

# 奧妥凝凍晶注射劑 (Altuviio Lyophilized powder for solution for intravenous injection 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU)

## 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	Altuviio Lyophilized powder for solution for intravenous injection 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU	成分	antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein，又稱 efanesoctocog alfa <sup>a</sup>
建議者	賽諾菲股份有限公司		
藥品許可證持有商	賽諾菲股份有限公司		
含量規格劑型	每小瓶 250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU／凍晶注射劑		
主管機關許可適應症	適用於 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病人，可用於： 1.常規預防以減少出血頻率。2.需要時治療及控制出血事件。3.手術療程處置。使用限制: 本品不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)。		
建議健保給付之適應症內容	同適應症，適用於所有 A 型血友病病人。		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 4.2.3.第八、第九凝血因子製劑： 1. 門診之血友病人得攜回二~三劑量(至多攜回一個月)第八、第九凝血因子備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄(如附表十八之一—全民健康保險血友病患者使用第八、第九凝血因子在家治療紀錄)及登錄醫療評估追蹤紀錄表(附表十八之五)。醫療機構、醫師開立使用血液製劑時，應依血液製劑條例之規定辦理。 2. 用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人： (1) 突發性出血治療(episodic therapy)：適用一般型血友病人，建議劑量均如附表十八之三—全民健康保險一般		

<sup>a</sup> 本案藥品於美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 使用之學名為 antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl；歐洲藥品管理局 (European Medicine Agency) 使用之學名為 efanesoctocog alfa。本報告為行文方便，內文使用 efanesoctocog alfa。

	<p>型血友病患突發性出血治療(episodic therapy)之凝血因子建議劑量。</p> <p>(2) 預防性治療：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。</p> <p>I. 嚴重 A 型血友病病人：</p> <p>Altuviio：每週注射 1 次，每次 50 IU/kg。</p>
建議療程	每週注射 1 次，每次 50 IU/kg。
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input 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：本報告考量 WHO ATC code、血友病治療指引建議、具我國藥品許可證與適應症的藥品，以及我國全民健康保險給付之藥品與其給付規定，再考量本案藥品建議者之建議給付規定，本報告認為適當之參考品可為 rurioctocog alfa pegol、efmorococog alfa、turoctocog alfa pegol、damococog alfa pegol、ococog alfa。另在符合健保給付對 emicizumab 之給付規定<sup>b</sup>對象病人群中，emicizumab 亦可為適當之參考品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：查無相關評估報告。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

經過系統性文獻搜尋後，並未發現比較本案藥品與其他第八凝血因子之直接比較試驗<sup>c</sup>。本案藥品之臨床實證來自兩項第三期單組試驗 XTEND-1 與 XTEND-kids。兩項試驗分別納入 12 歲以上與未滿 12 歲嚴重 A 型血友病病人。

XTEND-1 試驗目的為探討本案藥品之療效與安全性。試驗共收納 159 位病人，僅 1 人為女性，平均年齡為 35.4 歲，並以白人為主（61%），亞洲人佔 18%。受試者分為試驗前接受預防性治療之 A 組（133 人），接受本案藥品作為預防性治療 52 週；與試驗前接受需求性治療並於過去 6 個月內發生過至少 6 次出血之 B 組（26

<sup>b</sup> 健保給付規定中，emicizumab 用於嚴重未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療應符合以下其中任一條件，且排除使用本藥品後年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者：(1) 12 歲以下兒童使用；(2) 已有接受第八凝血因子預防性治療達建議劑量上限，且年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者；(3) 曾發生腦出血者；(4) 目標關節(target joint)出血半年超過 3 次以上者。

<sup>c</sup> 建議者另提供三項間接比較，比較本案藥品與 emicizumab、長半衰期第八凝血因子與標準半衰期第八凝血因子間治療效益差異。由於此三項間接比較僅發表於研討會摘要，未經同儕審查，本報告在此不詳述，見內文說明。

人)，在試驗前 26 週接受需求性治療，後 26 週則轉為預防性治療。主要試驗指標為 A 組年度出血率，中位數為 0，平均為 0.71（四分位距為 0 至 1.04，95%信賴區間為 0.52 至 0.97）；與進入試驗前相比出血率比為 0.23（95%信賴區間為 0.13 至 0.42）。B 組病人從需求性治療轉換為預防性治療後，年度出血率從  $21.42 \pm 7.41$ （平均  $\pm$  標準偏差）降至  $0.69 \pm 1.35$ 。XTEND-1 受試者未發生第八凝血因子抗體。123 人發生至少一件不良事件，15 人發生至少一項嚴重不良事件。

XTEND-Kids 試驗目的則為探討本案藥品之安全性與療效。此試驗納入 74 位男性受試者，<6 歲有 38 人，6 歲以上未滿 12 歲則有 36 名。受試者主要為白人，台灣人則有 7 人。在安全性方面，此試驗中亦無受試者產生抗凝血因子抗體。在療效方面，整體而言，年度出血率中位數為 0，平均為 0.89（95%信賴區間為 0.56 至 1.42）。<6 歲組之 38 名受試者在需治療出血與所有出血 ABR 分別為 0.48 與 2.78；6 至 12 歲組之 36 名受試者則分別為 1.33 與 2.85。在解讀 XTEND-Kids 試驗數據時需留意尚未經同儕審查。

四、醫療倫理：無相關系統性收集之相關資訊可供參考。

五、成本效益：建議者未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

六、財務衝擊：

- (一). 建議者首先以 A 型血友病重大傷病卡領證人數估算未來五年 A 型血友病人數，再參考查驗中心血友病研究報告放大 1.08 倍推算第一年約 1,130 人至第五年約 1,170 人。嚴重度(重度、輕中度)、治療型態(預防性、需求性治療)及年齡(未滿 12 歲、12 歲以上)占比皆依據查驗中心血友病研究報告進行假設。估算本品年度藥費在第一年約 13 億元至第五年約 17 億元，取代品年度藥費在第一年節省約 14 億元至第五年約節省 20 億元，財務影響在第一年節省約 1.1 億元至第五年節省約 3.8 億元。
- (二). 本報告認為建議者在估算目標族群人數時使用之資料區間較短，針對重度且接受需求性治療病人之年度出血次數未依年齡分別假設；此外，對於 Hemlibra 轉換使用本品之比例亦有高估之疑慮故進行敏感度分析。
- (三). 本報告改以較長時間區間之重大傷病領證人數推估目標族群人數後再參考建議者方式按比例放大(1.08 倍)，第一年約 1,140 名至第五年約 1,200 名 A 型血友病人，病人嚴重度、治療型態、年齡占比、取代品市占率及本品轉換率依建議者假設，第一年約 240 人至第五年約 310 人使用本品。另依據查驗中心血友病研究報告調整 A 型重度且接受需求性治療病人年度出血次數，未滿 12 歲調整為 4 次，12 歲以上仍維持 18 次後重新估算藥費，調整後之本品年度藥費在第一年約 13 億元至第五年約 17 億元，取代品年度藥費在第一年節省約 14 億元至第五年節省約 21 億元，財務影響在第一年節省約 1.0 億元至第五年節省約 3.7 億元。另本報告亦針對相關不確定參數進行敏感度分析，詳如內文說明。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6*
商品名	ALTUVIIO®	Adynovate®	Eloctate®	Esperoct®	Jivi®	Advate®、 Kovaltry®	Hemlibra®
主成分/ 含量	Efanesoctocog alfa <sup>d</sup> 250/500/1000/ 2000 IU	Antihemophilic Factor (Recombinant) PEGylated <sup>e</sup> 250/500/1000/ 2000/3000 IU	Antihemophilic Factor (Recombinant), Fc Fusion Protein <sup>f</sup> 250/500/750/1000 /1500/2000/3000 IU	Turoctocog alfa pegol <sup>g</sup> 500/1000/1500/ 2000/3000 IU	Damoctocog alfa pegol <sup>h</sup> 250/500/1000/ 2000 IU	ANTIHEMOPHI LIC FACTOR <sup>i</sup> 250/500/1000 IU (Advate®); 250/500/1000/ 2000 IU (Kovaltry®)	Emicizumab 30 mg/mL、 150 mg/mL
劑型/ 包裝	凍晶注射劑	凍晶注射劑	凍晶注射劑	凍晶注射劑	凍晶乾燥 注射劑	凍晶注射劑	注射液劑
WHO/ ATC	B02BD02	B02BD02	B02BD02	B02BD02	B02BD02	B02BD02	B02BX06

<sup>d</sup> 或稱 antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-ehtl (為美國食品藥物管理局核准仿單寫法)

<sup>e</sup> 或稱 rurioctocog alfa pegol

<sup>f</sup> 或稱 efmoroctocog alfa

<sup>g</sup> 或稱 antihemophilic factor (recombinant), glycopegylated-exei

<sup>h</sup> 或稱 antihemophilic factor (recombinant), PEGylated-aucl

<sup>i</sup> 或稱 octocog alfa

碼							
主管機關許可適應症	適用於 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏症)病人, 可用於: • 常規預防以減少出血頻率、 • 需要時治療及控制出血事件、 • 手術療程處置。 <sup>j</sup>	• 控制及預防 A 型血友病病人之出血事件。 • A 型血友病病人手術前中後之處置。 • 作為例行預防, 預防或降低 A 型血友病病人之出血事件發生率。 <sup>k</sup>	治療與預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏症)的出血。 <sup>j</sup>	針對罹患 A 型血友病的成人和兒童, 用於: • 需要時治療及控制出血事件。 • 手術前中後之處置。 • 作為例行預防, 以降低出血事件的頻率。 <sup>j</sup>	用於 12 歲(含)以上曾接受治療的 A 型血友病病人的下列狀況: • 治療及控制出血事件。 • 手術前中後之出血處置。 • 作為例行預防, 以降低病人之出血事件發生率。	• 控制及預防成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件; • 成人及兒童 A 型血友病病人手術前中後之處置; • 作為例行預防, 預防或降低成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件發生率。 <sup>j</sup>	• 適用於帶有或未帶有第八凝血因子抗體的 A 型血友病(先天性第八凝血因子缺乏)病人之出血事件常規性預防。
健保給付條件	擬訂中	用於 A 型無抗體存在之血友病人突發性出血治療、預防性	用於 A 型無抗體存在之血友病人突發性出血治療、預防性治療	用於 A 型無抗體存在之血友病人突發性出血治療、預防性治療(限嚴重型血友	用於 A 型無抗體存在之血友病人突發性出血治療、預防性	用於 A 型無抗體存在之血友病人突發性出血治療、預防性治療	限用於 A 型血友病且有抗體病人及嚴重(FVIII 小於 1%)未帶有抗

<sup>j</sup> 使用限制：本品不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)。

<sup>k</sup> 本品不能作為 von Willebrand 氏疾病之治療。本品用於不曾接受過第八凝血因子治療之 A 型血友病病人(Previously untreated patients, PUPs)的療效與安全性尚未建立。

		治療(限嚴重型血友病病人)。其餘規定詳見附錄一。	(限嚴重型血友病病人)。其餘規定詳見附錄一。	病病人)。其餘規定詳見附錄一。	治療(限嚴重型血友病病人)。其餘規定詳見附錄一。	(限嚴重型血友病病人)。其餘規定詳見附錄一。	體 A 型血友病病人 <sup>1</sup> 之預防性治療,其餘規定詳見附錄一。
健保給付價	擬訂中	21.8 元/IU	21.4 元/IU	21.4 元/IU	24.7 元/IU	21.1 元/IU	2,375 元/IU
仿單建議劑量與用法 <sup>m</sup>	成人與兒童常規預防的建議投藥方式為每週一次 50 IU/kg 的 ALTUVIIIIO <sup>®</sup> 。	成人和青少年(12 歲以上)以 40-50 IU/kg 之劑量每週給藥 2 次。 兒童(<12 歲)以 55 IU/kg 之劑量每週給藥 2 次,最高劑量為 70 IU/kg。視病人臨床反應調整劑量及給藥間隔。	建議起始劑量為每 4 天給予 50 IU/kg。依個人反應調整劑量,劑量範圍 25-65 IU/kg,時間間隔 3-5 天。 <6 歲的兒童建議起始劑量為每星期 2 次每次 50 IU/kg。依個人反應調整劑量,範圍為 25-65 IU/kg,時間間隔 3-5 天。可能需更頻繁或更高劑量(最高 80 IU/kg)。	成人和青少年 (≥12 歲):建議起始劑量為每 4 天施用一次 50 IU/kg 的 Esperoct <sup>®</sup> 。此療法可依據出血事件個別調整,以減少或增加用藥頻率。 兒童(<12 歲):每週施用兩次 65 IU/kg 的 Esperoct <sup>®</sup> 。此療法可依據出血事件個別調整,以減少或增加用藥頻率。	建議初始劑量為每週 2 次,每次 30 至 40 IU/kg。其後,依照出血事件發生率的狀況,可將療程調整至每 5 天一次,每次 45 至 60 IU/kg。 後續治療可依照個別之情況調整為更少或更頻繁的劑量。每次用於輸注的最高劑量約為	<b>Advate<sup>®</sup></b> 每隔一天(每週 3 至 4 次)使用,20-40 IU/kg 之第八凝血因子劑量。或者每三天給藥一次,目標為維持第八凝血因子最低濃度 ≥ 1%。 <b>Kovaltry<sup>®</sup></b> 成人和青少年: 20-40 IU/kg,每週 2 或 3 次。 ≤12 歲兒童:25-50 IU/kg,依據個別需求每週 2 次、每週	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 1.5 mg/kg、每 2 週一次 3 mg/kg 或每 4 週一次 6 mg/kg 的維持劑量,且所有劑量皆應皮下注射給藥。

<sup>1</sup> 用於嚴重(FVIII 小於 1%)未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療應符合以下其中任一條件,且排除使用本藥品後年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者:(1) 12 歲以下兒童使用。(2) 已有接受第八凝血因子預防性治療達建議劑量上限,且年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者。(3) 曾發生腦出血者。(4) 目標關節(target joint)出血半年超過 3 次以上者。

<sup>m</sup> 此表中僅列藥品仿單中常規性預防性治療之建議劑量與用法,需求性治療之建議劑量與用法請見附錄二。

					6000 IU。	3 次或每2天1次。	
療程	符合給付條件 下長期使用	同左	同左	同左	同左	同左	同左
每療程 花費	擬訂中	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，假設每週2次，每次50IU/kg，每IU價格以21.8元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12歲以上：773萬元(平均體重68.2kg)；</li> <li>● 0-11歲：297萬元(平均體重26.2kg)。</li> </ul>	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，假設每5天1次，每次65IU/kg，每IU價格以21.4元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12歲以上：693萬元(平均體重68.2kg)；</li> <li>● 0-11歲：266萬元(平均體重26.2kg)。</li> </ul>	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，12歲以上病人每4天1次，每次50IU/kg(平均體重68.2kg)；0-11歲病人每週2次，每次65IU/kg(平均體重26.2kg)，每IU價格以21.4元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12歲以上：606萬元；</li> <li>● 0-11歲：379萬元。</li> </ul>	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，假設每週1次，每次60IU/kg，每IU價格以24.7元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12歲以上：526萬元(平均體重68.2kg)；</li> <li>● 0-11歲：202萬元(平均體重26.2kg)。</li> </ul>	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，假設每週3次，每次35IU/kg，每IU價格以21.1元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12歲以上：786萬元(平均體重68.2kg)；</li> <li>● 0-11歲：302萬元(平均體重26.2kg)。</li> </ul>	<p>嚴重型患者進行常規預防治療部分，最初4週，每週1次，每次3mg/kg；而後每週1次，1次1.5mg/kg，每單位(mg/kg)價格以2,375元計算，每人每年約花費：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 12歲以上：1263萬元(平均體重68.2kg)；</li> <li>0-11歲：485萬元(平均體重26.2kg)。</li> </ul>
參考品建議理由 (請打勾“✓”)							
具直接比較試驗 (head-to-head)							

comparison)						
具間接比較 (indirect comparison)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
近年來，最多病人使用 或使用量最多的藥品						
目前臨床治療指引建議 的首選	✓	✓	✓	✓	✓	✓
其他考量因素，請說明：						

註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。

\*針對符合 emicizumab 健保給付規定之病人群，emicizumab 可為參考品。

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 112 年 9 月 21 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至民國 112 年 9 月 21 日止查無資料。
NICE (英國)	預計民國 113 年 6 月公告。

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。

## 【奧妥凝凍晶注射劑】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 112 年 10 月 18 日

前言：

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

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

### 一、疾病治療現況

血友病為一種性聯隱性遺傳疾病，隱性遺傳是指一對染色體皆有缺陷才會表現出病症，而血友病缺陷的基因位於 X 染色體上。因此，若男性遺傳到基因有缺陷的 X 染色體，則會出現症狀，故罹患血友病的病人大部份為男性。血友病主要分為 A、B 兩型，A 型血友病病人缺乏第八凝血因子（factor VIII, FVIII），全球盛行率為每 5 千至 1 萬個男性中有一人會罹病，而 B 型血友病病人缺乏第九凝血因子（factor IX, FIX），全球盛行率為 2 萬 5 千至 3 萬名男性中有一人會罹病；因此在血友病病人中，A 型約佔 80-85%，B 型約佔 15-20%[1]。在台灣，根據全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表，截至 2023 年 8 月，有效領取先天性凝血因子異常（血友病）重大傷病卡的人數共有 1,786 位，其中遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症（A 型血友病）病人有 1,040 位[2]；除此之外，常見的先天性凝血疾病為類血友病，又稱溫韋伯氏病（von Willebrand disease, vWD），病因為 von Willebrand 因子的不足或功能異常而造成凝血功能障礙。

若出現以下的臨床症狀，醫師應懷疑該個體可能患有血友病，包含：容易出現瘀血、自發性出血（即不明原因出血），特別在關節、肌肉與軟組織的出血、

外傷或受術後有過多的出血。若懷疑個體罹患血友病，醫師應查明其出血史與家族史（即兄弟姐妹或母系方的男性親屬之出血史）。

要準確診斷個體是否患有血友病，需分析體內是否缺乏凝血因子、凝血因子活性的測定（是否<正常的 40%）、血小板數量、部份凝血活酶時間（activated partial thromboplastin time, aPTT）、凝血酶原時間（prothrombin time, PT）；但即使 aPTT 與 PT 正常，仍無法直接排除罹病的可能性，因輕度血友病病人的檢測數值也可能正常。此外也可透過基因檢測的方式進行確認診斷，A 型血友病的致病原因為 F8 基因突變造成[1]。

血友病的嚴重程度依照體內的 FVIII 濃度分為重度、中度與輕度（表一）。凝血因子的濃度與出血症狀的程度相關，若關節反覆出血最後易導致關節病變，影響日常生活；若內臟、喉嚨或顱內出血發生時，常常危及生命。因此病人與照護者需接受完整的衛教，特別是預防與治療出血、骨骼肌肉併發症的管理，與自我管理的訓練，包含對於出血的認知、自我照護、記錄出血情況、口腔照護、風險管理[3]。

表一 血友病嚴重程度與凝血因子濃度之相關性

嚴重程度	凝血因子活性或濃度	出血症狀
重度	< 1 IU/dL 或<正常濃度的 1%	有自發性關節或肌肉出血狀況
中度	1-5 IU/dL 或介於正常濃度的 1%至 5%	偶爾自發性出血，但如有輕微創傷或手術，則會出現較長時間的出血情況
輕度	5-40 IU/dL 或介於正常濃度的 5%至 40%	無自發性出血，如有重大創傷才有嚴重出血現象

A 型血友病的治療以替代療法為主，補充病人體內缺乏的凝血因子至一定濃度以防止出血，依照治療的時機可分為需求性治療（episodic/on-demand treatment）與預防性治療（prophylactic treatment），前者為病人出血時才輸入凝血因子至體內，使出血停止；後者則是規律地注射藥品，維持體內凝血因子的濃度，進而預防出血的發生。規律給藥是以靜脈注射方式給予病人標準半衰期（standard half-life, SHL）或延長半衰期（extended half-life, EHL）的因子替代療法（factor replacement therapy）[3]。隨著時間的進展，已發展出非因子替代療法（non-factor replacement therapy），尚有許多藥物進行研究中[4]；目前為止，此類藥品獲核准使用於 A 型血友病的只有 emicizumab（商品名為 Hemlibra<sup>®</sup>）。此外，基因療法也正在發展中，藉由載體將正常的凝血因子基因放入病人體內，使病人能自行製造凝血因子，目前針對 A 型血友病的基因療法中，valoctocogene roxaparvovec-rvox（商品名為 Roctavian<sup>®</sup>）是第一個通過核准的產品[5]，表二列出 3 種療法的比較。

表二 A 型血友病治療方式之比較

凝血製劑	作用機制	給藥方式	注射頻率
因子替代療法			
SHL CFCs <sup>n</sup>	給予病人由基因重組或血漿濃縮純化而來的凝血因子	靜脈注射	3-4 次/週
EHL CFCs <sup>o</sup>			~1 次/週
非因子替代療法			
Hemlibra <sup>®</sup>	雙特異性抗體，可橋接活化態第九凝血因子與第十凝血因子，從而恢復活化態第八凝血因子功能	皮下注射	每 2-4 週 1 次
基因療法			
Roctavian <sup>®</sup>	以腺相關病毒 5 (AAV5 <sup>p</sup> ) 為載體，將 FVIII 的功能性基因送進病人體內，讓病人能自行產生 FVIII	靜脈注射	一次性治療

世界血友病聯盟 (World Federation of Hemophilia, WFH) 於 2020 年所發表的第三版血友病治療指引[3]中，提出預防性治療勝於出血事件發生後的需求性治療，對病人來說，「零出血」是最理想的狀況。而表三列出預防性治療開始的時機與定義，開始進行預防性治療的年齡為預測預後的重要因素，即早開始預防性治療 (即初級或次級預防治療)，通常可得到較好的預後。因此，WFH 建議患有嚴重血友病的兒童在關節疾病發作前，及早開始使用凝血因子製劑 (標準半衰期或延長半衰期凝血因子) 進行預防性治療，最好能在 3 歲以前開始，可預防自發性出血與突破性出血 (包括可導致關節疾病的關節積血)。

表三 常規預防性治療的開始時機與定義

預防治療	定義
初級預防治療	以生理檢查影像確認後無關節病變，在未發生第二次明顯關節出血且未滿 3 歲以前，開始進行的預防治療。
次級預防治療	在出現兩次以上的關節出血，但未出現關節病變時開始規律預防治療；常在 3 歲之後開始。
三級預防治療	在出現關節病變後進行的預防治療，通常用於成人身上。

血友病病人在接受因子替代療法後，身體的免疫系統可能會把輸進體內的凝血因子視為外來的抗原，產生 IgG 抗體進行中和反應；故對於任何輸以凝血因子卻療效不佳的病人，應合理懷疑是否有抗體的產生。嚴重程度血友病病人比中度或輕度病人更容易產生抗體，A 型血友病病人又比 B 型病人更容易出現此現象。對於此類病人，可選擇使用繞徑藥物 (bypassing agent) 繞過 FVIII 凝血路徑來

<sup>n</sup> Standard half-life clotting factor concentrates

<sup>o</sup> Extended half-life clotting factor concentrates

<sup>p</sup> Adeno-associated virus type 5

達到止血的效果，或是以免疫耐受引導治療 (immune tolerance induction, ITI) 頻繁且大量給予病人凝血因子，使部份病人的抗體可以消除；又或者使用非因子療法來治療。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品「奧妥凝凍晶注射劑 (ALTUVIII<sup>®</sup> lyophilized powder for solution, for intravenous injection)」為一重組之抗血友病因子 (濃縮 FVIII)，其有效成分為 Fc-溫韋伯氏因子-XTEN 融合蛋白 (稱 Fc-VWF-XTEN Fusion Protein-ehtl，或稱 efanesoctocog alfa)，將溫韋伯氏因子的 D'D3 區域連接至重組 FVIII-Fc 融合蛋白，提供 FVIII 保護力及安定性，防止 FVIII 與內源性溫韋伯氏因子產生交互作用，延長 FVIII 在血漿中的半衰期。本藥品適用於 A 型血友病病人，用以常規預防以減少出血頻率、需求性治療及控制出血事件、手術療程處置，但不適用於治療 vWD。本案藥品每瓶含有標稱效價 250、500、1000 或 2000 國際單位 (IU)，以無菌注射用水配製後以靜脈注射。仿單常規預防用法為每週一次，每次 50 IU/kg；建議者建議用法亦同。此外，建議者建議給付規定亦與現行健保第八凝血因子製劑用於嚴重 A 型血友病 (VIII:C 小於 1%) 之預防性治療相同。

### (一) WHO ATC 分類碼

於世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 的 ATC/DDD Index 網頁[6]中查詢本案申請藥品 altuviio 之 ATC 碼為 B02BD02 (coagulation factor VIII)，而具有相同 ATC 前五碼「B02BD」共有 13 項藥品，但含有 FVIII 只有 B02BD02 與 B02BD06，且 B02BD06 為含 von Willebrand factor (vWF) 的複合物藥品，而本案藥品並不含有 vWF。

### (二) 衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》

於衛生福利部食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢》網頁[7]查詢，以「血友病」及「第八凝血因子」作為適應症關鍵字進行搜尋，並限制註銷狀態為「未註銷」，共有 107 筆資料 (關鍵字血友病 79 筆、第八凝血因子 28 筆)，經逐項篩選，除本案藥品外，共有 17 種藥品之許可適應症涵括「A 型血友病」或「第八凝血因子」，再扣除適應症為治療「帶有抑制子之 A 型血友病患者的出血」，共有 12 成分，分別為 octocog alfa (Advate<sup>®</sup>與 Kovaltry<sup>®</sup>同屬此成分)、rurioctocog alfa pegol、lonoctocog alfa、antihemophilic factor/von Willebrand factor(由血漿純化而來，Alphanate<sup>®</sup>、Haemate<sup>®</sup> P、Koate<sup>®</sup>-DVI、"TBSF" High Purity Factor VIII/Von Willebrand Factor Concentrate 同屬此成分)、desmopressin acetate、efmoroctocog alfa、turoctocog alfa pegol、emicizumab、damoctocog alfa pegol、turoctocog alfa、simoctocog alfa、moroctocog alfa。

## (三) 衛生福利部中央健康保險署藥品給付規定

經查詢衛生福利部中央健康保險署所公告的藥品給付規定[8]後，去除加壓素與血漿濃縮而來的製劑，與本案相關、有給付規定的相關藥品有 octocog alfa (Advate<sup>®</sup>與 Kovaltry<sup>®</sup>同屬此成分)、ruriocog alfa pegol、lonocog alfa、efmorocog alfa、turocog alfa pegol、emicizumab、damocog alfa pegol、turocog alfa、simocog alfa、morocog alfa。

## (四) 具相近治療地位之藥品

綜合上述資料，考量我國具藥品許可證成分、藥品收載現況及健保給付規定，並根據建議者建議資料與搜尋到的文獻作為參考，相近治療地位之藥品包含基因重組第八凝血因子與非因子療法藥物emicizumab，相關資訊如表四。

表四 與本案藥品具有相近治療地位之藥品

ATC 分類碼 成分名 (商品名)	我國許可適應症	劑型	單位含量 (每小瓶)	健保現 行給付 條件
B02BD02 octocog alfa 或 antihemophilic factor (recombinant) (Advate <sup>®</sup> 、Kovaltry <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 控制及預防成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件；</li> <li>• 成人及兒童 A 型血友病病人手術前中後之處置；</li> <li>• 作為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病病人之出血事件發生率。<sup>q</sup></li> </ul>	凍晶 注射 劑	Advate <sup>®</sup> 250/500/ 1000 IU Kovaltry <sup>®</sup> 250/500/ 1000/2000 IU	給付規 定 4.2.3， 詳見附 錄一
B02BD02 ruriocog alfa pegol 或 antihemophilic factor (recombinant) PEGylated (Adynovate <sup>®</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 控制及預防 A 型血友病病人之出血事件。</li> <li>• A 型血友病病人手術前中後之處置。</li> <li>• 作為例行預防，預防或降低 A 型血友病病人之出血事件發生率。<sup>r</sup></li> </ul>	凍晶 注射 劑	250/500/ 1000/2000/ 3000 IU	同上
B02BD02 lonocog alfa 或 antihemophilic factor	罹患 A 型血友病 (先天性第八凝血因子缺乏症) 病人的出血治療和預防。	凍晶 乾燥 注射	250/500/ 1000/2000 IU	同上

<sup>q</sup> 本品不適用於治療 von Willebrand 疾病。

<sup>r</sup> 本品不能作為 von Willebrand 氏疾病之治療。本品用於不曾接受過第八凝血因子治療之 A 型血友病病人 (Previously untreated patients, PUPs) 的療效與安全性尚未建立。

ATC 分類碼 成分名 (商品名)	我國許可適應症	劑型	單位含量 (每小瓶)	健保現 行給付 條件
(recombinant), single chain (Afstyla <sup>®</sup> )		劑		
B02BD02 efmoroctocog alfa 或 antihemophilic factor (recombinant), FcFusion protein (Eloctate <sup>®</sup> )	治療與預防 A 型血友病患者(先天性第八凝血因子缺乏症)的出血。 <sup>s</sup>	凍晶 注射 劑	250/500/ 750/1000/ 1500/2000/ 3000 IU	同上
B02BD02 turoctocog alfa pegol 或 antihemophilic factor (recombinant), glycopegylated-exei (Esperoct <sup>®</sup> )	針對罹患 A 型血友病的 成人和兒童，用於： • 需要時治療及控制出血 事件。 • 手術前中後之處置。 • 作為例行預防，以降低出 血事件的頻率。 <sup>t</sup>	凍晶 注射 劑	500/1000/1 500/2000/ 3000 IU	同上
B02BD02 turoctocog alfa 或 antihemophilic factor (recombinant) (NovoEight <sup>®</sup> )	• 控制及預防成人及兒童 A 型血友病患者之出血事 件。 • 成人及兒童 A 型血友病 患者手術前中後之處置。 • 作為例行預防，預防或降 低成人及兒童 A 型血友病 患者之出血事件發生率。 <sup>u</sup>	凍晶 注射 劑	250/500/ 1000 IU	同上
B02BD02 damoctocog alfa pegol 或 antihemophilic factor (recombinant), PEGylated-aucl (Jivi <sup>®</sup> )	用於 12 歲 (含) 以上曾接 受治療的 A 型血友病病人 的下列狀況： • 治療及控制出血事件。 • 手術前中後之出血處置。 • 作為例行預防，以降低病 人之出血事件發生率。	凍 晶 乾 燥 注 射 劑	250/500/ 1000/2000 IU	同上
B02BD02	治療與預防 A 型血友病(先	凍晶	250/500/	同上

<sup>s</sup> Eloctate<sup>®</sup>不適用於治療溫韋伯氏病 (von Willebrand disease)。

<sup>t</sup> Esperoct<sup>®</sup>不適合用於治療 von Willebrand disease。

<sup>u</sup> 本品不適用於治療 von Willebrand disease。本品用於不曾接受過第八凝血因子治療之 A 型血友病患者 (Previously untreated patients, PUPs) 的療效與安全性仍未知。

ATC 分類碼 成分名 (商品名)	我國許可適應症	劑型	單位含量 (每小瓶)	健保現 行給付 條件
simoctocog alfa 或 antihemophilic factor (recombinant) (Nuwiq®)	天性第八凝血因子缺乏)病 人的出血。	注 射 劑	1000 IU	
B02BD02 moroctocog alfa 或 antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free (Xyntha™ Solofuse)	治療和預防 A 型血友病患 者(先天性第八凝血因子缺 乏)的出血。 • 可用於治療及控制 A 型 血友病病人的出血事件。 • 可用於 A 型血友病病人 手術前中後之出血處置。 • 作為例行預防,以降低 A 型血友病病人之出血事件 發生率。 <sup>v</sup>	凍晶 注 射 劑	250/500/ 1000/2000 IU	同上
B02BX06 emicizumab (Hemlibra®)	適用於帶有或未帶有第八 凝血因子抗體的 A 型血友 病(先天性第八凝血因子缺 乏)病人之出血事件常規性 預防。	注 射 液劑	30 mg/mL、 150 mg/mL	給付規 定 4.2.7， 詳見附 錄一
B02BD02 efanesoctocog alfa 或 antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-eh1 <sup>w</sup> (ALTUVIIIIO®) <b>本案藥品</b>	適用於 A 型血友病 (先天 性第八凝血因子缺乏症)病 人,可用於: • 常規預防以減少出血頻 率 • 需要時治療及控制出血 事件 • 手術療程處置。 <sup>x</sup>	凍晶 注 射 劑	250/500/ 1000/2000 IU	建議收 載中

### 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

<sup>v</sup> Xyntha™ Solofuse 不含 von Willebrand 因子,因此不適用於治療 von Willebrand 氏症。

<sup>w</sup> antihemophilic factor (recombinant), Fc-VWF-XTEN fusion protein-eh1 為美國食品藥物管理局的寫法,而 efanesoctocog alfa 為歐洲藥品管理局之寫法。

<sup>x</sup> 使用限制:本品不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)。

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 2023 年 9 月 21 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 9 月 21 日止查無資料。
NICE (英國)	預計於 2024 年 6 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2023 年 9 月 21 日查無資料。
	歐美法規單位審查資料：至 2023 年 9 月 21 日止，於美國 FDA 網站尋獲 altuviio 審查資料。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。

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

### (一) CADTH/pCODR (加拿大)

於 2023 年 9 月 21 日止，查詢加拿大 CADTH 公開網站[9]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

### (二) PBAC (澳洲)

於 2023 年 9 月 21 日止，查詢澳洲 PBAC 公開網站[10]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

### (三) NICE (英國)

於 2023 年 9 月 21 日止，查詢英國 NICE 公開網站[11]，查詢到 efanesoctocog alfa 案件尚在進行中，預計於 2024 年 6 月會公開評估報告。

### (四) 其他實證資料

#### 1. 其他醫療科技評估組織

## (1) SMC (蘇格蘭)

於 2023 年 9 月 21 日止，查詢蘇格蘭 SMC 公開網站[12]，未查獲與本案藥品相關之醫療科技評估報告。

## 2. 歐美法規單位審查資料

### (1) 美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, U.S. FDA)

於 U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration) 網站中[13]查詢 altuviio，查得美國 FDA 對於本產品的生物製劑許可申請 (biologics license application, BLA) 之臨床審查文件，主要納入 EFC16293 (XTEND-1) 與 EFC16295 (XTEND-Kids) 進行療效和安全性評估，以下的試驗結果與評論內容摘錄於 BLA Clinical Review Memorandum[14]。

#### A. XTEND-1 試驗

XTEND-1 為一項多中心、開放性的第三期臨床試驗，評估 efanesoctocog alfa 用於患有嚴重 A 型血友病 (先天性缺乏第八凝血因子) 成年人與青少年 ( $\geq 12$  歲) 之療效與安全性。試驗分為 A、B 兩組，A 組病人在先前需接受過其他凝血因子的預防性治療；B 組病人於先前需接受過需求性治療且過去 6 個月發生過 6 次以上的出血事件，或過去 12 個月發生過 12 次以上的出血。A 組病人於試驗期間每週注射一次 efanesoctocog alfa 作為預防性治療，劑量為 50 IU/kg，治療時間持續 52 週，而 B 組於試驗期間的前 26 週每次注射一次 efanesoctocog alfa 作為需求性治療，後 26 週接受 efanesoctocog alfa 作為預防性治療，劑量為 50 IU/kg。

試驗主要療效指標為年度出血率 (annualized bleeding rate, ABR)，A 組的平均 ABR 為 0.7 次 (95% CI<sup>y</sup> 0.5 至 1.0)、ABR 中位數為 0 次 (IQR<sup>z</sup> 0 至 1.0)，而接受 efanesoctocog alfa 治療後的 ABR 平均數低於治療前。B 組接受預防性治療之平均 ABR (所有出血事件) 顯著低於接受需求性治療的平均 ABR。根據審查的結果，這些數據提供了 efanesoctocog alfa 療效與安全性的實質性證據，適用於治療嚴重 A 型血友病病人，包括需求性治療與控制出血事件、手術療程處置、常規預防以減少出血頻率。

在安全性分析的部份，最常見的不良事件 (adverse events, AE) 為頭痛、關節痛與背痛，在 123 位受試者中共出現 394 次 AE。一名有 C 型肝炎病史的受試者死於轉移性胰臟癌，此死亡事件被評估與 efanesoctocog alfa 無關，而有 15 名受試者出現嚴重不良事件 (serious adverse event, SAE)，U.S. FDA 審查員認為這

<sup>y</sup> Confidence interval, 信賴區間。

<sup>z</sup> Interquartile range, 四分位距。

些 SAE 的嚴重程度均為輕度至中度，與 efanesoctocog alfa 的使用無關<sup>aa</sup>。由於給予病人凝血因子治療中，特別需要關注的不良事件為免疫系統對於凝血因子產生的抗體（又稱 inhibitor），而共有 8 名受試者分別對於 efanesoctocog alfa 的不同部位（moiety）產生抗體，但並未對所有 moiety 產生抗體，這些抗體被認為是之前接受過治療而產生，因此 U.S. FDA 審查員認為 efanesoctocog alfa 的使用並未導致抗體的生成。

在 A 組病人中評估了與生活品質相關的指標，包含 Haem-A-QoL<sup>bb</sup>問卷結果顯示接受治療後病人的體能有改善、PROMIS<sup>cc</sup>結果則顯示使用 efanesoctocog alfa 後能改善體能與疼痛狀況，然而因為本試驗為單臂試驗，病人在試驗中已知自身接受的治療為何，其主觀意識可能會影響這些病人報告結果（patient-reported outcome, PRO）數據，U.S. FDA 審查員認為儘管數據看起來為正面結果，但仍存在不確定性，因為其中可能存在偏差。

U.S. FDA 審查員認為黑人與西班牙受試者的樣本數有限，難以在這群病人中的療效得到結論，但由於出血的嚴重程度與 FVIII 缺乏的程度相關，預估療效在不同族群之間的差異很小，因此將白人與亞洲受試者的結果外推至其他種族為合理的做法。試驗期間的前 26 週，A 組與 B 組都接受 efanesoctocog alfa 分別作為預防性與需求性治療，B 組病人在接受需求性治療後 ABR 並未減少，這驗證了規律的預防性治療對於減少 A 型血友病病人出血事件之益處。

## B. XTEND-Kids 試驗

XTEND-Kids 為一項多中心、開放性第三期臨床試驗，評估 efanesoctocog alfa 用於嚴重 A 型血友病兒童（< 12 歲）之療效與安全性，截至 2022 年 1 月為止，研究仍在進行中，U.S. FDA 審查報告中提供的數據為期中數據。受試者分為兩個年齡組別，小於 6 歲、6 至 <12 歲，接受每週一次 efanesoctocog alfa 的治療持續 52 週，劑量為 50 IU/kg。

主要指標為評估 efanesoctocog alfa 用於先前接受過治療的病童之安全性，指標為是否有抗體的產生，次要目標為評估 efanesoctocog alfa 作為預防與需求性治療、對於手術療程處置之療效與生活品質的改善。對於安全性的評估，結果顯示在大部份已接受過其他 FVIII 治療的受試者中，已超過 15 天的暴露天數（exposure days, EDs）而未偵測到抗體的生成；整體而言，所有的出血事件可經由注射 1

<sup>aa</sup> 報告中提及一名停止治療的受試者出現 CD4 淋巴細胞減少的 SAE，該事件被認為相關；然而，U.S. FDA 審查員評論為本藥品不太可能導致停止治療的 SAE，因此評估這些與本品無關。

<sup>bb</sup> 成人血友病生活品質問卷（Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults, Haem-A-QoL）的分數從 0 分至 100 分，越高分表示狀況越差。

<sup>cc</sup> Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pain Intensity，分數從 1 分至 5 分，越高分表示狀況越差。

至 2 次 efanesoctocog alfa 而得到控制，也降低了 ABR。

期中報告結果顯示，受試者對於每週注射一次 efanesoctocog alfa（劑量為 50 IU/kg）具有耐受性，受試過程中最常見的 AE 為輕微的上呼吸道感染、發燒與咳嗽。目前尚未檢測到抗體的生成，但值得注意的是，U.S. FDA 審查員因是否產生抗體的使用時間長度必須在受試者暴露天數大於 50 天以上才能明確定義，而目前的試驗結果中，受試者暴露天數尚未到達 50 天以上，故目前尚無法做出受試者不會對 efanesoctocog alfa 產生抗體的結論。

### 3. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：A 型血友病（Hemophilia A） 排除條件：無
<b>Intervention</b>	efanesoctocog alfa
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	第三期臨床試驗、系統性文獻回顧、統合分析

由於限制僅納入隨機對照試驗時未能獲得相關試驗，本報告將研究條件放寬至臨床試驗後，依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 9 月 21 日止，以“altuviiiio”、“efanesoctocog alfa”、“BIVV001”等關鍵字進行搜尋，詳細搜尋策略請見附錄三。

#### (2) 搜尋結果

於 Cochrane Library、PubMed 及 Embase 電子資料庫以附錄三關鍵字進行搜尋，若將結果限定為隨機對照試驗、系統性文獻回顧、統合分析，則未尋獲任何符合條件之研究。因此，本報告將研究條件放寬至第三期臨床試驗，則分別尋獲 3 筆、15 筆與 59 筆資料，經逐筆文獻標題和摘要閱讀篩選，排除重複、不符合

本案主題者後，共有 8 筆臨床試驗資料[15-22]，皆源自於 XTEND-1 試驗，以下將重點摘要說明 XTEND-1 試驗。此外，在 U.S. FDA 之評估報告中，提及一項納入 12 歲以下病童之 XTEND-Kids 試驗，本報告於 Google 搜尋引擎以相關關鍵字搜尋後獲得一項摘要[23]，並摘錄相關重點以補足 12 歲以下病人群體之實證。

## ■ XTEND-1 試驗[18]

### A. 研究目的

此研究為本案藥品 efanesoctocog alfa 用於 12 歲以上嚴重 A 型血友病病人之臨床試驗 XTEND-1，為一開放式作業、多中心的第三期試驗，用以評估本案藥品在預防與需求性治療的療效與安全性。此試驗由 Sanofi 與 Sobi 出資進行。

### B. 病人族群與試驗設計

#### (a) 主要納入條件

12 歲以上、先前接受過治療（至少暴露 150 天的重組或血漿濃縮而來的凝血因子）的嚴重 A 型血友病<sup>dd</sup>病人。納入的病人分為 A、B 兩組，A 組需在進入試驗前接受過預防性治療，B 組病人進入試驗前需接受過需求性治療且過去 6 個月發生過至少 6 次的出血、或過去 12 個月至少發生過 12 次出血。

#### (b) 主要排除條件

對第八凝血因子產生過中和性抗體（定義為抗體濃度  $\geq 0.6$  BU<sup>ee</sup>/mL）、對第八凝血因子治療反應不佳、對第八凝血因子治療有過敏史、具其他已知凝血疾病感染 HIV 且 CD4 細胞數值  $\leq 200/\mu\text{L}$  或病毒量  $\geq 400$  copies/mL。

#### (c) 治療與追蹤期間

A 組（133 人）每週一次以靜脈注射劑量 50 IU/kg 的 efanesoctocog alfa 作為預防性治療，持續 52 週；B 組（26 人）在前 26 週每週注射一次劑量 50 IU/kg 的 efanesoctocog alfa 作為需求性治療，後 26 週每週接受相同劑量的 efanesoctocog alfa 作為預防性治療。受試者接受試驗介入與追蹤 52 週。

### C. 研究指標

主要指標為療效期間（52 週）A 組的 ABR；關鍵次要療效指標為 A 組病人

<sup>dd</sup> 定義為第八凝血因子活性  $< 1$  IU/dL 或  $< 1\%$ ，或已知基因型為嚴重 A 型血友病。

<sup>ee</sup> Bethesda units，1 BU 的定義為以 Nijmegen-modified Bethesda assay 進行檢測，在 37 °C 反應 2 小時後，能中和 50%一單位 FVIII 的抗體數量。

組間的 ABR 變化，比較 A 組病人於試驗後的 ABR、與在進入試驗前即接受過預防性治療且具觀察性研究（242HA201/OBS16221 研究）之 ABR 數據；其他次要療效指標主要包含依據出血類型（全部出血事件與自發性出血事件）和部位區分之 ABR、B 組病人在預防性治療期間與需求性治療期間 ABR 差異、大手術處置的出血情況、生活品質（包含身體健康與疼痛程度）<sup>ff</sup>、關節健康狀況與安全性。

#### D. 病人基本特徵

試驗納入的病人中只有一位女性，其餘 158 位皆為男性，年齡平均為 35.4 歲。12 至 17 歲、18 至 64 歲、65 歲以上的病人分別佔 16%、81%、3%，種族分布情形為白人佔 61%、次多為亞洲人（18%）。其中有 5 人已知有對 FVIII 產生抗體的家族史。

#### E. 主要指標統計方法

以負二項回歸模型（negative binomial regression model）分析 A 組中所有接受至少一劑 efanesoctocog alfa 的病人在療效期間<sup>ss</sup>（efficacy period）內的出血次數，用以計算主要療效指標 ABR 之估計值。若 ABR 的 97.5% 信賴區間上限（upper limit）低於 6，則認為治療有效。

#### F. 療效分析結果

本試驗的主要結果列於表五，主要療效指標為 A 組的 ABR，中位數為 0（IQR 0 至 1.04）、平均為 0.71（95% CI 0.52 至 0.97）；關鍵次要療效指標部份，A 組病人以自己為對照組進行比較（inpatient comparison），顯示在試驗之前接受預防性治療的平均 ABR 為 2.96 次，接受 efanesoctocog alfa 作為預防性治療的平均 ABR 減少至 0.69 次，風險比為 0.23（95% CI, 0.13 至 0.42），年度出血率降低了 77%。

表五 以 efanesoctocog alfa 治療後的 ABR 與出血次數

	A 組 (N=133)		B 組 (N=26)	
	試驗前 預防性治療	本試驗 預防性治療	需求性治療	預防性 治療
<b>主要療效指標</b>				
以 efanesoctocog alfa 作為預防性治療後的 ABR				

<sup>ff</sup> 成人血友病生活品質問卷（Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults, Haem-A-QoL）的分數從 0 分至 100 分，越高分表示狀況越差。

Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pain Intensity，分數從 1 分至 5 分，越高分表示狀況越差。

<sup>ss</sup> 定義為從接受首次預防性治療後並完成藥物動力學（pharmacokinetic, PK）採樣的日期和時間開始，到治療結束。

	A 組 (N=133)		B 組 (N=26)	
	試驗前 預防性治療	本試驗 預防性治療	需求性治療	預防性 治療
ABR 中位數 (IQR)	—	0 (0 to 1.04)	—	—
平均 ABR (95% CI)	—	0.71 (0.52 to 0.97)	—	—
零出血的病人數 (%)	—	86 (65)	—	—
<b>關鍵次要療效指標</b>				
ABR 比較 <sup>hh</sup> (試驗前後)				
ABR 中位數 (IQR)	1.06 (0 to 3.74)	0 (0 to 1.04)	—	—
平均 ABR (95% CI)	2.96 (2.00 to 4.37)	0.69 (0.44 to 1.11)	—	—
發生率比 <sup>ii</sup> (95% CI)		0.23 (0.13 to 0.42)*	—	—
<b>自發性出血</b>				
ABR 中位數 (IQR)		0 (0 to 0)	16.69 (8.64 to 23.76)	0 (0 to 0)
零出血的病人數 (%)		107 (80)	1 (4)	22 (85)
<b>關節出血</b>				
ABR 中位數 (IQR)		0 (0 to 1.02)	18.42 (10.80 to 23.90)	0 (0 to 0)
零出血的病人數 (%)		96 (72)	0	21 (81)
* p < 0.001 ABR, annualized bleeding rate; CI, confidence interval; IQR, interquartile range;				

B 組病人從需求性治療轉換為預防性治療後，年度出血率從  $21.42 \pm 7.41$  (平均  $\pm$  標準偏差) 降至  $0.69 \pm 1.35$ 。兩組病人於試驗期間共發生了 362 件出血事件，有 74% 發生於 B 組的需求性治療期間，而有 97% 的出血事件在經過單次注射 efanesoctocog alfa (劑量 50 IU/kg) 後可獲得控制。試驗期間共有 12 例手術被評估，顯示 efanesoctocog alfa 具有良好的止血效果。

#### G. 安全性與生活品質

在受試者中未偵測到 FVIII 之抗體的生成，發生率為 0% (95% CI 0.0 至 2.3)，亦無嚴重過敏或過敏反應與血栓事件的回報。在 159 名至少接受過一次 efanesoctocog alfa 注射的病人中，有 123 名 (77%) 病人通報至少一項不良事件，其中有 15 名病人通報至少一項嚴重不良事件，整體而言，最常見的不良事件 ( $\geq$

<sup>hh</sup> A 組 78 位受試者進行試驗前後的 ABR 比較

<sup>ii</sup> 與試驗前接受的預防性治療相比之 rate ratio

5%) 為頭痛 (n=32 [20%])、關節痛 (n=26 [16%])、跌倒 (n=10 [6%])、背痛 (n=9 [6%])。B 組的一名病人因轉移性胰臟癌死亡，經評估後此死亡事件與 efanesoctocog alfa 的使用無關。

對於 A 組病人而言，每週注射 efanesoctocog alfa 作為預防性治療後，Haem-A-QoL 的分數有明顯的改善 ( $p < 0.001$ )、PROMIS 疼痛強度也有改善 ( $p = 0.03$ )；而在過去 14 天未使用藥物治療血友病相關疼痛的患者比例在試驗第 52 週為 80%，高於基準狀況的 73%。

#### ■ Safety, Efficacy and PK of BIVV001 in Pediatric Patients With Hemophilia A (EFC16295, XTEND-Kids)

以搜尋策略並未尋獲 XTEND-Kids 試驗之相關文獻，但因我國仿單與 U.S. FDA 的審查報告[14]中提及此試驗，故針對此試驗於 Google 搜尋引擎上搜尋，獲得國際血栓與凝血學會 (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 研討會的相關摘要<sup>II</sup>[23]與歐盟臨床試驗登記網站 (European Union Clinical Trials Register) 中的結果[24]，以下綜合上述資料進行重點摘錄：

##### A. 研究目的

此試驗主要目的為探討本案藥品用於 12 歲以下，先前曾接受治療嚴重 A 型血友病兒童之試驗用以評估本案藥品之安全性。次要目的為探討本案藥品作為預防性治療、出血事件治療之效果，以及對關節相關指標、手術中處理出血情形、生活品質。此試驗由 Bioverativ, a Sanofi company 出資進行。

##### B. 試驗設計

此試驗為一開放式作業、多中心的第三期試驗；受試者區分為 2 個群體 (小於 6 歲與 6 歲以上，未滿 12 歲)，每週接受一次注射，持續 52 週。此試驗有收納 7 位台灣病人[24]。

##### C. 病人族群

###### (a) 主要納入條件

12 歲以下、以前接受過治療的嚴重 A 型血友病 (FVIII  $< 1$  IU/dL) 病人，分為小於 6 歲 (n=38)、與 6 至  $< 12$  歲 (n=36) 兩個年齡組別。6 至  $< 12$  歲者需接受過 FVIII 的暴露 150 天以上，小於 6 歲者需接受過超過 50 天的 FVIII 暴露。

<sup>II</sup> 此摘要尚未經過同儕審查

### (b) 主要排除條件

對第八凝血因子有過敏性反應、產生中和性抗體（定義為抗體濃度  $\geq 0.6$  BU/mL）；具第八凝血因子抗體的家族史並非排除條件。

### (c) 治療方式

受試者每週注射一次 efanesoctocog alfa 做為預防性治療，持續 52 週，劑量為 50 IU/kg。當發生出血事件時，會給予額外劑量，若未好轉時會每 2 至 3 天一次持續給予。

## D. 研究指標

主要指標為本案藥品用於此族群的安全性（是否產生抗體，定義為兩次不同樣本檢測  $\geq 0.6$  BU/mL），次要指標為評估 efanesoctocog alfa 作為預防與需求性治療、對於手術療程處置之療效與生活品質的改善。療效方面之指標為以 26 週計算之 ABR。

## E. 受試者特徵

於歐盟臨床試驗登記網站中的結果[24]顯示，74 位受試者全為男性，其中 <6 歲者有 38 名，6 歲以上未滿 12 歲者有 36 名，兩個群體之平均年齡分別為 3.69 歲（標準差為 1.21）、8.42 歲（標準差為 2.08）。受試者族裔主要為白人，有 55 人，其次亞洲族群有 8 人，其中 7 人為台灣人。

## F. 療效與安全性結果

U.S. FDA 審查報告期中結果中顯示，有 6 名受試者出現出血事件，均於預防性注射後 5-7 天發生，且皆非為自發性出血事件，以期中數據與基期數據相比，ABR 有所降低。

研討會摘要與歐盟臨床試驗登記網站中更新之數據顯示在 74 名受試者中皆未偵測到抗凝血因子抗體的生成，發生率為 0%（95% CI, 0 至 4.9）[23]，<6 歲群體中有 5 件 SAE、6 歲以上未滿 12 歲群體有 4 件 SAE 之回報，並無 AE 導致停止治療。ABR 的中位數與平均數分別為 0.00（IQR, 0.00 至 1.02）與 0.89（95% CI, 0.56 至 1.42）。95% 的出血事件在單次注射 50 IU/kg 的 efanesoctocog alfa 後即可緩解。

另依據歐盟臨床試驗登錄網站之試驗結果資訊[24]，未滿 6 歲之 38 名受試者需治療出血之 ABR 為 0.48（95% CI 為 0.30 至 0.77），6 歲以上未滿 12 歲之 36 名受試者需治療出血之 ABR 為 1.33（95% CI 0.64 至 2.76）；未滿 6 歲受試者

所有出血之 ABR 為 2.78 (95% CI 1.39 至 5.58)，6 歲以上未滿 12 歲受試者所有出血之 ABR 為 2.85 (95% CI 為 1.59 至 5.12)。在安全性方面，兩組分別有 5 人與 4 人發生嚴重不良事件。

## (五) 建議者提供之資料

建議者送審資料內容包含送件資料摘要、藥品許可證、中英文仿單、本次建議健保給付規定、臨床文獻與摘要整理、財務預估等資料。其中臨床文獻包含 1 篇依據 XTEND-1 試驗發表之文獻，為本案藥品 efanesoctocog alfa 用於 12 歲以上嚴重 A 型血友病病人之研究，另 1 篇為依據 XTEND-Kids 試驗發表之研討會摘要，兩個研究之相關內容已於文獻搜尋章節中摘錄，故不在此贅述；臨床文獻資料另包含了 3 篇發表於研討會摘要之間接比較（皆由 Sanofi 與 Sobi 出資）<sup>mm</sup> 與一項由建議者出資進行之間接比較，但後者為未公開資料，因此本報告不予揭露，前者簡要說明於下。在解讀下列間接比較時需留意各間接比較皆未評估呈現納入研究間之異質性。

### 1. Efanesoctocog alfa 與 emicizumab 之間接比較[25]

本研究先以系統性文獻回顧方式獲得 emicizumab 之 HAVEN-3 試驗，再透過未鍵結配對校正間接比較（unanchored matching-adjusted indirect comparison, unanchored MAIC）分析 efanesoctocog alfa 與 emicizumab 以預防性治療用於無抗體嚴重 A 型血友病病人的療效。分析數據來自 XTEND-1 arm A 之個別病人數據，去配對 HAVEN-3 試驗 arm D 病人特徵。結果顯示無論是單純比較（naïve comparison）或是校正後間接比較，接受 efanesoctocog alfa 治療的病人在所有出血、需治療出血與需治療關節出血之年出血率較低；而自發性出血的年度出血率雖然也較低，但未達到統計上的顯著差異。

### 2. Efanesoctocog alfa 與延長半衰期 FVIII 之間接比較與統合分析[26]

此研究先以系統性文獻回顧方式獲得 efanesoctocog alfa 與延長半衰期 FVIII 以預防性治療用於嚴重 A 型血友病病人的臨床試驗；除了 XTEND-1 試驗之外，另外納入 5 個延長半衰期 FVIII 試驗，包含 PROLONG-ATE 與 PROPEL 試驗（治療藥品為 rurioctocog alfa pegol）、A-LONG 試驗（治療藥品為 efmoroctocog alfa）、PATHFINDER 2 試驗（治療藥品為 turoctocog alfa pegol）、PROTECT VIII 試驗（治療藥品為 damoetocog alfa pegol）；再透過 unanchored MAIC 比較差異。因可獲得 A-LONG 試驗之個別病人數據，故與 efmoroctocog alfa 比較是以傾向分數（propensity score）配對；其餘比較皆是以 unanchored MAIC 方式校正。在獲得

<sup>mm</sup> 此 3 篇摘要皆未經過同儕審查

efmorotocog alfa 與個別成分比較結果後，再利用隨機效應之統合分析方法將其合併。

合併後之間接比較結果顯示病人接受 efanesoctocog alfa 預防性治療後，所有出血事件、自發性出血、關節出血的 ABR 在與合併個別其他因子治療相比，皆屬較低。若將其他因子合併，以統合分析方式呈現時，前述出血事件 efanesoctocog alfa 與其他因子 ABR 平均數差異 (mean difference) 依序分別為：-2.24 (95% CI -3.24 至 -1.25)、-1.52 (95% CI -2.33 至 -0.72)、-1.60 (95% CI -2.32 至 -0.88)。

### 3. Efanesoctocog alfa 與標準半衰期 FVIII 之間接比較與統合分析[27]

此研究先以系統性文獻回顧方式獲得 efanesoctocog alfa 與標準半衰期 FVIII 以預防性治療方式用於嚴重 A 型血友病病人之臨床試驗，再以 unanchored MAIC 方式比較其出血率。除了 XTEND-1 試驗之外，另外納入針對 2 種 octocog alfa 產品進行的 4 個試驗，包含 Tarantino 等人於 2004 年、Valentino 等人於 2012 年、Saxena 等人於 2016 年、Kavakli 等人於 2015 年發表的研究。在獲得 efmorotocog alfa 與個別成分比較結果後，再利用隨機效應之統合分析方法將其合併。合併結果顯示病人接受 efanesoctocog alfa 治療後，所有出血事件、需治療出血、自發性出血、關節出血兩組 ABR 平均數差異 (mean difference) 分別為：-3.61 (95% CI -4.43 至 -2.79)、-1.55 (95% CI -1.89 至 -1.20)、-2.52 (95% CI -3.31 至 -1.72)、-3.42 (95% CI -4.77 至 -2.08)。

## 四、療效評估結論

### (一) 療效參考品

本案申請藥品 efanesoctocog alfa (ALTUVIIIIO<sup>®</sup>；奧妥凝<sup>®</sup>凍晶注射劑 250 國際單位、500 國際單位、1000 國際單位、2000 國際單位) 目前於我國主管機關取得的許可適應症內容為「適用於 A 型血友病 (先天性第八凝血因子缺乏症) 病人，可用於：常規預防以減少出血頻率、需要時治療及控制出血事件、手術療程處置」。建議者建議健保給付本案藥品的範圍同目前第八凝血因子給付規範 4.2.3. 節 (詳見附錄一)。

目前於我國經主管機關核准可作為預防性治療或需求性治療、用於 A 型血友病病人的藥品，除本案藥品 efanesoctocog alfa 外，尚有非凝血因子療法藥品 (emicizumab, 限用於預防性治療) 與第八凝血因子療法 (包含標準半衰期、延長半衰期因子)；排除由血漿純化而來的凝血因子後，重組第八凝血因子有 octocog alfa、ruriotocog alfa pegol、lonoctocog alfa、efmorotocog alfa、turoctocog

alfa、turoctocog alfa pegol、damoctocog alfa pegol、simoctocog alfa、moroctocog alfa。

考量健保現行給付規定，本報告認為符合現行健保給付規定規範，可使用第八凝血因子之嚴重型 A 型血友病人中，上述第八凝血因子皆可為療效參考品；而其中 rurioctocog alfa pegol、efmoroctocog alfa、turoctocog alfa pegol、damoctocog alfa pegol、octocog alfa 與本案藥品有間接比較。另外，符合 emicizumab 健保給付規定<sup>m</sup>用於無抗體之 4 類病人群，emicizumab 亦可為療效參考品。

## (二) 主要醫療科技評估組織建議

至 2023 年 9 月 21 日止，並未於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 公開網站上查獲與本案藥品相關醫療科技評估報告，而英國 NICE 預計於 2024 年 6 月公告。

## (三) 相對療效與安全性

本案藥品對於 12 歲以上 A 型血友病病人之療效與安全性數據主要來自於一項開放式作業、多中心的第三期 XTEND-1 試驗，主要納入條件為 12 歲以上的嚴重 A 型血友病病人，主要排除對第八凝血因子產生抗體者，分為 A、B 兩組，A 組先前需接受過預防性治療、B 組先前則需接受過需求性治療且在試驗前發生過一定頻率的出血事件。A 組病人接受 52 週的預防性治療，B 組病人在前 26 週接受需求性治療、後 26 週接受預防性治療，兩組給予劑量皆為 50 IU/kg。

A 組病人使用 efanesoctocog alfa 後，主要療效指標 ABR 中位數為 0 (IQR 0 至 1.04)，平均為 0.71 (95% CI 0.52 至 0.97)，而與使用本案藥品之前相比，風險比為 0.23 (95% CI 0.13 至 0.42)，年度出血率降低了 77%。另外，接受 efanesoctocog alfa 之 B 組病人從需求性治療方式轉換至預防性治療，年度出血率從  $21.42 \pm 7.41$  (平均 $\pm$ 標準差) 降至  $0.69 \pm 1.35$ ，而在試驗期間有 97% 的出血事件在經過單次注射後可獲得控制。安全性部份，使用 efanesoctocog alfa 後並未偵測到抗體的生成，發生率為 0% (95% CI 0.0 至 2.3)，亦無嚴重過敏或過敏反應與血栓事件的回報。整體而言，最常見的不良事件為頭痛、關節痛、跌倒、背痛。

而對於 12 歲以下 A 型血友病病人之療效與安全性數據來自 XTEND-Kids 試驗，研討會摘要報告 74 名病人每週接受一次 50 IU/kg 的 efanesoctocog alfa 注射

<sup>m</sup> 健保給付規定中，emicizumab 用於嚴重未帶有抗體 A 型血友病病人之預防性治療應符合以下其中任一條件，且排除使用本藥品後年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者：(1) 12 歲以下兒童使用。(2) 已有接受第八凝血因子預防性治療達建議劑量上限，且年自發性出血次數(ABR)大於 6 次者。(3) 曾發生腦出血者。(4) 目標關節(target joint)出血半年超過 3 次以上者。

持續 52 週，ABR 的中位數為 0.00(IQR 0.00 至 1.02)、平均數為 0.89(95% CI 0.56 至 1.42)。在接受 efanesoctocog alfa 治療後，無 AE 導致停止治療的回報，也未偵測到抗體的生成。試驗登錄網站之試驗結果則顯示<6 歲組之 38 名受試者在需治療出血與所有出血 ABR 分別為 0.48 與 2.78；6 至 12 歲組之 36 名受試者則分別為 1.33 與 2.85。在解讀上述結果時需留意數據尚未經同儕審查。

#### (四) 醫療倫理

無相關系統性收集之相關資訊可供參考。

## 五、成本效益評估

### (一) 建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

### (二) 其他經濟評估報告

本報告主要參考 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/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2023 年 9 月 21 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2023 年 9 月 21 日止查無資料。
NICE (英國)	預計於 2024 年 6 月公告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告：至 2023 年 9 月 21 日查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	建議者無提供相關資料。

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

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

#### 1. CADTH/pCODR (加拿大)

截至 2023 年 10 月 2 日止，以關鍵字「Altuviio」、「efanesoctocog alfa」搜尋加拿大藥品及醫療科技評估機構 (CADTH) 公開網頁[9]，未查獲相關評估報告。

#### 2. PBAC (澳洲)

截至 2023 年 10 月 2 日止，以關鍵字「Altuviio」、「efanesoctocog alfa」搜尋澳洲藥品給付諮詢委員會 (PBAC) 公開網頁[10]，未查獲相關評估報告。

### 3. NICE (英國)

截至 2023 年 10 月 2 日止，查詢英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 公開網頁[11]，查詢到 efanesoctocog alfa 案件尚在進行中，預計於 2024 年 6 月會公開評估報告。

### 4. 其他醫療科技評估組織

#### (1) SMC (蘇格蘭)

截至 2023 年 10 月 2 日止，以關鍵字「Altuviio」、「efanesoctocog alfa」搜尋蘇格蘭藥物委員會 (SMC) 公開網頁[12]，未查獲相關評估報告。

### 5. 電子資料庫相關文獻

#### (1) 搜尋方法

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

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

<b>Population</b>	納入條件：Hemophilia A 排除條件：未設限
<b>Intervention</b>	efanesoctocog alfa
<b>Comparator</b>	未設限
<b>Outcome</b>	未設限
<b>Study design</b>	cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost-benefit analysis, cost-minimization analysis, cost-consequence analysis, cost study

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2023 年 10 月 13 日止，以“efanesoctocog alfa”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

## (2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 PubMed、Cochrane 以及 CRD 等資料庫進行搜尋並經標題與摘要閱讀後，無查獲任何 efanesoctocog alfa 用於 A 型血友病的經濟評估文獻。

## 6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者未提供與本案相關之成本效益研究資料。

# 六、疾病負擔與財務影響

## (一) 疾病負擔

血友病是一種先天性血液凝固異常的出血疾病，原因是血液中缺乏某一種凝血因子，凝血因子是一群在血液中可以幫助血液凝固的蛋白質，主要有十三種，如果缺乏其中某一種凝血因子，血液就不容易凝固。依據全民健康保險重大傷病證明有效領證統計表[2]，2020 至 2022 年（均取自該年 12 月之統計數據）先天性凝血因子異常領證人數為 1,578 人至 1,736 人，遺傳性第 VIII 凝血因子缺乏症人數為 1,005 人至 1,030 人。

血友病依其所缺乏凝血因子種類的不同，可分為 A、B、C 型，A 型血友病 (Hemophilia A, HA) 也稱典型血友病，是由於位於染色體 Xq28 上的第八凝血因子(factor VIII, F8)濃度不足，故又稱第八凝血因子缺乏症(factor VIII deficiency)。根據本中心「血友病各類治療型態之治療效益分析」[28]研究結果顯示，我國 2020 年之 A 型與 B 型血友病人共 1,414 名，其中 A 型血友病人共 1,195 人 (85%)、B 型血友病人共 219 人 (15%)。A 型血友病人中，有 523 人為重度血友病(43.8%)且幾乎皆為男性(99.4%)。

目前我國對血友病的防治，除給予重度血友病病人預防性治療給付外，一般型血友病病人僅給付其需要時治療。健保署自 2005 年起「罕見疾病與血友病藥費」之專款預算 22.3 億元，並配合醫療費用成長趨勢逐年提升預算，至 2014 年已達 78.15 億元，9 年來該專款預算成長 3.5 倍。根據衛福部健保會統計資料[29]，2014 至 2018 年血友病年平均用藥人數為 901 人，平均每人藥費為 393 萬；藥費趨勢自 2015 開始零成長，2016、2017 兩年呈現負成長，但 2018 年因新增給付長效型藥物所致，藥費成長 8%，達 37 億元。血友病因缺乏凝血因子需不定

期施打凝血因子外，亦因血友病之疾病特性，常有出血傾向，故需預防性投藥治療，致整體醫療費用逐年提高。

## (二) 核價參考品之建議

本報告參考全民健康保險藥物給付項目及支付標準，建議核價參考品選擇之考量如下說明。

經查本品在 WHO ATC/DDD Index 2020[6]編碼為 B02BD02，屬「B02B：VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS」的「B02BD：Blood coagulation factors」類。同屬此分類的藥品成共有 13 項，而於我國取得上市核可與本品核准適應症相同且未註銷之藥品共有 14 個品項；包括 4 項人類血漿製劑 TBSF<sup>®</sup>（國血製劑益康）、Haemate P<sup>®</sup>、Alphanate<sup>®</sup>、Koate-dvi<sup>®</sup>，3 項基因重組短效型藥品 Advate<sup>®</sup>、Xyntha<sup>®</sup>、NovoEight<sup>®</sup>，以及 7 項基因重組長效型藥品 Eloctate<sup>®</sup>、Nuwiq<sup>®</sup>、Afstyla<sup>®</sup>、Kovaltry<sup>®</sup>、Adynovate<sup>®</sup>、Jivi<sup>®</sup>、Esperoct<sup>®</sup>等，均已獲健保收載用於嚴重 A 型無抗體血友病患者作為預防性治療。

另外查詢衛生福利部食品藥物管理署「西藥、醫療器材及化粧品許可證」網頁[7]，目前於我國未註銷之適應症品項中，許可適應症用於「嚴重 A 型無抗體血友病」之藥品，除本品及上述藥品外尚有 Hemlibra<sup>®</sup>。

綜上所述，考量本品 ATC 分類、核准適應症、健保給付條件，以及藥物半衰期(長短效)等特性，建議以 Eloctate<sup>®</sup>、Nuwiq<sup>®</sup>、Afstyla<sup>®</sup>、Kovaltry<sup>®</sup>、Adynovate<sup>®</sup>、Jivi<sup>®</sup>、Esperoct<sup>®</sup>及 Hemlibra<sup>®</sup>作為核價參考品。

### (三) 財務影響

#### 1. 建議者推估

##### (1) 臨床地位

建議者認為本品臨床地位為取代關係，預期將部份取代目前已給付用於重度 A 型無抗體血友病人預防治療之第八凝血因子製劑包括 Eloctate<sup>®</sup>、Nuwiq<sup>®</sup>/Afstyla<sup>®</sup>/Kovaltry<sup>®</sup>（相同用法用量歸為一組）、Adynovate<sup>®</sup>、Jivi<sup>®</sup>、Esperoct<sup>®</sup>，以及具相似治療地位用於部分無抗體血友病人之藥品 Hemlibra<sup>®</sup>。

##### (2) 目標族群

建議者根據 2021 年 10 月至 2023 年 4 月「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[2]之「A 型血友病重大傷病卡領證人數」，共計 19 個月份之資料，排除領證人數成長率異常偏高之三個月份(2022 年 7 月、2022 年 8 月、2022 年 9 月)，以平均成長率(0.072%)方式推估未來五年(2024 年至 2028 年)領有重大傷病卡之 A 型血友病病人數約為第一年 1,040 人至第五年 1,080 人。接續參考本中心 2021 年血友病相關研究報告[28]內容，實際 A 型血友病人人數是領證 A 型血友病人人數之 1.08 倍，依此比例放大推估實際 A 型血友病人數約為第一年 1,130 人至第五年 1,170 人，並以近年 A 型血友病人年度藥費驗證病人數放大 1.08 倍之合理性。建議者依據 A 型血友病人嚴重度、治療型態及年齡佔比之設定，推估目標人數第一年約為 591 人至第五年 611 人，相關推估流程及參數設定說明如後：

**A、重度無抗體 A 型血友病：**建議者參考本中心血友病相關研究報告中，重度無抗體 A 型血友病佔整體 A 型血友病人數的 36.4%。

**A1、重度無抗體 A 型血友病接受治療比例：**參考本中心血友病相關研究報告中，重度無抗體 A 型血友病接受治療比例為 98.3%，建議者採高推估假設接受治療比例為 100%。

**A2、重度無抗體 A 型血友病接受預防性治療比例：**參考本中心血友病相關研究報告中，重度無抗體 A 型血友病接受預防性治療比例為 90.3%，建議者考量近年重度病人治療趨勢為預防性治療，假設未來五年接受預防性治療比例第一年為 92%至第五年為 95%。

**A3、重度無抗體 A 型血友病接受需求性治療比例：**扣除上述接受預防性治療比例，建議者設定未來五年接受需求性治療比例第一年為 8%至第五年為 5%。

**B、輕中度無抗體 A 型血友病：**建議者參考本中心血友病相關研究報告中，輕中度無抗體 A 型血友病佔整體 A 型血友病人數的 54.1%。

**B1、輕中度無抗體 A 型血友病接受治療比例：**參考本中心血友病相關研究報

告中，輕中度及嚴重度不詳血友病病人接受治療比例為 29.6%，因具有不確定性，建議者另進行敏感度分析。

B2、輕中度無抗體 A 型血友病接受需求性治療比例：依據健保給付規定，僅重度血友病人可接受預防性治療，故建議者設定輕中度病人均使用需求性治療。

C、A 型血友病病人 12 歲以上之比例：建議者依據 2011 年至 2015 年全民健康保險統計年報中，各年齡層 A 型血友病就醫人數，假設其年齡均勻分布，分析出 12 歲以上病人之比例為 84.7%。

表五 建議者推估之各分類目標族群人數

分類	12 歲以上 (第一年至第五年)	0 至 11 歲 (第一年至第五年)
重度、預防性治療	320 人至 340 人	60 人至 60 人
重度、需求性治療	30 人至 20 人	5 人至 3 人
輕中度、需求性治療、	150 人至 160 人	30 人至 30 人
整體人數	500 人至 520 人	90 人至 90 人

### (3) 市佔率假設

#### A、原情境市佔率假設

A1、由於 Hemlibra 用於無抗體 A 型血友病人甫於 2023 年 7 月納入健保給付，在此之前各取代藥品市佔率相對穩定，建議者綜合市場調查資訊及其內部假設，設定除 Hemlibra 外，各取代品市佔率如表六：

表六、建議者假設給付 Hemlibra 治療無抗體 A 型血友病人前各取代品市佔率

	預防性治療		需求性治療	
	12 歲以上	0 至 11 歲	12 歲以上	0 至 11 歲
Eloctate	59%	62%	35%	43%
Nuwiq/Afstyla/Kovaltry	18%	18%	30%	30%
Adynovate	12%	14%	15%	20%
Jivi	7%	-	15%	-
Esperoct	4%	6%	5%	7%

A2、建議者參考 112 年 4 月份藥品共擬會議資料[30]中，本中心對於 Hemlibra 納入給付後市佔率之推估，符合給付條件之 12 歲以上比例為 59.6%、此族群市佔率為 40%至 85%，0 至 11 歲皆符合給付條件、市佔率為 47%至 98%，故整體市佔率 12 歲以上第一年為 24%至第五年為 51%、0 至 11 歲第一年為 47%至第五年為 98%（如表七）。

表七 建議者之 Hemlibra 市佔率假設值

	12 歲以上 (第一年至第五年)	0 至 11 歲 (第一年至第五年)
符合給付條件比例	59.6%	100%
符合給付條件之市佔率	40%至 85%	47%至 98%
整體市佔率	24%至 51%	47%至 98%

A3、給付 Hemlibra 用於治療無抗體 A 型血友病人後，各取代品市佔率為扣除 Hemlibra 市佔率後，依表六比例重新分配之結果(如表八)。

表八 建議者之原情境各藥品市佔率假設值

	預防性治療 (第一年至第五年)		需求性治療 (第一年至第五年)	
	12 歲以上	0 至 11 歲	12 歲以上	0 至 11 歲
Hemlibra	24%至 51%	47%至 98%	-	-
Eloctate	45%至 29%	33%至 1%	35%	43%
Nuwiq/Afstyla/Kovaltry	14%至 9%	10%至 0%	30%	30%
Adynovate	9%至 6%	7%至 0%	15%	20%
Jivi	5%至 3%	-	15%	-
Esperoct	3%至 2%	3%至 1%	5%	7%

B、新情境市佔率假設(如表九)

B1、預防性治療轉為使用本品之比例

依據本品第三期臨床試驗[18]結果顯示，使用本品後半衰期可達 47 小時，高於現行長效第八凝血因子之 15 至 50 小時。使用本品作為預防性治療，相較於先前使用現行第八凝血因子，其平均年度出血率 (ABR) 由 2.96 次降為 0.69 次。建議者基於上述之優勢假設現行長效第八凝血因子未來五年轉為使用本品比例為第一年 60%至第五年 90%。

與 Hemlibra 比較，使用本品於預防性治療後凝血因子濃度可達正常或近乎正常之水準；據間接比較試驗[25]顯示，使用本品病人之 ABR 顯著低於 Hemlibra (IRR=0.32, 95%CI: 0.19 至 0.56)。另外，相較於 Hemlibra 僅可用於預防性治療，本品尚可用於需求性治療及手術，不須額外轉換使用其他藥品，使用範圍較廣。然而，考量到 Hemlibra 以皮下注射方式給藥對於部分病人仍具誘因，尤其是兒童因其較難執行靜脈注射，故建議者對於 Hemlibra 未來五年轉為使用本品之比例，12 歲以上病人假設為第一年 30%至第五年 40%；0 至 11 歲病人則因給藥便利性之因素，設定較低之轉換率，第一年約為 5%至第五年 15%。

## B2、需求性治療轉為使用本品之比例

建議者說明現行臨床證據著重於本品與其他取代品在預防性治療的療效差異，故建議者假設需求性治療僅有原使用 Eloctate 的病人會轉為使用本品，其未來五年轉換率設定為第一年 60%至第五年 90%。

表九 建議者之新情境各藥品市佔率假設值

	預防性治療 (第一年至第五年)		需求性治療 (第一年至第五年)	
	12 歲以上	0 至 11 歲	12 歲以上	0 至 11 歲
Altuviio	53%至 65%	34%至 17%	21%至 32%	26%至 39%
Hemlibra	17%至 31%	45%至 83%	-	-
Eloctate	18%至 3%	13%至 0%	14%至 4%	17%至 4%
Nuwiq/Afstyla/Kovaltry	6%至 1%	4%至 0%	30%	30%
Adynovate	4%至 1%	3%至 0%	15%	20%
Jivi	2%至 0%	-	15%	-
Esperoct	1%至 0%	1%至 0%	5%	7%

## (4) 病人年度藥費計算之相關假設 (表十至十二)

- A、**預防性治療藥費**：係以平時預防性治療藥費加上突破出血時止血藥費。
- B、**需求性治療藥費**：係為突破出血時之止血藥費。建議者說明需求性治療僅在病人有出血時才注射，故出血次數應與病人本身特性有關，不因使用藥品產生差異，故建議者依病人嚴重度設定每年注射次數。建議者參考本中心血友病相關研究案[28]重度血友病病人 ABR 中位數，假設此類病人每年因需求性治療注射 18 次。輕中度病人需求性治療每年注射次數則參考文獻與台灣臨床醫師之經驗，假設此類病人 ABR 為 3 次。
- C、**大型手術藥費**：係以該藥品接受預防性治療及需求性治療的人數，結合大型手術每人年藥費進行估算。建議者參考文獻[31, 32]中 A 型血友病病人追蹤 8901.2 人年，會發生 83 次關節置換，而關節置換佔大型手術的 62.5%，推算出大型手術次數為 185.6 次，故假設每人年進行 0.021 次大型手術。
- D、**體重**：由於重度血友病人幾乎皆為男性，根據 2017-2020 年國民營養健康調查[33]，12 歲以上男性平均體重為 68.2 公斤，0 至 12 歲男性平均體重為 26.2 公斤，建議者以此進行藥品劑量及藥費之估算。

表十 建議者設定之各藥品價格及參數

凝血因子 商品名	每 IU 單價	預防性治療 劑量 (IU/kg/week)	預防性治療 給付規範內容	預防性治療 ABR(≥12 歲)	預防性治療 ABR(<12 歲)	每次止血所 需劑量(≥12 歲)(IU/kg)	每次止血所 需劑量(<12 歲)(IU/kg)	大型手術 每次劑量 (IU/kg)
Altuviiiio	建議 價	50	每週 1 次，每次 50 IU/kg (建議劑量)	0	0	50.93	52.63	163.3
Eloctate	21.4	91	每 5 天注射一次， 每次 65 IU/kg	1.6	1.96	30.9	54.9	427
Adynovate	21.8	100	每週注射 2 次，每 次 50 IU/kg	1.9	2	34.8	60.36	582
Jivi	24.7	84	每 5 天注射 1 次， 每次 60 IU/kg	2.94	未給付	43.24	未給付	282.2
Nuwiq/Kovaltry/ Afstyla	21.1	105	每週注射 3 次，每 次 35 IU/kg	2	2	36.86	44.33	801
Hemlibra	2375	1.5 (mg/kg)	每週 1 次，每次 1.5 mg/kg	0	1.4	採用 Eloctate	採用 Eloctate	採 用 Eloctate
Esperoct	21.4	87.5	每 4 天注射 1 次， 每次 50 IU/kg	1.05	0.81	55.3	94.86	802.1

註：1. Hemlibra 無法用於突破性出血與手術，故「每次止血所需劑量」及「大型手術每次劑量」部分，建議者假設病人於此類情況會使用 Eloctate。

3. 預防性治療每週劑量以健保給付規範最大值進行估算，建議者經諮詢多位臨床醫師，均表示通常會以處方區間內的最高劑量開立處方。

4. 臨床數據如 ABR(中位數)、每次止血所需劑量、與大型手術每次所需劑量，源自於各藥品臨床試驗，並以第三期試驗為優先。Nuwiq/Kovaltry/Afstyla 組別之臨床數據以 Kovaltry 數據代表。

(5) 本品使用人數

依照上述本品市佔率推估未來五年本品使用人數為第一年 240 人至第五年 300 人，其中 12 歲以上約為第一年 210 人至第五年 280 人、0 至 11 歲約為第一年 30 人至第五年 20 人。

(6) 本品年度藥費

根據本品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，假設不同年齡層的病人使用次數與藥品用量有所不同，分別估算用於預防性治療、需求性治療及大型手術費用的本品年度藥費。推估未來五年本品年度藥費約為第一年 13 億元至第五年 17 億元，其中 12 歲以上約為第一年 12 億元至第五年 16 億元、0 至 11 歲約為第一年 5,800 萬元至第五年 3,100 萬元。

(7) 被取代的年度藥費

根據各藥品仿單資訊、建議價格及各治療型態參數設定，假設不同年齡層的病人使用次數與藥品用量有所不同，分別估算用於預防性治療、需求性治療及大型手術費用的各藥品年度費用。接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年節省 14 億元至第五年節省 20 億元，其中 12 歲以上約為第一年節省 14 億元至第五年 20 億元，0 至 11 歲約為第一年節省 6,000 萬元至第五年 4,800 萬元。

(8) 財務影響

建議者推估未來五年財務影響約為第一年節省 1.1 億元至第五年節省 3.8 億元，其中 12 歲以上約為第一年節省 1.1 億元至第五年 3.6 億元，0 至 11 歲約為第一年節省 200 萬元至第五年 1,800 萬元。

表十一 建議者估算之各分類病人之本品年度藥費

分類	本品年度藥費（第一年至第五年）	
	12 歲以上	0 至 11 歲
重度、預防性治療	12 億元至 16 億元	5,600 萬元至 2,800 萬元
重度、需求性治療	1,500 萬元至 1,500 萬元	100 萬元至 100 萬元
輕中度、需求性治療	1,400 萬元至 2,100 萬元	100 萬元至 200 萬元
大型手術藥費	200 萬元至 300 萬元	10 萬元至 8 萬元
本品年度藥費合計	12 億元至 16 億元	5,800 萬元至 3,100 萬元

表十二 建議者估算之各分類病人之取代品年度藥費

分類	取代品年度藥費（第一年至第五年）	
	12 歲以上	0 至 11 歲
原情境		
重度、預防性治療	27 億元至 34 億元	2.2 億元至 3.0 億元
重度、需求性治療	2,800 萬元至 1,800 萬元	300 萬元至 200 萬元
輕中度、需求性治療	2,500 萬元至 2,600 萬元	300 萬元至 300 萬元
大型手術藥費	800 萬元至 800 萬元	57 萬元至 54 萬元
<b>原情境藥費合計</b>	<b>28 億元至 35 億元</b>	<b>2.3 億元至 3.1 億元</b>
新情境		
重度、預防性治療	14 億元至 14 億元	1.6 億元至 2.5 億元
重度、需求性治療	2,300 萬元至 1,200 萬元	200 萬元至 100 萬元
輕中度、需求性治療	2,100 萬元至 1,900 萬元	200 萬元至 200 萬元
大型手術藥費	500 萬元至 400 萬元	39 萬元至 43 萬元
<b>新情境藥費合計</b>	<b>14 億元至 15 億元</b>	<b>1.7 億元至 2.6 億元</b>

## (9) 敏感度分析

建議者認為現行凝血因子轉換為本品之比例、Hemlibra 轉換為本品之比例、及輕中度血友病人治療率具不確定性，因此進行敏感度分析，相關設定與未來五年財務影響如表十三。

表十三 建議者設定之敏感度分析參數及其財務影響

項目	基礎分析參數	敏感度分析參數	財務影響
基礎分析	-	-	第一年節省 1.1 億元至 第五年節省 3.8 億元
降低現行凝血因子轉換率	第一年 60%至 第五年 90%	第一年 40%至 第五年 70%	第一年節省 1.1 億元至 第五年節省 3.8 億元
降低 Hemlibra 轉換率	<u>12 歲以上</u> 第一年 30%至 第五年 40% <u>0 至 11 歲</u> 第一年 5%至 第五年 15%	<u>12 歲以上</u> 第一年 10%至 第五年 20% <u>0 至 11 歲</u> 第一年 5%至 第五年 5%	第一年節省 3,300 萬元 至第五年節省 1.8 億元
提升輕中度血友病人治療率	29.6%	50%	第一年節省 1.1 億元至 第五年節省 3.7 億元

## 2. 本報告之評論與校正

本報告認為建議者的臨床地位設定與推估架構大致合理，本報告主要就目標族群、治療相關參數設定進行調整。另外在 Hemlibra 轉換使用本品之比例本報告認為建議者可能高估，故進行敏感度分析。

### (1) 臨床地位

本報告檢視健保給付規定，無抗體 A 型血友病人之預防性治療藥品包含有第八凝血因子製劑 Eloctate<sup>®</sup>、Nuwiq<sup>®</sup>/Afstyla<sup>®</sup>/Kovaltry<sup>®</sup>、Adynovate<sup>®</sup>、Jivi<sup>®</sup>、Esperoct<sup>®</sup>，以及具相似治療地位用於部分無抗體血友病人之藥品 Hemlibra<sup>®</sup>，故本報告認為建議者對於取代品之設定應屬合理。

### (2) 目標族群

建議者根據 2021 年 10 月至 2023 年 4 月「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」，推估領有重大傷病卡之 A 型血友病病人數，採用的時間範圍較短、單位時間也較短(以月份為單位)，估算結果具不確定性。故本報告改以 2018 年至 2022 年「全民健康保險重大傷病各疾病別有效領證統計表」[2]以複合成長率進行推估，未來五年(2024 年至 2028 年)領有重大傷病卡之 A 型血友病病人數約為第一年 1,060 人至第五年 1,110 人；並參考建議者之作法，依比例(1.08 倍)放大推估實際 A 型血友病病人數約為第一年 1,140 人至第五年 1,200 人。

本報告檢視建議者設定之參數及參考文獻後，認為建議者的假設在合理範圍內，並據以推估未來五年(2024 年至 2028 年)目標人數約為第一年 600 人至第

五年 630 人，其中 12 歲以上約為第一年 510 人至第五年 530 人、0 至 11 歲約為第一年 90 人至第五年 100 人。

### (3) 市佔率假設

- A、原情境市佔率假設：建議者以無抗體 A 型血友病人在 Hemlibra 納入給付前，各藥品之市佔率，以及本中心 Hemlibra 評估報告中推估之 Hemlibra 市佔率，估算原情境各藥品市佔率。本報告以健保資料庫分析 Hemlibra 納入給付前，各藥品之實際使用比例進行驗證，與建議者所設之市佔率相似，故沿用建議者之設定。
- B、新情境市佔率假設：建議者對於各藥品轉換使用本品比例之設定大致合理，惟 Hemlibra 轉換使用本品之比例，本報告認為可能高估。因 Hemlibra 用於無抗體之 A 型血友病人須符合下列給付條件：(1)12 歲以下、(2)已有接受第八凝血因子預防性治療達建議劑量上限，且 ABR 大於 6 次、(3)曾發生腦出血、(4)目標關節出血半年超過 3 次以上；符合此給付條件之對象須為兒童或出血情況嚴重者，考量疾病嚴重度及用藥方便性，此族群轉換率可能較低，故本報告後續將進行敏感度分析。

### (4) 病人年度藥費之相關假設

建議者對於病人年度藥費之相關假設，經本報告檢視各藥品之仿單資訊、臨床試驗及相關文獻後，認為大致合理。惟重度血友病病人需求性治療每年注射次數，不論年齡建議者均設定為 18 次，經查本中心血友病相關研究案[28]，重度無抗體 A 型血友病病人 12 歲以上者 ABR 中位數為 18 次、而 0 至 11 歲者 ABR 中位數則為 4 次，故本報告據此進行調整並估算需求性治療年度藥費。

### (5) 本品使用人數

依照本品市佔率推估未來五年本品使用人數約為第一年 240 人至第五年 310 人，其中 12 歲以上約為第一年 210 人至第五年 280 人，0 至 11 歲者約為第一年 30 人至第五年 20 人。

### (6) 本品年度藥費

根據本品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於本品各治療型態參數設定應屬合理，故依據建議者假設分別估算用於預防性治療、需求性治療及大型手術費用的本品年度藥費。未來五年本品年度藥費約為第一年 13 億元至第五年 17 億元，其中 12 歲以上約為第一年 13 億元至第五年 17 億元，0 至 11 歲約為第一年 5,700 萬元至第五年 3,000 萬元。

### (7) 被取代的年度藥費

根據各藥品仿單資訊及相關文獻，檢視建議者對於各藥品不同治療型態參數設定應屬合理，惟預防性藥費藥品使用劑量，本中心參考健保藥品給付規定並考慮病人用藥方便性，以用藥時間間隔較長、使用劑量區間之最大值進行推估。故依據上述分別估算用於預防性治療、需求性治療及大型手術費用的取代品年度藥費。接續再依照原情境及新情境中各藥品之市佔率，估算各藥品使用人數，據以推估未來五年被取代的年度藥費約為第一年節省 14 億元至第五年節省 21 億元，其中 12 歲以上約為第一年節省 14 億元至第五年 20 億元，0 至 11 歲約為第一年節省 6,200 萬元至第五年 4,900 萬元。

#### (8) 財務影響

未來五年財務影響約為第一年節省 1.0 億元至第五年節省 3.7 億元，其中 12 歲以上者為第一年節省 0.9 億元至第五年節省 3.5 億元、0 至 11 歲者為第一年節省 500 萬元至第五年節省 1,900 萬元。

#### (9) 敏感度分析

關於無抗體之 A 型血友病人符合 Hemlibra 給付條件者，本報告考量其疾病嚴重度及用藥方便性，認為建議者設定 Hemlibra 轉換使用本品之比例可能高估，故進行敏感度分析如表十四。

表十四 本報告設定之敏感度分析參數及其財務影響

Hemlibra 轉換 使用本品之比例	參數設定	財務影響
基礎分析（高推估）	<u>12 歲以上</u> 30%至 40% <u>0 至 11 歲</u> 5%至 15%	第一年節省 1.0 億元至 第五年節省 3.7 億元
中推估	<u>12 歲以上</u> 15%至 20% <u>0 至 11 歲</u> 3%至 8%	第一年節省 3,100 萬元 至第五年節省 1.7 億元
低推估	<u>12 歲以上</u> 3%至 4% <u>0 至 11 歲</u> 1%至 2%	第一年增加 1,800 萬元 至第五年節省 800 萬元

## 七、經濟評估結論

### (一) 主要醫療科技評估報告

至 2023 年 9 月 21 日止，並未於加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 網頁查詢到相關經濟評估報告，而英國 NICE 預計於 2024 年 6 月公告。

### (二) 財務影響

1. 建議者將無抗體之 A 型血友病人依據不同年齡層、疾病嚴重度及治療型態進行財務影響分析，依據健保重大傷病領證統計表、臨床試驗、文獻研究及專家意見等資料設定各種條件，進行估算各藥品之市佔率、年度藥費，以推估未來五年（2024 年至 2028 年）無抗體之 A 型血友病人中本品使用人數約為第一年 240 人至第五年 300 人，本品年度藥費約為第一年 13 億元至第五年 17 億元，財務影響為第一年節省 1.1 億元至第五年節省 3.8 億元。
2. 本報告認為建議者的臨床地位設定、財務影響分析架構與使用參數應屬合理，惟針對目標人數、治療相關參數進行調整後，推估未來五年（2024 年至 2028 年）無抗體之 A 型血友病人中本品使用人數約為第一年 240 人至第五年 310 人，本品年度藥費約為第一年 13 億元至第五年 17 億元，財務影響為第一年節省 1.0 億元至第五年節省 3.7 億元。
3. 本報告考量 Hemlibra 轉換使用本品之比例具不確定性，參考建議者設定之比例進行敏感度分析，預估未來五年（2024 年至 2028 年）財務影響第一年可能約節省 3,100 萬元至增加 1,800 萬元之間，第五年可能約節省 800 萬元至節省 1.7 億元間，敏感度分析結果顯示由 Hemlibra 轉換使用本品進行預防性治療之病人比例越高，對健保財務之節省亦越多。

## 參考資料

1. Clinical manifestations and diagnosis of hemophilia. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hemophilia>. Published 2023. Accessed Sep 13, 2023.
2. 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=23C660CAACAA159D](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D529CAC4D8F8E77B&topn=23C660CAACAA159D). Published 2023. Accessed Sep 13, 2023.
3. WFH GUIDELINES for the MANAGEMENT of HEMOPHILIA, 3rd Edition. World Federation of Hemophilia. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1863.pdf>. Published 2020. Accessed Sep 13, 2023.
4. Gualtierotti R, Pasca S, Ciavarella A, et al. Updates on Novel Non-Replacement Drugs for Hemophilia. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(10).
5. Administration USFaD. Summary Basis for Regulatory Action - ROCTAVIAN. <https://www.fda.gov/media/170455/download>. Published 2023. Accessed Sep 13, 2023.
6. ATC/DDD Index WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed Sep 13, 2023.
7. 衛生福利部食品藥物管理署. 西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed Sep 13, 2023.
8. 藥品給付規定 第四節 血液治療藥物. 衛生福利部中央健康保險署. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979). Published 2023. Accessed Sep 13, 2023.
9. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <https://www.cadth.ca/>. Accessed Sep 21, 2023.
10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Membership. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>. Accessed Sep 21, 2023.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11106>. Accessed Sep 21, 2023.
12. Scottish Medicines Consortium (SMC). <https://www.scottishmedicines.org.uk/>. Accessed Sep 21, 2023.
13. U.S. Food & Drug Administration (U.S. FDA).

- <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/altuviio>. Accessed Sep 21, 2023.
14. Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents - ALTUVIIIO. <https://www.fda.gov/media/166356/download?attachment>. Accessed Sep 21, 2023.
  15. Keam SJ. Efanesoctocog Alfa: First Approval. *Drugs* 2023; 83(7): 633-638.
  16. Klamroth R, Von Drygalski A, Hermans C, et al. PERIOPERATIVE MANAGEMENT WITH EFANESOCTOCOG ALFA IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A IN THE PHASE 3 XTEND-1 STUDY. *Haemophilia* 2023; 29: 87-88.
  17. Von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of once-weekly efanesoctocog alfa (BIVV001) prophylaxis in previously treated patients with severe hemophilia A: Results from the phase 3 XTEND-1 study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2022; 6.
  18. Von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(4): 310-318.
  19. Von Drygalski A, Königs C, Nagae C, et al. CHANGE IN HEMOPHILIA JOINT HEALTH SCORE (HJHS) DURING THE PHASE 3 XTEND-1 STUDY OF EFANESOCTOCOG ALFA IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A. *Haemophilia* 2023; 29: 14-15.
  20. Weyand A, Meunier S, Amano K, et al. TREATMENT OF BLEEDING EPISODES WITH EFANESOCTOCOG ALFA IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMOPHILIA A IN THE PHASE 3 XTEND-1 STUDY. *Haemophilia* 2023; 29: 136-137.
  21. Wilson A, Kragh N, DiBenedetti D, et al. PATIENT EXPERIENCE WITH EFANESOCTOCOG ALFA: RESULTS FROM THE XTEND-1 PHASE 3 CLINICAL TRIAL EXIT INTERVIEWS IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMOPHILIA A. *Haemophilia* 2023; 29: 137-138.
  22. Wilson A, Nemes L, Quon DV, et al. EFANESOCTOCOG ALFA PROPHYLAXIS IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: RESULTS FROM THE XTEND-1 PHASE 3 STUDY. *Haemophilia* 2023; 29: 105.
  23. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Previously Treated Patients <12 Years of Age With Severe Hemophilia A. <https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1266440&mode=presInfo>. Published 2023. Accessed Oct 3, 2023.

24. Clinical Trial Results: A Phase 3 Open-label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN; BIVV001) in Previously Treated Pediatric Patients <12 Years of Age With Severe Hemophilia A. European Union Clinical Trials Register.  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000769-18/results>.  
Published 2023. Accessed, 2023.
25. Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in the Prophylactic Treatment of Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A Without Inhibitors: A Matching-Adjusted Indirect Comparison.  
<https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1255728&mode=presInfo>. Published 2023. Accessed Oct 3, 2023.
26. Efanesoctocog Alfa Versus Extended Half-Life Factor VIII Therapies for Prophylaxis in Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A: A Matching-Adjusted Indirect Comparison and Meta-Analysis.  
<https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1255719&mode=presInfo>. Published 2023. Accessed Oct 3, 2023.
27. Efanesoctocog alfa vs. Standard Half-Life (Octocog Alfa) FVIII Therapies for Prophylaxis in Adolescents and Adults with Severe Hemophilia A: A Matching-Adjusted Indirect Comparison and Meta-Analysis.  
<https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1255689&mode=presInfo>. Published 2023. Accessed Oct 3, 2023.
28. 財團法人醫藥品查驗中心(2021). 血友病各類治療型態之治療效益分析. <https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/HTA/%E8%A1%80%E5%8F%8B%E7%97%85%E5%90%84%E9%A1%9E%E6%B2%BB%E7%99%82%E5%9E%8B%E6%85%8B%E4%B9%8B%E6%B2%BB%E7%99%82%E6%95%88%E7%9B%8A%E5%88%86%E6%9E%90.pdf>. Accessed Oct 13, 2023.
29. 衛生福利部全民健康保險會. 「罕見疾病、血友病及後天免疫缺乏病毒治療藥費成長原因分析及因應管理作法」衛福部健保會第 4 屆 108 年第 5 次會議. <https://dep.mohw.gov.tw/NHIC/cp-1656-48839-116.html>. Accessed Oct 13, 2023.
30. 衛生福利部中央健康保險署. 全民健康保險藥品給付項目及支付標準共同擬訂會議藥品部分第 61 次會議議程. 醫療科技評估報告. [https://www.nhi.gov.tw/Content\\_List.aspx?n=C5362E259978718A&topn=5FE8C9FEAE863B46](https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=C5362E259978718A&topn=5FE8C9FEAE863B46). Published 2023. Accessed Oct 13, 2023.
31. Lin WY, Wang JD, Tsan YT, Chan WC, Tong KM, Chang ST, Cheng YY. Comparison of Total Joint Replacement Rate Between Patients With

- Hemophilia A and Patients With Hemophilia B: A Population-Based and Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Dec;24(9\_suppl):163S-170S.
32. Chang CY, Lai SW, Cheng MM, Ku JT, Hu SH, Liu YL, Tsai JR, Tsai CH, Cheng CN, Chen YC. Real-world bleeding outcomes and product utilization in people with severe-type hemophilia A before and after switching to extended half-life rFVIII Fc prophylaxis therapy. *Int J Hematol.* 2023 Mar;117(3):378-387.
33. 衛生福利部國民健康署. 國民營養健康狀況變遷調查(106-109 年). [https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File\\_18775.pdf](https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf). Published 2022. Accessed Oct 3, 2023.

## 附錄

### 附錄一 第八、第九凝血因子血液製劑健保給付規定

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

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

2. 用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：(111/1/1)

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

(2) 預防性治療：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。

I. 嚴重 A 型血友病病人：

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

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

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

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

A. 每週注射 2 次，每次 40-50 IU/kg。

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

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

A. 每週注射 2 至 3 次，每次 20-40 IU/kg。

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

iv. Jivi：(109/12/1、111/1/1、112/3/1)

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

B. 限用於 12 歲以上且曾接受治療之 A 型血友病病人。(112/3/1)

v. Esperoct：(112/3/1)

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

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

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

(略)

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

1. 用於 A 型血友病且有抗體病人預防性治療，並符合以下情形：

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

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

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

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

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

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

(1) 12 歲以下兒童使用。

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

(3) 曾發生腦出血者。

(4) 目標關節(target joint)出血半年超過 3 次以上者。

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

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

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

及登錄醫療評估追蹤紀錄表(附表十八之五)：(109/8/1、109/12/1)

- (1) 每 1 週皮下注射一次者，可攜回二次劑量。
- (2) 每 2 週皮下注射一次者，可攜回一次劑量。
- (3) 每 4 週皮下注射一次者，則每 4 週均回醫院領藥注射並觀察追蹤。

附錄二 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）需求性治療之仿單建議劑量與用法

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3	參考品 4	參考品 5	參考品 6
商品名	ALTUVIIIIO <sup>®</sup>	Hemlibra <sup>®</sup>	Adynovate <sup>®</sup>	Eloctate <sup>®</sup>	Esperoct <sup>®</sup>	Jivi <sup>®</sup>	Advate <sup>®</sup> 、Kovaltry <sup>®</sup>
需求性治療建議劑量與用法	<p><b>控制出血</b> 輕度和中度：單劑 50 IU/kg(對於投予預防性劑量後 2 至 3 天內發生的輕度與中度出血，可使用較低劑量 30 IU/kg。可考慮每 2 至 3 天投予 30 或 50 IU/kg 的額外劑量。)</p> <p>嚴重：單劑 50 IU/kg(可考慮每 2 至 3 天投予 30 或 50 IU/kg 的額外劑量。)</p>	無需求性治療用法	<p><b>出血事件控制</b> 輕度：建議劑量為 10-20 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血情況已緩解。</p> <p>中度：建議劑量為 15-30 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血情況已緩解。</p> <p>重度：建議劑量為 15-30 IU/kg，用藥頻率為每 8-24 小時，直到出血情況已緩解。</p>	<p><b>出血事件控制</b> 輕度：建議劑量為 10-20 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血情況已緩解。</p> <p>中度：建議劑量為 15-30 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血情況已緩解。</p> <p>重度：建議劑量為 15-30 IU/kg，用藥頻率為每 8-24 小時，直到出血情況已緩解。</p> <p><b>手術之處置</b> 小手術：建議劑量</p>	<p><b>出血事件控制</b> 輕度：建議劑量為 10-20 IU/kg，小於 12 歲兒童為 65 IU/kg(1 劑應即足夠)</p> <p>中度：≥ 12 歲者建議劑量為 40 IU/kg，小於 12 歲兒童為 65 IU/kg(可能需要 24 小時後額外施用 1 劑)</p> <p>重度：≥ 12 歲者建議劑量為 50 IU/kg，小於 12 歲兒童為 65 IU/kg(可能需要</p>	<p><b>控制出血</b> 出血：每 24 至 48 小時重複輸注。治療至少 1 天，直到以疼痛為表徵的出血獲得緩解或癒合。</p> <p>較大範圍出血：每 24 至 48 小時重複輸注，持續 3 至 4 天或以上，直到疼痛及急性失能獲得緩解。</p> <p>危及生命出血：每 8 至 24 小時重複輸注，直到危險獲得緩解。</p> <p><b>手術之處置</b></p>	<p><b>Advate<sup>®</sup></b> <b>出血事件控制</b> 輕度：建議劑量為 10-20 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血狀態解除。</p> <p>中度：建議劑量為 15-30 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血狀態解除。</p> <p>重度：建議劑量為 30-50 IU/kg，用藥頻率為每 8-24 小時，直到出血狀態解除。</p> <p><b>手術之處置</b> 輕度：建議劑量為 30-50 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內或 12-24 小時，視控制出血之需要，直到出血狀態解除。</p> <p>重度：建議劑量為 40-60</p>

<p><b>手術療程處置</b>                  輕度：單劑 50 IU/kg (可考慮於 2 至 3 天後投予額外劑量 30 或 50 IU/kg。)                  嚴重：單劑 50 IU/kg (可視手術療程處置的臨床需要，每 2 至 3 天投予 30 或 50 IU/kg 的額外劑量。)</p>		<p><b>手術之處置</b>                  小手術：建議劑量為 30-50 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內 (如有必要請於 24 小時後再度用藥)，視需要一次或重複用藥，直到出血情況已緩解。                  大手術：建議劑量為 40-60 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內，每 8 至 24 小時 (&lt;12 歲病患則為每 6 至 24 小時) 重複用藥，讓第八凝血因子活性維持在目標範圍內，直到傷口適當癒合為止。</p>	<p>為 30-50 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內 (如有必要請於 24 小時後再度用藥)，視需要一次或重複用藥，直到出血情況已緩解。                  大手術：建議劑量為 40-60 IU/kg，給藥頻率為術前一小時內，每 8 至 24 小時 (&lt;12 歲病患則為每 6 至 24 小時) 重複用藥，讓第八凝血因子活性維持在目標範圍內，直到傷口適當癒合為止。</p>	<p>大約每 24 小時施用一次額外劑量)  <b>手術之處置</b>                  輕度：術前劑量為 50 IU/kg，小於 12 歲兒童為 65 IU/kg (如有需要，可在 24 小時後施用額外劑量)                  重度：術前劑量為 50 IU/kg，小於 12 歲兒童為 65 IU/kg (第一週大約可每 24 小時施用一次額外劑量，之後每 48 小時施用一次，直到傷口癒合為止)。</p>	<p>小型手術：每 24 小時給藥，至少 1 天，直到癒合。                  大型手術：每 12 至 24 小時重複給藥，直到傷口充分癒合，接著再治療至少 7 天，使第八因子活性維持在 30-60% (IU/dL)。</p>	<p>IU/kg，給藥頻率為術前一次注射以達到活性 100%，持續治療直到傷口癒合。  <b>Kovaltry®</b>  <b>出血事件控制</b>                  輕度：建議劑量為 20-40 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血情況緩解。                  中度：建議劑量為 30-60 IU/kg，用藥頻率為每 12-24 小時，直到出血情況緩解。                  重度：建議劑量為 60-100 IU/kg，用藥頻率為每 8-24 小時，直到出血情況已緩解。  <b>手術之處置</b>                  小型：建議劑量為 30-60 IU/kg，每 24 小時給藥，至少 1 天，直到癒合。                  大型手術：建議劑量為 80-100 IU/kg，每 8 至 24 小時重複給藥，直到傷口充分癒合，接著再治療至少 7 天。</p>
--	--	--	--	--	---	--

## 附錄三 療效評估文獻回顧搜尋策略

資料庫	查詢日期	項次	搜尋條件	篇數
Cochrane library	2023/09/21	#1	altuviiiio OR 'efanesoctocog alfa'	0
		#2	'fc-vwf-xten fusion protein-eh1' OR 'rfviiiifc-vwf-xten' OR 'FVIIIIFc-VWF-XTEN'	1
		#3	BIVV001 OR 'BIVV 001' OR 'BIVV-001'	3
		#4	#1 OR #2 OR #3	3
Embase*	2023/09/21	#1	altuviiiio OR 'efanesoctocog alfa'	24
		#2	'fc-vwf-xten fusion protein-eh1' OR 'rfviiiifc-vwf-xten' OR 'fviiiifc-vwf-xten'	29
		#3	bivv001 OR 'bivv 001' OR 'bivv-001'	42
		#4	#1 OR #2 OR #3	62
PubMed	2023/09/21	#1	altuviiiio OR 'efanesoctocog alfa'	10
		#2	'fc-vwf-xten fusion protein-eh1' OR 'rfviiiifc-vwf-xten' OR 'FVIIIIFc-VWF-XTEN'	5
		#3	BIVV001 OR 'BIVV 001' OR 'BIVV-001'	7
		#4	#1 OR #2 OR #3	15
*由於 Embase 之控制字彙 Emtree 涵蓋其他第八凝血因子，故搜尋策略僅以本案藥品成分與其代號或商品名作為關鍵字進行搜尋。				

## 附錄四 經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數	篩選後 篇數
Pubmed	2023.10.13	#1 Hemophilia A #2 efanesoctocog alfa #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0
EMBASE	2023.10.13	#1 Hemophilia A #2 efanesoctocog alfa #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	4
Cochrane Library	2023.10.13	#1 Hemophilia A #2 efanesoctocog alfa #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0
INAHTA	2023.10.13	#1 Hemophilia A #2 efanesoctocog alfa #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0
CRD	2023.10.13	#1 Hemophilia A #2 efanesoctocog alfa #3 (Cost-consequence analysis) OR (costbenefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies) #1 AND #2 AND #3	0	0