor replacement treatment）」，藉由靜脈注射將濃縮凝血因子注入病人體內，以經常性補充第八凝血因子來預防出血。凝血因子製劑來源包括血漿萃取濃縮物

(plasma-derived concentrates) 和基因工程產生之重組因子濃縮物 (recombinant factor concentrations)。

血友病的治療類型依據補充時機分為：需求性治療 (episodic/on demand treatment) 和預防性治療 (prophylactic treatment)。前者是在出血發生時才輸注凝血因子至病人體內，使出血停止；後者是定期注射凝血因子，使病人體內的凝血因子保持在一定濃度，進而減少或預防出血發生。2013 年國際血友病協會 (World Federation of Hemophilia, WFH) 之治療指引將不同治療方式定義如下表：

治療類型	定義
需求性治療	臨床上明顯出血時才給予治療。
持續性預防治療	
初級預防 (primary prophylaxis)	常規性持續性*治療，在沒有關節軟骨病變 (通過身體檢查和/或影像學檢查確定) 的情況下，在 3 歲前且第二次發生重大關節出血前開始使用。
次級預防 (secondary prophylaxis)	常規性持續性*治療，在第二次發生大關節**出血之後但尚未造成關節病變 (身體檢查和影像學檢查) 前開始使用。
三級預防 (tertiary prophylaxis)	常規性持續性*治療，在造成關節病變 (身體檢查和影像學檢查) 後開始使用以預防更嚴重的損傷。
間歇性/短期性預防治療	以防止短期出血為目的而給予的治療，治療期每年不超過 45 週。

\* 持續性定義為意圖每年治療 52 週，並基於考量接受事先定義最小限度的輸注頻率，一年中至少 45 週 (85%)。

\*\* 大關節包括踝關節、膝關節、髖關節、肘關節和肩關節。

然而，某些病人在接受因子替代療法後會產生對抗該凝血因子之抑制性抗體 (inhibitor) — 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)，此一抗體會中和凝血因子使其無法作用而導致替代療法無效。2013 年國際血友病協會 (World Federation of Hemophilia, WFH) 發布之血友病治療指引指出，約有 20% 至 30% 的重度 A 型血友病病人和 5% 至 10% 的中度或輕度 A 型血友病病人會產生抗體。在已發展國家，重度 A 型血友病病人產生抗體的年齡中位數為 3 歲以下；中度或輕度 A 型血友病病人則接近 30 歲，常發生於手術時第八因子大量輸注的情況下。抗體的產生會導致替代因子濃縮物治療發生困難，因此應對進行凝血因子治療的病人進行抗體檢測。確認抗體存在和量化濃度可使用改良的 Nijmegen 分析法或改良的 Bethesda 分析法，Nijmegen 分析法較為準確。產生抗體之血友病病人出血與疼痛發生率提高，止血更為困難；若出血滲入肌肉與關節，會造成永久性關節損傷，為血友病臨床治療之重大難題。

根據 WFH (2013) 治療指引，產生抗體的 A 型血友病病人，治療選項取決於抗體濃度 (inhibitor titer)、免疫記憶性反應 (anamnestic response)、出血位置

以及嚴重性。凝血因子抗體濃度以 Bethesda unit (BU) 表示，若抗體濃度持續 <5 BU/ml 為低反應性抗體 (low responding inhibitor)，此種病人為低反應者 (low responder)；抗體濃度 ≥5 BU/ml 為高反應性抗體 (high responding inhibitor)，此種病人為高反應者 (high responder)。低反應性抗體可能為暫時性的，可使用高劑量的濃縮凝血因子治療出血；但高反應性抗體常為持續性存在，接受凝血因子治療會出現免疫記憶反應，除非使用超高劑量持續輸注治療，否則因子替代療法效果很差。兩種類型之抗體反應整理如下表：

抗體類型	抗體濃度	特色
高反應性抗體 (high responding inhibitor)	≥5 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 抗體常持續存在。</li> <li>• 接受凝血因子治療會出現免疫記憶反應，產生更多抗體；除非使用超高劑量持續輸注，否則因子替代療法效果很差。</li> </ul>
低反應性抗體 (low responding inhibitor)	<5 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 可能為暫時性。</li> <li>• 可使用高劑量的濃縮凝血因子治療出血。</li> </ul>

## (二)治療方式 [1, 2]

針對產生抗體的 A 型血友病病人，主要治療方式包括下列兩種：

1. 免疫耐受誘導 (immune tolerance induction, ITI) 療法：長時間定期注射第八凝血因子濃縮物至病人體內，讓體內漸漸適應此一藥品並漸漸停止產生抗體反應而消除抗體；應在確認抗體存在即開始使用 ITI 療法以消除抗體。ITI 處方可以分為高劑量或低劑量，大部分病人在 12 個月之內抗體會減少，但有些病人需要治療長達兩年以上。此療法約對 70% 產生抗體之病人有效，但對 30% 病人無效。
2. 繞徑治療藥品 (bypassing agents, BPA)：使用可繞過抗體之治療藥物來活化凝血系統以預防或治療出血。目前有兩種藥物：(1) 活化的基因重組之第七凝血因子 (recombinant factor VIIa, rFVIIa)，如 NovoSeven<sup>®</sup>；(2) 活化的凝血酶原複合物濃縮劑 (activated prothrombin complex concentrate, APCC)，如 Feiba<sup>®</sup>。

本案藥品 Hemlibra<sup>®</sup> (emicizumab) 是第一個核准用於血友病治療的雙特異性單株抗體，可模擬活化的第八凝血因子，藉由橋接活化的第九凝血因子與第十凝血因子，恢復止血功能。Emicizumab 與第八凝血因子並無任何結構關聯性或基因序列同源性，因此不會誘發或促進第八凝血因子抗體的生成。

## 二、 疾病治療藥品於我國之收載現況

### (一)WHO 疾病分類碼查詢 [3]

本案藥品 emicizumab 的 WHO ATC 分類碼為「B02BX06」，屬於「其他全身性止血藥物 (other systemic hemostatics)」。其中 ATC 分類碼前五碼相同者，於我國皆沒有用於治療 A 型血友病之許可適應症。

### (二)相近治療地位之藥品 [4-6]

本案藥品之許可適應症為用於帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病病人之出血事件常規性預防。基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品 emicizumab 之臨床治療地位為 A 型血友病且有抗體病人之「預防性治療」。

於衛生福利部食品藥物管理署之藥品許可證暨相關資料查詢作業，適應症 (藥品) 部分以「血友病」及「抗體」等關鍵字查詢，具許可適應症可用於帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病病人者，共有兩種藥品成分，分別為活化的第七因子 (rVIIa) NovoSeven<sup>®</sup>，以及活化的凝血酶原複合物濃縮劑 (APCC) Feiba<sup>®</sup>。NovoSeven<sup>®</sup> 之許可適應症只適用於需求性治療，Feiba<sup>®</sup> 則可用於需求性與預防性治療。前述兩種藥品目前皆已收載於健保，根據藥品給付規定，繞徑治療藥物的給付範圍只涵蓋用於已發生出血或手術時的需求性治療，以及符合特定狀況的短期預防性治療，包括：標的關節出血、接受重大手術後，以及發生顱內出血或後腹腔出血接受治療穩定後，其相關給付規定內容整理如表三。但現行健保已收載藥品並未涵蓋 A 型血友病且有抗體病人之常規性持續性預防性治療，因此目前未有與本案藥品具有相近治療地位之藥品可做為療效參考品。

在常規性預防，目前健保給付只涵蓋 A 型血友病無抗體存在之病人的預防性治療 (primary prophylaxis)，且限於嚴重型 (VIII:C 小於 1%) 血友病病人。根據藥品給付規定，第八凝血因子血液製劑可用於 A 型無抗體存在之血友病人，如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則建議暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性 (ITI) 療法確定成功且抗體消失後，可重新使用「預防性」治療。另外，全民健康保險非住院診斷關聯群 (Tw-DRGs) 之內科審查注意事項中，針對凝血因子審查原則有以下規定：高抗體病人接受免疫耐受性誘導 (ITI) 治療 6 個月後，檢測抗體力價無下降者，表示療效不彰，應停止 ITI 治療，改用繞徑藥物治療如 rFVIIa 或 APCC 藥物。然而，針對 ITI 療法並未有明確的健保給付規範。

諮詢臨床醫師的意見，本案目標病人群—A 型血友病有抗體之病人，需求性治療的第一線治療以繞徑藥物為主；由於價格昂貴且成人需要較高劑量，除了 8 歲以下的兒童，很少病人接受 ITI 療法。另外，低反應性抗體可能會消失，但高反應性抗體常為持續性存在且在嚴重出血時無法使用高劑量濃縮第八因子止血，因此高反應者較低反應者具有較高之預防性治療的臨床需求。

表三、用於治療帶有第八凝血因子抗體之 A 型血友病患者之藥品

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要有抗體之 A 型血友病)
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	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, 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)。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 (或第九) 因子抗體力價平常 $\leq 5$ BU/mL以下, 再注射第八 (或第九) 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 (或第九) 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 (或第九) 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 $\mu$ g/kg IV, q 2 hr, 1~3劑或rVIIa 270 $\mu$ g/kg IV單次注射劑量或APCC 50~100 U/kg IV, q6-12h, 1~4劑量。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) rVIIa70~90 $\mu$ g/kg IV, q 2 hr, 3劑量或至止血為止或rVIIa 270 $\mu$ g/kg IV單次注射劑量, 可以加上適當的抗纖
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/50 U/mL、1000 U/mL	

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要有抗體之 A 型血友病)
			<p>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。</p> <p>如都無效則改用下述ii。</p> <p>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。</p> <p>(3)手術時：</p> <p>I.術前開始，術中及術後兩天rVIIa 70~90 <math>\mu</math>g/kg IV，q2~3 hr。</p> <p>II.術後第三天至傷口癒合，rVIIa 70~90 <math>\mu</math>g/kg IV，q 3~6 hr。</p> <p>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。</p> <p>6.A型或B型且有高反應抗體存在之血友病患者：</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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1-3個月的繞徑治療藥物治療。</p> <p>(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。</p> <p>7.後天型血友病患者急性出血治療（申報費用時須附詳實評估記錄）：</p> <p>(1)嚴重出血時：</p> <p>I.可使用rVIIa 70~90 <math>\mu</math>g/kg IV，q2-3 hr，或APCC 50~100 U/kg IV，q6-12 hr(最多一天200U/kg)，至止血為止。無效時可改用高劑量第八因子100 U/kg q8-12 hr或desmopressin(0.3 <math>\mu</math>g/kg)治療。(105/8/1)</p> <p>II.當出血症狀使用繞徑藥物療效不佳時，可改用另一種繞徑藥物治療，如果仍無法止血時，可併用體外吸收抗體的方式(如protein A)或Plasmapheresis，去除大部分抗體後，再使用第八因子。</p> <p>(2)需侵襲性處理或緊急手術時：</p> <p>I.於術前、術中至傷口癒合期間，依患者實際出血及傷口癒</p>

ATC code 成分名	我國許可適應症	劑型/ 單位含量	健保現行給付條件 (僅摘要有抗體之 A 型血友病)
			合情況，使用 rVIIa 70~90 $\mu$ g/kg IV，q2-8 hr。 II. 於術前、術中至傷口癒合期間，依患者實際出血及傷口癒合情況，使用 APCC 50~100 U/kg IV，q6-12 hr。 備註：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。

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 11 月 20 日止查無資料。
MSAC (澳洲)	至 2018 年 11 月 20 日止，正在針對 emicizumab 做為先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體病人常規性預防治療的給付申請進行評估，尚未發表醫療評估報告。
NICE (英國)	NHS England 於 2018 年 7 月 6 日公告一份由 NICE 進行之臨床政策評估 (clinical commissioning policy) 報告，給付 emicizumab 於所有年齡之先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體者之預防性治療。
其他實證資料	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	療效相關文獻：1) 樞紐試驗 HAVEN-1 之期刊文獻 1 篇；2) 試驗 HAVEN-2 研討會摘要 1 篇。

#### (一)CADTH/pCODR (加拿大) [7]

至 2018 年 11 月 20 日止查無資料。

#### (二)MSAC (澳洲) [8]

至 2018 年 11 月 20 日止，於 MSAC 網頁查詢到 emicizumab 做為先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體病人常規性預防治療的給付申請，正在進行評估，尚未發表醫療評估報告。

### (三)NICE (英國) [9]

英國國民健康服務體系(National Health Service England, 簡稱 NHS England) 於 2018 年 7 月 6 日公告一份 emicizumab 的臨床政策評估(clinical commissioning policy)。並於 2018 年 2 月發布一份臨床證據回顧 (clinical evidence review)，此份由 NICE 進行的政策評估並非 NICE 指引或建議，而是提供能支持 NHS England 臨床政策的實證證據，重點整理如下。

#### 1. 擬訂之給付規定

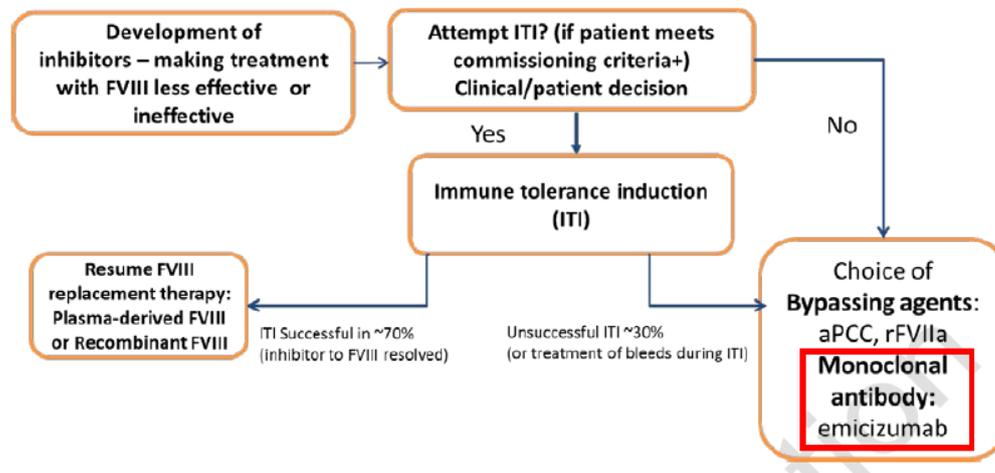
Emicizumab 可用於所有年齡之先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體者之預防性治療，但病人須符合以下條件：

- 經改良的 Nijmegen 分析法 (Nijmegen-modified Bethesda assay) 不止一次證實帶有第八凝血因子抑制性抗體，且會影響標準劑量第八因子的出血預防或治療效果，且符合以下至少一項：
  - (1) 曾以 ITI 治療但未能成功消除抗體。
  - (2) 目前出血事件控制不良。
  - (3) 目前正在接受繞經藥物的需求性或預防性治療。
  - (4) 正在接受 ITI 治療且需要接受預防性治療以預防突破性出血事件 (breakthrough bleeding episodes)。
- 必須在血友病專業照顧中心 (Haemophilia Comprehensive Care Centres) 才給付 emicizumab。
- 病人或照護者必須接受訓練以符合專業醫護標準，包括 emicizumab 的貯存、處理與輸注。
- 病人必須從核可的照顧服務中心取得藥品並遵從服務要求。
- 病人開始使用 emicizumab 時應被指導判斷出現延遲的過敏反應或是注射部位反應。
- 病人使用 emicizumab 時，病人或照護者應知道如何判斷出現血栓事件。
- 病人或照護者必須提供醫療人員使用劑量和臨床後遺症 (如出血事件) 的資料，這通常必須藉由數位介面來記錄治療過程。

#### 2. 臨床治療地位

NHS England 於 2016 年已曾評估免疫耐受性誘導療法 (ITI) 於帶有抗體的 A 型血友病所有年齡之病人 (包括嬰幼兒與成年人)。一旦病人在確立抗體存在

後，即可開始使用 ITI 療法來消除抗體；若 ITI 療法無法降低抗體（約 30% 病人治療失敗），則必須考慮其他治療選項，包括繞徑治療藥物（如：aPCC、rFVIIa）或單株抗體藥物（如：emicizumab）。因此，本案藥品 emicizumab 使用於接受替代療法後產生抗體，且無法接受 ITI 或是 ITI 治療失敗的病人。申請者提供之治療路徑如下圖：



### 3. 臨床證據 [10]

樞紐試驗 HAVEN-1 為一項開放標籤、隨機分派的第三期臨床試驗，目的在評估一週一次皮下注射 emicizumab 做為預防性治療，用於帶有抗體之 A 型血友病之療效、安全性及藥物動力學。收納條件為 12 歲以上、男性、先天性 A 型血友病且帶有第八凝血因子抗體、曾接受過繞徑治療藥物做為需求性治療或預防性治療者。

此試驗共收納 109 位病人，分為四組治療組，其中兩組為隨機分派、兩組為非隨機分派。隨機分派組包括 A 組與 B 組：曾接受過繞徑治療藥物 (bypassing agents, 以下簡稱 BPA) 做為需求性治療者被隨機分派至接受 emicizumab (A 組：35 人) 或無預防性治療 (B 組：18 人)。非隨機分派組包括 C 組與 D 組：接受過 BPA 做為預防性治療者被分派至接受 emicizumab (C 組：49 人)；所有未被分派至這三組的受試者皆被分派至第四組接受 emicizumab (D 組：7 人)。

病人在最初 4 週都接受每週一次 3 mg/kg 的 emicizumab 預防性治療，之後則改為每週一次 1.5 mg/kg。接受 emicizumab 治療的時間中位數，A 組為 29.5 週 (範圍：3.3 至 47.9 週)，全部組別為 24 週 (範圍：3.0 至 47.9 週)。

A 組中一位病人在接受過一劑 emicizumab 後退出，此一病人被納入意向分析 (ITT) 病人族群，但未被納入安全性分析。第 24 週主要療效資料收集完成後，B 組中 18 位病人中有 13 人轉為使用 emicizumab 治療。主要試驗指標為比較 A 組與 B 組的出血次數。試驗相關重點整理於表四。

表四、HAVEN-1 試驗重點整理 [10]

試驗方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 設計：開放標籤、隨機控制、第三期試驗</li> <li>• 試驗代碼 (ClinicalTrials.gov)：NCT02622321</li> <li>• 多中心：14個國家、43個中心 (包括臺灣病人4位)</li> <li>• 起始時間：2015年11月</li> <li>• 主要資料截止時間：2016年10月</li> <li>• 追蹤期：24週</li> <li>• 經費來源：F. Hoffmann–La Roche and Chugai Pharmaceutical</li> </ul>	
病人數	<p>共 109 位病人</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 隨機分派組 (A組、B組)：53人</li> <li>• 非隨機分派組 (C組、D組)：56人</li> </ul>	
收納標準	<p style="text-align: center;">納入標準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12歲以上男性之先天性A型血友病病人 (不分嚴重程度)。</li> <li>• 曾出現高濃度抗體 (<math>\geq 5</math> BU/ml)。</li> <li>• 曾接受過BPA做為需求性或預防性治療至少24週。</li> <li>• 曾接受過BPA做為需求性治療者過去24週內曾出現 <math>\geq 6</math> 次出血；或曾接受過BPA做為預防性治療者過去24週內曾出現 <math>\geq 2</math> 次出血。</li> </ul>	<p style="text-align: center;">排除標準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 非先天性 A 型血友病病人之其他出血疾病。</li> <li>• 正在/計劃接受 ITI 療法或第八凝血因子預防性治療，除非先前曾接受過第八凝血因子預防性治療但目前正在接受BPA 做為預防性治療者。</li> </ul>
試驗組別	<p style="text-align: center;">隨機分派組</p> <p>曾接受過BPA做為需求性治療者，隨機分派至A組/B組。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A 組：接受 emicizumab (n=35)</li> <li>• B組：無預防性治療 (n=18)</li> </ul>	<p style="text-align: center;">非隨機分派組</p> <p>曾接受過BPA做為預防性治療者為C組；所有未被分派至上述三組者進入D組。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C組：接受emicizumab (n=49)</li> <li>• D組：接受emicizumab (n=7)</li> </ul>
試驗指標	<p><u>主要指標</u> (A 組 vs. B 組)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 出血次數 (基準期至第24週或治療中止) – 以年出血率表示</li> </ul>	<p><u>次要指標</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 其他出血相關指標： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 全部出血事件 (包括有接受</li> </ul> </li> </ul>

		<p>或未接受BPA治療)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 自發性出血</li> <li>○ 關節出血</li> <li>○ 標的關節 (target joint)<sup>a</sup> 出血</li> <li>○ 出血</li> <li>● 健康相關生活品質</li> <li>● 健康狀況</li> </ul> <p><u>安全性指標</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 不良事件： <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 注射部位反應</li> <li>○ 嚴重不良反應</li> <li>○ 血栓栓塞事件</li> <li>○ 產生抗藥物抗體</li> </ul> </li> <li>● 實驗室測量數值異常</li> </ul>
縮寫：ITI=immune tolerance induction (免疫耐受誘導療法)；BU=Bethesda unit		

## (1) 相對療效

### A. 主要療效結果 (表五)

主要療效指標為「需要接受 BPA 治療」的出血事件次數。曾接受過 BPA 做為需求性治療而後使用 emicizumab 治療者 (A 組) 與未接受預防性治療者 (B 組) 相比，一年內發生需要治療之出血事件的比率顯著較低 (年出血率 [annualised bleeding rate]：A 組 vs. B 組 = 2.9 件 (95% CI 1.7 至 5.0) vs. 23.3 件 (95% CI 12.3 至 43.9)；危險比 [risk ratio, RR]=0.13； $p<0.001$ )。此一結果顯示與未接受預防性治療相比，接受 emicizumab 可以降低 87% 年出血率。

曾接受過 BPA 做為預防性治療而後使用 emicizumab 治療者 (C 組,  $n=49$ )，年出血事件為 5.1 件 (95% CI 2.3 至 11.2)，此組並非設計來與 B 組比較因此並未報告統計分析的結果。

A 組與 B 組在次要療效指標—出血相關指標上也有顯著差異，包括：全部出血事件 (RR=0.20)、自發性出血 (RR=0.08) 及關節出血 (RR=0.11) 都呈現統計顯著差異 ( $p<0.01$ )。

<sup>a</sup> 標的關節 (target joints) 是指發生復發性出血的關節。

表五、HAVEN-1 試驗－療效結果 [10]

組別	A 組	B 組	C 組	A 組 vs. B 組
	Emicizumab (預防性治療)	無預防性治療	Emicizumab (預防性治療，非 隨機分派組)	
病人數	n=35	n=18	n=49	
主要療效指標：年出血率 (95% CI)				
需使用 BPA 治療之出血	2.9 (1.69, 5.02)	23.3 (12.33, 43.89)	5.1 (2.28, 11.22)	RR=0.13 (p<0.0001)
次要療效指標：年出血率 (95% CI)				
所有出血	5.5 (3.58, 8.60)	28.3 (16.79, 47.76)	6.5 (3.43, 12.43)	RR=0.20 (p<0.0001)
需使用 BPA 治療之自發性出血	1.3 (0.73, 2.19)	16.8 (9.94, 28.30)	3.1 (1.20, 8.02)	RR=0.08 (p<0.0001)
需使用 BPA 治療之關節出血	0.8 (0.26, 2.20)	6.7 (1.99, 22.42)	0.6 (0.21, 1.48)	RR=0.11 (p=0.005)
無出血事件之病人比率 [% (95% CI)]	62.9% (44.9, 78.5)	5.6% (0.1, 27.3)	69.4% (54.6, 81.7)	未報告
縮寫：BPA=bypassing agent (繞徑治療藥物)；RR=risk ratio (危險比)				

## B. 受試者內前後比較 (intra-individual comparisons) (表六)

HAVEN-1 試驗亦有針對先前曾參與過一項非介入性研究受試者進行的次群組分析，比較同一受試者接受標準療法與接受 emicizumab 的前後療效是否有差異 (受試者內比較)。此一次群組資料來自一項前瞻性、非介入性的真實世界資料 (real-world data)，包括 A 組中的 24 位病人資料與 C 組中的 24 位病人資料，比較曾接受過需求性或預防性繞徑藥物治療 (藥物取選擇決於不同地區的臨床實務決策) 的 A 型血友病病人之出血事件與安全性資料。此一研究結果 (NCT02476942) 尚未發表於期刊文獻，Oldenburg et al. (2017) 研究中只報告了部分數據。

C 組中被納入非介入性研究的 24 位病人之受試者內比較 (intra-individual comparison) 顯示，與接受 BPA 作為預防性治療時相比，接受 emicizumab 時的年出血率顯著較低 (3.3 件 vs. 15.7 件，p<0.001)，可降低 79% 的出血率。

A 組中被納入非介入性研究的 24 位病人之受試者內比較 (intra-individual comparison) 顯示，與接受 BPA 作為需求性治療時相比，接受 emicizumab 時的年出血率顯著較低 (1.7 件 vs. 21.6 件，p<0.001)，可降低 92% 的出血率。

受試者內比較的結果應謹慎解讀，此一非介入性研究尚未發表於同儕審查之

期刊，缺乏受試者的基本資料、治療狀況，且未報告如何篩選受試者進入此一研究，因此無法判斷是否具有篩選偏誤 (selection bias)。此外，將使用標準療法的真實世界資料研究與較嚴格控制的臨床試驗結果加以比較時，也應該更謹慎。由於結果尚未發表於期刊，因此無法對此一真實世界研究做出評比。

表六、HAVEN-1 試驗－受試者內前後比較 [10]

組別	年出血率 (95% CI)		前後比較
A 組 (n=24)	曾接受BPA做為需求性治療	Emicizumab 做為預防性治療	出血率降低 92% (p<0.001)
	21.6 (15.4, 30.2)	1.7 (0.7, 4.1)	
C 組 (n=24)	曾接受BPA做為預防性治療	Emicizumab 做為預防性治療	出血率降低 79% (p<0.001)
	15.7 (11.1, 22.3)	3.3 (1.3, 8.1)	
縮寫：BPA=bypassing agents (繞徑治療藥物)；RR=risk ratio (危險比)			

### C. 生活品質／健康狀況

健康相關生活品質採用血友病生活品質問卷 (Haem-A-QoL) 的身體健康次量表分數與總分<sup>b</sup>，分數越低表示生活品質越好。第 25 週時，身體健康次量表的校正平均值 A 組比 B 組下降 21.6 分 (95% CI: 7.9 至 35.2, p=0.003)，Haem-A-QoL 量表總分之校正平均差下降 14.0 分 (95% CI: 5.6 至 22.4, p=0.002)，兩者皆顯示 A 組有顯著改善且達臨床重要差異。

健康狀況使用 5 種程度之 EQ-5D-5L 自評問卷中評估疼痛的視覺類比量表 (visual analogue scale) 與效用指標分數 (index utility score)<sup>c</sup>，分數越高分表示健康狀況越好。第 25 週時，評估疼痛的視覺類比量表之校正平均值 A 組比 B 組上升 9.7 分 (95% CI: -17.6 至 -1.8, p=0.02)，效用指標分數之校正平均值亦上升 0.16 分 (95% CI: -0.25 至 -0.07, p=0.001)，兩者皆顯示 A 組有顯著改善且達臨床重要差異。

結果顯示，健康相關生活品質與健康狀況，A 組皆較 B 組有達臨床顯著差異之明顯改善。

## (2) 相對安全性

### A. 不良事件

所有治療組中，接受 emicizumab 治療的 103 位受試者中 (包括原先未接受

<sup>b</sup> Haem-A-QoL (Haemophilia Quality of Life Questionnaire) 分數越低表示生活品質越好；身體健康次量表分數下降 10 分以及總分數下降 7 分則表示健康相關生活品質在臨床上出現有意義的改善。

<sup>c</sup> EQ-5D-5L (EuroQol group 5- Dimension) 問卷中的視覺類比量表由 0 至 100 分，分數越高分表示健康狀況越好，7 分以上的變化為臨床具有有意義的差異。效用指標分數從 -0.4 至 1.0 分，分數越高分表示健康狀況越好，0.07 分以上的變化為臨床具有有意義的差異。

預防性治療，第 25 週之後接受 emicizumab 者 [n=13])，共有 198 件不良事件；報告一件以上的不良事件者共 73 人 (70.9%)。

最常見的不良反應為注射部位反應 (共 28 件/15 人)，9 人出現上呼吸道感染、12 人出現頭痛、6 人出現疲倦、6 人出現關節痛。這些常見不良反應都為輕度且可以被緩解，除了 1 人在試驗第 2 天出現中度注射部位血腫，在第 28 天才緩解。

## B. 嚴重不良反應

接受 emicizumab 治療的 103 位受試者中，共有 9 人 (8.7%) 出現嚴重不良反應。在接受 emicizumab 治療期間曾接受過多次 APCC 注射的受試者，出現栓塞性微血管病變 (thrombotic microangiopathy) 有 2 人，出現皮膚壞死、淺表性血栓性靜脈炎 (superficial thrombophlebitis) 以及海綿竇血栓 (cavernous sinus thrombosis) 都各有 1 人。栓塞性微血管病變在停止注射 APCC 之後症狀消失，所有血栓事件都不需要接受抗凝血治療。主要安全性分析之後，研究者又報告出一位受試者在接受 emicizumab 治療的第 5 天，且連續 4 天為了治療復發性的直腸出血而接受 APCC 注射之後出現栓塞性微血管病變，此一受試者最後死於直腸出血，死時栓塞性微血管病變已消失。其他嚴重不良反應包括：皮膚壞死、缺鐵性貧血、敗血症、關節積血、肌肉出血、胃潰瘍出血、頭痛、血尿，都各有 1 人。

## C. BPA 治療劑量

接受 emicizumab 治療的 104 位受試者中，使用 APCC 治療者有 28 人 (27%)、使用 rFVIIa 治療者有 34 人 (33%)、兩者皆使用者有 13 人 (12%)。使用劑量上，rFVIIa 差異幅度大，大多數病人治療超過 1 天；APCC 一天劑量通常不超過 100 U/kg，但有 19 項治療事件一天劑量超過 100 U 且治療超過一天 (包括上述 5 位發生栓塞性不良事件者)。

不論在體外或體內研究，都發現當 APCC 與 emicizumab 併用時會增強凝血酶生成反應。因此，APCC 與 emicizumab 併用可能會造成不良事件風險升高。在使用 emicizumab 做為預防性治療時，應限制使用 BPA 治療出血。

## 4. 證據侷限性

樞紐試驗 HAVEN-1 雖為隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)，但比較 emicizumab 與 BPA 相對療效的資料只有來自一項未正式發表、非介入性的受試者內次群組分析。目前並沒有直接比較以 emicizumab 做為預防性治療與 BPA 做為預防性治療的 RCT。

HAVEN-1 試驗中，受試者年齡皆為 12 歲以上、年齡中位數為 28 歲 (範圍：12 至 75 歲)，29% 受試者小於 18 歲。另一項針對兒童帶有抗體之 A 型血友病的

研究尚未正式發表，因此 emicizumab 針對兒童的療效、安全性與藥物動力學尚無法確立。此外，此試驗的主要療效分析乃採用第 24 週的資料，第 24 週之後的效果尚未確立。

NICE 委員評定 HAVEN-1 試驗的療效、生活品質／健康狀況、安全性指標的證據等級 (grade of evidence)<sup>d</sup> 皆為 B。由於試驗為開放標籤，因此可能會有偏誤產生。

#### (四)其他實證資料

##### 1. 電子資料庫相關文獻

##### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：產生抗體之 A 型血友病病人 排除條件：無設限
<b>Intervention</b>	使用 emicizumab 治療
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	隨機分派臨床試驗 (RCT)、系統性文獻回顧、臨床研究

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 11 月 20 日，以「Hemophilia A」，以及「emicizumab」等為關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略請見附錄一。

##### (2) 搜尋結果

<sup>d</sup> 證據等級 (grade of evidence) 分類標準：

**Grade A:** More than 1 study of at least 7/10 quality and at least 1 study directly applicable.

**Grade B:** One study of at least 7/10 which is directly applicable OR More than one study of a least 7/10 which are indirectly applicable OR More than one study 4-6/10 and at least one is directly applicable OR One study 4-6/10 which is directly applicable and one study of least 7/10 which is indirectly applicable.

**Grade C:** One study of 4-6/10 and directly applicable OR Studies 2-3/10 quality OR Studies of indirect applicability and no more than one study is 7/10 quality.

搜尋 PubMed、Cochrane Library 與 Embase 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對帶有抗體之 A 型血友病病人，使用 emicizumab 治療的臨床療效與安全性評估文獻，共尋獲 2 項試驗，分別是隨機分派的第三期樞紐試驗 HAVEN-1 與單臂設計之臨床試驗 HAVEN-2。

HAVEN-1 試驗已發表於期刊[10]，相關結果已整理於 NICE 療效評估報告中。而 HAVEN-2 試驗僅有發表於研討會摘要 2 篇[11, 12]，相關結果整理如下。

### 試驗 HAVEN-2 [11, 12]

#### A. 方法

HAVEN-2 為一項單臂、多中心、開放標籤試驗，納入條件為帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病兒童／青少年病人（<12 歲，以及 12 至 17 歲體重<40 公斤者）且先前接受過 BPA 治療者，讓這些兒童／青少年受試者接受 emicizumab 做為預防性治療≥52 週並評估其藥物動力學、安全性與療效（NCT02795767）。另外，療效分析也包括一項前瞻性的非介入性分析（NCT02476942），比較先前使用 BPA 做為預防性治療與 emicizumab 做為預防性治療的受試者內前後療效。健康相關生活品質、照護者負擔，及安全性指標亦納入分析。

#### B. 結果

##### a. 受試者資料

共納入 60 位受試者，年齡為 1 至 15 歲（中位數：7 歲）。期中分析中包含小於 12 歲的受試者 57 位（小於 2 歲的受試者兩位）、大於 12 歲的受試者 3 位。追蹤期中位數為 9 週（範圍：1.6 至 41.6 週）；20 位受試者觀察期為 24 週以上，兩位小於 2 歲的受試者追蹤期分別為 5 週與 2 週。

##### b. 療效結果（表七）

期中分析中，共有 23 位追蹤 12 週以上的<12 歲的受試者被納入年出血率分析，需治療之出血的年出血率為 0.2 次（95% CI: 0.06 至 0.62），所有出血（有治療及未治療）的年出血率為 2.9 次（95% CI: 1.75 至 4.94）。納入療效分析的 57 位受試者中有 94.7% 的病人未發生需治療之出血事件。

表七、HAVEN-2 試驗－療效結果 [12]

	<12歲且追蹤12週以上之分析病人群 (n=23), 年出血率 (95% CI)	療效分析病人群 (n=57), 未發生出血事件之病人數(%)
--	---	--------------------------------

主要療效指標		
需治療之出血	0.2 (0.06, 0.62)	54 (94.7)
次要療效指標		
所有出血(有治療及未治療)	2.9 (1.75, 4.94)	37 (64.9)
需治療之自發性出血	0.1 (0.01, 0.47)	56 (98.2)
需治療之關節出血	0.1 (0.01, 0.47)	56 (98.2)
需治療之標的關節出血	未報告	57 (100)

#### c. 受試者內前後比較 (表八)

比較受試者內前後療效的觀察性研究共納入 18 位<12 歲的受試者，13 位受試者在接受 12 週以上的 emicizumab(預防性治療)後，年出血率較先前接受 BPA (預防性治療)時顯著降低 (0.2 vs. 17.2, RR=0.01, 未報告 p 值)，可降低 99% 的年出血率。

表八、HAVEN-2 試驗－受試者內前後比較

病人數	n=13		
	BPA (預防性治療)	Emicizumab (預防性治療)	RR
年出血率 (95% CI)	17.2 (12.4, 23.8)	0.2 (0.1, 0.8)	0.01
縮寫：BPA=bypassing agent (繞經治療藥物)；RR=risk ratio (危險比)			

#### d. 生活品質

研究者報告健康相關生活品質與照護者負擔都有大幅改善。

自基準期至第 25 週，針對兒童之短版血友病生活品質問卷 (Haem-A-QoL-short form) 的身體健康次量表分數 (平均差：-19.6；95% CI: -42.9, 3.6) 與總分都有明顯改善 (平均差：-9.8；95% CI: -20.0, 0.4)。

HAVEN-2 試驗中亦使用針對帶有抗體血友病病人進行健康相關生活品質評估的問卷 Inhib-QOL，此問卷乃包含 13 個項目，用來評估照護者覺察到的兒童健康以及照護者負擔。自基準期至第 25 週，由照護者評分的所有身體健康次量表的分數都有明顯改善，最明顯的包括：身體健康次量表 (平均差：-31.7；95% CI: -43.4, -20.0)、抗體狀況 (平均差：-26.8；95% CI: -34.9, -18.8)、家庭生活 (平均差：-25.8；95% CI: -38.3, -13.3)，和總分 (平均差：-21.8；95% CI: -28.3, -15.4)。

#### e. 安全性 [Young 2017]

Emicizumab 耐受度良好，最常見的不良反應包括上呼吸道病毒感染和注射部位反應，各佔 16.7%。6 位病人出現嚴重不良反應 (肌肉出血 2 位、眼睛疼痛 1 位、器材相關感染 1 位、嘴部出血 1 位、闌尾炎 1 位)，但這些不一定與 emicizumab

相關。沒有病人出現栓塞事件或栓塞性微血管病變；也沒有病人測試出陽性抗藥抗體。追蹤 40 週的資料顯示 emicizumab 濃度穩定，約維持在 50 µg/mL。研究者亦報告藥物動力學反應不受體重與年齡組別影響。

#### (五)建議者提供之資料

建議者提供之療效相關文獻包括：1 篇期刊文獻 (HAVEN-1 試驗)，以及研討會摘要 1 篇 (HAVEN-2 試驗)。

### 四、療效評估結論

#### (一)療效參考品

基於建議者提出之建議健保給付適應症，本案藥品 emicizumab 之臨床治療地位為 A 型血友病且有抗體病人之「預防性治療」。由於現行健保已收載之藥品並未涵蓋 A 型血友病且有抗體病人之常規性預防治療，因此目前未有與本案藥品具有相近治療地位之藥品可做為療效參考品。

#### (二)主要醫療科技評估組織建議

##### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2018 年 11 月 20 日止查無資料。

##### 2. MSAC (澳洲)

至 2018 年 11 月 20 日止，MSAC 正在針對 emicizumab 做為先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體病人常規性預防治療的給付申請進行評估，尚未發表醫療評估報告。

##### 3. NICE (英國)

NHS England 於 2018 年 7 月 6 日公告一份 emicizumab 的臨床政策評估。並於 2018 年 2 月發布一份臨床證據回顧 (clinical evidence review)，此份由 NICE 進行的政策評估並非 NICE 指引或建議，而是提供能支持 NHS England 臨床政策的實證證據。擬訂之給付規定如下：

Emicizumab 可用於所有年齡之先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體者之

預防性治療，但病人須符合以下條件：

經改良的Nijmegen分析法不止一次證實帶有第八凝血因子抑制性抗體，且會影響標準劑量第八因子的出血預防或治療效果，且符合以下至少一項：

- (1) 曾以ITI治療但未能成功消除抗體。
- (2) 目前出血事件控制不良。
- (3) 目前正在接受繞徑藥物的需求性或預防性治療。
- (4) 正在接受ITI治療且需要接受預防性治療以預防突破性出血事件（breakthrough bleeding episodes）。

NHS England於2016年已曾評估免疫耐受性誘導療法（ITI）於帶有抗體的A型血友病所有年齡之病人；若ITI療法無法降低抗體（約30%病人治療失敗），才考慮使用繞徑治療藥物或emicizumab。因此，本案藥品emicizumab使用於接受替代療法後產生抗體，且無法接受ITI或是ITI治療失敗的病人。

英國之擬訂給付規定限用於先天性A型血友病有抗體者，與本案藥品建議之健保給付條件有所差異。

### (三)相對療效與相對安全性

針對帶有抗體之A型血友病病人，使用emicizumab做為預防性治療的臨床療效與安全性評估文獻，主要來自一項開放標籤、隨機分派的第三期樞紐試驗HAVEN-1。惟此項試驗僅提供emicizumab相較於未接受預防性治療的分析結果，未有本案藥品相較於他種BPA藥品的直接比較證據。

試驗共納入109位12歲以上、男性、先天性A型血友病且帶有第八凝血因子抗體、曾接受過繞徑治療藥物（BPA）做為需求性治療或預防性治療的病人，分為四個治療組。曾接受過BPA做為需求性治療者被隨機分派至接受A組：emicizumab（35人）或B組：無預防性治療（18人）；接受過BPA做為預防性治療者被分派至接受C組：emicizumab（49人）；所有未被分派至這三組的受試者皆被分派至D組接受emicizumab（7人）。

在主要療效指標需要接受BPA治療的出血事件次數，曾接受過BPA做為需求性治療而後使用emicizumab治療者（A組）與未接受預防性治療者（B組）相比，一年內發生需要治療之出血事件的比率顯著較低（年出血率：A組 vs. B組 = 2.9件 vs. 23.3件；RR=0.13；p<0.001）。對於曾接受過BPA做為預防性治療而後使用emicizumab治療者（C組），年出血事件為5.1件（95% CI: 2.3, 11.2）。

在次要療效指標，A組相較於B組於出血相關指標包括：全部出血事件（RR=0.20）、自發性出血（RR=0.08），及關節出血（RR=0.11）也都呈現統計顯著差異（p<0.01）。

在安全性部分，所有治療組中，接受 emicizumab 治療的 103 位受試者中共發生 198 件不良事件，有 73 人（70.9%）報告一件以上的不良事件，最常見的不良反應為注射部位反應（共 28 件／15 人）。發生嚴重不良反應者有 9 人（8.7%），在接受 emicizumab 治療期間曾接受過多次 APCC 注射的受試者，有 2 人出現栓塞性微血管病變，分別各 1 人發生皮膚壞死、淺表性血栓性靜脈炎以及海棉竇血栓。栓塞性微血管病變在停止注射 APCC 之後症狀消失，所有血栓事件都不需要接受抗凝血治療。其他嚴重不良反應包括：皮膚壞死、缺鐵性貧血、敗血症、關節積血、肌肉出血、胃潰瘍出血、頭痛、血尿，都各有 1 人。

#### (四) 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊可供參考。

## 五、成本效益評估

### (一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

#### 1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討 emicizumab（以下簡稱本品）做為具抑制抗體（inhibitor）之 A 型血友病病人預防性治療的成本效用分析（cost utility analysis），模型相關資訊如下表所示。

項目	內容
評估觀點	未於報告中說明
目標族群	具抑制抗體的 A 型血友病病人
介入策略	以本品進行目標族群的治療
比較策略	以繞徑治療藥物（bypassing agent, BPA）進行目標族群的治療
模型架構	以馬可夫狀態轉移模型（Markov state-transition model）為基礎，納入具抑制抗體 A 型血友病、出血以及死亡等三種健康狀態於模型，並在每個狀態中設定背景死亡率，設定 10,000 名病人進行疾病的追蹤模擬
評估期間	自病人 20 歲至 100 歲（可視為終生）
折現	對成本及效果折現，折現率設定 3.5%
敏感度分析	進行確定性敏感度以及機率性敏感度分析

在療效參數部分，主要納入年度出血率（annual bleed rate）、進行關節造形術（arthroplasty）機率及住院天數，相關參數值取自於本品臨床試驗（HAVEN 1 study）及健保資料庫分析；在治療結果參數部分，主要納入生活品質校正年（quality adjusted life year, QALY），其中在效用值（utility）推估上，因國內無相關文獻可供使用，故參數值取自本品臨床試驗；在流行病學參數部分，主要納入以一般族群作為比較基礎之標準化死亡比（standardized mortality ratio），相關參數取自於兩篇觀察性研究，一篇為以我國健保資料庫進行 A 型及 B 型血友病的流行病學研究，另一篇則為英國血友病中心醫師組織（United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation）所建立之資料庫進行的流行病學研究。

另外，在成本參數部分，主要納入本品藥費、進行需求性治療時之 BPA 藥費、手術費用、住院費用以及 BPA 藥品進行預防性治療藥費；其中在藥費成本的計算上，本品及 BPA 藥品係依臨床試驗中的劑量、本品建議給付價以及 BPA 藥品健保給付價進行估算，而在手術費用與住院費用部分，建議者則利用健保資

料庫分析結果進行推估。

建議者採用「以本品進行預防性治療 vs. 以 BPA 藥品進行需求性治療 (on demand therapy)」及「以本品進行預防性治療 vs. 以 BPA 藥品進行預防性治療」兩種分析策略進行分析。分析結果顯示，無論是哪一種比較組合策略，以本品進行預防性治療皆具有絕對優勢 (dominant)，意即相較於比較品，本品的成本更低且效果更好。

而在敏感度分析的部分，單因子敏感度分析結果顯示以 BPA 藥品進行需求性治療的年度出血率 (annual bleed rate with BPA on demand) 對成本效益分析結果影響最大，另在其他參數的單因子分析結果上，均顯示在以本品進行預防性治療時，每額外獲得一個 QALY 所需付出的費用，均較以 BPA 藥品進行需求性治療的策略為低；而在機率性敏感度分析上，結果顯示相較於以 BPA 藥品進行需求性治療，以本品進行預防性治療可獲得更多額外的 QALY 且成本更高。

## 2. 查驗中心評論

有關建議者所提出的本土經濟評估研究，本報告認為其研究主題、研究設計與模型架構大致合理合宜，但在比較品的選擇以及相關參數資料的蒐集與引用上略具有疑慮，因此認為分析結果應用於本土情境時具有不確定性；本報告相關評論彙整如下：

- (1) 建議者所提出的建議給付條件並未限制病人使用年齡，然模型中卻設定病人的起始年齡為 20 歲，未將 20 歲以下病人納入分析，且未說明相關理由；因此，本報告認為其納入分析的病人族群未能完整涵蓋本品建議給付條件之病人族群範圍。
- (2) 根據建議給付條件，本品是作為常規性預防性治療使用；而根據現行健保給付規定，BPA 藥品主要是給付於需求性治療，且未給付於常規性預防治療，與本品臨床使用地位並不相同，故建議者的比較品選擇無法反映目前本土現況。
- (3) 報告中有部分重要的背景訊息未明確提供，如：未說明此次本土經濟評估研究是以何種觀點進行分析，以及雖有揭露研究者姓名，但未揭露研究者與贊助者之關係及研究經費來源等訊息。
- (4) 療效、流行病學資料以及效用值等參數推估大部分為參考國外研究，但報告中並未陳述相關文獻引用的適切性，故本報告認為相關參數推估結果具有不確定性，且未必能反映本土現況。此外，以本品進行預防性治療後的出血次數為一重要的療效參數，然建議者並未於報告中說明該參數的數據來源或是推算的方式，以至於本報告對該參數的推估具有疑慮。
- (5) 建議者於模型中未考慮不良事件可能產生之影響（如：產生額外的成本），

然而，建議者提供之臨床與經濟評論研究所（Institute for Clinical and Economic Review, ICER）針對本品進行之成本效用分析[13]，以及澳洲醫療諮詢委員會（Medical Services Advisory Committee, MSAC）所公布與本品相關的官方文件[8]，皆有將不良事件納入模型中進行分析，可見不良事件可能會對臨床層面、病人生活品質或醫療資源利用產生重要影響，但建議者並未說明未將不良反應/安全性等參數納入分析之原因，故本報告無法得知建議者未納入相關參數之用意，故認為建議者的成本效益分析結果具有不確定性。

- (6) 模型中的 BPA 藥品的治療劑量是按臨床試驗進行設定，經比對現行健保給付規定，模型中的治療劑量已高於現行規定，且 BPA 藥品的健保給付價與健保署公布之價格略有差異，故本報告認為 BPA 藥品的成本估算未能如實反映我國現況。
- (7) 建議者於分析時另外設定 BPA 藥品作為預防性治療，然 BPA 藥品在我國的健保給付規定中主要作為需求性治療，僅在特殊狀況下可作為短期預防性治療，且不論將 BPA 藥品設定為何種臨床地位（需求性或預防性治療），皆與本品作為常規性預防的臨床地位相異，故本報告認為建議者所提出的本土經濟學分析結果參考價值有限。

## (二)其他經濟評估報告

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2018 年 11 月 23 日止查無資料。
MSAC (澳洲)	於 2018 年 11 月 23 日止，正在針對 emicizumab 做為先天性 A 型血友病帶有第八凝血因子抗體病人常規性預防治療的給付申請進行評估，尚未發表醫療評估報告。
NICE (英國)	至 2018 年 11 月 23 日止，僅查獲一份臨床政策評估，查無相關醫療科技評估報告資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2018 年 11 月 23 日止，查無本案相關之 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料	1 篇
----------	-----

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

## 1. CADTH/pCODR (加拿大) [7]

至 2018 年 11 月 23 日止，查無加拿大藥物及醫療科技評估機構 (Canadian agency for drugs and technologies in health, CADTH) 對於以 emicizumab 作為先天性 A 型血友病帶有抑制抗體病人之常規預防性治療 (prophylactic therapy) 相關評估資料。

## 2. MSAC (澳洲) [8]

至 2018 年 11 月 23 日止，於澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 之網頁上，查詢到以 emicizumab 作為先天性 A 型血友病帶有抑制抗體病人之常規性預防性治療 (prophylactic therapy) 的給付申請，由於 MSAC 目前仍在進行相關評估，故尚未發表醫療科技評估報告。

## 3. NICE (英國) [14]

至 2018 年 11 月 23 日止，於英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 僅查獲一份臨床政策評估(詳見本報告療效評估內容)，未有其他對於以 emicizumab 作為先天性 A 型血友病帶有抑制抗體病人之常規預防性治療 (prophylactic therapy) 相關評估資料。。

## 4. 其他醫療科技評估組織

### (1) SMC (蘇格蘭) [15]

至 2018 年 11 月 23 日止，查無蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 對於以 emicizumab 作為先天性 A 型血友病帶有抑制抗體病人之常規預防性治療 (prophylactic therapy) 相關評估資料。

## 5. 電子資料庫相關文獻

### (1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/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：

<b>Population</b>	納入條件：Hemophilia A with inhibitors
<b>Intervention</b>	emicizumab
<b>Comparator</b>	-
<b>Outcome</b>	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
<b>Study design</b>	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2018 年 12 月 12 日，以 emicizumab 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 CRD、Cochrane、PubMed 以及 Embase 等資料庫進行搜尋，經標題及摘要閱讀後，查獲 1 篇與本品相關之研究，該研究情境設定在英國，其結論認為對於具抑制抗體的 A 型血友病病人以 emicizumab（以下簡稱本品）進行預防性治療後，因可降低出血次數，故整體治療成本的變動較以繞徑治療藥物 (bypassing agent, BPA) 做為需求性治療的整體治療成本為低。另該篇為第 20 屆國際藥物經濟暨效果研究學會 (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) 歐洲年會之研究摘要，目前未有完整研究發表，茲將上述研究之摘要摘錄如下：

Cost impact of a novel prophylactic treatment for haemophilia a patients with inhibitors in the UK[16]

本篇為 Roberts, G. et al. 於 2017 年投稿至第 20 屆 ISPOR 歐洲年會之研究摘要。研究者指出對於具有抑制抗體的 A 型血友病病人，目前發生出血時只能以 BPA 藥品進行止血治療，但相較於未具抗體的血友病病人，具抗體之病人使用 BPA 藥品進行止血可能導致更多的出血，非臨床上最佳的治療方式，故該研究之目的旨在探討對於具抗體的 A 型血友病病人，使用新型預防性治療，相較於現行治療的成本比較。該篇研究情境設定在英國，BPA 藥品成本透過 4 個不同的資料來源進行估計，而 BPA 藥品進行需求性治療的劑量及病人的出血率，則是取自於 HAVEN 1 臨床試驗，該臨床試驗是以本品進行預防性治療作為介入策略，

以未預防作為比較策略，針對本品之療效、安全性以及藥物動力學進行探討之第三期樞紐試驗。另外，以 BPA 藥品進行預防性治療的劑量取自於一非介入性研究 (non-interventional study, BH29768)，而病人的平均體重取自於英國國家血友病資料庫 (UK National Haemophilia Database)，以現行英國的給付價作為計算時之藥價。研究結果顯示，40 歲以上的目標族群，平均每位病人以 BPA 藥品進行預防性治療需花費 1,329,514 英鎊，進行需求性治療需花費 433,065 英鎊，考量年度出血率和 BPA 藥品劑量的變異進行敏感度分析，發現以 BPA 藥品進行預防性治療的藥費變動範圍約  $\pm 26.9\%$ ，進行出血性治療的藥費變動範圍約  $\pm 67.7\%$ 。然而，在以本品進行預防性治療後，因病人的出血率下降，故也使得後續以 BPA 藥品進行需求性治療的藥費不確定性下降，其變動範圍約在  $\pm 4\%$ 。研究者最終結論指出，對於具有抗體之 A 型血友病病人，若能以本品進行預防性治療，有可能會大幅降低藥物治療費用的不確定性，

#### 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇由美國臨床與經濟評論研究所 (Institute for Clinical and Economic Review, ICER) 針對 emicizumab (以下簡稱本品) 進行之成本效用分析，模型相關基本資訊，說明如下[13]：

項目	內容
評估觀點	以美國為情境，採衛生系統 (health system) 觀點及社會觀點進行
目標族群	未能接受免疫耐受性誘導治療 (immune tolerance induction, ITI) 或是接受 ITI 治療未成功之男性具抑制抗體的 A 型血友病病人 (分為 $\geq 12$ 歲及 $< 12$ 歲兩族群進行分析)
介入策略	以本品進行目標族群的預防性治療 (prophylaxis) (若發生出血事件以繞徑治療藥物 (bypassing agent, BPA) 進行治療)
比較策略	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 未進行任何預防治療</li> <li>● 以 BPA 進行目標族群的預防性治療</li> </ul> (上述兩種狀況，若發生出血事件以 BPA 進行治療)
模型架構	以馬可夫模型為基礎，該模型以各種出血事件作為主結構，以關節造形術 (arthroplasty) 次數作為次結構，呈現目標族群各種重複發生的出血事件、關節造形術的進行以及存活狀況的發展
評估期間	終生，以每週為一個周期循環
折現	對成本及效果折現，年折現率設定 3%
敏感度分析	進行單因子敏感度、機率性敏感度分析以及情境分析

在療效參數部分，主要納入出血事件 (包含所有出血事件、BPA 治療出血事

件以及目標關節出血事件 (target joint bleed))、進行關節造形術 (arthroplasty) 機率, 相關參數取自於本品臨床試驗 (HAVEN 1 study 以及 HAVEN 2 study); 治療結果參數主要納入生活品質校正年 (quality adjusted life year, QALY), 其效用值 (utility) 推估則取自於已發表文獻; 在流行病學參數部分, 主要納入各年齡死亡率, 相關參數取自於美國國人生命表, 並以一篇回溯性研究進行目標族群的死亡率校正; 在不良事件部分, 主要納入嚴重不良反應發生比例, 相關參數取自本品臨床試驗。

而在成本參數部分, 主要納入本品藥費、進行需求性治療時之 BPA 藥費、BPA 藥品進行預防性治療藥費、醫療照護費用 (包括手術費用、住院費用、門診費用、急診費用、支持照護費用) 以及不良事件處置費用。在藥費成本的計算上, 本品及 BPA 藥品進行預防性治療之劑量是依各自藥品的臨床試驗計畫書的設計劑量及仿單進行計算, 而 BPA 藥品進行需求性治療的劑量則是以本品臨床試驗中介入組與對照組的觀察數據進行估計; BPA 藥品的藥費是以平均銷售價 (average sales prices) 作為代表, 而本品的藥費則是以平均出場價格 (wholesale acquisition cost) 作為代表。另因本品以及 BPA 藥品的使用都須以體重進行劑量的計算, 故研究者以疾病控制中心 (center for disease control) 的資料進行模型中體重的假設。醫療照護費用的相關參數取自於過去已發表文獻。在不良事件處置費用的部分, 則是取自於美國聯邦醫療保險與醫療補助服務中心 (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS) 的資料作為代表。

研究者採用「以本品進行預防性治療 vs. 未預防」及「以本品進行預防性治療 vs. 以 BPA 藥品進行預防性治療」兩種分析策略進行分析, 分析結果顯示在兩種年齡族群中, 無論是哪一種比較組合策略, 以本品進行預防性治療皆有更好的治療效果, 且花費皆較低。

研究者對所有參數進行敏感度分析, 結果顯示在大部分的參數變動下, 本品仍維持成本節省且更具療效的結果; 而在情境式分析部分, 結果顯示無論是哪一種情境, 本品均維持成本節省且更具療效的結果。

## 六、疾病負擔與財務影響

### (一) 疾病負擔

根據衛生福利部中央健康保險署 107 年 12 月公布之全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表統計結果顯示[17], 我國現有遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症 (即 A 型血友病) 的領證人數共 978 人 (ICD-9: 696.0; ICD-10: D66)。

有關我國血友病的疾病負擔，根據 Tu 等人以 1997 年至 2007 年健保資料庫進行我國血友病的流行病學研究，顯示 1997 年至 2007 年我國 A 型血友病的盛行率自 6.5 上升至 6.8（每十萬男性），平均盛行率約 6.7（每十萬男性），粗死亡率約為 594.4（每年每十萬男性），年齡標準化死亡率約 684.4（每年每十萬男性），標準化死亡比約 1.4；另在發生率的部分，該研究另外加入 1978 年至 1992 年的資料，以每五年為一個區間進行呈現，結果顯示自 1978-1982 年區間至 2003-2007 年區間的發生率範圍約在 8.6 至 10.3（每年每 10 萬名男性新生兒）之間；而該研究對各項流病指標所設定的操作型定義分別盛行率：確診為血友病男性病人除以當年度男性人口總數，發生率：確診為血友病的男性新生兒除以當年度男性新生兒總數，粗死亡率（crude mortality）：血友病應人死亡人數處以追蹤數據具死亡風險的總人年數，年齡標準化死亡率（age-standardized mortality rate）：以世界衛生組織的標準化權重進行調整，標準化死亡比（Standardized mortality ratio）：以觀察到的預期死亡率除以我國男性人口死亡率計算[18]。

而在血友病的醫療利用情形部分，一篇 Tu 等人以 2004 至 2007 年健保資料庫進行我國具高反應性抗體的 A 型血友病病人之經濟負擔研究，共計納入 638 位 A 型血友病且有使用過繞境治療藥物（bypassing agent, BPA，包括 Novoseven<sup>®</sup> 或 Feiba<sup>®</sup>）病人為研究族群，並進一步區分出使用 BPA 藥品超過 6 個月者 37 人為高反應性抗體族群，其餘未超過 6 個月者則定義為不具抗體反應族群（包含具低反應抗體者），研究分析結果顯示高反應抗體族群的整體醫療照護費用（total medical care）以及門診病人照護費用（outpatient care）分別為 \$170,611 及 \$141,982 美元，其費用為不具抗體反應族群的 4.6 及 4.3 倍，且上述費用中有 99% 的費用是歸因於凝血因子濃縮物（clotting factor concentrates, CFCs）的使用；此外，高反應抗體族群進行手術的住院成本中位數及每日住院成本各為 \$78,340 及 \$25,724 美元，分別為不具抗體反應族群的 3.0 及 2.4 倍；而高反應抗體未進行手術的住院成本中位數及每日住院成本各為 \$32,855 及 \$9,825 美元，分別為不具抗體反應族群的 4.3 及 5.6 倍[19]。

## （二）核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經委員認定臨床價值足以成為第一類新藥，則不需核價參考品。倘若 emicizumab（以下簡稱為本品）尚不屬於突破創新新藥，則參照「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」規範之核價參考品選取原則，本報告建議之核價參考品考量如下面說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2019 編碼為 B02BX06[3]，屬「B02B: VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS」的「B02BX: Other systemic hemostatics」類，同屬「B02BX: Other systemic hemostatics」類尚有其他 9 種成

分，然均未給付於「A型血友病且具抗體病人之預防性治療」，因此，以 ATC 碼觀點來看，無合適之參考藥品。

查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢系統[4]，許可適應症包含「A型血友病」以及「抗體」的藥品除本品外，尚有活化的第七因子（recombinant activated factor VII, rVIIa）Novoseven<sup>®</sup> 以及活化的凝血酶原複合物濃縮劑（activated prothrombin complex concentrate, APCC）Feiba<sup>®</sup>。前述兩種藥品雖已被健保收載給付，但皆僅給付於發生出血或是手術時的需求性治療，以及在特定情況下的短期預防性治療，與本品作為 A 型血友病且具抗體病人之常規性預防性治療的臨床地位並不一致。

另在本品的樞紐試驗 HAVEN-1 中，並未選用特定藥品進行比較，其隨機分派組別之比較治療方案為無預防性治療。

綜上所述，目前未有與本案藥品據相近臨床地位之藥品可作為核價參考品。

### (三)財務影響

依建議者所提供的財務影響分析資料，emicizumab（以下簡稱本品）係作為 A 型血友病且有抗體之病人（以下簡稱為目標族群）的預防性治療。

建議者以其分析健保資料庫的結果，推估在本品通過給付後未來五年的目標族群規模，再依其設定之市占率，估計未來五年第一年約 40 位至第五年約 50 位病人使用本品。建議者另透過其資料庫分析結果、臨床試驗之數據以及國外機構分析之針對本品使用後的出血治療成本等相關參數，進行本品納入健保給付前後的成本估算。估算在新情境下（以本品進行預防性治療，以繞徑治療藥物（bypassing agent, 以下簡稱 BPA）作為後續出血時之需求性治療），本品的年度藥費第一年約 5 億 9,200 萬至第五年約 7 億 4,000 萬元，在加入使用本品後之年度出血事件治療費用後，新情境年度藥費第一年約 6 億 4,500 萬至第五年約 8 億 600 萬元；而在原情境下（僅以 BPA 藥品作為出血時之需求性治療）的年度藥費第一年則約 7 億 7,100 萬至第五年約 9 億 6,300 萬元。據此，建議者估計在本品納入健保後，未來五年的健保財務影響未來五年的財務影響年第一年約減少 1 億 2,600 萬元至第五年約減少 1 億 5,700 萬元。

有關建議者財務影響分析所採用的主要參數與假設，說明如下：

#### 1. 臨床地位

依建議之給付條件，建議者認為本品將取代 BPA 藥品（例如：Feiba<sup>®</sup>、

NovoSeven 等藥物<sup>®</sup>) 用於治療具抗體之 A 型血友病病人的部分市場，故對於健保的財務而言，屬取代關係。

## 2. 目標族群估計

建議者分析 2011 至 2015 年健保資料庫門、住診檔，設定 ICD 9 編碼為 286.0，且有使用 BPA 藥品治療達 6 個月以上的病人，作為本案的目標族群，並按分析之數據結果，假設每年會增加 1 位病人，最終估計在本品擴增給付通過後，未來五年（自 2020 年至 2024 年）每年約有 50 位具抗體之 A 型血友病病人。

## 3. 使用人數估計

建議者依其設定之本品市占率，推估未來五年第一年約 40 人至第五年約 50 人使用本品。

## 4. 新情境年度藥費

建議者考量在目標族群使用本品進行預防性治療後，將會使病人的年度出血次數下降，可降低出血事件的治療成本，故將新情境年度藥費分為本品年度藥費及年度出血事件治療費用兩部分進行推估。建議者估計在新情境下，未來五年本品年度藥費第一年約 5 億 9,200 萬至第五年約 7 億 4,000 萬元；年度出血治療費用第一年約 5,300 萬至第五年約 6,600 萬元；新情境年度藥費第一年約 6 億 4,500 萬至第五年約 8 億 600 萬元，推估細節說明如下。

### 4.1. 本品年度藥費

建議者將目標族群設定為 12 歲以上以及 12 歲以下 2 種病人群，並假設 12 歲以上的病人群平均體重為 70 公斤，12 歲以下的病人群平均體重為 25 公斤，按本品仿單建議用法用量計算 2 種病人群的使用總量，再依建議給付價分別進行年度藥費的計算，最後根據其分析 2015 年健保資料庫的結果，按 2 種病人群的組成比例針對年度藥費進行加權，取得加權平均本品年度藥費後，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 5 億 9,200 萬至第五年約 7 億 4,000 萬元。

### 4.2. 年度出血事件治療費用

建議者根據臨床試驗數據、國外機構分析之針對本品使用後的出血治療成本，作為本品治療後後續出血事件治療估算的主要參數，亦將目標族群分為 12 歲以上以及 12 歲以下 2 種病人群，並依其健保資料庫的分析結果，按 2 族群的組成比例進行加權，取得加權平均年度出血事件治療費用後，推估未來五年出血治療費用為第一年約 5,300 萬至第五年約 6,600 萬元。

## 5. 原情境年度藥費

在原情境下，因健保未給付具抗體之 A 型血友病病人的預防性治療，因此年度出血事件的治療費用即為原情境年度藥費。建議者分析 2011 至 2015 年健保資料庫，取得目標族群平均年度出血事件治療費用後，進行原情境年度藥費的推估，估計未來五年原情境年度藥費為第一年約 7 億 7,100 萬至第五年約 9 億 6,300 萬元。

## 6. 財務影響

綜上所述，將新情境年度藥費減去原情境年度藥費即為財務影響，建議者估計在本品納入健保給付後，未來五年的財務影響年為第一年約減少 1 億 2,600 萬元至第五年約減少 1 億 5,700 萬元。

本報告對建議者前述分析的評論如下：

1. 建議者進行之財務影響分析架構雖大致合宜，然而本報告認為除了在目前的給付規定之下，並無與本品相同臨床地位的藥品可供使用，故建議者在本品臨床地位定義上並不合理；此外，建議者設定之目標族群亦與其所建議之給付條件並不一致，故無法忠實反映可能使用本品的目標族群；另在本品年度藥費以及服用本品後後續出血治療的成本計算上，其估算方式或參數的選擇本報告有所疑慮，故認為建議者的財務影響分析結果具不確定性。
2. 臨床地位

根據目前之健保給付規定，針對具抗體之 A 型血友病病人，僅於出血時的需求性治療以及特殊狀況下的短期預防性治療可給付 BPA 藥品，且皆與本品的常規性預防性治療之臨床地位不同，故在本品同意給付後，對於健保的財務而言，屬新增關係。

### 3. 目標族群估計

依建議之給付規定，本品將作為具抗體之 A 型血友病病人的預防性治療使用，並未限定僅高度抗體反應的病人可使用；然而，本報告經諮詢臨床專家以及參考本土文獻資料[19]，認為建議者所設定之健保資料庫撈取條件（即以 BPA 藥品治療 6 個月以上），最終應會分析出具高度抗體反應的 A 型血友病病人群，而忽略了具低度抗體反應的病人群，因此本報告認為建議者在目標族群推估的篩選條件與建議之給付條件並不一致。

就目前之給付規定，具抗體的 A 型血友病病人出血時需以 BPA 藥品進行治療，故本報告按建議者相同之疾病診斷碼及藥品代碼，並移除以 BPA 藥品治療

6 個月以上之限制，重新進行 2013 至 2017 年的健保資料庫分析。分析結果顯示各年度使用 BPA 藥品的 A 型血友病病人數略有起伏，且未有明顯趨勢，因此本報告另諮詢臨床專家，其表示因低抗體反應的 A 型血友病病人，其抗體可能會消失，故實際使用 BPA 藥品的期間不會太長，也可能以其他治療方式進行，因此人數上略有起伏屬合理現象，且由於此類病人數較少，病人數也不會有太大的變動，故建議以盛行患者數的方式進行估計。故本報告按臨床專家之建議，以各年度平均病人數作為代表，估計在本品納入健保給付後，未來五年（自 2020 年至 2024 年）使用人數為第一年至第五年每年皆約有 60 位具抗體之 A 型血友病病人使用。

#### 4. 使用人數估計

本報告按建議者設定之本品市占率，推估未來五年第一年約 40 人至第五年約 50 人使用本品。

#### 5. 新情境年度藥費

本報告按建議者新情境年度藥費的設定，即分為本品年度藥費及年度出血事件治療費用兩部分，並校正部分參數後進行推估。本報告估計在新情境下，未來五年本品年度藥費第一年約 7 億 6,100 萬至第五年約 8 億 7,400 萬元，年度出血治療費用第一年約 8,500 萬至第五年約 9,700 萬元，因此新情境年度合計藥費為第一年約 8 億 4,600 萬至第五年約 9 億 7,100 萬元，推估細節說明如下。

##### 5.1. 本品年度藥費

建議者進行本品年度藥費估算時，是將 2 種病人群的所需劑量進行加總後，直接乘以建議給付價計算本品年度藥費，然本品為皮下注射劑，有制式的包裝規格量，在建議者未將可能的藥品浪費納入計算的狀況下，將會造成本品年度藥費的低估。

本報告按建議者所設定之估算邏輯及參數，並納入可能產生的藥品浪費進入計算後，推估未來五年，第一年本品年度藥費約 7 億 6,100 萬至第五年約 8 億 7,400 萬元。

##### 5.2. 年度出血事件治療費用

由於臨床試驗的照護情境不一定能忠實反映一般日常生活的出血狀況，故建議者以臨床試驗的年度平均出血次數作為財務影響分析之評估參數，本報告認為可能具有不確定性。

在相關分析邏輯架構均按建議者的設定為前提下，本報告另根據臨床專家之

建議，依健保資料庫分析之結果，設定每次回診領取 BPA 藥品進行止血即為發生一次出血事件，再引用 HAVEN1 臨床試驗（12 歲以上）中以本品進行預防後病人的出血事件風險下降比值[10]，綜合兩參數估計以本品進行預防性治療後可能產生的出血次數，另由於目前未有 12 歲以下病人之風險下降比值，故暫假設該下降比值與 12 歲以上的病人相同進行估計。將上述出血次數估計乘以健保資料庫分析之每次進行 BPA 藥品治療的平均藥費，再進行 12 歲以上與 12 歲以下病人組成比例加權，取得年度出血事件加權治療費用後，推估未來五年，第一年年出血治療費用約 8,500 萬至第五年約 9,700 萬元。

## 6. 原情境年度藥費

此部分的分析，本報告同意建議者的論點，故依建議者的分析邏輯重新進行 2013 至 2017 年健保資料庫的分析，取得目標族群平均年度出血事件治療費用後估算年度藥費。估計在原情境下，未來五年原情境年度藥費第一年約 6 億 4,400 萬至第五年約 7 億 4,000 萬元。

## 7. 財務影響

綜上所述，將新情境年度藥費減去原情境年度藥費即為財務影響，本報告估計在本品同意進行健保給付後，未來五年的財務影響第一年約新增 2 億 100 萬元至第五年約新增 2 億 3,100 萬元。

## 8. 敏感度分析

由於服用本品後出血次數的下降比例具不確定性，本報告將臨床試驗分析之出血事件風險下降比值減去 10%，重新進行分析。結果顯示未來五年的財務影響第一年約新增 2 億 6,400 萬元至第五年約新增 3 億 300 萬元。

## 9. 情境分析

此外，根據臨床專家之建議，本品若做為高抗體反應之 A 型血友病病人之預防性治療使用，將較具成本效益，因此本報告亦針對上述病人進行情境分析。本報告估計，未來五年高抗體反應之 A 型血友病病人第一年至第五年每年皆約為 40 位，可能使用本品的病人數第一年約 30 位至第五年約 40 位；本品年度藥費第一年約 5 億 5,300 萬元至第五年約 6 億 3,500 萬元；財務影響第一年約減少 2,700 萬元至第五年約減少 3,100 萬元。

## 七、經濟評估結論

1. 建議者提出一份本土情境的藥物經濟學研究，探討本品相較於 BPA 藥品在治療具抑制抗體之 A 型血友病病人的成本效用分析。研究結果顯示，無論 BPA 藥品是作為需求性治療或是預防性治療作為比較策略進行分析，以本品進行預防性治療皆具有絕對優勢，意即相較於比較品，本品的成本更低且效果更好。然本報告對於建議者在比較品的選擇及相關參數推估的合理性及本土適用性上具有疑慮，因此認為建議者成本效益分析結果具有不確定性。
2. 加拿大、澳洲與英國 HTA 組織，目前皆未有本品作為具抗體之 A 型血友病預防性治療的相關評估。
3. 本報告認為建議者提供之財務影響分析架構雖大致合宜，但在本品的臨床地位定義上有誤，且分析中目標族群的設定亦與建議給付條件不一致，又在本品年度藥費以及服用本品後後續出血治療的成本計算上，其估算方式或參數的選擇本報告有所疑慮，故使其財務影響分析結果具不確定性。
4. 本報告在諮詢臨床專家意見以及參考相關文獻後，重新利用健保資料庫進行財務影響分析；按建議給付條件進行未來五年目標族群的估算，估計第一年約有 40 位至第五年約有 50 位具抗體之 A 型血友病病人使用本品，相對應的本品年度藥費第一年約 7 億 6,100 萬元至第五年約 8 億 7,400 萬元，在加入本品治療後後續之出血治療費用後，新情境年度藥費第一年約 8 億 4,600 萬元至第五年約 9 億 7,100 萬元；而在本品未納入給付的原情境下，僅使用 BPA 藥品作為出血時之需求性治療，估計未來五年 BPA 年度藥物為第一年約 6 億 4,400 萬元至第五年約 7 億 4,000 萬元；而在財務影響方面，第一年約新增 2 億 100 萬元至第五年約新增 2 億 3,100 萬元。此外，因出血事件風險下降比值具有不確定性，因此本報告另進行敏感度分析，數值調降 10% 後，顯示未來五年的財務影響第一年約新增 2 億 6,400 萬元至第五年約新增 3 億 300 萬元。
5. 因臨床專家建議以高抗體反應的 A 型血友病病人作為目標族群，因此本報告以及給付條件另進行情境分析，結果顯示未來五年高抗體反應之 A 型血友病病人可能使用本品的病人數為第一年約 30 位至第五年約 40 位，本品年度藥費為第一年約 5 億 5,300 萬元至第五年約 6 億 3,500 萬元，而扣除減少的出血事件治療費用後，對健保整體財務影響為第一年約減少 2,700 萬元至第五年約減少 3,100 萬元。

## 參考資料

1. WFH Treatment Guidelines. World Federation of Hemophilia.  
<https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>. Published 2013.  
Accessed 2018.11.20.
2. Hemlibra. European Medicines Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>. Published 2018. Accessed 2018.11.20.
3. ATC/DDD Index. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.  
[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B02BX](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02BX). Published 2018.  
Accessed 2018.11.20.
4. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署.  
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Published 2018. Accessed 2018.11.20.
5. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準. 衛生福利部中央健康保險署.  
[http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu\\_id=713&webdata\\_id=2919](http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=2919). Published 2018. Accessed 2018.11.20.
6. 全民健康保險非住院診斷關聯群(Tw-DRGs)案件審查注意事項：各科審查注意事項. 衛生福利部中央健康保險署.  
[https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=DE7EC6FD0BBB8B0F&topn=D39E2B72B0BDFA15&upn=D77C7A5BDD6A1414](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=DE7EC6FD0BBB8B0F&topn=D39E2B72B0BDFA15&upn=D77C7A5BDD6A1414). Published 2018.  
Accessed 2018.11.20.
7. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
<https://www.cadth.ca/>. Published 2018. Accessed.
8. 1510 - Emicizumab for routine prophylaxis to prevent bleeding or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with Haemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) with Factor VIII inhibitors. Medical Services Advisory Committee (MSAC), Australian Government Department of Health.  
<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1510-public>.  
Published 2018. Accessed 2018.11.20.
9. Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages). NICE.  
<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/commissioning-support-programme/our-work>. Published 2018. Accessed 2018.11.29.
10. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9): 809-818.
11. Mancuso M. E. M, J. N., Sidonio, Jr R. F., Trask, P. C., von Mackensen, S.,

- Shima, M., Uguen, M., Chang, T., Young, G., Oldenburg, J. Bleeding Events And Safety Outcomes In Patients With Hemophilia A With Inhibitors: A Prospective, Multicenter, Non-Interventional Study. In: 1th Annual Congress Of The European Association Of Haemophilia And Allied Disorders. Madrid, Spain; 2018.
12. Young G, Sidonio RF, Liesner R, et al. HAVEN 2 Updated Analysis: Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous Administration of Emicizumab Prophylaxis in Pediatric Patients with Hemophilia A with Inhibitors. In: *Blood*; 2017:85-85.
  13. ICER. Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value. Institute for Clinical and Economic Review, ICER. [https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/08/ICER\\_Hemophilia\\_Evidence\\_Report\\_031518.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/08/ICER_Hemophilia_Evidence_Report_031518.pdf). Published 2018. Accessed Nov, 23th, 2018.
  14. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>. Accessed Nov, 23th, 2018.
  15. Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>. Accessed Nov, 23th, 2018.
  16. Roberts G, Chu P, Hampton R. Cost Impact of A Novel Prophylactic Treatment For Haemophilia A Patients With Inhibitors In The UK. *Value in Health* 2017; 20(9): A551.
  17. 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. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CA985A80C0DE710](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=CA985A80C0DE710). Published 2018. Accessed Dec, 25th, 2018.
  18. Tu T-C, Liou W-S, Chou T-Y, et al. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei medical journal* 2013; 54(1): 71-80.
  19. Tu T-C, Cheng S-N, Chen J-D, Cham T-M, Chung M-I. Economic burden of high-responding inhibitors in patients with hemophilia A in Taiwan. *Yonsei medical journal* 2013; 54(2): 358-365.

## 附錄

### 附錄一 療效評估文獻回顧搜尋策略

#### PubMed

ID	搜尋 (日期：2018/12/03)	篇數
#1	"haemophilia a"[All Fields] OR "hemophilia a"[MeSH Terms] OR "hemophilia a"[All Fields]	21,144
#2	"emicizumab"[Supplementary Concept] OR "emicizumab"[All Fields]	59
#3	#1 AND #2 AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] AND English[lang])	45
#4	#3 AND ('article'/it OR 'conference abstract'/it) AND 'randomized controlled trial'/de AND [english]/lim	3
	Selected	1

#### Embase

ID	搜尋 (日期：2018/12/03)	篇數
#1	'hemophilia a'/exp/mj	14,714
#2	'emicizumab'/exp/mj	94
#3	#1 AND #2	61
#4	#3 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [article]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim	5
	Selected	3

#### Cochrane Library

ID	搜尋 (日期：2018/12/03)	篇數
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees	349
#2	(emicizumab):ti, ab, kw	28
#3	#1 AND #2	5
#4	#3 in Cochrane Reviews and Trials	5
	Selected	1

## 附錄二 經濟評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2018.12.12	1	"emicizumab"[Supplementary Concept] OR "emicizumab"[All Fields]	59
		2	"economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]	784,306
		3	#1 and #2	3
Cochrane Library	2018.12.12	1	Cochrane Reviews matching on 'emicizumab in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)'	0
CRD	2018.12.12	1	((emicizumab)) and ((Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA	0
EMBASE	2018.12.12	21	('emicizumab'/exp OR emicizumab) AND ('cost'/exp OR cost)	21

# 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：血甯博皮下注射劑 (Hamlibra® SC Injection)

學名：Emicizumab 30 mg/ml、150mg/ml

事由：

1. 本案藥品經民國 108 年 1 月藥品專家諮詢會議討論後，初步結論為將給付目標族群限縮於具高抗體力價之 A 型血友病病人，請建議考量其他可能影響因子重新進行財務影響評估。
2. 台灣中外製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）依據專家會議結論，於 108 年 3 月提出修正後的送審資料，並調整建議價格；因此，衛生福利部中央健康保險署函請財團法人醫藥品查驗中心協助再次進行財務影響評估。

完成時間：民國 108 年 4 月 15 日

---

### 評估結論

1. 建議者此次重新送交之財務影分析，將目標族群限縮於高抗體力價病人，而相關費用的推估則納入了本案藥品藥費、出血事件治療費用以及抗體篩檢費用。建議者在病人數的推估上，以民國 100 至 104 年健保資料分析結果及自行設定之市占率，預估外來五年本案藥品使用人數為第一年約 40 人至第五年約 50 人；而在相關費用推估上，建議者則是預估本案藥品年度藥費為第一年約 5 億 3,100 萬至第五年約 6 億 6,300 萬元，出血事件治療費用為第一年約 3,100 萬至第五年約 3,900 萬元，檢測費用則每年均約 100 萬元。另在扣除原情境的出血事件治療費用後，建議者預估本案對健保之整體財務影響為第一年約減少 2 億 800 萬元至第五年約減少 2 億 6,000 萬元。
2. 本報告認為建議者之財務影響分析架構大致合宜，但在本案藥品費用及出血事件治療費用的推估上有不確定性。因此，本報告另外參考專家意見、臨床試驗結果以及國民營養狀況變遷調查之體重數據，並利用 102 至 106 年健保資料庫分析結果，重新預估在本案藥品納入給付後，未來五年使用人數為每年均約 40 人，本案藥品年度藥費為第一年約 4 億 9,600 萬至第五年約 5 億 6,900 萬元，出血治療年度費用為第一年約 4,700 萬至第五年約 5,400 萬元，而檢測費用則為每年均約 100 萬元。另在扣除原情境之出血事件治療費用後，本報告預估本案對健保之整體財務影響為第一年約減少 1 億 1,800 萬元至第五年約減少 1 億 3,600 萬元。
3. 由於服用本案藥品後的出血次數下降比例在推估上具有不確定性，因此本報告另進行敏感度分析，將出血事件風險下降比值減少 10%，預估本案之財務影響將下修為第一年約減少 7,300 萬元至第五年約減少 8,400 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

## 一、背景

台灣中外製藥股份有限公司（以下簡稱建議者）於 2018 年 10 月提出 Hamlibra®（emicizumab，以下簡稱本品）建議給付案。衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）於同年 11 月函請財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）進行醫療科技評估報告。本案經本中心於 2019 年 1 月完成醫療科技評估報告，並經 2019 年 1 月藥品專家諮詢會議審議後，初步決議為雖臨床證據顯示本品可以明顯減少有抗第八凝血因子抗體的 A 型血友病病人臨床上的出血機率，具顯著療效，然因本品藥價昂貴，建議本中心以及建議者重新評估單純限用於高抗體力價病人，並同時考量我國成人及小兒平均體重、藥物浪費、突破性出血以及檢測費用等因素後之財務影響。

建議者針對專家諮詢會議之結論，於 2019 年 3 月重新提出修正的財務影響評估，除調整本品建議價格外，並將目標族群限縮於高抗體力價病人，且將抗體檢查費用納入分析；因此，健保署於同月再次函請本中心重新進行財務影響分析，以供後續研議參考。

## 二、療效評估

略。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 三、經濟評估

依建議者所提供之財務影響分析資料，emicizumab（以下簡稱本品）係做為具高抗體力價（high responder）反應之 A 型血友病病人（以下簡稱目標族群）的預防性治療。

建議者以其分析健保資料庫的結果，推估在本品通過給付後未來可能的目標族群規模，再依其市占率，估計未來五年第一年約 40 位至第五年約 50 位病人使用本品。建議者另透過其健保資料庫分析結果、臨床試驗之數據、本品調降後之建議給付價以及繞徑治療藥品（bypassing agent, 以下簡稱 BPA）健保給付價，進行本品納入健保前後的成本估算。據此，估計在新情境下（以本品進行預防性治療，以 BPA 藥品作為後續出血時之需求性治療），本品的年度藥費第一年約 5 億 3,100 萬至第五年約 6 億 6,300 萬元，在加入使用本品後之年度出血事件治療的其他藥品費用支出後，新情境年度合計之藥費第一年約 5 億 6,200 萬至第五年約 7 億 300 萬元；而在原情境下（僅以 BPA 藥品作為出血時之需求性治療）的合計年度藥費約為 7 億 7,100 萬至第五年約 9 億 6,300 萬元。另考量在新情境下需進行病人的抗體力價檢測，故再納入相關之檢測費用每年約 100 萬元進行分析。綜上所述，建議者估計在本品納入健保後，未來五年的健保財務影響第一年約減少 2 億 800 萬至第五年約減少 2 億 6,000 萬元。

有關建議者財務影響分析所採用主要參數與假設，說明如下：

#### 1. 臨床地位

依 2019 年 1 月藥品專家諮詢會議審議之建議修正給付條件，建議者認為本品將取代 BPA 藥品（例如：Feiba<sup>®</sup>、NovoSeven<sup>®</sup> 等藥品）用於治療具高抗體力價反應之血友病病人的部分市場，故對於健保的財務而言，屬取代關係。

#### 2. 目標族群估計

建議者分析 2011 至 2015 年健保資料庫門、住診檔，設定 ICD 9 編碼為 286.0，且有使用 BPA 藥品治療達 6 個月以上的病人，作為本案的目標族群，並按分析之數據結果，假設每年會增加 1 位病人，最終估計在本品擴增給付通過後，未來五年（自 2020 年至 2024 年）每年約有 50 位具抗體之 A 型血友病病人。

#### 3. 使用人數估計

建議者依其設定之本品市占率，推估未來五年第一年約 40 人至第五年約 50 人使用本品。

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 醫療科技評估報告補充資料

### 4. 新情境年度藥費

建議者考量在目標族群使用本品進行預防性治療後，將會使病人的年度出血次數下降，可降低出血事件的治療成本，故將新情境年度藥費分為本品年度藥費及年度出血事件治療費用兩部分進行推估。建議者估計在新情境下，未來五年本品年度藥費為第一年約 5 億 3,100 萬至第五年約 6 億 6,300 萬元，而年度出血治療費用第一年約 3,100 萬至第五年約 3,900 萬元，故新情境年度合計藥費第一年約 5 億 6,200 萬至第五年約 7 億 300 萬元，推估細節說明如下。

#### 4.1. 本品年度藥費

建議者將目標族群設定為 $\geq 12$  歲以及 $< 12$  歲 2 種病人群，並假設 $\geq 12$  歲的病人群平均體重為 70 公斤， $< 12$  歲的病人群平均體重為 25 公斤，並按本品仿單建議用法用量計算 2 種病人群的使用總量，再依調降後之建議給付價分別進行年度藥費的計算，最後根據其分析 2015 年健保資料庫的結果，按 2 種病人群的組成比例針對年度藥費進行加權，取得加權平均本品年度藥費後，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 5 億 3,100 萬至第五年約 6 億 6,300 萬元。

#### 4.2. 年度出血事件治療費用

由於仿單之建議，在接受本品預防性治療後，應避免以凝血酶原複合物濃縮劑（activated prothrombin complex concentrate, aPCC）進行出血事件的需求性治療，因為在臨床試驗中有觀察到，在本品進行預防性治療後，若使用 aPCC，可能產生血栓性微血管病變（thrombotic microangiopathy, TMA），故建議者根據仿單建議，設定以活化的第七因子（recombinant activated factor VII, rVIIa）Novoseven<sup>®</sup> 作為出血時主要治療藥品。建議者以臨床試驗中病人出血使用 rVIIa 治療的中位數劑量及健保給付價作為主要參數，目標族群分為 $\geq 12$  歲以及 $< 12$  歲 2 種病人群，並依其健保資料庫的分析結果，按 2 族群的組成比例進行加權，取得加權平均年度出血事件治療費用後，推估未來五年出血治療費用第一年約 3,100 萬至第五年約 3,900 萬元。

### 5. 原情境年度藥費

在原情境下，因健保未給付具抗體之 A 型血友病病人的預防性治療，因此年度出血事件的治療費用即為原情境年度藥費。建議者分析 2011 至 2015 年健保資料庫，取得目標族群平均年度出血事件治療費用後，進行原情境年度藥費的推估，估計未來五年原情境年度藥費為第一年約 7 億 7,100 萬至第五年約 9 億 6,300 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

### 6. 其他醫療費用

建議者提及，在使用本品進行預防性治療後，會影響抗體的檢驗方式，故須改以牛源性呈色分析試劑進行抗體力價檢測。建議者透過試劑廠商取得相關試劑報價，並設定全台灣共 15 家血友病治療中心每年各檢測兩次，估計檢測費用每年約花費 100 萬元。

### 7. 財務影響

綜上所述，將新情境年度藥費減去原情境年度藥費，再加上抗體力價檢測費用的支出，即為財務影響。建議者估計在本品納入健保給付後，未來五年的財務影響年為第一年約減少 2 億 800 萬元至第五年約減少 2 億 6,000 萬元。

本報告對建議者前述的評論如後：

1. 建議者進行之財務影響分析架構雖大致合宜，然而本報告認為在目前的給付規定之下，並無與本品相同臨床地位的藥品可供使用，故建議者在本品臨床地位定義上並不合理外，此外，在本品年度藥費以及服用本品後後續出血治療的成本計算上，其估算方式或參數的選擇本報告亦有所疑慮，故認為建議者的財務影響分析結果具不確定性。
2. 臨床地位

根據目前之健保給付規定，針對具高抗體力價之 A 型血友病病人，僅於出血時的需求性治療以及特殊狀況下的短期預防性治療可給付 BPA 藥品，且皆與本品的常規性預防性治療之臨床地位不同，故在本品同意給付後，對於健保的財務而言，屬新增關係。

3. 目標族群估計

依 2019 年 1 月藥品專家諮詢會議之初步建議限縮本品給付於具高抗體力價之 A 型血友病病人，而本報告經諮詢臨床專家以及參考本土文獻資料[1]，確認建議者所設定之健保資料庫撈取條件應屬適切，故以上述條件重新以較近期之 2013 至 2017 年健保資料庫進行分析。分析結果顯示各年度使用 BPA 藥品的 A 型血友病病人數雖略有起伏，但人數相近，本報告另諮詢臨床專家，專家表示此類病人數較少，且變動不大，故建議以盛行患者數的方式進行估計。因此，本報告依臨床專家之建議，以各年度平均病人數作為代表，估計在本品納入健保給付後，未來五年（自 2020 年至 2024 年）使用人數為第一年至第五年每年皆約有 40 位具高抗體力價之 A 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

### 4. 使用人數估計

本報告按建議者設定之本品市占率，推估未來五年第一年約 30 位至第五年約 40 位病人使用本品。

### 5. 新情境年度藥費

本報告按建議者新情境年度藥費的設定，即分為本品年度藥費及年度出血事件治療費用兩部分，並校正部分參數後進行推估。本報告估計在新情境下，未來五年本品年度藥費第一年約 4 億 9,600 萬至第五年約 5 億 6,900 萬元，年度出血治療費用第一年約 4,700 萬至第五年約 5,400 萬元，而新情境年度合計藥費為第一年約 5 億 4,200 萬至第五年約 6 億 2,300 萬元。相關推估細節說明如下。

#### 5.1. 本品年度藥費

建議者進行本品年度藥費估算時，是將 2 種病人群的所需劑量進行加總後，直接乘以建議給付價計算本品年度藥費，然本品為皮下注射劑，有制式的包裝規格量，因此建議者未將可能的藥品浪費納入計算，會造成本品年度藥費的低估。

本報告按建議者之估算邏輯，將 2 種病人群的體重進行校正，並參考衛生福利部國民健康署最新公布之 2013 至 2016 國民營養狀況變遷調查數據[2]，假設  $\geq 12$  歲的病人群平均體重為 61.9 公斤， $< 12$  歲的病人群平均體重為 28.6 公斤，並將可能產生的藥品浪費進入計算後，推估未來五年本品年度藥費為第一年約 4 億 9,600 萬至第五年約 5 億 6,900 萬元。

#### 5.2. 年度出血事件治療費用

由於臨床試驗的照護情境不一定能全面反映一般日常生活的出血狀況，故建議者以臨床試驗的年度平均出血次數作為財務影響分析之評估參數，本報告認為可能具有不確定性。

因此本報告另根據臨床專家之建議，依健保資料庫分析之結果，設定每次回診領取 BPA 藥品進行止血即為發生一次出血事件，再引用 HAVEN1 臨床試驗（12 歲以上）中以本品進行預防後病人的出血事件風險下降比值[3]，綜合估計以本品進行預防性治療後可能產生的出血次數（即突破性出血發生次數）；另由於目前未有 12 歲以下病人之風險下降比值，故暫假設該下降比值與 12 歲以上的病人相同。在校正病人體重後，且分析邏輯均按建議者的

## 財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

設定為前提下，推估未來五年出血治療年度費用為第一年約 4,700 萬至第五年約 5,400 萬元。

### 6. 原情境年度藥費

此部分的分析，本報告同意建議者的論點，故依建議者的分析邏輯重新進行 2013 至 2017 年健保資料庫的分析，取得目標族群平均年度出血事件治療費用後估算年度藥費。估計在原情境下，未來五年出血事件治療年度費用為第一年約 6 億 6,100 萬至第五年約 7 億 5,900 萬元。

### 7. 其他醫療費用

本報告經諮詢臨床醫師，臨床醫師表示建議者所陳述須改以牛源性試劑進行檢測應屬合理，然臨床醫師亦表示就其臨床經驗來說，因目前使用本品後是否進行檢測未有共識，且若經檢測發現病人的抗體力價下降，後續是否繼續使用本品亦屬未知，故其認為在臨床上進行檢測的機會應會較小，所產生的相關檢測費用與本品的藥費相較來說應影響甚微。

但本報告仍依 2019 年 1 月藥品專家諮詢會議之初步建議進行相關費用估算，並暫按建議者的估算邏輯及參數，推估每年需花費約 100 萬元。

### 8. 財務影響

綜上所述，將新情境年度藥費減去原情境年度藥費，再加上抗體力價檢測費用的支出，即為財務影響。本報告估計在本品納入健保給付後，未來五年的財務影響年為第一年約減少 1 億 1,800 萬元至第五年約減少 1 億 3,600 萬元。

### 9. 敏感度分析

由於服用本品後出血次數的下降比例具不確定性，本報告將臨床試驗分析之出血事件風險下降比值減去 10%，重新進行分析；結果顯示未來五年的財務影響第一年約減少 7,300 萬元至第五年約減少 8,400 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. Tu T-C, Cheng S-N, Chen J-D, Cham T-M, Chung M-I. Economic burden of high-responding inhibitors in patients with hemophilia A in Taiwan. *Yonsei medical journal* 2013; 54(2): 358-365.
2. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查.  
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=3828&pid=10443>.  
Published 2019. Accessed Apr 9th, 2019.
3. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(9): 809-818.