



艾拉特凍晶注射劑 (Eloctate powder for injection)

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	Eloctate powder for injection	成分	Efralococog alfa (Antihemophilic factor VIII, Fc fusion protein recombinant)
建議者	臺灣優時比貿易有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	凍晶注射劑 250 IU/ 500 IU / 750 IU/ 1000 IU / 1500 IU/ 2000 IU/ 3000 IU		
主管機關許可適應症	治療與預防 A 型血友病患者（先天性第八凝血因子缺乏）的出血。說明：ELOCTATE 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	同第八、第九凝血因子血液製劑之健保給付範圍		
建議健保給付條件	<p>■有</p> <p>4.2.3.第八、第九凝血因子血液製劑（103/4/1）：用於A型或B型無抗體存在之血友病人：</p> <p>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）。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）</p> <p>2.需要時治療（on demand therapy）：適用一般型血友病病人，建議劑量如附表十八之三—全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。<u>長效型產品之劑量請依仿單調整。</u></p> <p>3.預防性治療（primary prophylaxis）：限嚴重型（VIII：C 小於1%）血友病病人。</p> <p>（1）嚴重A型血友病病人：每週注射1-3 次，每一次劑量為15-25 IU/kg，<u>或每3~5天注射25~65 IU/kg。</u></p> <p>（2）嚴重B型血友病病人：每週注射1-2 次，每一次劑量為30-50 IU/kg。</p> <p>（3）接受預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如</p>		

	病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度（trough level），其濃度低於1IU/dL，得再調整劑量。 （4）如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，則可重新使用「預防性」治療。
建議療程	預防性治療： 每 3~5 天注射 25~65 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：目前健保收載之基因重組藥品中並無長效型藥品，一般基因重組藥品中，與本申請藥品 WHO ATC/DDD Index 同屬 B02BD02 類，以 Kogenate FS 市占率最高，而 Advate 與本品有藥物動力學評估比較之文獻，故這兩項藥品均適合作為可能的核價參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。
- 三、相對療效與安全性（人體健康）：
 - （一）在相對療效實證文獻主要為 A-LONG 臨床試驗與 Kids-ALONG 臨床試驗之相關文獻，輔以 ASPIRE 試驗之部分發表結果。然本案藥品除與 Advate 藥品有藥物動力學評估比較外並無與其他第八凝血因子製劑直接比較之臨床試驗。在成人之藥物動力學試驗中與 Advate 相比，本案藥品之半衰期較長。
 - （二）就本案藥品之主要臨床試驗結果說明，嚴重成人 A 型血友病人於接受本案藥品每週 1 次以上注射之預防性治療時，其年度出血頻率(annualized bleeding rate, ABR) 較需要時才接受治療之嚴重 A 血友病人之 ABR 為低。大多數的出血事件在接受本案藥品注射 1 次即可得到緩解。在兒童 A 型血友病人以本案藥品進行預防性治療時亦有一致之結果。
- 四、醫療倫理：本報告未查獲與本案藥品相關之特殊醫療倫理議題文獻。
- 五、成本效益：

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。查無其他國家有關成本效益的醫療科技評估報告。

六、 財務衝擊：

財務影響部分，建議者預估使用本品於嚴重型 A 型血友病男性患者，健保增加支出為第一年的 2,400 萬元至第五年的 6,500 萬元間。查驗中心認為，建議者提出之財務影響分析架構清楚且說明完整，唯在病人數推估部分乃使用目前人口進行推估，另有部分參數誤植，調整後，查驗中心重新估算結果顯示，本品納入健保後，將增加健保支出為第一年的 2,800 萬元至第五年的 7,500 萬元間。

另考慮輕度、中度以及女性 A 型血友病患者，預估其各年度使用量對健保之財務影響範圍約在 220 萬至 400 萬元間不等，雖具不確定性，但與嚴重型患者帶來之整體財務影響相比（2,800-7,500 萬元），影響範圍相對較小。未考慮疾病盛行率可能會逐年變動，具有不確定性。

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
商品名	Eloctate	Kogenate FS	Advate
主成分/含量	Eftrenonacog alfa / 基因工程	Octocog alfa / 基因工程	Octocog alfa / 基因工程
劑型/包裝	243 凍晶注射劑	243 凍晶注射劑	243 凍晶注射劑
WHO/ATC 碼	B02BD02	B02BD02	B02BD02
主管機關許可適應症	治療與預防 A 型血友病患者（先天性第八凝血因子缺乏）的出血。說明：ELOCTATE 不適用於治療溫韋伯氏病（von Willebrand disease）	1. 治療 A 型血友病。 2. 無關節損傷之 A 型血友病患童的常規預防。 3. 常規預防性治療，用以防止或減少在 A 型血友病成人中的出血事件發生頻率。	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。做為例行預防，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。說明：本品不能做為 von willebrand 氏疾病之治療。
健保給付	擬訂中	第四節 血液治療藥物 Hematological	同左

條件		drugs 4.2.3.第八、第九凝血因子血液製劑 (103/4/1)：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人	
健保給付價	擬訂中	100 IU/ml：1 IU=25.4 元 200 IU/ml：1IU=25.9 元 400 IU/ml：1 IU=25.4 元	1 IU=26.1 元
仿單建議劑量與用法	<ul style="list-style-type: none"> ● 常規預防 建議起始劑量為每 4 天給予 50IU/kg 的 ELOCTATE。依據個人反應來調整劑量，劑量範圍 25-65 IU/kg，時間間隔 3-5 天。小於 6 歲的兒童可能需要更頻繁或更高的劑量（最高 80 IU/kg）。 ● 出血事件 輕度和中度出血：劑量 20-30 IU/kg，每 24-48 小時（6 歲以下，每 12-24 小時）重複投予，直到停止出血並且傷口癒合。 嚴重出血：劑量 40-50 IU/kg，每 12-24 小時（6 歲 	<ul style="list-style-type: none"> ● 常規預防 成人：每週 3 次，劑量 25 IU/kg 兒童：每隔一天投予，劑量 25 IU/kg ● 出血事件： 輕度出血：劑量 10-20 IU/kg，如果有再出血的證據則重複劑量，直到出血情況已緩解。 中度出血：劑量 15-30 IU/kg，每 12-24 小時重複投予，直到出血情況已緩解。 重度出血：初始劑量 40-50 IU/kg，每 8-12 小時重複投予 20-25 IU/kg，直到出血情況已緩解。 ● 手術前後處置 小型（包括拔牙）：劑量 15-30 IU/kg，每 12-24 小時重複投予， 	<ul style="list-style-type: none"> ● 常規預防 每隔一天（每週 3 至 4 次）使用 20-40 IU/kg，亦可每三天給藥一次，目標為維持第八凝血因子最低濃度大於 1%，劑量應依據患者臨床反應而做調整。 ● 出血事件 輕度出血：劑量 10-20 IU/kg，每 12-24 小時（6 歲以下每 8-24 小時）重複投予，重複投予 1-3 天，直到出血狀態解除（以疼痛解除為指標）或癒合。 中度出血：劑量 15-30 IU/kg，每 12-24 小時（6 歲以下每 8-24 小時）重複投與，重複投予三天或以上，直到出血狀態解除（以疼

	<p>以下，每8-12小時) 重複投予直到停止出血(約7-10天)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 手術前後處置 輕度(無併發症的拔牙):劑量25-40 IU/kg, 每24小時(6歲以下,每12-24小時)重複投予,最少1天直到傷口癒合。 嚴重(顱內、腹腔內或關節置換手術):術前給予40-60 IU/kg, 並於8-24小時後重複投予40-50 IU/kg(6歲以下,每6-24小時重複投予),接著每24小時投予,以維持第八凝血因子活性於目標範圍內。直到傷口癒合,並維持第八凝血因子活性於目標範圍內至少7天。 	<p>直到出血情況已緩解。 大型(例如包括扁桃腺切除術、顱骨切開術等):劑量50 IU/kg,手術前達到100%的活性,每6-12小時投予藥品保持第八凝血因子活性在理想範圍內,直到完全康復。</p>	<p>痛解除為指標)或癒合。 嚴重出血:起始劑量30-50 IU/kg,每8-24小時(6歲以下每6-12小時)重複投予30-50 IU/kg,直到不再出血。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 手術療程處置 輕度(包括拔牙):手術前1小時內給予一次直接(bolus)輸注(30-50 IU/kg),隨後的12-24小時可選擇性的額外輸注以控制出血。牙科手術時可考慮附屬療法。 主要(例如顱內、腹腔內或胸腔內手術、關節置換手術):手術前推注,40-60 IU/kg,手術前應確認已達到100%活性。依第八凝血因子所需程度及傷口癒合狀況,維持每8-24小時(6歲以下每6-24小時)重複大量輸注(40-60 IU/kg)
療程	符合給付條件下長期使用	同左	同左
每療程花費	擬訂中	嚴重型患者進行常規預防治療部分,假設每週3次,每次25 IU/kg,每IU價格以	嚴重型患者進行常規預防治療部分,假設每週3次,每次25 IU/kg,每IU價格以

		25.6 元計算，每人每年約花費： ● 6,789,120 元（成人平均體重 68kg）； ● 2,345,240 元（兒童平均體重 23.5kg）	26.1 元計算，每人每年約花費： ● 6,921,720 元（成人平均體重 68kg）； ● 2,392,065 元（兒童平均體重 23.5kg）
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：			具直接藥物動力學比較文獻
註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。			

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	於 2015 年 11 月發布一份報告，針對 12 歲以上罹患嚴重型 A 型血友病患者，比較 Eloctate 與比較品（Kogenate FS、Xyntha、Advate）之成本與財務影響。財務影響結果顯示，在不增加財務支出的情形下，本品需降價 22-46%。
PBAC（澳洲）	至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。
NICE（英國）	至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。

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。

【艾拉特凍晶注射劑】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 106 年 2 月 21 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，並於健保局網站公開。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、背景

台灣優時比貿易有限公司建議新增藥品 Efralocog alfa (Antihemophilic factor VIII, Fc Fusion Protein recombinant，商品名 Eloctate)用於治療 A 型血友病人適應症之給付範圍。經衛生福利部中央健康保險署函文，委託醫藥品查驗中心協助提供醫療科技評估資料，俾供參考。

(一) 疾病與治療現況簡介

先天性血友病(hemophilia)為一先天性凝血因子缺乏所引起的出血性疾病。最常見的兩類血友病分別為 A 型(在 5000 個新生兒中會出現 1 個)及 B 型(在 25000 個新生兒中會出現 1 個)，皆為 X 染色體隱性性聯遺傳疾病，因此發病者絕大多數為男性，大多數患者有家族史，然亦有部分患者其致病基因為突變而來，家族無帶因情形。無家族史之先天性血友病人約有 30%。A 型血友病人的血液中，第八凝血因子濃度較低，而 B 型血友病人則是第九凝血因子濃度較低。目前仍無法治癒，須終生注射補充凝血因子。其他先天性凝血疾病最常見者為類血友病(von Willebrand disease，簡稱 vWD)，而其他尚有較少數的病人是缺乏第七凝血

因子或第十一凝血因子，此類疾病則非性聯遺傳疾病。此外，缺乏第八凝血因子之病患也並非全部皆為先天性，有部分患者為後天性血友病，為一成人之自體免疫疾病，因自體產生抗第八凝血因子之自體抗體(抑制物)，使第八凝血因子被去活化而發生凝血功能異常。

血友病是依照嚴重程度來加以分類，即相較於正常濃度，有多少百分比的凝血因子可以在體內發揮作用。A 型血友病依據第八凝血因子的濃度高低，可以區分成輕度(5-30%)、中度(1-5%)及重度(<1%)。血友病的臨床表現嚴重程度因人而異，輕度血友病人只有在嚴重創傷或手術時才会有出血的問題。中度血友病人較不常出血，也許一個月出血一次，通常是遭受創傷時才會出血，但也有部份患者可能自發性出血。重度血友病人則時常會發生肌肉或關節出血，可能每個禮拜出血一至二次，通常是自發性出血，在沒有任何事件的誘發下患者仍會出血。反覆的出血常導致患者之關節功能受損，活動能力與生活品質嚴重受到限制。A 型血友病的致病基因 F8 基因位於染色體 Xq28 上，研究顯示，約有 1/2 嚴重型的 A 型血友病人在 F8 基因之內隱子 intron 22 區域產生反轉(inversion)。

A 型血友病之治療主要仍以替代療法為主，即補充患者所缺乏的凝血因子到一定的濃度，即可幫助止血。治療方式分為需要時治療(on demand)和預防性療法(prophylactic)。前者是在出血發生時給予凝血因子輸注，進而使出血停止，而後者是定期輸注凝血因子來使病友體內的凝血因子保持在一定濃度，進而預防出血的發生。過去第八凝血因子之製劑多為人類血漿濃縮與純化之製劑，加以檢驗技術當時仍有限，因此有傳染病原體之風險，如 HIV、Prion- Infectious Proteinaceous Particles(庫賈氏症相關疾病)、B、C 肝炎病毒等，九零年代以前不少血友病患受害於愛滋病及肝炎病毒續發的肝硬化與肝癌。雖然隨著時代進步，不斷改進的純化步驟已能減少患者因注射凝血因子而感染病毒的機會(如乾熱法、巴斯特消毒法及溶劑消毒法)，然只有基因重組凝血因子可達到超高純度，且由於其凝血因子來源並非血漿，因此也無病毒污染之風險。唯基因重組之凝血因子仍會受到自然生理代謝，若患者需預防性治療，需要反覆注射凝血因子。

現有研究已顯示血友病人若接受凝血因子規則注射之預防性治療，不僅能減少出血的發生，更能有效的避免關節併發症與改善病患的生活品質。但規則之預防性治療，不僅僅要耗用大量的醫療花費，還需要病患與家屬進行規律的預防治療注射(每週注射一到三次)。許多研究顯示醫師與父母們都同意「頻繁與困難靜脈注射」是預防治療最大的障礙所在，因此若能夠減少預防注射的次數或困難度，僅僅將治療次數從每週三次下降到每週兩次，一年都可以減少 52 次注射的機會。因此近年來許多嘗試延長凝血因子半衰期，以製造長效凝血因子之技術皆在發展中。如本案藥品所使用之 Fc fusion 技術、PEGylation 技術、Single chain、Albumin fusion 技術。較常見之技術則為 Fc fusion 技術、PEGylation 技術兩類。

目前國際間關於 A 型血友病之治療指引主要有國際血友病協會(World Federation of Hemophilia, WFH)所發布之 WFH Guidelines for the Management of Hemophilia[1]。其中對於凝血因子製劑品項選擇之建議主要原則為考量純度

(purity)與病原體/病毒之傳染可能性(Viral inactivation/elimination)，然其中也提到對於純度，目前國際間並無一定的標準來對各種產品進行分類。雖然有許多其他血品含有第八凝血因子，可用於治療血友病人，然此指引中提到第八凝血因子之濃縮製劑仍為 A 型血友病人之治療首選。其中另建議若患者體內並無第八凝血因子之中和抗體則 1 IU/Kg 劑量之第八凝血因子靜脈注射應可增加血中第八凝血因子濃度達 2 IU/dl，而第八凝血因子之半衰期約為 8~12 小時。患者應於接受注射後 15 分鐘測定血中之凝血因子濃度以決定注射劑量是否足夠，並依照體重與欲達到的目標濃度來調整劑量，患者接受靜脈注射之速度應為緩慢的。

另外英國之血友病組織 UKHCDO (United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation)於 2016 年有發表一指引關於如可選擇長效凝血因子製劑 [2]，其中對於選擇特定技術製造之長效凝血因子並無建議。該指引提到長效凝血因子之選擇與治療時程需依照個人之藥物動力學評估結果與出血事件發生之情形來決定，而兒童之年度出血事件發生率目標值應為 0 次，對於 A 型血友病兒童患者，預防性治療之每週注射次數不建議少於每 3 至 4 天注射一次，而對於 6 歲以下的兒童可能需要更頻繁的注射。對於成人 A 型血友病人，則建議起初至少每週注射 2 次，或每 3 至 4 天注射一次，爾後依照個人藥物動力學評估結果調整頻率。

(二) 評估之新醫療科技簡介

本案藥品 Eloctate (Antihemophilic factor VIII, Fc Fusion Protein recombinant) 為基因工程重組之第八凝血因子製劑。其與人體內源性第八凝血因子不同處除其為藉由基因重組工程所製造外，尚使用 Fc fusion 技術使重組之第八凝血因子 rFVIII 與 IgG1 Fc 部位共價連結，應用人類 IgG 1 半衰期較長之特性，進而延長此藥品之半衰期以期降低注射頻率。

衛生福利部核准 Eloctate 之適應症為「治療與預防 A 型血友病人(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。ELOCTATE 不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)」。

二、疾病治療藥品於我國之上市及健保收載現況

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology 頁面下，本案申請藥品 Eloctate 與其他替代名稱如 Elocta、Efmoroctocog、Efraloctocog 並無法查得 ATC 碼，原因為本品屬第八凝血因子，於 ATC 分類碼中與其他第八凝血因子之品項同屬一 ATC 碼並未特別獨立分類。其 ATC 碼為 B02BD02，屬抗出血藥物(B02 Antihemorrhagics)下”維生素 K 與其他止血劑”(B02B)之凝血因子(B02BD, Blood coagulation factors)成分。此一類層

級下，共有 13 項不同的藥物成分，然含有第八凝血因子者僅 B02BD02 與 B02BD06 兩者，又 B02BD06 為 von Willebrand factor 與第八凝血因子組合之藥品，其適應症與第八凝血因子製劑單方略有不同。

為了解我國現有 A 型血友病相關之治療藥品，以「血友病」為關鍵字查詢 TFDA 藥品許可證資料庫，並篩選其中適應症為 A 型血友病且藥品成份為基因重組之第八凝血因子之藥品(排除人類血漿製劑)，共得到 4 種不同成份 Octocog alfa、Turoctocog alfa、Moroctocog alfa、Efralococog alfa)之藥品共 5 品項(Octocog alfa 有兩品項 Advate 與 Kogenate)。其中除本品 Efralococog alfa 外其他 3 成份 4 品項皆有健保收載。

依據衛生福利部中央健康保險署所公告之「全民藥品給付規定」查詢，與本案申請藥品具有相近治療地位，於我國已上市且有獲健保收載之藥品其相關給付規定內容整理如下表。所謂“相近治療地位”，指主要與 A 型血友病有關之治療指引中有提及可用於本品之建議者建議給付族群之藥品品項，由於人類血漿之濃縮第八因子製劑與基因工程重組之第八因子製劑相比其患者接受治療伴隨之風險不同(人類血漿製劑仍有病原體感染之風險)且用法與適應症略有不同，本報告於此處僅整理我國健保收載之基因工程重組之第八因子製劑。

表二 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	獲健保收載 之劑型	健保現行給付 條件
B02BD02 Octocog alfa (商品名 Advate 與 Kogenate FS)	<p>*Advate 適應症： 控制及預防成人及兒童 A 型血友病人之出血事件。成人及兒童 A 型血友病人手術前中後之處置。做為例行預防，預防或降低成人及兒童 A 型血友病人之出血事件發生率。 本品不能做為 von willebrand 氏疾病之治療。</p> <p>*Kogenate FS 適應症： 1.治療 A 型血友病。 2.無關節損傷之 A 型血友病患童的常規預防。 3.常規預防性治療，用以防止或減少在 A 型血友病成人中的出血事件發生頻率。</p>	凍晶注射劑	<p>(詳如附錄一) 4.2.3. 第八、第九凝血因子血液製劑 (103/4/1)：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人： 1. 門診之血友病人得攜回二~三劑量(至多攜回一個月)第八、第九凝血因子備用(略) 2. 需要時治療 (on demand therapy)：適用</p>

			一般型血友病病人(略) 3. 預防性治療(primary prophylaxis): 限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。(略)
B02BD02 Turoctocog alfa (商品名 NovoEight)	1. 控制及預防成人及兒童 A 型血友病人之出血事件。 2. 成人及兒童 A 型血友病人手術前中後之處置。 3. 作為例行預防, 預防或降低成人及兒童 A 型血友病人之出血事件發生率。 本品不適用於治療 von Willebrand disease。	凍晶注射劑	同上
B02BD02 Moroctocog alfa (商品名 Xyntha)	治療和預防 A 型血友病人(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。	凍晶注射劑	同上
B02BD02 Efralococog alfa (本案藥品 Eloctate)	治療與預防 A 型血友病人(先天性第八凝血因子缺乏)的出血。 Eloctate 不適用於治療溫韋伯氏病(von Willebrand disease)	凍晶注射劑	A 型血友病之成人與兒童病患之治療給付建議收載中

三、相對療效與安全性(人體健康)

(一) 系統性文獻回顧：電子資料庫相關文獻

1. 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane/PubMed 電子資料庫之方法說明如下：

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

Population	血友病人(hemophilia)
Intervention	Eloctate (或 Elocta、Efmoroctocog、Efraloctocog、rFVIII Fc 之其他名稱)
Comparator	其他同為 recombinant antihemophilic factor 之藥物
Outcome	無設限
Study design	第 3 期以上隨機分派臨床試驗(randomized controlled trial)、系統性文獻回顧(systematic review)或統合分析(meta-analysis)

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed 等文獻資料庫，以 Elocta、Eloctate、Efmoroctocog、Efraloctocog、rFVIII Fc 等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

2. 系統性文獻回顧實證搜尋結果

在 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，進一步限制文獻類型為 randomized controlled trial、systemic review、meta-analysis 或第 3 期以上臨床試驗，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，共納入 3 篇文獻[3-5]。搜尋過程見附錄二。本報告另於 Cochrane Library 中搜尋是關於 Elocta、Eloctate、Efmoroctocog、Efraloctocog 或 rFVIII Fc 之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型共有 1 篇 Technology Assessments 文獻，為英國 NIHR Horizon Scanning Centre 發表關於成人與兒童 A 型血友病人之醫療科技評估報告，然本報告無法取得全文或摘要，因此在此不予節錄其內容。

整理以上搜尋結果，由於目前關於本案藥品用於 A 型血友病人第三期以上臨床試驗之文獻多為 A-LONG 試驗(12 歲以上患者)與 Kids-ALONG(11 歲及以下之患者)之相關發表結果，另有一納入 A-LONG 與 Kids-ALONG 受試者之延長性臨床試驗 ASPIRE 尚未結束但有部分結果發表。但除 A-LONG 試驗中有一部分患者在藥物動力學評估中於接受本案藥品之前八週內有接受一劑 Advate (rFVIII) 注射以及 Kids-ALONG 試驗中有一部分患者在藥物動力學評估中於接受本案藥品之前有接受一劑其他第八凝血因子製劑之注射(FVIII)之外，在三個試驗中的其餘受試者皆僅接受本案藥品(rFVIII Fc)治療，因此本案藥品在療效方面無與其他類似品項之直接比較試驗可摘要。

(1) A-LONG 試驗(A-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein

(rFVIII Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A) [3]

A-LONG 試驗為本案藥品 rFVIII Fc 用於 12 歲以上 A 型血友病人之臨床試驗，為一部分隨機分派開放性之第三期臨床試驗，其中有部分患者接受藥物動力學評估。受試者為 12 歲以上之男性重度 A 型血友病人，定義為體內之內源性第八凝血因子活性為 <1%，濃度低於 1 IU/dL 或是具有重度疾病表現之基因型之患者，先前需已因預防性目的接受過第八凝血因子治療，或因有出血事件接受過需要時之治療(episodically)且過去 12 個月曾發生過出血事件 12 次以上。患者若體內已出現第八凝血因子之中和抗體，或是對第八凝血因子或免疫球蛋白過敏，或同時合併有其他凝血疾病則排除於試驗之外。

受試者共 165 人分為三組，第一組表 118 人為依個人病情實施出血之預防性治療，每 3 至 5 天施打本案藥品 rFVIII Fc 25 至 65 IU/Kg 之劑量，其中有 30 人額外接受 Advate 之藥物動力學評估，在本案藥品治療第 0 天之前 8 週內，會接受一劑 Advate (rFVIII) 50 IU/Kg 之注射，以評估其藥物動力學性質，並與本案藥品作比較(此組受試者於試驗第 0 天也都會接受 rFVIII Fc 50 IU/Kg 之注射與藥物動力學評估，在 Advate 注射前或 rFVIII Fc 注射前皆會有至少 96 小時以上之藥物排除期 wash-out period)。第二組受試者共 24 人，接受本案藥品每週注射一次 65 IU/Kg 之預防性治療。第三組受試者共 23 人，僅於有出血事件時接受本案藥品注射 10 至 50 IU/Kg 之治療。

分組之依據為，若受試者先前已有常規接受其他出血之預防性治療，則進入第一組，而先前僅有出血時才接受治療之受試者可自行選擇要進入第一組，或是另外接受隨機分派至第二組或第三組，因此第二組與第三組之受試者為隨機分派決定，但分派時有依照先前之出血事件發生頻率作分層抽樣。另外所有受試者中近期將接受重大手術者亦組成一次族群進行分析。

A-LONG 試驗之主要療效指標為第一組與第三組受試者相比之每人之年度出血次數頻率(annualized bleeding rate, ABR)與藥物動力學評估中之第八凝血因子活性，另外第八凝血因子之中和抗體發生情形亦為主要安全性指標(若 Nijmegen modified Bethesda assay 測試抗體濃度為 0.6 BU/ml 以上則為陽性，即產生抗體)。次要療效指標為第二組與第三組相比之 ABR，與每次出血事件發生時需本品治療之劑量與注射次數。

受試者基本資料方面，本試驗受試者之平均年齡三組相接近，總平均年齡為 30 歲(12 歲至 65 歲)，種族方面亞洲人佔 26.1%，然而組一與組三之亞洲人比例較接近約為 22%，而組二之亞洲人佔約 45%。大部分的患者其疾病相關之基因型為易產生凝血因子中和抗體之 intron 22 inversions 與 nonsense mutation 然各組

間各基因型比例略有差異。進入試驗前即有在接受預防性治療者共 87 人，其中有 87% 每週接受三次以上的凝血因子預防性注射。針對三組中在試驗納入前僅接受需要時治療之受試者，其過去 12 個月之出血事件發生頻率，三組相近，分別為 27 次、29 次與 24 次。而試驗前僅接受需要時治療者過去 12 個月之出血事件發生次數之中位數高於過去即有接受預防性治療者。

本試驗各組接受本案藥品 rFVIIIFc 之治療時間中位數分別為 32.1 週、28 週與 28.9 週。而在第一組與第二組的患者共有 93.6% 有依循分派組別的治療方式接受治療。

在試驗結果方面，依照一負二項迴歸模型(negative binomial regression model)之估算，與第三組需要時才治療的受試者相比，第一組受試者的年度出血事件頻率(ABR)下降了 92% (第一組之 ABR 預測值為 2.91，第三組 ABR 預測值為 37.25)，而第二組與第三組相比則下降 76% (第二組 ABR 預測值為 8.92)。被觀測到的 ABR 中位數三組分別為第一組 1.6 次、第二組 3.6 次、第三組 33.6 次。於第一組及第二組內各有 45.3% (53 人)與 17.4% (4 人)無任何出血事件發生，而所有第三組之受試者於試驗中皆有出血事件發生。若針對試驗前僅接受需要時治療之受試者比較，則此類受試者於第一組內之 ABR 預測值比第三組受試者之 ABR 預測值少 96%，此類受試者於第二組內之 ABR 預測值比第三組受試者之 ABR 預測值少 71% (皆依照負二項迴歸模型進行估算)，此數值與將所有受試者納入計算時之各組 ABR 比較結果是相近的(如本段落前文所述)。針對 ABR 發生型態進行分析，則在組一及組二受試者中，關節或肌肉之自發性出血事件或創傷後出血事件 ABR 中位數皆為 0，在組三中，自發性之關節出血事件 ABR 中位數為 18.6 次，自發性肌肉出血之 ABR 中位數為 5.1 次。

在藥物使用劑量方面，第一組受試者於試驗結束前三個月之注射間隔中位數為 3.5 天，每週使用劑量中位數為 77 IU/Kg。針對接受試驗達六個月以上之第一組受試者，其中有 30% 其最後三個月可維持 5 天才注射一次之注射間隔。第二組受試者之週使用劑量中位數為 65.6 IU/Kg。於試驗結束時，第一組受試者使用藥物之劑量約有 29.1% (34 人)為每週注射兩次，第一天注射 25 IU/Kg，第四天注射 50 IU/Kg；而其餘受試者共 47.9% (56 人)不論注射間隔為 3 天、4 天或 5 天，大部分皆為每次注射 50 IU/Kg，另有一小部分受試者共 13.7% (16 人)注射劑量為每次 65 IU/Kg。其中針對其中每 5 天才注射一次者，皆使用 50 IU/Kg 以上之劑量但以 50 IU/Kg 最多，共 34 人佔組一受試者之 29.1%。

針對發生出血事件時進行治療之救援劑量進行分析，本試驗一共有 757 次出血事件發生，用於需要時治療之每次注射劑量中位數為 27.35 IU/Kg，其中有 87.3% 的出血事件經 1 次注射後即緩解，有 97.8% 的事件經 2 次以內的注射後可緩解，兩次注射間隔之中位數為 30.9 小時。本試驗共有 9 位患者於試驗中接受

重大手術，其中 5 位接受膝關節置換術、1 位疝氣手術、2 位關節鏡、1 位闌尾炎手術，於術中由外科醫師評估之凝血反應皆為優良或好之評價。

在安全性方面，本試驗包括 110 位接受注射天數 (Exposure days, ED) 達 50 日以上者，無人產生第八凝血因子之中和抗體。而針對“非中和抗體”(nonneutralizing antibodies, NNAs) 部分，包括試驗開始前即有 NNA 者與試驗中才產生 NNA 者，最終於試驗結束時，所有受試者中共有 4 人尚測的到 NNA，不過皆為低濃度，且主要是針對第八凝血因子之結構而非藥物分子之 Fc 部位。本試驗共有 164 人有接受本案藥品注射，其中有 108 人發生至少一次不良事件，皆為常見於血友病人之不良事件，而最常見的事件種類為鼻咽炎、關節酸痛、頭痛、上呼吸道感染等。依照試驗主持人的評估，所有不良事件中被判定與本案藥品相關者共有 10 人，主要為倦怠與關節酸痛。所有受試者共有 12 人發生嚴重不良事件(SAE)，但無 SAE 被判定為與本案藥品有關。本次試驗無嚴重之過敏反應或血栓事件之發生。有一人死亡，但為自殺事件，而此患者先前有憂鬱症病史，且此事件被判定為與本案藥品無關。

在藥物動力學評估方面，由 28 位有接受額外之 Advate 藥物動力學評估之受試者資料，可發現本案藥品 rFVIII_{Fc} 之半衰期顯著較 Advate (rFVIII) 為長，rFVIII_{Fc} 之半衰期(terminal half-life)幾和平均數為 19 小時，Advate 為 12.4 小時。本案藥品之半衰期與 von Willebrand factor (VWF) 之濃度成正相關。在注射後第八凝血因子活性下降至 1 IU/dL (但大於其基礎值) 之所需時間以本案藥品 rFVIII_{Fc} 顯著較長 ($p < 0.001$)，為 4.9 天，而 Advate 僅有 3.3 天，即在藥物動力學評估時接受本案藥品注射時第八凝血因子活性回歸至基礎值之速度較慢。

(2) Kids-ALONG 試驗(An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia A) [4]

Kids-ALONG 試驗為本案藥品 rFVIII_{Fc} 用於 11 歲及以下之 A 型血友病人之臨床試驗，為一開放性之第三期臨床試驗，其中有部分患者接受藥物動力學評估。受試者為 11 歲以下之男性重度 A 型血友病人，定義為體內之內源性第八凝血因子活性為 $< 1\%$ ，濃度低於 1 IU/dL 或是具有重度疾病表現之基因型之患者，先前需已因預防性目的或因有出血事件接受過第八凝血因子治療，且接受過第八凝血因子注射天數 50 天以上 ($ED \geq 50$ 天)。患者若體內已出現第八凝血因子之中和抗體，或是對第八凝血因子或免疫球蛋白過敏，或同時合併有其他凝血疾病則排除於試驗之外。

受試者共 71 人，皆接受每週兩次注射之預防性治療(每週注射本案藥品兩

次，第一天注射 25 IU/Kg，第四天注射 50 IU/Kg)，可依照能取得之個人藥物動力學反應與出血事件發生的情形調整劑量最高至 80 IU/Kg。其中有 60 位受試者在試驗常規治療外會先接受額外的藥物動力學評估，在接受本案藥品治療前先接受試驗前已使用過的第八凝血因子製劑 50 IU/Kg 並接受藥物動力學評估，再於間隔 72 小時以上之藥品排除期後再接受本案藥品 50 IU/Kg 並接受藥物動力學評估以及後續之試驗治療。

Kids-ALONG 試驗之主要療效指標為第八凝血因子之中和抗體(亦稱 inhibitors)之發生情形，以 Nijmegen modified Bethesda assay 測試抗體濃度為 0.6 BU/ml 以上則為陽性，即產生中和抗體，在本試驗中會間隔 2 至 4 週以兩次檢驗確認結果，受試者在初始第 10 至 15 個注射日(ED)內會接受一次檢驗，之後每次回診時都會接受中和抗體之檢驗，並於懷疑產生中和抗體時也會接受檢驗。次要療效指標包括 ABR、藥物動力學評估中之第八凝血因子活性與本案藥品之使用劑量。

受試者基本資料方面，本試驗 71 位受試者中有 36 位之年齡為小於 6 歲，中位數為 4 歲，另外 35 歲為 6 歲至小於 12 歲，中位數為 8 歲。共有 67 人完成試驗。未完成試驗之受試者中，小於 6 歲者共 3 位，有一位是因不良事件發生而停止試驗（在接受本案藥物治療前中央靜脈導管即有感染克雷伯氏菌屬造成之敗血症），其他兩位為撤回同意書，6 歲至 12 歲者有 1 位，是因未依照試驗程序進行藥物動力學測試而中止試驗。受試者之種族方面亞洲人僅有 5 位共佔 7%。受試者中有 6 位有產生第八凝血因子中和抗體之家族史，而大部分的患者其疾病相關之基因型為易產生凝血因子中和抗體之 intron 22 inversions (36.6%)與 nonsense mutation (12.7%)，然兩年齡層組別間各基因型比例略有差異。受試者在進入試驗前即有在接受預防性治療者有 88.7%，其中又有約 75% 每週接受三次以上的凝血因子預防性注射。

本試驗受試者接受本案藥品 rFVIIIFc 之治療時間中位數為 26.3 週。共有 61 位受試者(88.4%)接受之注射日為 50 日以上。而在 6 歲以下組別與 6 歲至 12 歲組別之患者各有 51.4% 與 88.2% 有依循試驗安排之療程與劑量接受治療，主要是在治療藥物劑量方面有較低的程序遵從度(compliance)，而非注射間隔方面。

在出血次數之分析方面，本試驗中共有 46.4% 之患者於試驗中未發生任何出血事件，而所有受試者之 ABR 中位數為 1.96 次（6 歲以下組別之中位數為 0 次，6 歲至 12 歲組別之中位數為 2.01 次）。若針對接受治療達 24 週以上之受試者，其試驗中最後三個月之 ABR 中位數為 0 次。所有受試者合併計算時，自發性或創傷性出血之 ABR 中位數皆為 0 次。針對 13 位在試驗前有 1 個以上特定易出血關節之 13 位受試者，其試驗前之 ABR 中位數為 8 次，試驗中之 ABR 中位數為 0 次；而無特定易出血關節之其他 56 位受試者，其試驗之 ABR 中位數為 2 次，

試驗中之 ABR 中位數為 1.97 次。即使受試者在試驗前已有在接受其他第八凝血因子製劑之預防性治療，不論年齡為 6 歲以上或以下，其接受本案藥品預防性治療之試驗中 ABR 仍較進入試驗前之 ABR 略低。

在藥物使用劑量方面，受試者接受預防性治療時之注射間隔中位數為 3.5 天，每週使用劑量中位數為 88.11 IU/Kg。針對試驗前即有在接受預防性治療的 62 受試者中，有 46 位(74.2%)之每週注射次數有減少(試驗中注射本案藥品次數與試驗前注射其他藥品相比)。而每週注射劑量之中位數也有減少之趨勢，於 6 歲以下之受試者，試驗前注射其他第八凝血因子製劑之每週劑量中位數為 97.75 IU/kg，試驗中注射本案藥品 rFVIII_{Fc} 之每週劑量中位數為 90.55 IU/kg；而 6 歲至 12 歲以下患者試驗前注射其他第八凝血因子製劑之每週劑量中位數為 102.50 IU/kg，試驗中注射本案藥品 rFVIII_{Fc} 之每週劑量中位數則為 87.66 IU/kg。

針對發生出血事件時進行治療之救援劑量進行分析，本試驗一共有 86 次出血事件發生在 37 人身上，用於需要時治療之每次注射劑量中位數為 49.7 IU/Kg，其中有 81.4% 的出血事件經 1 次注射後即緩解，有 93% 的事件經 2 次以內的注射後可緩解。本試驗中無人於試驗中接受重大手術，另共有 7 位患者於試驗中接受小手術，其中 3 位接受牙科手術，1 位接受消化道內視鏡檢查，3 位接受皮下靜脈注射裝置置放，於術中由醫師評估之凝血反應皆為優良或好之評價。

本試驗包括 61 位接受注射天數 (Exposure days, ED) 達 50 日以上者，無人產生第八凝血因子之中和抗體，亦無人在因試驗過程新產生抗 rFVIII_{Fc} 之抗體，僅有 7 人在試驗前即測的到抗 rFVIII_{Fc} 之抗體，不過皆為不是針對藥物分子之 Fc 部位，亦不影響患者之藥物動力學評估結果或出血情形，最終試驗共有 3 人在試驗結束時尚有測得抗 rFVIII_{Fc} 之抗體。

本試驗共有 69 人有接受本案藥品注射，其中有 59 人發生至少一次不良反應事件，皆為常見於兒童血友病人之不良事件。依照試驗主持人的評估，所有 213 件不良事件中被判定與本案藥品相關者共有 2 件，分別為肌肉酸痛與皮疹。試驗中無人在接受本案藥品治療後因不良反應停止試驗。所有受試者共有 5 人發生嚴重不良事件(SAE)，但無 SAE 被判定為與本案藥品有關。本次試驗無嚴重之過敏反應或血栓事件之發生，亦無人死亡。

在藥物動力學評估方面，共有 54 位受試者可供分析之藥物動力學評估結果。本案藥品 rFVIII_{Fc} 之半衰期(terminal half-life)在 6 歲以下受試者之平均數為 12.67 小時，在 6 歲至 12 歲之受試者組別為 14.88 小時。與先前曾接受過的其他第八凝血因子製劑之半衰期相比，隨受試者不同與使用之製劑種類不同，個人之 rFVIII_{Fc} 半衰期與其他第八凝血因子製劑之半衰期長度比(ratio)有很大的差異，從 0.79 至 2.98 不等，無法結論 rFVIII_{Fc} 之半衰期於兒童患者中較其他第八凝血

因子製劑為較長或較短。

(3) ASPIRE 試驗(An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A) [5]

ASPIRE 試驗為本案藥品 rFVIII-Fc 用於成人或兒童 A 型血友病人之第三期臨床試驗，屬一延長性臨床試驗，受試者必須先前參與過本案藥品之其他臨床試驗(含 A-LONG 與 Kids-ALONG 與另一藥物動力學之第一期臨床試驗)，主要目的為追蹤本案藥品之長期療效與安全性，此試驗尚未完全結束(預計至 2018 年完成)，然有部分之結果發表於文獻中。

本試驗共納入 211 位受試者，其中有 150 位受試者來自 A-LONG 試驗，有 61 位受試者來自 Kids-ALONG 試驗，而兒童受試者中 6 歲以下者有 30 位，6 歲至 12 歲者有 31 位。至該文獻之期中分析截止日期(2014 年 1 月 6 日)為止共有 10 人退出試驗，其中因不良事件退出試驗者有 1 人，其他退出理由為患者撤回同意書、試驗主持人決定停止、無法遵照試驗程序等。因不良事件退出試驗之受試者發生之不良事件為血中之肌酸酐(creatinine)升高，而此事件被試驗主持人認為與本案藥品 rFVIII-Fc 有關，唯此受試者本身在試驗前即患有多種可能影響腎功能之疾病。

試驗設計共分為 4 組，其中三組為預防性治療之組別，分別為個人化劑量調整組(individualized，與 A-LONG 試驗中之第一組療程與劑量調整方式相同)、每週注射一次組(weekly，同 A-LONG 試驗中第二組之療程與劑量)與其他預防療程組(modified prophylaxis，即藉由 individualized 或 weekly 前述兩組之療程皆無法達到理想預防效果者另外訂定療程)，而有一組為需要時才接受注射之組別，其注射劑量依出血事件之不同調整。

至期中分析時，來自 A-LONG 試驗之受試者於 ASPIRE 試驗中接受之治療時間中位數為 80.9 週，自 A-LONG 試驗開始累積，則受試者接受本案藥品試驗治療之時間中位數為 111.7 週，其中有 137 位受試者(91.3%)接受本案藥品治療達 2 年以上。而受試者之總注射日(ED)之中位數達 193.5 日，其中有 138 位受試者(92.0%)之 ED 為 100 日以上。針對來自 Kids-ALONG 試驗之受試者，其於 ASPIRE 試驗中接受之治療時間中位數為 23.9 週(6 歲以下組別為 10.6 週，6 歲至 12 歲之組別為 28.7 週)，自 Kids-ALONG 試驗開始累積，則受試者接受本案藥品試驗治療之時間中位數為 51.1 週，其中有 23 位受試者(37.7%)接受本案藥品治療達 1 年以上。而受試者之總注射日(ED)之中位數達 103 日，其中有 35 位受試者(57.4%)之 ED 為 100 日以上。

此試驗設計允許受試者選擇與先前試驗不同的治療組別，或於試驗中更改組別，大多數受試者皆維持先前試驗中之治療方式，部分受試者選擇注射間隔更長的治療組別。而在 A-LONG 試驗中接受預防性治療之受試者中無人更改為需要時才治療之組別，然在 A-LONG 試驗中歸入需要時才治療組之 22 人中，最終有 15 人(68.2%)於 ASPIRE 試驗中選擇進入預防治療組(試驗開始時有 8 人改變組別，試驗進行中又有 7 人改變組別)，而 Kids-ALONG 之受試者在 ASPIRE 中皆維持預防性治療。本試驗在進行分析時，是以進入 ASPIRE 試驗時歸類所屬之組別加上試驗中轉換進入該組之受試者一起進行分析，因此期中分析中，個人化劑量調整組(individualized)有 109 人，每週注射一次組(weekly)有 27 人，其他預防療程組(modified prophylaxis)有 17 人，而需要時才治療之組別有 14 人。ASPIRE 試驗中無人轉換組別超過 1 次。

針對先前來自 A-LONG 試驗，於本試驗中歸類為接受預防性治療之三個組別之受試者，於個人化劑量調整組、每週注射一次組與其他預防療程組(individualized, weekly and modified prophylaxis)分別有 38.9%、22.2%與 23.5%之受試者於期中分析前無出血事件發生。個人化劑量調整組(individualized)、每週注射一次組(weekly)、其他預防療程組(modified prophylaxis)與需要時才治療組(episodic)四個組別之 ABR 中位數分別為 0.66 次、2.03 次、1.97 次與 18.36 次。當僅計算在試驗中接受該組治療 6 個月以上之受試者時，四組之 ABR 中位數分別為 0.67 次(98 人)、2.03 次(27 人)、1.97 次(17 人)與 18.36 次(8 人)，以接受預防性治療之組別之 ABR 顯著較低。而針對先前來自 Kids-ALONG 之受試者，於 ASPIRE 試驗中仍維持一致低 ABR 之結果。在出血事件方面，同先前 A-LONG 試驗與 Kids-ALONG 試驗之結果，絕大多數之受試者發生出血事件時(各組至少 80%)以上接受 1 次本案藥品注射後，出血即可緩解，約各組皆有接近 90%或以上之受試者在接受 2 次以內之本案藥品注射後可緩解出血。

本試驗至期中分析時無人產生第八凝血因子之中和抗體。共有 138 人(65.4%)發生至少一次不良反應事件，大部分皆為常見於血友病人之不良事件，排除接受手術之患者外，共有 23 位受試者(10.9%)有發生至少一次嚴重不良事件(SAE)，然依照試驗主持人的評估，所有 SAE 皆被判定與本案藥品無關。而非 SAE 之不良事件中被判定與本案藥品相關者共有 4 件(3 位患者)，分別為尿液顏色變深、頭痛、熱潮紅、與血中肌酸酐上升。而血中肌酸酐濃度上升之受試者後來因此被試驗主持人認定需中止試驗。本次試驗無嚴重之過敏反應或血栓事件之發生，亦無人死亡。

3. 臨床試驗登錄資料

本報告於 clinicaltrials.gov 網站搜尋本案藥品(Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc)之臨床試驗，其中已結束且登錄已有結果者共有 3

個，其中第三期以上臨床試驗共有 2 個，一為 12 歲以上患者之臨床試驗 (A-LONG, NCT01181128)，一為 11 歲(含)以下患者之臨床試驗(Kids-ALONG, NCT01458106)。兩試驗之結果即為前述電子資料庫中搜尋所得之文獻內容並列於前述表格，故在此不予重覆敘述。

(二) 國外主要醫療科技評估組織之報告或給付建議

本報告主要參考 CADTH、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；輔以其他醫療科技評估組織報告，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(加拿大)	CADTH 於 2015 年 11 月 10 日有發布一關於 Eloctate 之治療花費與財務影響之評估報告，但並無其他關於相對療效之評估報告或收載建議。
PBAC(澳洲)	至 2017 年 2 月 15 日止，查無 Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc 之相關評估報告。
NICE(英國)	至 2017 年 2 月 15 日止，查無 Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc 之相關評估報告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭)至至 2017 年 2 月 15 日止，查無 Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc 之相關評估報告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	

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

1. CADTH(加拿大)

CADTH 於 2015 年 11 月 10 日有發布一關於 Eloctate 之治療花費與財務影響之評估報告，但並無其他關於相對療效之評估報告或收載建議，本報告之療效部分在此不摘要此財務影響之評估報告。

2. PBAC(澳洲)

至 2017 年 2 月 15 日止，查無 Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc 之相關評估報告。

3. NICE(英國)

至 2017 年 2 月 15 日止，查無 Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc 之相關評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) Scottish Medicines Consortium, SMC(蘇格蘭)

至 2017 年 2 月 15 日止，查無 Elocta/Eloctate/Efmoroctocog alfa/Efraloctocog alfa/rFVIII Fc 之相關評估報告。

(三) 建議者(廠商)提供之療效資料

查驗中心在 2016 年 12 月 29 日收到本案建議者《藥物納入全民健康保險給付建議書—以收載藥品擴增適應症》資料，其中，主要為藥品 Eloctate 之仿單及相關療效、安全性分析之分析，主要是依據 A-LONG 試驗之已發表文獻。建議者並未提供台灣次族群結果分析或種族特異性之資料。因先前本報告已摘要 A-LONG 試驗與 Kids-ALONG 試驗之結果，在此不再摘要建議者提供之療效資料內容。

本報告發現建議者與申請資料摘要中將本案藥品之成份名於表格中載為 Eftrenonacog alfa，然於搜尋過程中發現 Eftrenonacog alfa 為另一第九凝血因子製劑之成份名，似有誤植之情形。於本報告搜尋過程中，本案藥品 Eloctate 之成份名寫法主要為 Efraloctocog alfa、Efmoroctocog alfa 或是 rFVIII Fc。

四、療效評估結論

(一) 臨床治療地位與療效參考品

針對本案申請藥品 Eloctate (rFVIII Fc)之目標病人群「成人或兒童 A 型血友病人」，綜合考量藥品性質、國際最新相關臨床指引建議、我國核發之藥品許可證情形、與健保署給付規定，本報告認為目前於我國已獲許可證之最適合療效參考品可為其他同屬基因工程重組之第八凝血因子製劑，如 Octocog alfa (商品名 Advate 與 Kogenate FS)、Turoctocog alfa (商品名 NovoEight)與 Morococog alfa (商品名 Xyntha)等。由於本案藥品在成人之藥物動力學試驗中與 Advate 相比，本案藥品之半衰期較長，若能減少每週注射次數，則若在健保收載後，臨床醫師與 A 型血友病人應有一定之意願更改原治療方式至接受本案藥品之治療。

(二) 臨床相對療效實證與安全性

相對療效實證文獻主要為 A-LONG 臨床試驗與 Kids-ALONG 臨床試驗之相關文獻，輔以 ASPIRE 試驗之部分發表結果。然本案藥品除藥物動力學評估外並無與其他第八凝血因子製劑直接比較之臨床試驗。

就本案藥品之臨床試驗來看，嚴重成人 A 型血友病人於接受本案藥品每週一次以上注射之預防性治療時，其歸人之年度出血頻率(ABR)顯著較需要時才接受治療之嚴重 A 血友病人之 ABR 為低。大多數的出血事件在接受本案藥品注射 1 次即可得到緩解。在兒童 A 型血友病人以本案藥品進行預防性治療時亦有一致之結果。

在安全性方面，臨床試驗中顯示即使受試者具有較易產生第八凝血因子中和抗體之基因型，在試驗中也無人因試驗藥物額外產生中和抗體(inhibitor)。受試者於試驗中發生之不良事件絕大多數為血友病人接受第八凝血因子製劑時會產生之不良事件，且無嚴重不良事件被認定為與本案藥品有關。試驗中亦無嚴重之過敏反應或血栓事件之發生。且有一定數量之成人受試者接受 2 年以上之長期治療，有一定數量之兒童受試者接受 1 年以上之長期治療，絕大多數受試者對本案藥品之耐受性良好。

(三) 醫療倫理

本報告未查獲與本案藥品相關之特殊醫療倫理議題文獻。

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 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 2015 年 11 月發布一份報告。
PBAC (澳洲)	至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	Miners AH et al. (2016)

1. CADTH/pCODR (加拿大) [6]

加拿大 CADTH 於 2015 年 11 月發表了一份科技評估報告，針對 12 歲以上罹患嚴重型 A 型血友病患者，將已收載之三種基因重組第八凝血因子 Advate、Kogenate FS 及 Xyntha 作為比較品，與本品進行需求性治療與預防性治療的成本比較，並以加拿大健康部 (Canadian health ministry) 觀點，進行收載本品後三年內之財務影響評估。

成本比較

在成本比較部分，由於廠商並未提供經濟評估，故參考廠商提出之財務影響分析，假設本品與比較品之臨床效益相當、三種比較品之使用劑量相同。由於門診與追蹤費用在不同藥物間的花費應相同，故不納入考量。此分析僅針對 12 歲

以上嚴重缺乏第八凝血因子的患者，比較每位患者使用本品或比較品進行治療的成本，並將患者依照目前是否正在使用第八凝血因子進行預防性治療以及需求性治療進行分類，包含以下兩族群：

- 目前正在使用第八凝血因子進行需求性治療（on-demand）的患者，假設將有部分患者轉換使用本品，有一部分患者將轉換使用本品進行預防性治療。
- 目前採取第八凝血因子進行預防性治療（prophylaxis）的患者，假設將有部分患者轉換使用本品進行預防性治療。

使用之參數基於廠商提出之財務影響報告基礎值（base-case），比較品之成本採用市占率加權成本。依據廠商假設之分析結果顯示：本品之價格低於比較品，與比較品相比，進行預防性治療的患者若全部改用本品，每人每年可節省 27,123 元加幣；進行需求性治療的患者若全部改用本品，每人每年可節省 4,360 元加幣。整體而言，若全部改用本品，則每位患者可節省 8,457 元加幣。

CADTH 修改廠商提供之參數，包含採用患者平均體重估算劑量、調整需求性治療患者轉換為預防性治療的比例、調整需求性治療患者每年治療次數以及本品使用劑量，重新進行成本比較分析，結果顯示：進行需求性治療的患者若全部改用本品，每人每年將增加 81,742 元加幣支出；進行預防性治療的患者若全部改用本品，每人每年將增加 78,581 元加幣支出。整體而言，若全部改用本品，每人每年將增加 79,150 元加幣支出。在不增加財務支出的情形下，本品價格需降低 26%。依據加拿大血液部（Canadian Blood Service, CBS）提供之市占率及成本資料重新進行分析，結果顯示，若全部改用本品，則每人每年將增加 125,344 元加幣支出。在不增加財務支出的情形下，本品需降價 41.2%。

敏感度分析部分，在變動患者平均體重、需求性治療患者每年治療次數、需求性治療患者轉換為預防性治療的比例及本品市占率後，在不增加財務支出的情形下，本品降價的幅度約在 23-28% 間；若依據加拿大血液部（Canadian Blood Service, CBS）提供之市占率及成本資料重新進行分析，則本品需降價的幅度約在 39-43% 間。

財務影響

在財務影響方面，廠商提出一份報告，依據疾病盛行率進行估算，參考 2014 年之數據，採取國家觀點，預估本品收載後未來三年（2015-2017 年）內對財政之影響。該報告將魁北克省排除在外，報告中假設，未來加拿大之 A 型血友病患者人數每年成長 4.1%，預防性治療患者轉換使用本品之比例分別為 6%（第一年）、10.8%（第二年）及 12.2%（第三年）。分析結果顯示，收載本品後，第一年、第二年及第三年將分別減少 385,043 元、685,908 元及 728,966 元加幣支出。在敏感度分析部分，調整需求性治療患者轉換使用本品的比率、本品的市占率，

結果顯示未來三年總計之財務影響為節省 250 萬元加幣至增加 840 萬元加幣支出。

CADTH 修改廠商提供之參數後，包含採用患者平均體重估算劑量、調整需求性治療患者轉換為預防性治療的比例、調整需求性治療患者每年治療次數以及本品使用劑量，重新分析的結果顯示，未來三年總計將增加 14,192,480 元加幣支出，在不增加財政支出的情形下，本品需降價 27%。若依據加拿大血液部（Canadian Blood Service, CBS）提供之市占率及成本資料重新進行分析，結果顯示，未來三年總計將增加 22,205,518 元加幣支出，在不增加財政支出的情形下，本品需降價 42%。

敏感度分析部分，在變動患者平均體重、需求性治療患者每年治療次數、需求性治療患者轉換為預防性治療的比例、嚴重度中等的患者使用本品治療的次數及本品之市占率後，在不增加財務支出的情形下，本品需降價的幅度約在 22-32% 間；若依據加拿大血液部（Canadian Blood Service, CBS）提供之市占率及成本資料重新進行分析，本品需降價的幅度約在 38-46% 間。

2. PBAC（澳洲）

至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。

3. NICE（英國）

至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC（蘇格蘭）

至 2016 年 12 月 29 日止查無資料。

5. 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）、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：罹患 haemophilia A 之病人
Intervention	Eloctate
Comparator	無設限
Outcome	Quality of life estimates, cost estimates, cost-effectiveness
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 1 月 12 日，以 haemophilia A 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

依前述策略於 PubMed、Cochrane 以及 Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻後，未發現與本品此次申請的建議給付條件相關之經濟評估研究，搜尋策略請見附錄三。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供一篇 2016 年刊載於 Journal of Thrombosis and Haemostasis 之文章 [7]，作者採用一假設模型，模擬 30 歲罹患嚴重型 A 型血友病男性患者，比較其使用長效性與傳統基因重組第八凝血因子藥品進行預防性治療，評估一年之出血次數、使用量與成本。此決策模型中使用已發表之藥物動力學參數、出血頻率及患者用藥配合度等參數。基礎值 (base case) 分析結果顯示，每週使用兩次長效性藥品 (每次劑量 42.7 IU/kg) 與每週使用三次傳統藥品 (每次劑量 33.75 IU/kg) 相比，前者使用量較少 (減少 17% 或 70000 IU) 但年度出血次數無顯著增加 (每年約 1.6 次)，其他敏感度分析也呈現相似的結果，唯藥品使用量對於使用頻率和劑量相當敏感。基礎值 (base case) 分析結果亦顯示，當長效性藥品每 IU 的價格是傳統藥品的 1.18 倍時，兩藥品的成本接近。作者建議，使用長效性藥品可減少藥品使用量及患者注射次數，但不增加出血的次數，在評估此類藥品價格前，尚須考慮其他因子，例如患者用藥配合度及服藥時程等。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

A 型血友病是一種隱性的 X 染色體遺傳疾病，絕大多數患者為男性，此疾病是由於基因缺陷，使得患者血液中第八凝血因子的濃度過低，凝血功能異常，血管一旦破裂則難以止血。患者依其血中第八凝血因子的濃度又可區分為嚴重型（低於 1%）、中度（1-5%）及輕度（超過 5%）。目前我國除嚴重型患者有給付預防性治療藥物外，其餘患者僅針對需求性治療進行給付。

A 型血友病的盛行率與該國經濟收入有關，在高收入的國家約為 12.8 ± 6.0 （每十萬男性），在其他國家則約為 6.6 ± 4.8 （每十萬男性），且隨著年代越晚，有增加的趨勢[8]。依據世界血友病聯合會（World Federation of Hemophilia）發布的 2014 年全球調查報告[9]指出，確診的 A 型血友病患者人數超過 14 萬人，男性約占 87%，全球第八凝血因子年度使用量則超過 52 億 IU。台灣的男性 A 型血友病盛行率於 2009 年為 7.30 人（每十萬男性），每十萬個男性新生兒中有 8.73 個是 A 型血友病患者[10]。

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 B02BD02，屬「B02BD： Blood coagulation factors」的「B02BD02： Human derived and recombinant factor VIII products」類[11]。經查詢衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統[12]與健保用藥品項查詢[13]，有 9 種藥品同屬 B02BD02 類，其中有 8 種藥品獲健保收載，包括 5 種人類血液製劑 Koate-DVI、"TBSF" High Purity Factor VIII/Von Willebrand Factor Concentrate、Haemate P、Beriate P、Alphanate 及 3 種基因重組產品 Kogenate FS、Advate、Xyntha，另查詢得於 105 年 8 月起獲健保新收載之基因重組藥品 Novoeight 亦為第八凝血因子藥品。目前健保收載之基因重組藥品中並無長效型藥品，一般基因重組藥品中，以 Kogenate FS 市占率最高，Advate 與本品有直接比較之藥物動力學文獻[3]，故這兩項藥品均適合作為核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者提供的財務影響報告，若依其建議給付條件收載 Eloctate，預估使用本品之嚴重型 A 型血友病男性患者人數將由第一年的 452 人增加至第

五年的 472 人。依建議者之建議價計算，第一年將增加健保支出 2,400 萬元，至第五年將增加至 6,500 萬元。建議者並進行兩種情境分析：情境一，在預防治療部分，將本品每週施打劑量由 77.9 IU/kg（成人）與 88.12 IU/kg（兒童）均下修至 75 IU/kg，則第一年將增加健保支出 62 萬元，至第五年將增加健保支出 170 萬元。情境二，建議者依臨床專家意見，在預防治療部分，將成人使用 Kogenate 及血漿製品之年度出血次數由 0 次增加至 2 次，則第一年將增加健保支出 1,800 萬元，至第五年將增加健保支出 5,000 萬元。

建議者之財務分析影響採用的主要假設如下：

1. 每年 A 型血友病男性患者人數：建議者依據內政部統計之人口資料，預估未來 5 年之人口數及新生兒人數及男性所占比例，據此推估未來 5 年之男性人口數與男性新生兒人數，並參考 Chang 等人（2014）[10]發表有關台灣 A 型血友病之盛行率及新生男嬰 A 型血友病發生率，推估未來 5 年 A 型血友病男性患者人數。
2. 前述男性患者中，為嚴重程度且經第八凝血因子治療不產生抗體之人數：建議者參考 2014 年健保門住診統計資料（ICD-9-CM=286.0）[14]，將未來 5 年罹患 A 型血友病之男性患者人數，依年齡區分為成人（≥12 歲）及兒童（<12 歲），並參考 Tu 等人（2013）[15]發表之台灣 A 型血友病患者疾病嚴重度分布情形，假設不論年齡，有 57.6% 的嚴重型患者，再依據美國疾病管制局（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）[16]之血友病相關報告，假設嚴重型病患不產生抗體之比例為 90%，推估得到未來 5 年罹患 A 型嚴重血友病男性患者，且經第八凝血因子治療不產生抗體之患者人數，作為未來 5 年使用本品之患者人數進行後續分析。
3. 建議者依據產品仿單、參考文獻、及台灣健保給付規範等相關資料[4,9,13,17-23]，進行參數假設，包含不同年齡患者其預防治療與需求性治療所占比例、年度出血次數、每次出血所需之注射次數、每次注射所需之單位量（IU/kg）、健保價格、進行預防治療之注射頻率及每次注射所需之單位量、目前健保給付藥品之使用病患比例進行財務影響分析。
4. 市占率：由於本品可減少預防性治療給藥注射次數，給藥品頻率從每 2-3 天施打一次延長至每 3-5 天施打一次，故建議者假設本品納入健保給付後，將逐步取代現有之健保給付藥品，市占率將由第一年的 25%，快速增加至第二年的 50%，之後每年增加 5%，至第 5 年將達 65% 的市占率。

查驗中心針對建議者所做的財務影響分析評論如下：

1. 建議者之財務影響分析之架構清楚且說明完整。
2. 在患者人數部分，僅針對男性以及嚴重型患者進行人數推估，未考慮輕型與中型嚴重程度及女性患者使用需求性治療的花費，亦未考慮盛行率可能會逐

- 年變動，具有不確定性。
3. 血友病患者中 12 歲以上所占比例部分，建議者乃使用 2014 年健保門住診統計資料[15]計算得到，經查驗中心依比例換算後應為 83.39% 而非建議者假設之 83.80%。
 4. 成人患者接受預防治療出血時平均每次注射需要之劑量部分，建議者參考 Valentino 等人(2012)發表文章[19]中，假設與依需求治療之患者相同(30.70 IU/kg)，但該文章中有報導此一數據應為 31.4 IU/kg。
 5. 部分參數之原始數據來源不符合財務分析中患者之年齡(未滿 12 歲或 12 歲以上)，或者無直接數據可引用，建議者使用相近藥品之參數值替代，具有不確定性。

查驗中心依據國家發展委員會民國 105-150 年人口預估數據[24]，取中推計數，得到未來 5 年男性及新生兒人數，並依 104 年新生兒中男性所占比例推估男性新生兒人數，再參考建議者之參數，並修正誤植之參數後，推算未來 5 年男性罹患嚴重型 A 型血友病之男性患者人數約為第一年的 857 人至第五年的 892 人，其中無產生抗體之患者人數約為第一年的 449 人至第五年的 468 人，查驗中心推估，依建議者建議價計算本品納入健保給付後，將增加健保支出，費用約為第一年的 2,800 萬元至第五年的 7,500 萬元間。同時依據建議者提供之情境分析參數，在情境一下，假設本品進行預防治療時，每週施打劑量下修至 75 IU/kg，與其他藥品相同，則本品對健保之財務影響為第一年增加 460 萬元至第五年增加 1,200 萬元支出；在情境二下，假設使用 Kogenate 進行預防治療時，成人(≥12 歲)之年出血次數由 0 次(中位數)增加為 2 次(平均次數)，則本品對健保之財務影響為第一年增加 2,200 萬元至第五年增加 6,000 萬元支出。本分析未考慮盛行率可能會逐年變動，故具有不確定性。

為估算輕度、中度以及女性 A 型血友病患者之藥品使用量，故查驗中心利用 2015 年 7 月至 2016 年 6 月間，健保門住診申報之第八凝血因子基因製劑與血漿產品之年度總使用量、內政部統計處公布之 2015 年底總人口數[25]及國家發展委員會中華民國人口推估(取中推計數)總人口數[24]，依比例換算未來五年(2018-2012 年)之第八凝血因子年度總使用量，將其與財務影響評估結果之年度使用量(若本品不納入健保)相減，假設此差值即為未來五年輕度及中度男性患者與女性患者之年度總使用量，約為第一年的 480 萬 IU 至第五年的 173 萬 IU，約占財務影響評估中年度總使用量之 6%(第一年)至 2%(第五年)，這是由於人口總數增加速度緩慢，故據此估算之年度使用總量亦呈緩步增加之趨勢，而在估算嚴重型男性患者人數時，除盛行個案外，尚考慮每年新發生個案，故嚴重型患者之年度使用總量增加幅度較整體使用總量大，使得兩者之差值(輕至中度男性及女性患者年度使用總量)呈現減少之趨勢。查驗中心並假設未來五年，本品納入健保前後，此類患者之年度總使用量相同，且各藥品市占率與嚴重型患者之使用比例一致，據此估算納入健保前後之財務影響，由於本品單價較比較品為

高，且基礎情境中假設第二年之市占率為第一年之兩倍，第三年之後市占率緩步增加，故在財務影響結果部分呈現先上升再下降的趨勢，亦即第一年至第五年將增加健保支出約 240 萬、400 萬、360 萬、300 萬及 220 萬元。此部分之估算值雖具相當之不確定性，但與嚴重型患者帶來之整體財務影響相比（2,800-7,500 萬元），影響範圍相對較小。

七、經濟評估結論

1. 建議者未提供適用我國政策情境之成本效果分析。
2. 加拿大、澳洲、英國、蘇格蘭的 HTA 組織中，僅加拿大於 2015 年 11 月發布一份報告，針對 12 歲以上罹患嚴重型 A 型血友病患者，比較 Eloctate 與比較品（Kogenate FS、Xyntha、Advate）之成本與財務影響。財務影響結果顯示，在不增加財務支出的情形下，本品需降價 22-46%。
3. 在財務影響部分，建議者估計將增加健保支出，約為第一年的 2,400 萬元至第五年的 6,500 萬元間。
4. 查驗中心認為，建議者提出之財務影響分析架構清楚且說明完整，唯在病人數推估部分乃使用目前人口進行推估，另有部分參數誤植，調整後，查驗中心重新估算結果顯示，本品納入健保後，將增加健保支出，費用為第一年的 2,800 萬元至第五年的 7,500 萬元間。
5. 在考慮輕度、中度以及女性 A 型血友病患者之使用量後，各年度對健保之財務影響範圍約在 220 萬至 400 萬元間不等，雖具不確定性，但與嚴重型患者帶來之整體財務影響相比（2,800-7,500 萬元），影響範圍相對較小。未考慮疾病盛行率可能會逐年變動，具有不確定性。

參考資料

1. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia. <https://www.wfh.org/en/resources/wfh-treatment-guidelines>. Accessed 2017/2/17.
2. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2016; 22(4): 487-498.
3. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3): 317-325.
4. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015; 13(6): 967-977.
5. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2016; 22(1): 72-80.
6. CADTH. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Eloctate>. Accessed December 29, 2016.
7. Miners AH, Krishnan S, Pasi KJ. Predicting the outcome of using longer-acting prophylactic factor VIII to treat people with severe hemophilia A: a hypothetical decision analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016; 14: 2141-2147.
8. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010; 16(1):20-32.
9. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2014. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1627.pdf>. Accessed January 11, 2017.
10. Chang CY, Yeh GC, LIN SY et al. Trends in the epidemiology, diagnosed age and mortality rate of haemophiliacs in Taiwan: a population-based study, 1997-2009. *Haemophilia* 2014; 20:535-540.
11. WHOCC. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B02BD02&showdescription=yes. Accessed January 19, 2017.
12. 衛生福利部西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢系統。 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>. Accessed January 19, 2017.

13. 健保用藥品項查詢.
http://www.nhi.gov.tw/Query/query1.aspx?menu=18&menu_id=703. Accessed January 19, 2017.
14. 103 年度健保門住診統計資料 衛生福利部統計處.
http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5997. Accessed January 11, 2017.
15. Tu TC, Liou WS, Chou TY et al. Prevalence, incidence, and factor concentrate usage trends of hemophiliacs in Taiwan. *Yonsei Med J* 2013; 54(1):71-80.
16. UDC Data report, National Treatment/Clinical characteristics (Hemophilia). Centers for Disease Control and Prevention.
https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC_Report/UDC_view1.asp?para1=NATION¶2=OUTCOMEH¶3=&ScreenWidth=1536&ScreenHeight=864. Accessed January 11, 2017.
17. Kogenate FS 仿單.
<http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=10000642>. Accessed February 18, 2017.
18. Xyntha 仿單 <http://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001D3.aspx?LicId=10000852>. Accessed February 18, 2017.
19. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 10: 359-367.
20. Recht M, Nemes L, Matysiak M et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15:869-880.
21. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6:1319-26.
22. 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.
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=21&menu_id=713&WD_ID=849&webdata_id=2919. Accessed January 24, 2017.
23. Eloctate USFDA Product information
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm399909.htm>. Accessed January 24, 2017.

24. 中華民國人口推估(105-150年) 國家發展委員會.
http://www.ndc.gov.tw/Content_List.aspx?n=84223C65B6F94D72. Accessed December 29, 2016.
25. 內政部統計處內政統計年報. <http://sowf.moi.gov.tw/stat/year/list.htm#二、戶政>. Accessed February 20, 2017.

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、第九凝血因子血液製劑(103/4/1)：用於 A 型或 B 型無抗體存在之血友病人：

1.門診之血友病人得攜回二~三劑量(至多攜回一個月)第八、第九凝血因子備用，繼續治療時，比照化療以「療程」方式處理，並查驗上次治療紀錄(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)。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)

2.需要時治療(on demand therapy)：適用一般型血友病病人，建議劑量如附表十八之三—全民健康保險一般型血友病患需要時治療之凝血因子建議劑量。

3.預防性治療(primary prophylaxis)：限嚴重型(VIII:C 小於 1%)血友病病人。

(1)嚴重 A 型血友病病人：每週注射 1-3 次，每一次劑量為 15-25 IU/kg。

(2)嚴重 B 型血友病病人：每週注射 1-2 次，每一次劑量為 30-50 IU/kg。

(3)接受預防性治療期間，其預防效果可以臨床觀察為之，如病人仍然出現突破性出血時，得檢測給藥前最低濃度(trough level)，其濃度低於 1IU/dL，得再調整劑量。

(4)如病患治療時產生凝血因子低反應性抗體，則暫時終止預防性治療，直到確定抗體消失始得重新治療；病人如產生凝血因子高反應性抗體時，則需停止預防性治療，在接受免疫耐受性療法確定成功且抗體消失後，則可重新使用「預防性」治療。

附錄二 療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2017.1.11	1	Efmoroctocog[All Fields] OR Efraloctocog[All Fields] OR ("factor VIII-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "factor VIII-Fc fusion protein"[All Fields] OR "eloctate"[All Fields]) OR Elocta[All Fields] OR rFVIIIIFc[All Fields]	42
Cochrane Library	2017.1.11	1	'Efmoroctocog、Efraloctocog、Eloctate、Elocta、rFVIIIIFc in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	0
		2	'Efmoroctocog、Efraloctocog、Eloctate、Elocta、rFVIIIIFc in Title, Abstract, Keywords in Technology Assessments'	1

附錄三 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Pubmed	2017.1.12	1	"haemophilia a"[All Fields] OR "hemophilia a"[MeSH Terms] OR "hemophilia a"[All Fields]	19,939
		2	"factor VIII-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "factor VIII-Fc fusion protein"[All Fields] OR "eloctate"[All Fields]	29
		3	"economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]	784,481
		4	#1 AND #2 AND #3	0
Embase	2017.1.12	1	'haemophilia'/exp OR haemophilia AND a	37,071
		2	eloctate	40
		3	'qulaity of life' OR 'cost estimates' OR 'cost-effectiveness'/exp OR 'cost-effectiveness'	139,881
		4	'cost-consequence analysis' OR 'cost-benefit analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'cost studies'	186,394
		5	#1 AND #2 AND #3	3
		6	#1 AND #2 AND #4	3
Cochrane Library	2017.1.12	1	Eloctate Limited to 'economic evaluation'	0