

芮寶喜凍晶注射劑 (Reblozyl)

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	Reblozyl	成分	Luspatercept
建議者	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣必治妥施貴寶股份有限公司		
含量規格劑型	凍晶注射劑；每玻璃藥瓶 25 毫克及 75 毫克，每毫升 50 毫克		
主管機關許可適應症 ^a	用於治療與β型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年人		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程 ^b	Reblozyl 的建議起始劑量為 1.0 毫克/公斤，每 3 週一次。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：本案建議者以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若審議認定不屬於突破創新新藥，本報告在綜合考量 ATC 分類、臨床治療指引建議、我國許可適應症、健保收載情形及相對療效實證資料後，認為本案藥品無合適參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：詳如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：

納入評估的 BELIEVE 試驗，為 1 項第三期、多國多中心、雙盲、安慰劑對照的隨機分派試驗，主要納入需定期接受輸血治療（定義為隨機分派前 24 週內定期輸注 6 至 20 單位紅血球濃厚液，且期間未有大大於 35 天的無輸血記錄）的 β 型海洋性貧血或血紅

^a 本案藥品目前尚未取得藥品許可證，故此為衛生福利部食品藥物管理署罕藥名單認定之適應症（民國 111 年 6 月 21 日更新）。

^b 依建議者中文仿單擬稿宣稱之建議療程。

素 E- β 型海洋性貧血的病人。病人被隨機分派至 luspatercept 組及安慰劑組，且 2 組病人皆同時接受最佳支持療法，包含紅血球輸血及排鐵劑治療。Luspatercept 組及安慰劑組，基期特徵大致相似，年齡中位數為 30 歲，亞太地區的病人比例佔 31.8%（共 107 人，其中台灣人數為 50 人^c）。

試驗結果指出，luspatercept 組相較於安慰劑，不論是第 13 週至第 24 週或是第 37 週至第 48 週時，統計上皆可顯著達到較高的紅血球反應率（erythroid response），試驗結果彙整如後表。

	Luspatercept 組 (N = 224)	安慰劑組 (N = 112)	Odds Ratio (95% CI)
輸血負擔較基期降低 \geq 33%，且降低至少 2 單位			
第 13-24 週（主要療效指標）	48 (21.4%)	5 (4.5%)	5.79 (2.24 to 14.97)
第 37-48 週（第 1 關鍵次要評估指標）	44 (19.6%)	4 (3.6%)	6.44 (2.27 to 18.26)
輸血負擔較基期降低 \geq 50%，且降低至少 2 單位			
第 13-24 週（第 2 關鍵次要評估指標）	17 (7.6%)	2 (1.8%)	4.55 (1.03 to 20.11)
第 37-48 週（第 3 關鍵次要評估指標）	23 (10.3%)	1 (0.9%)	11.92 (1.65 to 86.29)

在安全性部分，BELIEVE 試驗結果指出，在接受治療期間 luspatercept 組相較於安慰劑組有較高的比例發生至少 1 次嚴重不良事件（15.2% vs. 5.5%），以及血栓栓塞不良事件（3.6% vs. 0.9%）。

在生活品質部分，加拿大 CADTH 的評估報告指出 luspatercept 組及安慰劑組之健康相關生活品質並無統計上顯著差異，而建議者檢附之研討會資料指出相較於安慰劑組，luspatercept 組在部分生活品質構面可達改善，但因未有詳盡之方法學說明，故宜謹慎解讀。

四、醫療倫理：因未有系統性收集資訊可供參考，為彌補現有醫療倫理議題不足之處，本報告統整主要醫療科技評估組織之評估報告中的病友意見及臨床需求相關論述以供參考；以下就加拿大 CADTH 評估報告中蒐集到的相關資訊進行摘述。

1. 病人希望能有改善健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）、減少不良事件，及減少輸血負擔的治療選擇。
2. 臨床專家指出，對於與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血病人，需要更多可耐受的治療選擇，以減輕病人的治療負擔。

五、成本效益：

1. 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份成本效用分析研究，評估 luspatercept 用於 β 型重型海洋性貧

^c 資料來源台灣藥物臨床試驗資訊網

https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php?caseno_ind%5B3%5D=1847。

血相關的輸血依賴性貧血的成年病人之成本效益。研究結果顯示 luspatercept 合併最佳支持性療法（紅血球輸注與排鐵劑）相較於僅接受最佳支持性療法（紅血球輸注與排鐵劑）的 ICER 約為新台幣 435 萬元/QALY gained。

本報告認為此份研究之設計及架構大致合宜，然考量模型中使用之重要療效參數尚缺乏長期證據支持，且部分參數未說明相關引用能否適切反應我國國情，又建議者未提供實際模型導致計算過程無法驗證，故綜合評判此份藥物經濟學研究之資訊有限。

2. 主要醫療科技評估組織報告

加拿大 CADTH 於 110 年 6 月公告評估報告，在廠商的申請價格下（25 毫克為 2,189 加幣；75 毫克為 6,567 加幣），CADTH 評估 luspatercept 合併最佳支持性療法相較於僅接受最佳支持性療法的 ICER 為 659,395 加幣/QALY gained，若成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained，則 luspatercept 需降價 85%。

六、財務衝擊：

1. 建議者預期本品納入給付後臨床地位為新增關係，但可減少紅血球輸注及排鐵劑之使用，預估未來五年（112 至 116 年）本品使用人數約為第一年 210 人至第五年 280 人，本品年度藥費約第一年 2.29 億元至第五年 2.99 億元；若考量可減少的紅血球輸注費用及排鐵劑藥費，整體財務影響約第一年 1.90 億元至第五年 2.48 億元。
2. 本報告對建議者推估之主要疑慮為本品使用療程數，考量建議給付條件未設定停藥機制，且建議者引用之臨床試驗數據包含轉換組別治療（crossover）之病人，本報告認為使用療程數有低估之虞。經校正後，本報告推估未來五年本品使用人數約為第一年 200 人至第五年 290 人，本品年度藥費約為第一年 2.82 億元至第五年 4.05 億元；若考量可減少的紅血球輸注費用及排鐵劑藥費，整體財務影響約第一年 2.55 億元至第五年 3.66 億元。
3. 考量歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）及部分文獻提到試驗中本品組與對照組之間的排鐵劑使用量改變並無統計顯著差異，因此若另外假設本品未能減少排鐵劑藥費，則整體財務影響為第一年 2.77 億元至第五年 3.98 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	Reblozyl	無合適參考品
主成分/含量	Luspatercept /每毫升 50 毫克	-
劑型/包裝	凍晶注射劑/每玻璃藥瓶 25 毫克及 75 毫克	-
WHO/ATC 碼	B03XA06	-
主管機關許可適應症	用於治療與β型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人	-
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	Reblozyl 的建議起始劑量為 1.0 毫克/公斤，每 3 週一次。依據治療反應調整劑量 ^d 。	-
療程	持續治療	-
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

^d 每次使用 Reblozyl 之前，應評估病人的血紅素(Hb)濃度。如果在給藥前輸注紅血球(RBC)，則必須根據輸注前的 Hb 濃度來進行給藥。在未達到治療反應的病人中(治療反應定義為在以 1.0 mg/kg 起始劑量使用≥2 次連續劑量(6 週)後，降低至少三分之一的 RBC 輸血量)，應將劑量增加至 1.25 mg/kg。劑量不應增加超過每 3 週 1.25 mg/kg 的最大劑量。

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)	<p>民國 110 年 6 月 1 日公告之評估報告，建議收載 luspatercept 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人。惟須符合建議的起始、續用及停用治療條件，且須降低藥品價格，詳如內文表四，其續用條件之一為輸血負擔須較接受 luspatercept 治療前降低$\geq 33\%$，無法達到治療反應應終止治療。</p> <p>【理由】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 依據 BELIEVE 試驗結果指出，luspatercept 加上最佳支持療法 (best supportive care) 相較於安慰劑，不論是統計上或是臨床上皆可顯著減少輸血負擔。 2. 針對 β 型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血成年病人，現有的治療為輸血合併排鐵劑，無其他替代治療選擇，有未被滿足的醫療需求。
PBAC (澳洲)	至民國 111 年 8 月止查無資料。
NICE (英國)	至民國 111 年 8 月止查無資料。

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

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

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

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

【芮寶喜凍晶注射劑】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 111 年 09 月 09 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) 疾病介紹

海洋性貧血（thalassemia）又稱為地中海型貧血，是一種隱性遺傳性的血液學疾病，為國人最常見的先天性貧血。人類的血紅素（hemoglobin）是由 2 條 α 球蛋白鏈及 2 條 β 球蛋白鏈（ $\alpha_2\beta_2$ ），加上鐵分子（heme）所組成，缺一不可；而 β 型海洋性貧血則是由於 β 球蛋白鏈製造減少，相對使得 α 球蛋白鏈過多，導致 β 球蛋白鏈及 α 球蛋白鏈不平衡，進而使得紅血球生成無效（ineffective erythropoiesis），發生溶血（紅血球破壞速度加速，血球壽命減短）及貧血；其中溶血會發生於骨髓內或其他器官（尤其是脾臟內）[1-3]。

β 型海洋性貧血由於紅血球破壞增加，間接刺激骨髓造血，使得骨髓組織異常擴充，導致骨骼變形，並且因髓外造血機能異常增加，也會導致肝脾腫大。此外，除了前述的髓外造血及肝脾腫大外，還可包含：(1)脾臟切除後的無脾症（asplenia），(2)長期輸血治療引發的併發症，包含鐵質過度負荷及輸血造成的感染（如肝炎），而鐵質過度負荷導致的心肌病變（cardiomyopathy）為海洋性貧血病人主要的死因，(3)無脾症或鐵質過度負荷導致感染的風險增加，(4)膽結石

(cholelithiasis，如膽紅素結石 [bilirubin stones])、高膽紅素血症 (hyperbilirubinemia)，(5)內分泌病變 (endocrinopathy)，及(6)顏面及骨骼變形等[2, 4, 5]。

β 型海洋性貧血的疾病嚴重程度與正常 β 球蛋白的製造量有關，大致可分為輸血依賴性、非輸血依賴性，及帶 β 型海洋性貧血症狀者，簡要說明如下[6-8]：

1. 輸血依賴性 β 型海洋性貧血 (transfusion-dependent β thalassemia [TDT]，或稱為重型 β 型海洋性貧血)：此類病人由於嚴重貧血及/或髓外造血的嚴重併發症，而須定期接受輸血。這類病人分別自父母端各繼承1個異常的基因，且這2個基因皆受到較為嚴重程度的影響。輸血依賴性 β 型海洋性貧血的基因型可包含 β^0/β^0 、 β^+/β^0 或 β^+/β^+ 3種^b，會使的 β 球蛋白的製造量嚴重減少。臨床表徵通常會出現在6個月至2歲之間。輸血依賴性 β 型海洋性貧血的臨床表徵會根據病人是否接受積極治療及其他緩解因子 (mitigating factors) 而有所不同；若不接受治療，疾病特徵包含嚴重貧血、髓外造血的表現及鐵質過度負荷的併發症。
2. 非輸血依賴性 β 型海洋性貧血 (non-transfusion-dependent β thalassemia [NTDT]，或稱為中度 β 型海洋性貧血)：此類病人屬於嚴重程度較低的 β 型海洋性貧血，雖具貧血症狀，但並不需要定期接受輸血。這類病人可能會分別至父母端各繼承一個異常的基因，但這2個基因受到影響的程度較為輕微，或可能僅繼承一方的異常基因，但影響程度屬於較為嚴重的情形。此類病人臨床表徵通常會出現在2至4歲，但臨床表徵存在異質性，有些病人從不需接受輸血，一些病人則會在30至40歲或應激紅細胞生成 (erythropoietic stress，如感染、懷孕) 期間才會發展為輸血依賴性；一些病人會發生髓外造血，一些病人則不會；但大多數病人皆會發生鐵質過度負荷，儘管發生的年齡差異很大。
3. 帶 β 型海洋性貧血症狀者 (beta thalassemia trait，或稱為輕度 β 型海洋性貧血)：此類病人通常是無症狀，因此又稱為帶因者。這類病人只會從父母其中一方繼承一個異常的基因，且影響程度較輕微。患有帶 β 型海洋性貧血症狀的病人可能有輕微的貧血，且多數病人雖然無症狀但有顯著的紅血球體積較小 (microcytosis，即小紅血球症)，可能會被誤判為缺鐵性貧血。

(二) 疾病診斷[7]

海洋性貧血的診斷評估，可包含家族病史、病人發病年齡^c、症狀的嚴重程度、其他檢測 (患有嚴重疾病的病人，會有溶血[hemolysis]、髓外造血的臨床表

^b β^0 為完全無法製造出 β 球蛋白，而 β^+ 為仍可製造少量 β 球蛋白[8]。

^c 發病年齡在出生時或出生前可能為重型 α 型海洋性貧血，但若發病年齡在嬰兒期 (6至12個月)則可能為輸血依賴性 β 型海洋性貧血。

徵，如黃疸、骨骼異常或脾腫大)、實驗室數據檢測(如全血細胞計數[complete blood count]、血液抹片、鐵質檢測，對於合適的病人進行血紅素分析及/或基因檢測來進行疾病確診)等。

(三) 疾病治療

海洋性貧血的治療，主要是依照疾病嚴重程度而不同[3]。一般海洋性貧血帶因者是不需要接受治療；至於非輸血依賴性β型海洋性貧血的病人，會依據病人貧血的嚴重程度而定，大部分只需要偶爾接受輸血即可；而輸血依賴性β型海洋性貧血的病人通常須終生輸血才能維持生命。輸血依賴性β型海洋性貧血目前的治療策略包含輸血、排鐵劑(iron chelation)及脾臟切除等，對於一些病人可能可接受造血幹細胞移植(haematopoietic stem cell transplantation, HSCT)；其中之接受常規性輸血合併排鐵劑治療，是可改善輸血依賴性β型海洋性貧血病人的長期存活。β型海洋性貧血病人其他新型的治療策略還可包含：(1)透過基因治療或基因編輯(gene editing)改善球蛋白鏈的不平衡，(2)給予 ruxolitinib、sotatercept 及 luspaterecept 改善紅血球生成無效，及(3)給予 mini-hepcidins 或 TMPRSS 6 (transmembrane protein serine 6) 抑制劑改善鐵質調節異常(iron dysregulation)及鐵質過度負荷[9, 10]。

根據 2022 年國際海洋性貧血聯盟(Thalassaemia International Federation, TIF)針對輸血依賴性海洋性貧血公告的第二版治療短版指引，建議決定開始接受輸血治療的條件應包含以下 3 點[1]：

- (1) 確診為海洋性貧血
- (2) 實驗室檢測條件：2 次檢測間隔>2 週的血紅素濃度皆<70 克/公升，及/或
- (3) 若不考慮血紅素濃度的臨床條件情況下；血紅素濃度>70 克/公升，且具備以下任一條件：
 - 顯著的貧血症狀
 - 生長發展遲緩
 - 髓內造血過度引發併發症，如病理性骨折及顏面變形
 - 具有臨床意義的髓外造血

輸血依賴性海洋性貧血病人通常會每 2 至 5 週接受定期的輸血治療，以維持輸血前的血紅素濃度在 95 至 105 克/公升，或對於伴隨有心臟併發症的病人維持輸血前的血紅素濃度在 110 至 120 克/公升(建議類別 I，證據等級 A)。輸血後的血紅素濃度則應維持在 130 至 150 克/公升(建議類別 II，證據等級 A)。對於未接受脾切除相較於接受脾切除的病人，通常有較高的輸血需求。針對輸血依賴性海洋性貧血病人，除了前述的輸血治療，其他的治療策略如下幾點：

- (1) 排鐵劑治療^d：提高存活率、降低心衰竭風險，及減少輸血引起的鐵質過度負荷發病率有效的治療策略（證據等級 A）。排鐵劑治療選擇包含 deferoxamine（即 desferrioxamine）、deferiprone 及 deferasirox。
- (2) 脾切除：目前的最佳輸血治療方案和排鐵劑治療已顯著減少輸血依賴性海洋性貧血病人脾腫大和鐵質過度負荷的發生率。因此，目前並不建議將脾切除作為海洋性貧血病人的標準治療程序（證據等級 C）；且大量的證據指出，脾切除與多種併發症有關，如肺高壓、無症狀腦梗塞（silent brain infarcts）、靜脈血栓及敗血症等。但對於以下 3 種臨床情況，仍應考慮接受脾切除：(1) 輸血需求量增加（200 至 275 毫升/公斤/年）^e，無法透過排鐵劑達到適當的控制，(2) 脾臟腫大機能亢進（hypersplenism），及(3) 有症狀的脾腫大（證據等級 C）。
- (3) HSCT：異體造血幹細胞移植是輸血依賴性海洋性貧血病人唯一治癒性的治療選擇。對於基因型為 β^0 或 β^+ 的年輕病人族群（ ≤ 17 歲），若有人類白血球抗原（human leukocyte antigen, HLA）相合的兄弟姊妹，或 HLA 完全相合的自願捐贈者，應在鐵質過度負荷引起的併發症發生前接受 HSCT 治療。
- (4) 基因治療：包含基因添加（gene addition）及基因編輯。
- (5) 其他新型治療選擇：ruxolitinib、sotatercept 及 luspatercept 為紅血球生成無效及鐵代謝異常的新型治療選擇。其中 luspatercept（本案藥品）已取得歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）及美國食品與藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）核准，且該指引亦建議將其用於年齡 18 歲以上之需常規性接受紅血球輸血的輸血依賴性 β 型海洋性貧血病人，相關治療建議如下幾點：
 - Luspatercept 起始劑量為 1 毫克/公斤，每 3 週皮下注射一次。
 - 如果給藥前的血紅素濃度 ≥ 115 克/公升，且不受近期輸血的影響，應考慮待血紅素濃度 ≤ 110 克/公升時，再給予 luspatercept 治療。
 - 如果輸血依賴性 β 型海洋性貧血病人在以 1.0 mg/kg 作為起始治療劑量使用至少 2 次（6 週）連續治療後，仍無法降低紅血球輸血負擔，應將劑量增加至 1.25 mg/kg。
 - 如果病人接受最大治療劑量 9 週（治療 3 劑）後仍無法減輕輸血負擔，或任何時間發生無法接受的不良事件，應停止接受 luspatercept 治療。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

^d 排鐵劑治療目的大致可包含以下幾點：(1) 透過預防性投藥，以維持體內鐵質平衡(iron balance)；(2) 透過救援性投藥，以移除儲存於體內過多的鐵質；(3) 當鐵質過度負荷引發心衰竭的情況下，緊急給予加強的排鐵劑。

^e 但若排鐵劑仍具備效果，儘管輸血量增加，仍不必要接受脾切除。

本案藥品芮寶喜 (Reblozyl) 凍晶注射劑的主成分為 luspatercept，為一種重組融合蛋白 (recombinant fusion protein)，選擇性地與轉化生長因子 β 超家族 (transforming growth factor β superfamily) 配體 (ligand) 結合，並增強晚期紅血球生成[11]。今建議者建議將 luspatercept 用於治療與 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。

(一) WHO ATC 分類碼[12]

首先於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 制定的 ATC 編碼 (anatomical therapeutic chemical, ATC code) 查詢頁面下，經建入關鍵字「luspatercept」，屬 blood and blood forming organs / antianemic preparations / other antianemic preparations / other antianemic preparations 類別，同屬 B03XA 尚有 7 種成分藥品。其中 5 種成分藥品於我國尚未取得許可證^f，其餘 2 種成分藥品於我國並無取得「 β 型重型海洋性貧血」相關適應症^g。

(二) 衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢[13]及罕藥名單[14]

其次於衛生福利部食品藥物管理署藥物許可證查詢系統中，於適應症(藥品)欄位以關鍵字「重型海洋性貧血」查詢，並設定條件為「未註銷」進行查詢，僅查獲另 1 項成分藥品「deferiprone」核准適應症含「重型海洋性貧血」。

此外，由於「重型海洋性貧血」屬於罕見疾病，本報告另於衛生福利部食品藥物管理署，於 2022 年 6 月 21 日更新的「罕藥名單」中，除本案藥品，另查獲 deferiprone 成分藥品之適應症含括重型海洋性貧血。

(三) 健保用藥品項查詢服務[15]及健保藥品給付規定[16]

進一步於健保用藥品項查詢服務頁面進行查詢，上述成分藥品「deferiprone」已收載為健保給付品項，且並未針對重型海洋性貧血另訂定給付規定。

另於健保署公告之藥品給付規定之第 4 節-血液治療藥物進行搜尋，僅查獲另 1 項成分藥品「deferasirox」獲健保給付用於「重型海洋性貧血」。

(四) 具相近治療地位之藥品

本報告綜合參考我國核發之藥品許可證、健保給付規定，及於「疾病治療現況」章節所摘述之治療建議，認為與本案藥品具相近治療地位，可用於治療 β

^f 包含 erythropoietin (B03XA01)、peginesatide (B03XA04)、roxadustat (B03XA05)、daprodustat (B03XA07) 及 vadadustat (B03XA08)。

^g 包含 darbepoetin alfa (B03XA02) 及 methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (B03XA03)。

型重型海洋性貧血之藥品為 deferiprone、deferasirox 及 deferoxamine，彙整相關資訊如表三。

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	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
B03XA06 Luspatercept (本案藥品)	用於治療與 β 型 重型海洋性貧血 相關的輸血依賴 性貧血的成年病 人	凍晶注 射劑	50 mg/ml	建議收載中
V03AC02 Deferiprone	重型海洋性貧血 (THALASSEMI A MAJOR) 病 人，使用 DEFERRIOXAMI NE 治療不理想或 無法接受時；或在 醫師嚴格監測不 良反應（如：白血 球數目、肝功能狀 況等...）下，與 DEFERRIOXAMI NE 合併使用。	膠囊劑	500 mg/cap	健保已收載
V03AC03 Deferasirox	治療因輸血而導 致慢性鐵質沉著 症（輸血性血鐵質 沉積）的成年人及 2 歲以上兒童患 者。治療 10 歲以 上非輸血依賴型 (non-transfusion	可溶錠	125mg/tab 、 250 mg/tab、500 mg/tab	限用於治療因輸血 而導致慢性鐵質沉 著症（輸血性血鐵質 沉積）的成年人及 2 歲以上兒童患者且 符合下列條件之一 者： 1. 重型海洋性貧血

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量	健保現行給付條件
	dependent)海洋性貧血患者之慢性鐵質沉著症。	膜衣錠	180mg/tab、 360 mg/tab	或骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血患者。 2. 需長期輸血治療且已併有鐵質沉積之患者(略) 3. 中型(非輸血依賴)海洋性貧血患者(略) (詳如附錄一)
V03AC01 Deferoxamine	鐵質沈著症、急性鐵中毒、鋁質沈著症	注射劑	500mg	健保已收載

三、療效評估報告(含文獻回顧摘要)

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

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	於 2021 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 8 月 8 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2022 年 8 月 8 日止查無資料。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 至 2022 年 8 月 8 日止查無資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	詳如後述段落說明。

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

(一) CADTH/pCODR (加拿大) [17]

CADTH 於 2021 年 6 月公告的評估報告，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載 luspatercept 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人，但須符合表四的給付條件，並須降低價格。

表四、給付條件 (療效部分)

給付條件	原因
起始治療條件 (initiation)	
1. β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人	BELIEVE 試驗結果指出，對於 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人，在減少輸血負擔上，luspatercept 優於安慰劑。
2. 病人必須定期接受輸血治療，定義如下： <ul style="list-style-type: none"> 接受起始治療前 24 週內，需接受 6 至 20 單位的紅血球輸注，且 接受 luspatercept 起始治療前 24 週內，沒有超過 35 天的無輸血期 	起始治療條件是根據 BELIEVE 試驗的納入條件。
續用條件 (renewal)	
1. 接受 luspatercept 治療後，應每 6 個月評估一次治療反應，定義如下： <ul style="list-style-type: none"> 起始反應定義為，相較於開始接受 luspatercept 治療前 24 週，紅血球輸血負擔 (紅血球單位/時間) 自基期減少 $\geq 33\%$ 後續所進行的每次評估，輸血負擔必須能維持在與接受 luspatercept 治療前減少 $\geq 33\%$。 	BELIEVE 試驗的持續時間，並不足以確定 luspatercept 的治療效果可以維持多久的時間。 <ul style="list-style-type: none"> 治療反應的定義為，與治療前的基期相比，輸血負擔減少 $\geq 33\%$，符合臨床專家意見及加拿大衛生部 (Health Canada) 的藥品仿單 (product monograph)。 這定義也與 BELIEVE 試驗中的主要評估指標一致。
終止治療 (discontinuation)	
如果病人在接受最大治療劑量 9 週 (3 劑) 後仍無法達到治療反應，應終止接受 luspatercept 治療。治療反應定義是根據續用條件。	9 週後終止接受 luspatercept 治療，符合加拿大衛生部的藥品仿單。
處方 (prescribing)	
病人應由具有 β 型海洋性貧血治療經驗的血液學家照護。	由具有 β 型海洋性貧血治療及照護專長及經驗的臨床醫師準確診斷，以確保僅將 luspatercept 處方於適當的病人，並確保病人得到最佳的照護及監控非常重要。
Luspatercept 每次最大治療劑量不應超過 1.25 毫克/公斤 (或總劑量 120 毫克)	BELIEVE 試驗中，luspatercept 的濃度逐步調整至最大劑量 1.25 毫克/公斤，且每次給藥的最大總劑量不超過 120 毫克。

1. 決議理由（療效部分）

納入患有 β 型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血成年病人的第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗（BELIEVE, N=336）結果指出，luspatercept 加上最佳支持療法（best supportive care, BSC，以下簡稱 luspatercept 組）相較於安慰劑，不論是統計上或是臨床上皆可顯著減少輸血負擔。BELIEVE 試驗中，luspatercept 組有 21.4% 的病人可達到紅血球反應（erythroid response；定義為根據計畫書訂定的連續 12 週期[第 13 週至第 24 週]，紅血球輸血負擔自基期以來至少減少 33%，且至少降低 2 單位紅血球輸注），而安慰劑組則為 4.5%（ $P < 0.0001$ ）。同樣的，在同一時期，luspatercept 組有 7.6% 的病人輸血負擔自基期以來降低 $\geq 50\%$ ，而安慰劑組則為 1.8%（ $P < 0.05$ ）。病人向 CADTH 表達了需要減少輸血負擔及不良反應，和改善健康相關生活品質（health-related quality of life, HRQoL）的治療需求。根據 CADTH 審查的證據，luspatercept 符合病人減少輸血負擔的需求，但 HRQoL 的測量結果並沒有觀察到差異，且沒有對於症狀減少進行評估。

2. CDEC 討論要點

- (1) CDEC 承認，目前 β 型海洋性貧血的標準治療要求，為病人每 2 至 4 週回診一次，以接受紅血球輸血及排鐵劑治療，目前並沒有其他治療選擇可以解決潛在的疾病狀況。Luspatercept 是唯一有證據支持可以減少疾病負擔的核准治療藥品。
- (2) CDEC 討論到，BELIEVE 的試驗結果可能無法外推至診斷為 HbS/ β 型海洋性貧血或 α 型海洋性貧血的病人，因為這群病人並未納入在 BELIEVE 試驗中。
- (3) 在 BELIEVE 試驗中，血栓栓塞事件、高血壓、肝腎不良事件、骨頭疼痛及腫瘤被確定是和接受 luspatercept 治療相關的安全性問題，且這些不良事件的發生率，luspatercept 組高於安慰劑組。臨床專家指出，對於血栓形成風險增加的病人，在接受 luspatercept 治療時應密切監測。

3. 比較品： β 型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血現有的其他治療為輸血，且須合併排鐵劑（deferasirox、deferipron 及 deferoxamine mesylate），以控制因接受輸血而導致的鐵質過度負荷；但對於接受 luspatercept 治療的病人，可能仍需持續接受前述的治療。此外，臨床專家指出， β 型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血病人目前並無替代治療，安慰劑為合適的比較品。

4. 臨床醫師意見：

- (1) 未被滿足的醫療需求（unmet need）：臨床專家指出，對於與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血病人，需要更多可耐受的治療選擇，以減輕病人的治療負擔。

- (2) 治療地位：CADTH 諮詢的臨床專家指出，luspatercept 可附加至紅血球輸血及排鐵劑的常規標準治療中。除了對於非常年輕的病人族群可進行幹細胞移植，luspatercept 是第一個獲准可用於治療潛在疾病過程，而非症狀控制的治療方法。臨床專家預期，luspatercept 可提供給所有 β 型海洋性貧血相關的輸血依賴性的病人，這將符合藥品仿單的適應症。而 hydroxyurea 的療效或效益相關證據，僅限於觀察性質，因此臨床專家並不建議在接受 luspatercept 治療前給予。

(二) PBAC (澳洲) [18]

截至 2022 年 8 月 8 日止，以“luspatercept”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案相關之評估報告。

(三) NICE (英國) [19]

截至 2022 年 8 月 8 日止，以“luspatercept”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案相關之評估報告。

(四) 其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織 - SMC (蘇格蘭) [20]

截至 2022 年 8 月 8 日，以“luspatercept”關鍵字進行搜索，並未查獲與本案相關之評估報告。

2. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

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

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

Population	納入條件： β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血
-------------------	----------------------------------

Intervention	luspatercept
Comparator	健保已收載之品項
Outcome	療效評估指標、生活品質及安全性指標
Study design	第三期以上的隨機分派對照試驗、系統性文獻回顧暨統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 8 月 11 日止，以 luspatercept 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要篩選後，排除重複、不符合 PICOS、登錄於臨床試驗相關平台之資訊，及研討會摘要後，針對「β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血」之相對療效及安全性，本報告最終僅納入 1 項第三期隨機分派對照試驗 - BELIEVE 試驗 (NCT02604433) [11]。值得注意的是，此項試驗由 Celgene 及 Acceleron Pharma 贊助完成。

A. 試驗設計 (如表五)

BELIEVE 試驗為 1 項第三期、多國多中心、雙盲、安慰劑對照的隨機分派試驗，主要納入需定期接受輸血治療 (定義為隨機分派前 24 週內接受 6 至 20 單位紅血球濃厚液 [packed red cells] 輸注，且期間未有大於 35 天的無輸血記錄) 的 β 型海洋性貧血或血紅素 E-β 型海洋性貧血的病人。

最終共有 336 位病人接受隨機分派 (2:1)，病人依據地區 (北美及歐洲、中東及北非或亞太地區) 進行分層，分別有 224 位病人被隨機分派至 luspatercept 組，其餘 112 位病人則被分派至安慰劑組。所有病人皆須接受最佳支持療法，包含紅血球輸血治療及排鐵劑治療。主要評估指標為，luspatercept 組相較於安慰劑組，於第 13 週至第 24 週達到紅血球反應 (定義為輸血負擔自基期以來降低 ≥ 33% 且降低至少 2 單位紅血球輸注) 的病人比例。療效指標是根據治療意向族群 (Intention to treat, ITT) 進行分析。

表五、BELIEVE 試驗設計細節

試驗設計	
試驗設計	第三期、雙盲、多國多中心、安慰劑對照試驗
試驗地區	65 個中心：澳洲、馬來西亞、台灣（50 位） ^h 、泰國、以色列、黎巴嫩、突尼西亞、土耳其、保加利亞、加拿大、法國、希臘、義大利、英國和美國。
納入條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病人年齡≥18 歲 2. β 型海洋性貧血或血紅素 E-β 型海洋性貧血病人 3. 定期接受輸血（隨機分派前 24 週內接受 6 至 20 單位紅血球濃厚液輸注，且期間未有大於 35 天的無輸血記錄） 4. 美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)分數為 0 或 1
排除條件	<ol style="list-style-type: none"> 1. 診斷為血紅素 S-β 型海洋性貧血或 α 型海洋性貧血(如血紅素 H 疾病);但允許 β 型海洋性貧血合併 α 型海洋性貧血的病人 2. 隨機分派前≤ 24 週內曾因深層靜脈血栓或中風而需要接受醫療介入 3. 血小板計數> 1000 x 10⁹/公升 4. 隨機分派前≤24 週內使用紅血球生成刺激劑 (ESA) 5. 隨機分派前≤ 24 週內開始接受排鐵劑治療（允許於治療前>24 週或治療期間展開治療者） 6. 隨機分派前≤24 週內曾接受 hydroxyurea 治療
治療分組	
介入治療組	Luspatercept 組 224 位 ※每 3 週皮下注射 luspatercept：起始劑量為 1.0 毫克/公斤，最大劑量為 1.25 毫克/公斤；同時合併最佳支持療法
比較組	安慰劑組 112 位 ※每 3 週皮下注射安慰劑；同時合併最佳支持療法
治療期間（如圖一）	
治療期間（雙盲）	48 週
長期治療（雙盲）	48 週。 ※根據研究人員判斷，完成 48 週雙盲治療的病人，可在雙盲長期治療期間持續接受初始隨機分派的治療藥品（luspatercept 或安慰劑），最長可接受至最後一位病人第一次接受治療後 48 週或直到解盲日期。

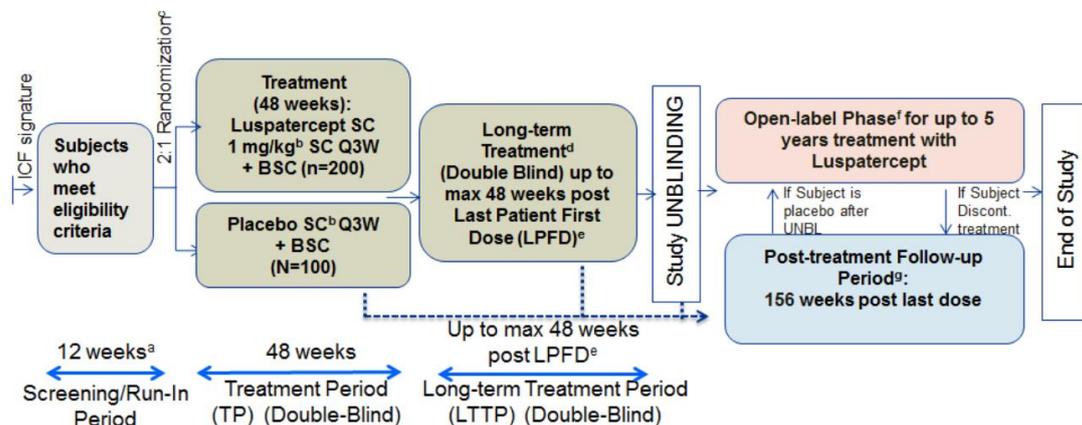
^h 資料來源台灣藥物臨床試驗資訊網https://www1.cde.org.tw/ct_taiwan/search_case2.php?caseno_ind%5B3%5D=1847。

試驗設計	
開放式治療 (Open label)	luspatercept 治療 5 年
治療後追蹤	最後 1 劑治療後，追蹤 3 年 (156 週)
評估指標†	
主要評估指標	於第 13 週至第 24 週達到紅血球反應(定義為輸血負擔[紅血球單位/時間]自基期*以來降低 $\geq 33\%$ 且降低至少 2 單位紅血球輸注)的病人比例
關鍵次要評估指標	<ol style="list-style-type: none"> 於第 37 週至第 48 週時，輸血負擔自基期以來降低$\geq 33\%$，且降低至少 2 單位紅血球輸注的病人比例 於第 13 週至第 24 週時，輸血負擔自基期以來降低$\geq 50\%$，且降低至少 2 單位紅血球輸注的病人比例 於第 37 週至第 48 週時，輸血負擔自基期以來降低$\geq 50\%$，且降低至少 2 單位紅血球輸注的病人比例 於第 13 週至第 24 週時，輸血負擔自基期以來的平均變化

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESA, erythropoiesis-stimulating agent

*基期是指接受 luspatercept 或安慰劑第一劑治療前 12 週。

†主要評估指標及前 3 個關鍵次要評估指標採用 Cochran-Mantel-Haenszel 檢定來控制整體第一型錯誤 (type I error)。但根據 CADTH 評估報告指出，第 4 個關鍵次要評估指標超出了統計層級分析檢定的範圍，存在第一型錯誤的風險，因此被視為支持性證據。



圖一、BELIEVE 試驗流程圖

B. 試驗結果

Luspatercept 組及安慰劑組，基期特徵大致相似，年齡中位數為 30 歲。其中亞太地區的病人比例佔 31.8%，基因型為 β^0/β^0 的病人比例佔 30.7%，接受脾臟切除的病人比例佔 57.7%。2 組治療時間中位數約為 64 週。Luspatercept 組，有 53.8% 的病人接受的最大劑量為 1.0 毫克/公斤，其餘 46.2% 接受的最大劑量則為 1.25 毫克/公斤。病人基期特徵如表六。

表六、BELIEVE 試驗之基期特徵分布 (ITT 病人族群)

	Luspatercept 組 (N = 224)	安慰劑組 (N = 112)
年齡中位數	30 歲	30 歲
女性	58.9%	56.3%
地區		
北美及歐洲	44.6%	45.5%
亞太地區	32.1%	31.3%
中東及北非	23.2%	23.2%
β 型海洋性貧血診斷*		
β 型海洋性貧血病人比例	77.7%	74.1%
血紅素 E-β 型海洋性貧血病人比例	13.8%	18.8%
β 型海洋性貧血合併 α 型海洋性貧血病人比例	8.0%	7.1%
數據遺失	0.4%	0%
基因型*		
β ⁰ /β ⁰ 基因型	30.4%	31.3%
非 β ⁰ /β ⁰ 基因型	69.2%	68.8%
ECOG 日常體能狀態		
0 分	78.6%	81.3%
1 分	21.4%	17.9%
輸血負擔中位數 (24 週的紅血球輸血單位數)†	14 單位	15 單位
脾臟切除病人比例	57.6%	58%
目前接受排鐵劑的病人比例	99.6%	100%

*數據來源 CADTH 評估報告。

†第一劑 luspatercept 或安慰劑前 24 週的紅血球輸血單位數。

(a) 相對療效評估結果

【血液學反應】

在主要評估指標結果指出，luspatercept 組相較於安慰劑組，統計上有顯著較高的病人比例，在第 13 週至第 24 週時可達到輸血負擔自基期以來降低 $\geq 33\%$ 且降低至少 2 單位紅血球輸注的紅血球反應，2 組分別為 21.4% 及 4.5%，勝算比 (odds ratio, OR) 為 5.79 (95%CI 為 2.24 至 14.97)。在第 1 關鍵次要評估指標—在第 37 週至第 48 週時可達到輸血負擔自基期以來降低 $\geq 33\%$ 且降低至少 2 單位紅血球輸注，結果亦為 luspatercept 組相較於安慰劑組統計上有顯著較高的病人比例 (19.6% vs. 3.6%)。此外，在第 2 及第 3 關鍵次要評估指標，分別第 13 週至第 24 週以及第 37 週至第 48 週之可達到輸血負擔自基期以來降低 $\geq 50\%$ 且降低至少 2 單位紅血球輸注ⁱ，同樣顯示 luspatercept 組相較於安慰劑組有顯著較高

ⁱ 根據 CADTH 諮詢的臨床專家指出，輸血負擔降低 $\geq 33\%$ 及 $\geq 50\%$ 是具臨床意義的指標。但臨床專家對於試驗的時間範圍 (time frame) 和反應持續時間持謹慎態度，且傾向根據長期治療結果來做出具決定性的決策。

的病人比例(第 13 週至第 24 週:7.6% vs. 1.8%, 第 37 週至第 48 週:10.3% vs. 0.9%)。彙整相關結果如表七。

在所有預先指定的次族群^k, 主要評估指標皆傾向於 luspatercept 組, 且多數次族群, luspatercept 組顯著優於安慰劑組; 但 β^0/β^0 基因型相較於非 β^0/β^0 基因型, 有較少的病人比例可達到主要評估指標。彙整相關次族群結果如表八。

【健康相關生活品質 (HRQoL) ¹】

根據 CADTH 評估報告指出, luspatercept 組及安慰劑組, HRQoL 並無差異。而透過 TranQoL 及 SF-36^m測量的 HRQoL 已超出了統計檢定的層級分析, 因此被視為支持性證據。

表七、BELIEVE 試驗之相對療效評估結果彙整 (ITT 病人族群)

	Luspatercept 組 (N = 224)	安慰劑組 (N = 112)
主要評估指標(於第 13 週至第 24 週時, 輸血負擔自基期以來降低 \geq 33%且降低至少 2 單位紅血球輸注)		
達到紅血球反應的病人比例	48 位(21.4%)	5 位(4.5%)
OR (95%CI)	5.79 (2.24 至 14.97)	
第 1 關鍵次要評估指標(於第 37 週至第 48 週, 輸血負擔自基期以來降低 \geq 33%且降低至少 2 單位紅血球輸注)		
達到紅血球反應的病人比例	44 位(19.6%)	4 位(3.6%)
OR (95%CI)	6.44 (2.27 至 18.26)	
第 2 關鍵次要評估指標(於第 13 週至第 24 週, 輸血負擔自基期以來降低 \geq 50%且降低至少 2 單位紅血球輸注)		
達到紅血球反應的病人比例	17 位(7.6%)	2 位(1.8%)
OR (95%CI)	4.55 (1.03 至 20.11)	
第 3 關鍵次要評估指標(於第 37 週至第 48 週, 輸血負擔自基期以來降低 \geq 50%且降低至少 2 單位紅血球輸注)		
達到紅血球反應的病人比例	23 位(10.3%)	1 位(0.9%)
OR (95%CI)	11.92 (1.65 至 86.29)	
第 4 關鍵次要評估指標(於第 13 週至第 24 週, 輸血負擔自基期以來的平均變化)		
平均變化值*	- 0.67 單位	0.66 單位
最小平方差(least squares mean difference)	-1.35 (-1.77 至 -0.93)單位/12 週	

*數據來源 CADTH 評估報告。

^k 包含脾臟切除狀態及基期的血液學狀態。

¹ HRQoL 主要是使用 TranQoL 及 SF-36 來評估基期至第 24 週至第 48 週的平均改變。

^m TranQoL 為 Transfusion-Dependent Quality of Life 的縮寫, SF-36 為 Short Form-36 的縮寫。其中 TranQoL 是一種針對成人 β 型海洋性貧血病人發展的疾病特異性生活品質評估工具。

表八、BELIEVE 試驗次族群之主要評估指標結果彙整

	Luspatercept 組	安慰劑組	OR(95% CI)
亞太地區	14/72 位 (19.4%)	2/35 位 (5.7%)	3.98 (0.85 至 18.62)
北美/歐洲	23/100 位 (23%)	1/51 位 (2.0%)	14.94 (1.95 至 114.12)
中東/北非	11/52 位 (21.2%)	2/26 位 (7.7%)	3.22(0.66 至 15.77)
年齡 ≤ 32 歲	22/129 位 (17.1%)	4/63 位 (6.3%)	3.00 (0.98 至 9.20)
年齡 > 32 歲	26/95 位 (27.4%)	1/49 位 (2%)	17.50 (2.27 至 134.95)
脾切除	31/129 位 (24%)	2/65 位 (3.1%)	9.72 (2.22 至 42.53)
無脾切除	17/95 位 (17.9%)	3/47 位 (6.4%)	2.94 (0.81 至 10.69)
β ⁰ /β ⁰ 基因型	9/68 位 (13.2%)	2/35 位 (5.7%)	2.54 (0.48 至 13.51)
非 β ⁰ /β ⁰ 基因型	39/155 位 (25.2%)	3/77 位 (3.9%)	8.35 (2.47 至 28.23)

(b) 相對安全性評估結果

在接受治療期間，luspatercept 組相較於安慰劑組，有較高的病人比例發生至少 1 件 3 級以上不良事件（29.1% 及 15.6%）、嚴重不良事件（15.2% 及 5.5%），及因不良事件終止治療（5.4% 及 0.9%），但 2 組皆未有病人因接受 luspatercept 或安慰劑治療而發生死亡的事件。其中 luspatercept 組最常見的 3 級以上不良事件，包含貧血（3.1% 及 0%）、肝臟內鐵離子濃度上升（2.7% 及 0%）、高尿酸血症（hyperuricemia，2.7% 及 0%）、高血壓（1.8% 及 0%）、骨骼疼痛（1.3% 及 0%）及背痛（1.3% 及 0.9%）。臨床確認的血栓栓塞不良事件發生率ⁿ，luspatercept 組及安慰劑組，分別為 3.6%（8 位中有 2 位發生 3 級以上）及 0.9%。

(五) 建議者提供之資料

建議者提供之送審資料包括：在療效部分包含「罕見疾病防治及藥物法之核准函」、「衛生福利部許可證初步審核通過核准函」、「中英文仿單擬稿」、「BELIEVE 試驗相關文獻」、「BELIEVE 試驗之會議資料（包含 HRQoL、依據 β 球蛋白基因型的分析結果，及排鐵劑治療和紅血球輸注的改善狀況各一份）」、「國際醫療科技評估報告（CADTH）」、β 型海洋性貧血治療相關之文獻回顧[21, 22]，及 TIF 於 2021 年針對輸血依賴性海洋性貧血公告的第四版治療指引。

針對 BELIEVE 試驗與本案相關之重要資訊已於本報告「三、療效評估報告章節之（四）其他實證資料的 2. 電子資料庫相關文獻」段落說明，於此不再贅述。而建議者針對 HRQoL 提供的會議資料另指出，對於接受治療期間的任何連續 12

ⁿ 包含深層靜脈血栓、缺血性中風、表淺血栓靜脈炎（superficial thrombophlebitis）、門靜脈血栓、肺栓塞及靜脈炎（phlebitis）的不良事件。這些不良事件皆發生在接受脾切除，及至少有一個其他血栓栓塞疾病風險因子的病人（包含基期時有靜脈血栓或血小板增多症病史的病人）。

週，輸血負擔自基期以來降低 $\geq 50\%$ 的病人，在第 48 週評估時，luspatercept 組相較於安慰劑組，有較高的病人比例可達到具臨床意義的改善 SF-36 量表中的生理構面 (Physical component summary, PCS; 31.1% 及 16.5%) 及生理功能 (physical functioning; 30% 及 13.2%)；且對於接受治療期間的任何連續 12 週，達到不需要依賴輸血 (transfusion independent, TI) 的病人，在第 24 週評估時，luspatercept 組相較於安慰劑組，有較高的病人比例可達到具臨床意義的改善 SF-36 量表中的 PCS (55.6% 及 19.8%) 及生理功能 (55.6% 及 16.5%)。但本報告考量 BELIEVE 試驗中的 HRQoL 指標屬於未納入統計層級分析的次要評估指標，且此數據源自於研討會資料，解讀上應謹慎。

整體來說，送審資料內容說明清楚，且完整提供 BELIEVE 試驗之相關發表文獻及其補充資料，但建議者並未針對建議納入給付範圍的相對療效實證資料，說明進行系統性文獻搜尋步驟，因此並無法清楚瞭解被納入之文獻，是否足以代表目前可以獲得的實證資料用以支持其相關論述。

四、療效評估結論

(一) 療效參考品

本案申請藥品 Reblozyl 的主成分為 luspatercept，此次建議者建議申請用於治療與 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。

針對本案目標族群，經查詢我國藥品許可適應症核准現況，與本案具相同治療地位之藥品為排鐵劑，包含 deferiprone、deferasirox 及 deferoxamine，且 3 項藥品皆已收載為健保給付品項。另根據國際最新臨床指引指出，輸血及排鐵劑為現有之主要治療選擇；而 CADTH 評估報告指出，本案目標族群現有之治療選擇為輸血合併排鐵劑，且接受本案藥品 luspatercept 治療，仍需持續接受輸血及排鐵劑治療；現有隨機對照試驗之對照組為安慰劑。故本報告綜合考量臨床指引建議、我國核發之藥品許可證適應症、健保給付規定，及臨床試驗，認為本案藥品目前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

截至 2022 年 8 月 8 日止，在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等主要醫療科技評估組織網頁鍵入關鍵字「luspatercept」進行搜尋，僅於加拿大 CADTH 尋獲一份與本案藥品 luspatercept 相關之醫療科技評估報告，建議給付 luspatercept 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人，但須符合起始治療及續用條件，且廠商需降價。

(三) 相對療效及安全性

納入評估的第三期、雙盲，安慰劑對照- BELIEVE 試驗，主要納入需定期接受輸血治療的 β 型海洋性貧血或血紅素 E - β 型海洋性貧血的病人，接受 luspatercept 相較於安慰劑之相對療效及安全性。試驗結果顯示在 ITT 病人族群中，不論是在第 13 週至第 24 週或是第 37 週至第 48 週時，luspatercept 組相較於安慰劑組，皆可顯著降低病人的輸血負擔，包含自基期以來降低 $\geq 33\%$ 及 $\geq 50\%$ ，且降低至少 2 單位紅血球輸注。其中達到主要評估指標的病人比例，2 組分別為 21.4% 及 4.5% (OR 為 5.79, 95% CI 為 2.24 至 14.97)；而達到第 1 關鍵次要評估指標的病人比例，2 組則分別為 19.6% 及 3.6% (OR 為 6.44, 95% CI 為 2.27 至 18.26)。

Luspatercept 組相較於安慰劑組，有較高的血栓事件，3 級以上的貧血、肝臟內鐵離子濃度上升、高尿酸血症、高血壓、骨頭疼痛及背痛發生率。

(四) 醫療倫理

本報告雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但加拿大 2 個病友團體提出了以下 2 點意見：

1. 病人最擔心海洋性貧血或其治療所引起的嚴重併發症。排鐵劑並無法很有效的管理鐵質負荷過度的問題，對於病人來說是個嚴重的問題。約有 30% 的病人指出有脾腫大危及性命或脾腫大的嚴重經歷。病人經歷過的其他併發症還包含：肝損傷（肝炎、纖維化）、感染、聽力和視力敏感或喪失，以及焦慮、憂鬱和恐慌發作（panic attacks）等心理或情緒的影響。
2. 病人須長期接受輸血及排鐵劑治療，且許多病人接受了數十年的治療。輸血的治療療程耗時，且會干擾工作及學習，對於正常社交及家庭生活是一種負擔，且接受排鐵劑治療不僅麻煩，也會限制行動能力。此外，在預定的輸血治療前，病人會出現因為低血紅素濃度相關的疲勞、體力不足，及精神敏銳度（mental acuity）下降。兒童無法過夜，使得家族旅遊受到限制；且成人病人指出，他們在工作、社交生活及整體生活品質上受到限制。整體來說，病人希望能有改善 HRQoL、減少不良事件，及降低治療負擔的治療選擇。

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 Reblozyl® (luspatercept) (以下簡稱本品) 做為治療 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人之成本效益，模型相關資訊如表九所示。

表九、建議者本土藥物經濟學研究模型摘要

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人 (≥ 18 歲)
介入策略	本品與最佳支持性療法 (排鐵劑與紅血球 (red blood cell, RBC) 輸注)
比較策略	最佳支持性療法 (排鐵劑與 RBC 輸注)
模型架構	模型前半採決策樹分析，後半則以半馬可夫 (semi Markov) 模型為基礎，納入輸注狀態以及同時罹患其他併發症等各種狀態
評估期間	70 年、模型週期設定為 24 週，並進行半週期校正
折現	針對成本與效果分別進行 3% 折現
敏感度分析	單因子敏感度分析、情境分析、機率性敏感度分析

療效參數部分，模型前段透過決策樹分析，透過 BELIEVE 臨床試驗數據，區分出後續接受本品介入或接受最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 的病人，並參考臨床試驗數據，將兩組病人進一步分為不同程度的 RBC 輸注狀態 (包括：不須依賴輸血、低度輸注負擔、中度輸注負擔以及高度輸注負擔) 後進入半馬可夫模型；另參考臨床試驗中血清鐵蛋白濃度數據，進行病人血清鐵蛋白分布模擬，並以血清鐵蛋白濃度為基礎，透過已發表文獻設定自無併發症單純 RBC 輸注狀態轉移到具併發症 (心臟、肝臟、內分泌或多種合併症) 之健康狀態或後續死亡狀態。在效用值參數部分，建議者參考已發表文獻進行設定，針對 4 種 RBC 輸注負擔之嚴重程度給予不同的效用值。

在成本參數部分，建議者納入藥費成本以及其他醫療成本。在介入組藥費成本計算，主要透過本品建議支付價、仿單用法用量、經校正後之目標族群體重、以及臨床試驗參數 (例如劑量延遲) 進行計算；而在排鐵劑的使用部分，則根據

專家意見設定不同血清鐵蛋白濃度所需之各種現行給付排鐵劑使用劑量，並依現行支付價進行計算，比較組的排鐵劑藥費推估設定與介入組相同；在其他醫療成本部分，則納入本品藥物行政費用（administration costs）、排鐵劑靜脈注射藥物行政費用、紅血球輸注費用、監測費用、併發症費用以及不良事件處理費用，相關參數資料來源包括 BELIEVE 臨床試驗、其他觀察性研究以及健保資料庫分析結果。

基礎分析結果顯示，介入組相較於比較組所計算之遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）約為 435 萬台幣/QALY gained；建議者以 2021 年國內生產毛額（gross domestic product, GDP）的 3 倍（約新台幣 275 萬元）作為願付閾值（willingness to pay）的標準，由於基礎值分析結果高於該閾值標準，故為不具成本效益之治療選項。

在決定性敏感度分析部分，結果呈現在低度輸注負擔狀態之效用值、高度輸注負擔狀態之效用值以及年度折現率等因子最具敏感性；而在機率性敏感度分析部分，結果顯示當願付閾值設定在約新台幣 519 萬元時，介入組將有 95% 的機率為一具有成本效益之治療選擇。

2. 查驗中心評論

有關建議者提出之本土藥物經濟學研究，本報告認為其研究主題與設計大致合宜，然本報告考量模型中使用之重要參數缺乏長期數據支持，且部分參數未說明相關引用能否適切反應我國國情，又在建議者未提供實際模型供檢核之前提下，導致部分參數的計算過程無法驗證，故綜合評判建議者所提出之本土藥物經濟學研究之資訊有限，相關評論彙整如後。

- (1) 模型中血清鐵蛋白濃度的推估為一重要療效參數，然因缺乏長期數據支持，故相關參數之長期推估結果將具不確定性。
- (2) 模型中許多參數設定參考 BELIEVE 臨床試驗數據，然建議者未說明相關參數引用是否能如實反映國情，本報告考量該試驗有納入亞洲人種（包含台灣）且具一定比例，綜合評判下本報告認為相關數據引用應可部分反映我國國情。
- (3) 模型中建議者引用國外文獻之心臟、內分泌以及肝臟相關併發症存活數據作為相關參數之推估基礎，然未說明為何選擇使用國外文獻為推估代表，且亦未說明相關參數是否能適當反映我國國情，故本報告對此具有疑慮。
- (4) 建議者引用國外文獻作為模型中各健康狀態之效用值代表，然未針對相關數據是否能妥善反映我國國情進行說明，另本報告經搜尋相關文獻，目前與重型海洋型貧血相關之本土或亞洲地區可供比對之效用值文獻相當有限，故在反映國情上評為可接受。

- (5) 模型中部分假設未說明假設原由，又部分參數為臨床試驗內部分析結果，相關文獻資料並未公開亦未檢附，故本報告無法驗證其正確性。

(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)	於 2021 年 6 月公告。
PBAC (澳洲)	至 2022 年 8 月 16 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2022 年 8 月 16 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2022 年 8 月 16 日止查無 SMC (蘇格蘭) 公告與本案 相關之醫療科技評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	無

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

1. CADTH (加拿大) [17]

加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 於 2021 年 6 月發布一份關於 Reblozyl® (luspatcept) (以下簡稱本品) 的醫療科技評估報告，報告中指出經濟模型因數據取用、目標族群設定以及缺乏長期臨床數據等因素，導致評估結果未能符合成本效益且具不確定性，考量本品可降低 β 型海洋性貧血成年病人的紅血球輸注負擔，故在廠商同意調降支付價格至符合成本效益之前提下，同意建議給付本品，相關經濟評估內容重點摘要如後。

廠商提交一份成本效用分析 (cost utility analysis)，設定目標族群為罹患 β 型海洋性貧血相關之輸血依賴性貧血 (transfusion-dependent anemia associated with beta-thalassemia) 的成年病人，介入策略為本品及最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) (包含紅血球輸注及排鐵劑使用)，比較策略為僅使用 BSC，分析期間則設定為 70 年。模型中前 48 週透過決策樹進行目標族群是否對本品具

有反應性之分析，後續年度則進入以半馬可夫模型（semi-Markov model）為基礎的經濟模型，該經濟模型之架構是以 RBC 輸注負擔進行分類（在無併發症之設定下），為彼此相互排斥的健康狀態，此外亦考量了各種 RBC 輸注負擔下具有心臟、肝臟以及內分泌併發症之健康狀態，以及死亡狀態。自未有併發症狀態轉往具有併發症狀態之相關參數係參考血清鐵蛋白相關之風險比值，而併發症狀態將與死亡風險的增加有關。

CADTH 認為廠商所提交之經濟模型有以下幾個限制：

- (1) CADTH 認為在臨床審查與經濟模型審查之數據來源存在差異，差異處包含兩份資料的數據截取期間不一致、經濟模型所設定的目標族群為次族群（北美及歐洲）而非臨床試驗中整體具治療意向（Intention to treat, ITT）之病人群、以及經濟模型中對於本品具反應的定義與 BELIEVE 臨床試驗不同，故認為相關數據應用於經濟模型的驗證具挑戰性。
- (2) 由於缺乏長期臨床數據，故對於本品反應的持久性、血清鐵蛋白的預測能力、以及本品劑量延遲（dose delays）的假設均具不確定性，在临床上可能發生也可能不發生。
- (3) 廠商選用評估本品是否具反應之方式為滾動式評估（rolling assessment），然 CADTH 認為固定式評估（fixed assessment）較為合理。
- (4) 在效用值的設定部分，廠商採用已發表文獻進行相關估計，然而經 CADTH 諮詢臨床專家之結果，廠商所提供引用文獻設定之效用值，更可以代表病人的偏好。

CADTH 針對上述模型具缺失部分進行調整並重新分析，分析結果顯示相較於 BSC，本品 + BSC 的遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）為 659,395 加幣/經生活品質校正生命年（quality adjusted life years, QALYs），而在願付閾值設定為 50,000 加幣/QALY gained 的前提下，本品具成本效益之機率為 0，本品建議支付價至少需降價 85% 才有可能達到成本效益。

CADTH 最終的結論為考量本品可降低 β 海洋性貧血成年病人的紅血球輸注負擔，在廠商願意降低本品建議支付價格至公共支付者（public payers）至符合成本效益之水平下，建議給付本品。

2. PBAC（澳洲）

至 2022 年 8 月 16 日止，查無澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical benefits advisory committee, PBAC）對於以 Reblozyl®（luspatercept）用於 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血成年病人之相關評估資料。

3. NICE（英國）

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）之官方網站公告，由於廠商無法提交相關證據供評估審議，故於 2020 年 7 月暫停 Reblozyl®（luspatercept）用於需常規性紅血球輸注之 β 型海洋性貧血成年病人的醫療科技評估。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2022 年 8 月 16 日止，查無蘇格蘭藥物委員會（Scottish Medicines Consortium, SMC）對於以 Reblozyl®（luspatercept）用於 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血成年病人之相關評估資料。

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：

Population	納入條件：patients with β -Thalassemia major 排除條件：無
Intervention	luspatercept
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-minimization analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2022 年 8 月 16 日止，以 luspatercept 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

根據前述搜尋策略於資料庫進行搜尋，並經標題閱讀，並未查找到與 luspatercept 用於治療 β 型重型海洋型貧血之相關經濟評估研究。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供其他相關成本效益資料。

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統計資料顯示，2022 年 7 月重型海洋性貧血 (ICD-10-CM：D56.0、D56.1) 重大傷病有效領證數 319 張[23]；另根據衛生福利部國民健康署罕見疾病通報個案統計表資料顯示，2022 年 7 月重型海洋性貧血 (ICD-10-CM：D56.0、D56.1) 通報存活個案數共 375 人[24]。

Tang 等人於 2021 年發表的本土文獻[25]，係以 2001 年至 2016 年健保資料庫中 β 型海洋性貧血病人 (ICD-10-CM：D56.1) 相關數據為基礎，進行病人輸血負擔以及醫療資源利用之真實世界數據分析。分析結果顯示針對每 12 週紅血球輸注為 6 單位以上未滿 12 單位者，其平均住院次數為 0.6 次，平均門診次數為 4.5 次，平均急診次數為 0.5 次；而針對每 12 週紅血球輸注為 12 單位以上者，其平均住院次數為 0.5 次，平均門診次數為 7.6 次，平均急診次數為 0.4 次。

Wu 等人於 2016 年發表的本土文獻[26]，係以 2007 年至 2011 年健保資料庫中重型海洋性貧血病人 (ICD-9-CM code 282.4A) 相關數據為基礎，進行病人的存活分析，分析結果顯示 2007 年至 2011 年年度盛行率每十萬人約 1.3 至 1.7 位病人，而死亡率依年度分別為 2.9%、2.3%、2.9%、2.6% 以及 0.7%。

Ho 等人於 2006 年發表的本土文獻[27]，係以北台灣兩大教學醫院之資料庫共計 111 位輸血依賴型海洋性貧血病人為基礎，分析我國健保用於上述病人治療的經濟負擔。成本項目包括掛號、血液產品、交叉配對測試 (Cross-matching tests)、排鐵劑、排鐵劑輸注家用醫材 (medical appliances for home infusion of iron chelating agents)、實驗室及診斷、心臟與腹部超音波檢查以及非常規介入措施等，最終分析結果為每位輸血依賴型海洋性貧血病人每年約花費健保 241,058 元。

(二) 核價參考品之建議

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

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2022 編碼為 B03XA06 [12]，屬「B03X：OTHER ANTIANEMIC PREPARATION」的「B03XA：Other antianemic preparations」類。同屬此分類的藥品成分共有 8 項，然未有於我國取得上市核可且與本品核准適應症相同之成分[13]。

本報告另於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢網頁[13]，以本品核准之適應症及建議給付條件為基準，設定「海洋性貧血」為適應症關鍵字進行查詢，查獲之藥品皆用於治療因輸血而導致慢性鐵質沈著症，未有適應症與本品相同之藥品成分。

綜上所述，本報告基於 ATC 篩選基礎、同藥理作用或同治療類別或有執行直接比較 (head-to-head) 之臨床對照試驗等選取原則，本報告認為目前未有與本案藥品具相似臨床地位之藥品可作為核價參考品。

(三) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，係設定 Reblozyl® (luspatercept，以下簡稱本品) 給付用於 β 型重型海洋型貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人治療，由於建議者認為現行給付治療未有與本品相同臨床地位之品項，故設定本品的給付對健保財務而言屬新增關係。建議者推估未來五年（自 2023 年至 2027 年）本品年度藥費約 2.29 億至 2.99 億元；若考量其他藥物費用節省（排鐵劑使用），以藥費觀點為基礎之財務影響約增加 1.96 億元至 2.56 億；若再考量其他非藥物費用節省（紅血球輸注），以總額觀點為基礎之財務影響約增加 1.90 億元至 2.48 億元。建議者本次另外提供藥品給付協議折扣方案，但顧及商業機密，本報告不予呈現。

1. 臨床地位

根據建議給付條件，建議者認為因目前針對 β 型重型海洋型貧血病人之治療，主要為紅血球輸注以及排鐵劑使用等支持性治療，故無與本品具相同臨床地位之藥品，故在本品通過給付後對於健保財務而言，應屬新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者透過衛生福利部國民健康署 2018 年至 2021 年「罕見疾病通報個案統

計表」之重型海洋性貧血病人統計人數為基礎，計算複合成長率，並以此推估未來五年β型重型海洋型貧血病人數，並假設未來五年不會產生額外死亡病人，僅扣除目前已死亡人數 25 人進行後續推估。建議者另外透過 2016 年至 2019 年的健保資料庫分析結果，設定β型重型海洋型貧血病人數中約 85% 為成年病人，據此推估未來五年之目標族群病人數約 330 人至 350 人。

3. 本品年度藥費推估

建議者依其內部設定之市占率結合前段估計之目標族群病人數推估未來五年本品的使用人數約 210 人至 280 人。

建議者根據我國「102 年至 105 年國民營養調查」取得我國男性與女性的平均體重，並考量本案目標族群體重較一般人為低，故參考專家意見設定約為平均體重的 85%，另引用 2016 年至 2019 年健保資料庫分析結果，設定目標族群的男性比例約 39%，女性比例約 61%。

建議者按本品仿單用法用量（1mg/kg；每 3 週一次皮下注射）、本品建議支付價、推估之男女病人平均體重進行計算；並參考臨床試驗追蹤三年的治療期間中位數（含轉換組別治療（crossover）為 119.1 週），換算為每年使用本品 39.7 週，據此設定每年治療療程數為 13.2 個療程，推估男女病人每人年度藥費；再依男女病人比例進行加權，推估每人每年使用本品之加權藥費。最終建議者估計在本品通過給付後，未來五年本品年度藥費約 2.29 億至 2.99 億元。

4. 其他醫療費用的節省

在其他醫療費用的節省部分，建議者納入其他藥物費用節省（排鐵劑使用）以及其他非藥物費用節省（RBC 輸注）進行考量，建議者推估在本品給付後，未來五年每年將節省之排鐵劑治療費用約 0.33 億元至 0.43 億元；將節省之紅血球輸注費用約 0.06 億元至 0.07 億元；兩者合計將節省約 0.39 億元至 0.51 億元，相關推估細節說明如後：

(1) 其他藥物費用的節省（排鐵劑使用）

根據建議者 2016 年至 2019 健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，現行病人使用排鐵劑如：deferaxirox、deferiprone 或 deferoxamine 之每人每年費用約 39 萬元；而在本品介入之後，根據 BELIEVE 臨床試驗數據，建議者設定將會降低 40% 的排鐵劑使用，排鐵劑費用也隨之降低至每年約 23 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省排鐵劑費用約 0.33 億元至 0.43 億元。

(2) 其他非藥物費用的節省（紅血球輸注）

根據建議者 2016 年至 2019 健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，現行病人每年平均紅血球輸注約 40 單位，透過相關輸血給付代碼進行分析，每人每年的輸注費用約 13 萬元；而在本品介入之後，根據 BELIEVE 臨床試驗數據，建議者設定將會降低 20% 的紅血球輸注（即每年輸注約 32 單位），輸注費用也隨之降低至每年約 11 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省紅血球輸注費用約 0.06 億元至 0.07 億元。

5. 財務影響

綜上所述，在本品納入給付後，在僅考慮本品年度藥費以及排鐵劑使用之藥費觀點下，未來五年之財務影響第一年約增加 1.96 億元至第五年約 2.56 億元；若再納入紅血球輸注相關費用以總額觀點進行考量，未來五年之財務影響第一年約增加 1.90 億元至第五年約 2.48 億元。

6. 敏感度分析

建議者針對市占率進行敏感度分析，相關結果如表十所示。

表十、建議者執行敏感度分析結果

項目	年度藥費及財務影響（自 2023 年至 2027 年）
市占率+5%	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：2.46 億元至 3.18 億元 • 藥費觀點財務影響：增加 2.11 億元至 2.72 億元 • 總額觀點財務影響：增加 2.05 億元至 2.64 億元
市占率-5%	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：2.11 億元至 2.81 億元 • 藥費觀點財務影響：增加 1.81 億元至 2.40 億元 • 總額觀點財務影響：增加 1.75 億元至 2.33 億元

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

1. 本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟考量目標族群的推估基礎可能涵蓋 α 型重型海洋性貧血病人，又本品每年療程數之設定是按臨床試驗治療期間中位數進行換算，然該中位數為包含轉換組別治療之數據結果，本報告對此具有疑慮；此外，相關健保資料庫之分析結果仍有待後續驗證，故本報告認為建議者的財務影響推估結果或具不確定性。
2. 臨床地位

經檢視現行給付條件以及建議給付條件，目前尚無給付針對 β 型重型海洋型貧血病人之治療，故本報告認為建議者之設定應屬合理，認為本品的給付對健保

財務而言屬新增關係。

3. 目標族群人數推估

建議者所引用之罕見疾病通報個案統計表，其統計人數包含 α 型重型海洋性貧血病人 (ICD-10-CM: D56.0)，相關族群並非本次之目標族群；此外建議者透過 2016 年至 2019 年健保資料庫針對目標族群中之成年比例分析結果仍有待驗證，故本報告認為相關推估具不確定性。

本報告透過 2017 年至 2021 年健保資料庫，設定以 β 型海洋型貧血 (ICD-10-CM: D56.1) 並有重大傷病註記之病人作為本次目標族群，以分析之病人數為基礎計算複合成長率，進行未來五年的病人數推估。此外，本報告進一步進行目標族群的成年比例分析，以 2021 年之病人為代表，其成年比例約為 89%，據此推估未來五年之目標族群病人數約 310 人至 360 人。

4. 本品年度藥費推估

本報告按建議者設定之市占率結合前段估計之目標族群病人數推估未來五年本品的使用人數約 200 人至 290 人。

然在本品使用期間部分，考量建議之給付條件未設定停藥條件，且仿單初稿亦無相關使用限制之前提下，建議者透過臨床試驗中含轉換組別治療 (crossover) 之治療期間中位數作為估算代表，本報告認為並不合適，認為可能有低估年度藥費之虞。在病人體重設定上，相關資料來源與假設本報告認為應屬合理，且經文獻搜尋，目標族群的男女比例與建議者相仿[25]，故按建議者設定進行計算。

本報告按本品仿單用法用量、本品建議之付價、推估之男女病人平均體重以及假設病人將持續進行治療，以一年 52 週為基礎進行療程數換算 (採五年平均療程，每年共 17.4 個療程) 進行男女病人每人年度藥費計算，最後再依男女病人比例進行加權，推估每人每年使用本品之加權藥費。最終本報告估計在本品通過給付後，未來五年本品年度藥費約 2.82 億至 4.05 億元。

5. 其他醫療費用的節省

在其他醫療費用的節省部分，由於建議者相關健保資料庫之結果同樣有待驗證，故本報告將重新進行健保資料庫分析，其餘架構本報告則按建議者之設定，納入其他藥物費用節省 (排鐵劑使用) 以及其他非藥物費用節省 (RBC 輸注) 進行考量，本報告推估在本品給付後，未來五年每年將節省之排鐵劑治療費用約 0.22 億元至 0.32 億元；將節省之紅血球輸注費用約 0.05 億元至 0.08 億元；兩者合計將節省約 0.28 億元至 0.40 億元，相關推估細節說明如下。

(1) 其他藥物費用的節省（排鐵劑使用）

本報告根據 2021 健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，平均每人每年排鐵劑使用費用約 28 萬元；而在本品介入之後，按建議者假設設定將會降低 40% 的排鐵劑使用，排鐵劑費用也隨之降低至每年約 17 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省排鐵劑費用約 0.22 億元至 0.32 億元。

(2) 其他非藥物費用的節省（紅血球輸注）

本報告根據 2021 年健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，平均每人紅血球輸注約 44 單位，透過相關輸血給付代碼進行分析，每人每年的輸注費用約 13 萬元；而在本品介入之後，按建議者假設設定將會降低 20% 的紅血球輸注（即每年輸注約 35 單位），輸注費用也隨之降低至每年約 10 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省紅血球輸注費用約 0.05 億元至 0.08 億元。

6. 財務影響

綜上所述，在本品納入給付後，在僅考慮本品年度藥費以及排鐵劑使用之藥費觀點下，未來五年之財務影響第一年約增加 2.60 億元至第五年約 3.73 億元；若再納入紅血球輸注相關費用以總額觀點進行考量，未來五年之財務影響第一年約增加 2.55 億元至第五年約 3.66 億元。

(1) 敏感度分析

本報告針對本品市占率以及本品療程數進行敏感度分析，結果如表十一所示。

表十一、本報告執行敏感度分析結果

項目	年度藥費及財務影響（自 2023 年至 2027 年）
市占率+5%	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：3.05 億元至 4.31 億元 • 藥費觀點財務影響：增加 2.81 億元至 3.97 億元 • 總額觀點財務影響：增加 2.75 億元至 3.89 億元
本品療程數：13.2 個療程 （同建議者）	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：2.14 億元至 3.07 億元 • 藥費觀點財務影響：增加 1.92 億元至 2.75 億元 • 總額觀點財務影響：增加 1.87 億元至 2.68 億元

(2) 情境分析

本報告參考歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）[28]以及相關研討會摘要[29]，提到本品組與對照組之間的排鐵劑使用量改變並無統計顯著差異，因此本報告排除本品可減少排鐵劑使用之假設，進行情境分析。分析結果顯示，未來五年以藥費觀點進行之財務影響等同於本品年度藥費，約增加 2.82 億至 4.05 億元；若考量紅血球輸注費用，以總額觀點進行之財務影響則約增加 2.77 億元至 3.98 億元。

七、經濟評估結論

（一）建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出一份本土情境之藥物經濟學研究，探討 Reblozyl®（luspatercept）（以下簡稱本品）做為治療 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人之成本效益。研究結果顯示 Reblozyl 合併 BSC 相較於 BSC 的 ICER 約為 435 萬台幣/QALY gained。
2. 本報告模型中使用之重要參數缺乏長期數據支持，且部分參數未說明相關引用能否適切反應我國國情，又在建議者未提供實際模型供檢核之前提下，導致部分參數的計算過程無法驗證，故綜合評判建議者所提出之本土藥物經濟學研究之資訊有限。

（二）主要醫療科技評估報告

1. 加拿大 CADTH 於 2021 年 6 月公告考量經濟模型因數據取用、目標族群設定以及缺乏長期臨床數據等因素，導致評估結果未能符合成本效益且具不確定性，考量本品可降低 β 型海洋性貧血成年病人的紅血球輸注負擔，故在廠商同意調降支付價格至符合成本效益之前提下（降價 85%），同意建議給付本品。
2. 截至 2022 年 8 月 16 日止，澳洲 PBAC、英國 NICE 以及蘇格蘭 SMC 均無公告與本品相關之醫療科技評估報告。

（三）財務影響

1. 建議者預期本品的給付對健保財務而言屬新增關係，推估未來五年（自 2023 年至 2027 年）本品年度藥費約 2.29 億至 2.99 億元；若考量其他藥物費用節省（排鐵劑使用），以藥費觀點為基礎之財務影響約增加 1.96 億元至 2.56 億；若再考量其他非藥物費用節省（紅血球輸注），以總額觀點為基礎之財務影響約增加 1.90 億元至 2.48 億元。
2. 本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟考量目標族群的推估基礎可能涵蓋 α 型重型海洋性貧血病人，又本品每年療程數之設定是按

臨床試驗治療期間中位數進行換算，然該中位數為包含轉換組別治療之數據結果，本報告對此具有疑慮；此外，相關健保資料庫之分析結果仍有待後續驗證，故本報告認為建議者的財務影響推估結果或具不確定性。

3. 本報告透過 2017 年至 2021 年健保資料庫分析之數據校正目標族群人數、排鐵劑及 RBC 的費用，並以每年 52 週換算本品使用療程數，推估未來五年本品年度藥費約 2.82 億至 4.05 億元；以藥費觀點進行之財務影響約增加 2.60 億元至 3.73 億元；若改以總額觀點進行之財務影響則約增加 2.55 億元至約 3.66 億元。

參考資料

1. Farmakis D. A Short Guide for the Management of Transfusion-Dependent Thalassaemia (2nd edition – 2022). Thalassaemia International Federation. <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/a-short-guide-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-2022/>. Published 2022. Accessed August 9, 2022.
2. 潘政伶. 地中海型貧血 (海洋性貧血). 台灣血液基金會. <https://www.blood.org.tw/Internet/main/docDetail.aspx?uid=6380&pid=6377&docid=23652>. Published 2011. Accessed August 8, 2022.
3. 巫宏博. 海洋性貧血. 仁愛醫療財團法人. <https://www.iah.org.tw/form/index-1.asp?m=3&m1=8&m2=362&gp=361&id=1509>. Accessed August 8, 2022.
4. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemyias. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(8): 727-743.
5. Advani P. Beta Thalassaemia. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/206490-overview>. Published 2021. Accessed August 8, 2022.
6. 余登揚. β 型(乙型)海洋性貧血 Q&A. 臺中榮總嘉義灣橋分院醫訊 2021; 288.
7. Benz EJ, Angelucci E. Diagnosis of thalassaemia (adults and children). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-thalassaemia-adults-and-children>. Published 2022. Accessed August 8, 2022.
8. β 型地中海型貧血性狀. Kaiser Permanente Northern California. https://mydoctor.kaiserpermanente.org/ncal/Images/GEN_HEM_betathal_Chinese_tcm63-229531.pdf. Published 2022. Accessed August 10, 2022.
9. 莊詩慧, 郭建宏, 沈俊佑. 海洋性貧血. *家庭醫學與基層醫療*; 27(5): 152-160.
10. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? *Blood Reviews* 2018; 32(4): 300-311.
11. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassaemia. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(13): 1219-1231.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B03XA&showdescription=no. Accessed August 11, 2022.

13. 西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed August 11, 2022.
14. 罕藥名單 111 年 6 月 21 日更新. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://www.fda.gov.tw/tc/siteList.aspx?sid=10757>. Published 2022. Accessed August 11, 2022.
15. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed August 11, 2022.
16. 藥品給付規定. 衛生福利部中央健康保險署. https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979. Accessed August 11, 2022.
17. Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Luspatercept (Reblozyl). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <https://www.cadth.ca/luspatercept>. Published 2021. Accessed August 8, 2022.
18. Australian Government Department of Health. <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=luspatercept&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed August 8, 2022.
19. Luspatercept for treating beta-thalassaemia ID1554. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10506>. Accessed August 8, 2022.
20. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=luspatercept>. Accessed August 8, 2022.
21. Makis A, Voskaridou E, Papassotiriou I, Hatzimichael E. Novel Therapeutic Advances in β -Thalassemia. *Biology* 2021; 10(6): 546.
22. Madan U, Bhasin H, Dewan P, Madan J. Improving Ineffective Erythropoiesis in Thalassemia: A Hope on the Horizon. *Cureus* 2021; 13(10): e18502.
23. 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(111 年 7 月). https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D. Accessed August 19, 2022.
24. 衛生福利部國民健康署. 111 年 7 月罕見疾病通報個案統計表. https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?node_id=4586&pid=16004. Accessed August 19, 2022.
25. Tang CH, Furnback W, Wang BC, et al. Relationship between transfusion burden, healthcare resource utilization, and complications in patients with beta-thalassemia in Taiwan: A real-world analysis. *Transfusion* 2021; 61(10):

- 2906-2917.
26. Wu HP, Lin CL, Chang YC, et al. Survival and complication rates in patients with thalassemia major in Taiwan. *Pediatric blood & cancer* 2017; 64(1): 135-138.
 27. Ho W, Lin K, Wang J, et al. Financial burden of national health insurance for treating patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan. *Bone marrow transplantation* 2006; 37(6): 569-574.
 28. Agency EM. Reblozyl: EPAR-Public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>. Accessed August 19, 2022.
 29. Porter J, Shah F, Drasar E, et al. Effects of luspatercept on iron overload and impact on responders to luspatercept: results from the BELIEVE Trial. In: *BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY*; 2020: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2020. p. 136-137.

附錄

附錄一、第 4 節 血液治療藥物 Hematological drugs 健保給付規定

4.3.1. Deferasirox (如 Exjade、Jadenu) (96/7/1、104/12/1、108/7/1) :

限用於治療因輸血而導致慢性鐵質沉著症(輸血性血鐵質沉積)的成年人及 2 歲以上兒童患者且符合下列條件之一者：

1. 重型海洋性貧血或骨髓造血功能不良症候群、再生不良性貧血患者。
2. 需長期輸血治療且已併有鐵質沉積之患者，則在患者血清內鐵蛋白 (Ferritin) > 2000ug/L 時使用。
3. 中型 (非輸血依賴) 海洋性貧血患者：(104/12/1)
 - (1) 使用條件：病患已開始長期接受輸血治療 (即一年輸血兩次以上或四個單位以上者)，且血清內鐵蛋白 (Ferritin) > 800 μ g/L (至少二次檢查確認，檢查之間隔需經過至少 3 個月，並排除感染及發炎等狀況) 或肝臟鐵質 (Liver iron content) > 7mg/g dry weight 者。
 - (2) 當肝臟鐵質 < 3mg/g dry weight，或血清內鐵蛋白 (Ferritin) < 300 μ g/L 時即停藥。

附錄二、相對療效文獻搜尋策略

搜尋	關鍵字	篇數
PubMed (搜尋日期：2022年8月11日)		
#1	(thalassemia) AND (luspatercept)	40
EMBASE (搜尋日期：2022年8月11日)		
#1	'luspatercept'/exp OR luspatercept	482
#2	thalassemia	43,439
#3	#1 AND #2	163
Cochrane Library (搜尋日期：2022年8月11日)		
#1	Luspatercept and thalassemia	Trials 38

附錄三、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數
PubMed	2022.08.16	1	"beta thalassaemia"[All Fields] OR "beta thalassemia"[MeSH Terms] OR "beta thalassemia"[All Fields] OR ("beta"[All Fields] AND "thalassemia"[All Fields]) OR "beta thalassemia"[All Fields]	16,568
		2	"luspatercept"[Supplementary Concept] OR "luspatercept"[All Fields]	123
		3	"economics"[MeSH 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]	1,010,213
		4	#1 and #2 and #3	1
Cochrane Library	2022.08.16	1	1 Trial matching luspatercept in Title Abstract Keyword AND beta thalassaemia in Title Abstract Keyword AND cost in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	1
CRD	2022.08.16	1	Results for: ((luspatercept) AND (beta thalassaemia)) 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	2022.08.16	1	('luspatercept'/exp OR luspatercept) AND beta AND thalassaemia AND cost	0

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：Reblozyl

學名：Luspatercept

事由：有關 Reblozyl[®] (luspatercept) 建議給付用於治療與 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人一案，台灣必治妥施貴寶股份有限公司（以下簡稱建議者）依據民國 111 年 11 月份藥品專家諮詢會議結論，重新提出建議給付規定，並提交新事證、本土藥物經濟學研究及財務影響推估更新資料，因此衛生福利部中央健康保險署再次函請財團法人醫藥品查驗中心進行評估，以供後續研議參考。

完成時間：民國 112 年 03 月 29 日

評估結論

一、主要醫療科技評估組織之給付建議

截至民國 112 年 3 月 13 日止，主要醫療科技評估組織僅有加拿大 CADTH 有相關評估報告，詳如後表彙整。

來源	最新給付建議
加拿大 CADTH	<p>民國 110 年 6 月 1 日公告之評估報告，建議有條件收載 luspatercept 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 起始治療條件：(1)接受起始治療前 24 週內，需接受 6 至 20 單位的紅血球輸注，且(2)接受 luspatercept 起始治療前 24 週內，沒有超過 35 天的無輸血期。 • 續用條件：輸血負擔須較接受 luspatercept 治療前降低\geq33%，若無法達到治療反應，應終止用藥。 • 終止條件：如果病人在接受最大治療劑量 9 週（3 劑）後仍無法達到治療反應，應終止用藥。 • 相較於僅接受最佳支持性療法，本品合併最佳支持性療法的 ICER 值為 659,395 加幣/QALY gained，在成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的條件下，本品需價格須調降 85%。
澳洲 PBAC	至民國 112 年 3 月 13 日止查無資料。
英國 NICE	至民國 112 年 3 月 13 日止查無資料。

二、建議者提供之療效資料

建議者此次所提供的新實證資料皆為研討會資料，包含 BELIEVE 試驗的長期療效及安全性證據，和 1 份來自希臘的真實世界證據。其中 BELIEVE 試驗的長期療效證據指出，luspatercept 似乎具有減少 RBC 輸血單位及排鐵劑使用的趨勢。但本報告另參考 EMA 評估報告，較為早期的分析結果指出 luspatercept 似乎具有減少紅血球輸血單位的效益，但仍可能受限於小樣本數，或 2 組差值小等因素，使得結果具有不確定性，而每日排鐵劑的使用則是相較於基期未達統計上顯著差異。因此，本報

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

告認為目前療效結果仍具有不確定性，不論是輸血負擔或是排鐵劑使用的減少，仍需進一步進行統計檢定力的分析，以確定長期接受 luspatercept 治療可顯著減少輸血負擔及排鐵劑的使用。

三、成本效益

1. 針對本土藥物經濟學研究部分，建議者此次額外提供可操作之實際模型。該研究評估 luspatercept 用於 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人之成本效益，研究結果顯示 luspatercept 合併最佳支持性療法（紅血球輸注與排鐵劑）相較於僅接受最佳支持性療法（紅血球輸注與排鐵劑）的 ICER 約為新台幣 435 萬元/QALY gained。
2. 本報告認為此份研究之設計及架構大致合宜，雖模型中使用之重要療效參數尚缺乏長期證據支持，且部分參數仍未說明相關引用能否適切反應我國國情，但建議者此次補充的實際模型可供驗證數據引用及結果計算之正確性，故綜合評判此份藥物經濟學研究之資訊尚稱充分，執行品質良好。

四、財務影響

1. 建議者預期本品納入給付後臨床地位為新增關係，但可減少紅血球輸注及排鐵劑之使用。建議者同前次推估方式以罕病通報統計數據推估病人數，但此次另以臨床試驗觀察到的本品使用劑量分布及平均療程數，推估本品年度藥費，另外亦計算使用本品後可減少的紅血球輸注費用及排鐵劑藥費。
2. 對於建議者之財務影響推估，本報告考量罕病通報統計數據尚包含非 β 型重型海洋性貧血病人，故以健保資料庫校正病人數；在本品使用療程數部分，本報告認為療程數非屬常態分佈，以平均數進行推估有其不確定性，故另以療程數之中位數推估本品藥費；另外，囿於缺乏長期療效資料，本報告認為使用本品能否減少紅血球輸注及排鐵劑之使用仍有不確定性，故分別呈現納入及不納入其他醫療費用之結果。建議者與本報告之推估結果彙整如後表。

項目		建議者 (112 至 116 年)	本報告 (113 至 117 年)
本品使用人數		210 人至 280 人	210 人至 300 人
本品年度藥費		1.94 億元至 2.53 億元	2.27 億元至 3.26 億元
財務影響 情境分析	未減少其他醫療費用	1.94 億元至 2.53 億元	2.27 億元至 3.26 億元
	減少紅血球輸注費用	1.89 億元至 2.46 億元	2.21 億元至 3.18 億元
	減少排鐵劑費用	1.61 億元至 2.10 億元	2.04 億元至 2.93 億元
	減少紅血球輸注費用 及排鐵劑費用	1.56 億元至 2.03 億元	1.98 億元至 2.85 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

一、背景

Reblozyl® powder for solution for injection 5mg/ml (芮寶喜凍晶注射劑；每玻璃藥瓶25毫克及75毫克，每毫升50毫克)之有效成分為luspatercept (以下簡稱本品)，目前經我國衛生福利部核准適用於治療與β型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。

有關台灣必治妥施貴寶股份有限公司(以下簡稱建議者)於2022年7月針對本品用於β型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人提出之健保給付建議案，財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱查驗中心)業於2022年9月9日完成醫藥科技評估報告，而該案後經2022年11月健保藥品專家諮詢會議提案討論，會議結論為本品長期療效不明確，且療程費用高，財務衝擊大，建議建議者提出具醫療效益之財務方案後再議。

建議者於2023年2月再次函文衛生福利部中央健康保險署(以下簡稱健保署)針對2022年11月健保藥品專家諮詢會議結論，重新檢附新事證資料，及提出新的健保給付條件、本土藥物經濟學研究、降價與更新財務影響分析，並提出藥品給付協議方案。爰此，健保署於2023年2月再次函請查驗中心進行評估，以供後續研議參考。建議者於此次建議之健保給付條件如後表一。

表一、建議者本次與前次建議本案藥品之給付規定內容對照表

本次建議(2023年)給付條件	前次建議(2022年)給付條件
1. 治療與β型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。 2. 輸血依賴性貧血定義為六個月內接受至少6個單位的紅血球輸注，且35天(5週)內至少有一次輸血者。 3. 病患如接受最大治療劑量(1.25mg/kg)九週(連續三劑)，輸血量或血紅素(Hb)相較於基準值沒有改善，且未發現治療反應失效以外的原因(例如出血、手術、其他伴隨疾病)，或在任何時間發生不可耐受毒性，則應停藥。	治療與β型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

二、療效評估

(一)主要醫療科技評估組織之給付建議

截至 2023 年 3 月 13 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）及澳洲藥品給付諮詢委員會（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC）之公開網站仍查無本案相關評估報告，僅加拿大 CADTH 於 2021 年 6 月公告一份醫療科技評估報告，建議給付 luspatercept 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人，但須符合起始治療及續用條件，且廠商需降價。CADTH 相關評估重點已於前次評估報告詳述，主要評估結論摘述如後：

建議有條件收載 luspatercept 用於治療與 β 型海洋性貧血相關的紅血球輸血依賴性貧血成年病人。

- 起始治療條件：(1)接受起始治療前 24 週內，需接受 6 至 20 單位的紅血球輸注，且(2)接受 luspatercept 起始治療前 24 週內，沒有超過 35 天的無輸血期。
- 續用條件：輸血負擔須較接受 luspatercept 治療前降低 $\geq 33\%$ ，若無法達到治療反應，應終止用藥。
- 終止條件：如果病人在接受最大治療劑量 9 週（3 劑）後仍無法達到治療反應，應終止用藥。
- 相較於僅接受最佳支持性療法，本品合併最佳支持性療法的 ICER 值為 659,395 加幣/QALY gained，在成本效益閾值為 50,000 加幣/QALY gained 的條件下，本品需價格須調降 85%。

(二)建議者提供之資料

此次建議者檢附之新事證資料，包括 1 份 BELIEVE 試驗的長期療效分析的研討會簡報，1 份 BELIEVE 試驗的長期安全性研討會簡報，及 1 份 luspatercept 用於海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血希臘病人之真實世界研究結果。以下簡要說明本報告針對前述 3 份資料搜尋所獲得之相關研究結果[1-3]；值得注意的是 3 份資料結果皆是源自於研討會摘要。

1. BELIEVE 試驗^a的長期療效分析結果[2]

BELIEVE 試驗分別有 224 位病人被隨機分派至 luspatercept 組，其餘 112 位病人則被分派至安慰劑組；其中安慰劑組有 92 位病人轉換至接受 luspatercept 治療（crossover 組）。截至 2022 年 1 月 15 日，luspatercept 組治療持續時間中位

^a BELIEVE 試驗主要納入 β 型地中海型貧血或血紅素 E/乙型地中海型貧血，且定期接受輸血（隨機分派前 24 週內接受 6 至 20 單位紅血球濃厚液輸注，且期間未有大於 35 天的無輸血記錄）。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

數為 229.1 週，crossover 組為 176.5 週，安慰劑組為 74.7 週。該文獻作者指出，隨著長期接受 luspatercept 治療，RBC 輸血負擔、排鐵劑使用及血鐵蛋白濃度（serum ferritin）減少具有持續性且穩定。其中，luspatercept 組在治療第 193 至 240 週時（n=102），RBC 輸血單位可自基期平均減少 6.16 單位；crossover 組在治療第 97 至 144 週時（n=56），RBC 輸血單位可自基期平均減少 5.18 單位；安慰劑組在第 49 至 96 週時，RBC 輸血單位則會自基期平均增加 0.31 單位。在整個治療期間，luspatercept 組及 crossover 組的 RBC 平均輸血單位減少範圍，分別為 4.72 至 6.37 及 5.05 至 5.75 單位。

此外，在經過 192 週治療，luspatercept 組的每日平均排鐵劑使用劑量可自基期減少（deferasirox 可減少 231.7 mg, n = 51; deferiprone 可減少 278.0 mg, n = 15; deferoxamine 可減少 214.3 mg, n = 3）；且達到治療反應者，可減少更多的排鐵劑使用劑量^b。

2. BELIEVE 試驗的長期安全性[3]

截至 2021 年 1 月 5 日，luspatercept 組及安慰劑組的治療持續時間中位數分別為 103 週（包含 crossover 組）及 74.7 週。2 組皆至少有 50% 的病人接受最大劑量的研究藥品（1.25mg/kg）。Luspatercept 組及安慰劑組分別有 55.6% 及 28.4% 的病人發生治療相關的 TEAEs（treatment-emergent adverse events，治療中出現的不良事件）；其中分別有 7.3% 及 0.9% 的病人因 TEAEs 終止治療。最常見的不良事件同樣是包含血栓、骨頭疼痛及高血壓等，和先前主要分析結果相當，沒有新的不良事件發生。相關結果如表二。

表二、長期安全性評估結果

	截至 2021 年 1 月 5 日			截至 2018 年 5 月 11 日
	Luspatercept	安慰劑組	Luspatercept 組(包含 crossover 組)	Luspatercept 組

^b 歐洲藥品管理局（European Medicines Agency, EMA）評估報告，截至 2018 年 5 月 11 日的早期分析數據指出，luspatercept 組和安慰劑組，輸血單位的最小平方平均差僅有 3.1，相當小且無統計上顯著差異。而截至 2019 年 1 月 7 日的分析數據指出，在任何 12 週或 24 週的間隔時間都可觀察到，達到紅血球輸血負擔減少 $\geq 33\%$ 及 $\geq 50\%$ 的反應率會隨著治療時間增加；且第 1 至 48 週時，luspatercept 組相較於基期可減少 4.67 單位的紅血球輸血，但安慰劑組相較於基期則有些微增加（增加 1.04 單位），2 組差異為 -5.83（nominal 95% CI 為 -7.01 至 -4.65），而當第 49 週至 96 週時，luspatercept 組相較於基期持續減少 5.66 單位的紅血球輸血，安慰劑組則是增加 0.31 單位的紅血球輸血，但此結果受限於安慰劑組僅有 3 人的小樣本數限制，仍有不確定性。但每日排鐵劑使用量減少的部分，luspatercept 組相較於安慰劑組，雖有減少排鐵劑使用量的趨勢（相較於安慰劑，略可減少每日排鐵劑的劑量），但相較於基期並無統計顯著改善[4]。

	截至 2018 年 5 月 11 日		截至 2019 年 1 月 7 日	
	任何 12 週	任何 24 週	任何 12 週	任何 24 週
紅血球輸血負擔減少 $\geq 33\%$ 的病人比例	70.5%	41.1%	76.3%	45.1%
紅血球輸血負擔減少 $\geq 50\%$ 的病人比例	40.2%	16.5%	44.6%	20.5%

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

	組(n=223 位)	(n=109 位)	crossover, n=315 位)	(n=223 位)
治療持續時間中位數	153.6 週	74.7 週	103 週	64.1 週
接受 1.25mg/kg 最大劑量的病人比例	52%	66.1%	51.4%	46.2%
治療相關 TEAEs	60.5%	28.4%	55.6%	52.5%
治療相關的 TEAEs 終止治療	9%	0.9%	7.3%	5.4%

3. 真實世界研究結果[1]

該項研究主要是來自希臘多中心、回溯性的橫斷式研究（cross-sectional study）。納入進行評估的輸血依賴型海洋性貧血病人需要至少接受 12 週的 luspatercept 治療（每 21 天接受 1 次 luspatercept 治療）。最終共納入 102 位病人，年齡中位數為 47 歲。Luspatercept 治療中位數為 24 週。

研究結果指出，在所有 12 週的間隔時間，luspatercept 相較於基期，統計上皆可顯著降低紅血球輸注。在第 1 至 12 週、5 至 16 週、13 至 24 週及最後 12 週，分別有 32.4%、41.6%、50% 及 35.7% 的病人輸血負擔自基期以來降低 $\geq 33\%$ ；只有 1 位病人不需要接受輸血治療（transfusion independent），相關結果如表三。共有 55 位病人（49%）發生至少一件不良事件，最常發生的不良事件為骨頭疼痛、疲勞、頭痛及眶周水腫（periorbital edema）；有 36 位（35%）病人在治療 19.3 週後終止治療，其中分別有 15 位及 8 位病人因治療無反應及不良事件終止治療，另有 4 位病人因為不良反應加上治療無反應終止治療。

表三、希臘真實世界研究結果

	1 至 12 週 (102 位)	5 至 16 週 (77 位)	13 至 24 週 (52 位)	最後 12 週 (42 位)
平均輸血量負擔相較於較基期減少的比例	25.1%	29%	29.6%	24%
輸血負擔自基期以來降低 $\geq 33\%$ 的病人比例	32.4%	41.6%	50.0%	35.7%

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

(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

建議者本次評估所提出之本土情境之藥物經濟學研究與前次相同，然本次有另外檢附藥物經濟學研究之 excel 模型檔案以及使用本品藥品給付協議折扣方案的計算結果，該研究主要探討 Reblozyl® (luspatercept) (以下簡稱本品) 做為治療 β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人之成本效益，模型相關資訊如表所示。

項目	內容
評估觀點	健保署觀點
目標族群	β 型重型海洋性貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人 (≥ 18 歲)
介入策略	本品與最佳支持性療法 (排鐵劑與紅血球 (red blood cell, RBC) 輸注)
比較策略	最佳支持性療法 (排鐵劑與 RBC 輸注)
模型架構	模型前半採決策樹分析，後半則以半馬可夫 (semi Markov) 模型為基礎，納入輸注狀態以及同時罹患其他併發症等各種狀態
評估期間	70 年、模型週期設定為 24 週，並進行半週期校正
折現	針對成本與效果分別進行 3% 折現
敏感度分析	單因子敏感度分析、情境分析、機率性敏感度分析

療效參數部分，模型前段透過決策樹分析，透過 BELIEVE 臨床試驗數據，區分出後續接受本品介入或接受最佳支持性療法 (best supportive care, BSC) 的病人，並參考臨床試驗數據，將兩組病人進一步分為不同程度的 RBC 輸注狀態 (包括：不須依賴輸血、低度輸注負擔、中度輸注負擔以及高度輸注負擔) 後進入半馬可夫模型；另參考臨床試驗中血清鐵蛋白濃度數據，進行病人血清鐵蛋白分布模擬，並以血清鐵蛋白濃度為基礎，透過已發表文獻設定自無併發症單純 RBC 輸注狀態轉移到具併發症 (心臟、肝臟、內分泌等) 之健康狀態或後續死亡狀態。在效用值參數部分，建議者參考已發表文獻進行設定，針對 4 種 RBC 輸注負擔之嚴重程度給予不同的效用值。

在成本參數部分，建議者納入藥費成本以及其他醫療成本。在介入組藥費成本計算，主要透過本品建議支付價、仿單用法用量、經校正後之目標族群體重、以及臨床試驗參數 (例如劑量延遲) 進行計算；而在排鐵劑的使用部分，則根據

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

專家意見設定不同血清鐵蛋白濃度所需之各種現行給付排鐵劑使用劑量，並依現行支付價進行計算，比較組的排鐵劑藥費推估設定與介入組相同；在其他醫療成本部分，則納入本品藥物行政費用（administration costs）、排鐵劑靜脈注射藥物行政費用、紅血球輸注費用、監測費用、併發症費用以及不良事件處理費用，相關參數資料來源包 BELIEVE 臨床試驗、其他觀察性研究以及健保資料庫分析結果。

基礎分析結果顯示，介入組相較於比較組所計算之遞增成本效益比值（incremental cost effectiveness ratio, ICER）約為 435 萬台幣/QALY gained；建議者以 2022 年國內生產毛額（gross domestic product, GDP）的 3 倍（按健保署公告之第一季匯率換算約新台幣 310 萬元）作為願付閾值（willingness to pay）的標準，由於基礎值分析結果高於該閾值標準，故為不具成本效益之治療選項；然而當建議者以藥品給付協議折扣方案作為介入組之價格參數代表時，其 ICER 值的計算結果低於願付閾值，成為具成本效益的治療選項。

在決定性敏感度分析部分，結果呈現在低度輸注負擔狀態之效用值、高度輸注負擔狀態之效用值以及年度折現率等因子最具敏感性；而在機率性敏感度分析部分，結果顯示當願付閾值設定在約新台幣 519 萬元時，介入組將有 95% 的機率為一具有成本效益之治療選擇。

2. 查驗中心評論

有關建議者提出之本土藥物經濟學研究，同前次評估，本報告認為其研究主題與設計大致合宜，然本報告考量模型中使用之重要參數缺乏長期數據支持，且部分參數未說明相關引用能否適切反應我國國情，然本次建議者所提供之經濟模型，有助於釐清參數的計算過程，故綜合評判下本報告認為建議者所提出之本土藥物經濟學研究之品質良好，相關評論彙整如後。

- (1) 模型中血清鐵蛋白濃度的推估為影響併發症發生及死亡的重要療效參數，雖然來源為臨床試驗，但因缺乏長期數據支持，故相關參數之長期推估結果將具不確定性。
- (2) 模型中許多參數設定參考 BELIEVE 臨床試驗數據，然建議者未說明相關參數引用是否能如實反映國情，本報告考量該試驗有納入亞洲人種（包含台灣）且具一定比例，綜合評判下本報告認為相關數據引用應可部分反映我國國情。
- (3) 模型中建議者引用國外文獻之心臟、內分泌以及肝臟相關併發症存活數據作為相關參數之推估基礎，然未說明為何選擇使用國外文獻為推估代表，且亦未說明相關參數是否能適當反映我國國情，故本報告對此具有疑慮。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

- (4) 建議者引用國外文獻作為模型中各健康狀態之效用值代表，然未針對相關數據是否能妥善反映我國國情進行說明，另本報告經搜尋相關文獻，目前與重型海洋型貧血相關之本土或亞洲地區可供比對之效用值文獻相當有限，故在反映國情上評為可接受。

(二) 財務影響

依建議者提供之財務影響分析，係設定 Reblozyl[®] (luspaterecept，以下簡稱本品) 給付用於β型重型海洋型貧血相關的輸血依賴性貧血的成年病人治療，由於建議者認為現行給付治療未有與本品相同臨床地位之品項，故設定本品的給付對健保財務而言屬新增關係。建議者推估未來五年(自2023年至2027年)本品年度藥費約1.94億至2.53億元；若考量其他藥物費用節省(排鐵劑使用)，以藥費觀點為基礎之財務影響約增加1.61億元至2.10億；若再考量其他非藥物費用節省(紅血球輸注)，以總額觀點為基礎之財務影響約增加1.56億元至2.03億元。建議者本次另外提供藥品給付協議折扣方案，但顧及商業機密，本報告不予呈現。

1. 臨床地位

根據建議給付條件，建議者認為因目前針對β型重型海洋型貧血病人之治療，主要為紅血球輸注以及排鐵劑使用等支持性治療，故無與本品具相同臨床地位之藥品，因此在本品通過給付後對於健保財務而言，應屬新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者透過衛生福利部國民健康署2018年至2021年「罕見疾病通報個案統計表」之重型海洋性貧血病人統計人數為基礎，計算複合成長率，並以此推估未來五年β型重型海洋型貧血病人數，並假設未來五年不會產生額外死亡病人，僅扣除目前已死亡人數25人進行後續推估。建議者另外透過2016年至2019年的健保資料庫分析結果，設定β型重型海洋型貧血病人數中約85%為成年病人，據此推估未來五年之目標族群病人數約330人至350人。

3. 本品年度藥費推估

建議者依其內部設定之市占率結合前段估計之目標族群病人數推估未來五年本品的使用人數約210人至280人。

建議者根據我國「102年至105年國民營養調查」取得我國男性與女性的平均體重，並考量本案目標族群體重較一般人為低，故參考專家意見設定約為平均

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

體重的 85%，另引用 2016 年至 2019 年健保資料庫分析結果，設定目標族群的男性比例約 39%，女性比例約 61%。

建議者引述本品臨床試驗最新長期安全性分析結果，以該資料接受本品各種劑量治療之病人比例（劑量包括 1.2 mg/kg、1.0 mg/kg、0.8 mg/kg）、本品建議支付價、推估之男女病人平均體重進行療程藥費計算，再依男女病人比例加權計算每療程藥費；建議者另外考量本品臨床使用上會依病人治療反應進行劑量增減，且實際療程非每 3 週注射本品一次，故引用上述研究中接受本品治療之年度平均療程數為 10.2 個療程，據此推估每人年度藥費。建議者估計在本品通過給付後，未來五年本品年度藥費約 1.94 億至 2.53 億元。

4. 其他醫療費用的節省

在其他醫療費用的節省部分，建議者納入其他藥物費用節省（排鐵劑使用）以及其他非藥物費用節省（紅血球輸注）進行考量，建議者推估在本品給付後，未來五年每年將節省之排鐵劑治療費用約 0.33 億元至 0.43 億元；將節省之紅血球輸注費用約 0.06 億元至 0.07 億元；兩者合計將節省約 0.39 億元至 0.51 億元，相關推估細節說明如後：

(1) 其他藥物費用的節省（排鐵劑使用）

根據建議者 2016 年至 2019 年健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，現行病人使用排鐵劑如：deferasirox、deferiprone 或 deferoxamine 之每人每年費用約 39 萬元；而在本品介入之後，根據 BELIEVE 臨床試驗數據，建議者設定將會降低 40% 的排鐵劑使用，排鐵劑費用也隨之降低至每年約 23 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省排鐵劑費用約 0.33 億元至 0.43 億元。

(2) 其他非藥物費用的節省（紅血球輸注）

根據建議者 2016 年至 2019 年健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，現行病人每年平均紅血球輸注約 40 單位，透過相關輸血給付代碼進行分析，每人每年的輸注費用約 13 萬元；而在本品介入之後，根據 BELIEVE 臨床試驗數據，建議者設定將會降低 20% 的紅血球輸注（即每年輸注約 32 單位），輸注費用也隨之降低至每年約 11 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省紅血球輸注費用約 0.06 億元至 0.07 億元。

5. 財務影響

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

綜上所述，在本品納入給付後，在僅考慮本品年度藥費以及排鐵劑使用之藥費觀點下，未來五年之藥費財務影響第一年約增加 1.61 億元至第五年約 2.10 億元；若再納入紅血球輸注相關費用以總額觀點進行考量，未來五年之財務影響第一年約增加 1.56 億元至第五年約 2.03 億元。

6. 敏感度分析

建議者針對本品療程數以及市占率進行敏感度分析，結果如下表四所示。

表四、建議者執行敏感度分析結果

項目	年度藥費及財務影響（自 2023 年至 2027 年）
以本品臨床試驗 4 年期追蹤數據之年度療程中位數	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：2.33 億元至 3.04 億元 • 藥費財務影響：2.00 億元至 2.61 億元 • 總額財務影響：1.95 億元至 2.54 億元
市占率+5%	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：2.09 億元至 2.70 億元 • 藥費財務影響：1.73 億元至 2.24 億元 • 總額財務影響：1.67 億元至 2.16 億元
市占率-5%	<ul style="list-style-type: none"> • 年度藥費：1.79 億元至 2.38 億元 • 藥費財務影響：1.48 億元至 1.97 億元 • 總額財務影響：1.43 億元至 1.90 億元

本報告對建議者財務影響分析之評論如後：

本報告認為建議者所進行之財務影響分析架構大致合宜，惟考量目標族群的推估基礎可能涵蓋 α 型重型海洋性貧血病人，又相關健保資料庫之分析結果仍有待後續驗證，另外在經本品治療後可使排鐵劑使用下降的假設未必能如實反映治療現況，故本報告認為建議者的財務影響推估結果仍具不確定性。

1. 臨床地位

經檢視現行給付條件以及建議給付條件，目前尚無給付針對 β 型重型海洋性貧血病人之治療，故本報告認為建議者之設定應屬合理，認為本品的給付對健保財務而言屬新增關係。

2. 目標族群人數推估

建議者所引用之罕見疾病通報個案統計表，其統計人數包含 α 型重型海洋性貧血病人（ICD-10-CM：D56.0），相關族群並非本次之目標族群；此外建議者透過 2016 年至 2019 年健保資料庫針對目標族群中之成年比例分析結果仍有待驗證，

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

故本報告認為相關推估具不確定性。

本報告透過 2017 年至 2021 年健保資料庫，設定以 β 型海洋型貧血 (ICD-10-CM: D56.1) 並有重大傷病註記之病人作為本次目標族群，以分析之病人數為基礎計算複合成長率，進行未來五年 (自 2024 年至 2028 年) 的病人數推估。此外，本報告進一步進行目標族群的成年比例分析，以 2021 年之病人為代表，其成年比例約為 89%，據此推估未來五年之目標族群病人數約 320 人至 370 人。

3. 本品年度藥費推估

本報告按建議者設定之市占率結合前段估計之目標族群病人數，推估未來五年本品的使用人數約 210 人至 300 人。

針對建議者在本品年度藥費部分之推估邏輯與參數設定部分，本報告認為推估邏輯應屬合理，然在每位病人每年使用療程數之設定上，考量每位病人使用療程數非屬常態分佈，故建議者以療程數之平均數作為代表較有不確定性，因此本報告在療程數部分改以該研究之療程中位數作為代表[2]。在其餘參數與推估邏輯均同建議者之設定下，本報告估計在本品通過給付後，未來五年本品年度藥費約第一年 2.27 億至第五年 3.26 億元。

此外，考量實際臨床上本品的停藥與療程延後的狀況，將造成療程數的不確定性，故後續將以仿單換算之療程數以及臨床試驗中平均療程數進行敏感度分析。

4. 其他醫療費用的節省

在其他醫療費用的節省部分，本報告同前療效評估所考量，由於目前在輸血負擔或是排鐵劑減量之證據雖有下降之趨勢，但未有相關統計檢定結果支持接受本品治療之病人可顯著減少輸血負擔與排鐵劑之使用，故本報告對此部分的推估具有疑慮，考量相關不確定性，本報告仍先進行其他醫療費用的節省估計，並於後續財務影響分析時設定各情境供參。本報告依前次評估之評論，因建議者相關健保資料庫之結果有待驗證，故本報告重新進行健保資料庫分析，其餘架構本報告則按建議者之設定，納入其他藥物費用節省 (排鐵劑使用) 以及其他非藥物費用節省 (紅血球輸注) 進行考量，本報告推估在本品給付後，未來五年每年將節省之排鐵劑治療費用約 0.23 億元至 0.33 億元；將節省之紅血球輸注費用約 0.06 億元至 0.08 億元；兩者合計將節省約 0.29 億元至 0.41 億元，相關推估細節說明如下。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(1) 其他藥物費用的節省（排鐵劑使用）

本報告根據 2021 健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，平均每人每年排鐵劑使用費用約 28 萬元；而在本品介入之後，按建議者假設設定將會降低 40% 的排鐵劑使用，排鐵劑費用也隨之降低至每年約 17 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省排鐵劑費用約 0.23 億元至 0.33 億元。

(2) 其他非藥物費用的節省（紅血球輸注）

本報告根據 2021 年健保資料庫分析結果，在本品進行介入之前，平均每人紅血球輸注約 44 單位，透過相關輸血給付代碼進行分析，每人每年的輸注費用約 13 萬元；而在本品介入之後，按建議者假設設定將會降低 20% 的紅血球輸注（即每年輸注約 35 單位），輸注費用也隨之降低至每年約 10 萬元。在結合本品使用人數進行推估後，估計在本品進行介入後，將可節省紅血球輸注費用約 0.06 億元至 0.08 億元。

5. 財務影響

綜上所述，在本品納入給付後，考量其他醫療費用節省之不確定性，未來五年之各情境之財務影響如下表所示。

項目	財務影響
本品年度藥費（不考量其他醫療費用節省）	2.27 億元至 3.26 億元
本品年度藥費+紅血球輸注節省	2.21 億元至 3.18 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省	2.04 億元至 2.93 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省+紅血球輸注節省	1.98 億元至 2.85 億元

6. 敏感度分析

本報告針對本品市占率以及本品療程數進行敏感度分析，未來五年各情境財務影響分析結果如表五、表六、表七所示。

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、敏感度分析結果-市占率

市占率+5%	財務影響
本品年度藥費（不考量其他醫療費用節省）	2.44 億元至 3.47 億元
本品年度藥費+紅血球輸注節省	2.38 億元至 3.38 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省	2.19 億元至 3.11 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省+紅血球輸注節省	2.13 億元至 3.03 億元

表六、敏感度分析結果-療程數改平均療程數

療程數改平均療程數	財務影響
本品年度藥費（不考量其他醫療費用節省）	1.89 億元至 2.72 億元
本品年度藥費+紅血球輸注節省	1.83 億元至 2.64 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省	1.66 億元至 2.38 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省+紅血球輸注節省	1.60 億元至 2.30 億元

表七、敏感度分析結果-療程數以仿單用法換算之五年平均療程數（不停藥）

療程數以仿單用法換算之五年平均療程數（不停藥）	財務影響
本品年度藥費（不考量其他醫療費用節省）	3.22 億元至 4.63 億元
本品年度藥費+紅血球輸注節省	3.17 億元至 4.55 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省	2.99 億元至 4.30 億元
本品年度藥費+排鐵劑節省+紅血球輸注節省	2.93 億元至 4.22 億元

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

參考資料

1. Delaporta P, Delicou S, Kouraklis-Symeonidis A, et al. Real-world data on the use of luspatercept in greek patients with transfusion dependent thalassemia. In: Congress of the European Hematology Association; 2022; Virtual; 2022. p. 2640-2641.
2. Hermine O, Cappellini MDD, Taher AT, et al. Effect of Luspatercept on Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden, Iron Chelation Therapy (ICT), and Iron Overload in Adults with Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) from the BELIEVE Trial: A Long-Term Analysis. In: 64th ASH annual meeting. New Orleans, LA, United States; 2022:8215-8217.
3. Viprakasit V, Cappellini MD, Porter JB, et al. Long-term safety results of the believe study of luspatercept in adults with betathalassemia. In: Congress of the European Hematology Association. Virtual; 2022:2664-2665.
4. Assessment report - Reblozyl European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl>. Published 2020. Accessed March 15, 2023.